

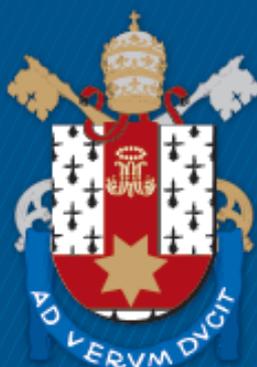
ESCOLA POLITÉCNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA
MESTRADO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

NÍCOLLAS GONÇALVES CAVEDINI

**ESTUDO EXPERIMENTAL E COMPUTACIONAL DE DOSIMETRIA UTILIZANDO O GEL
DOSIMÉTRICO MAGIC-F**

Porto Alegre
2021

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

NÍCOLLAS GONÇALVES CAVEDINI

**ESTUDO EXPERIMENTAL E COMPUTACIONAL DE DOSIMETRIA
UTILIZANDO O GEL DOSIMÉTRICO MAGIC-F**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Dra. Ana Maria Marques da Silva

Co-orientador: Dr. Ricardo Meurer Papaléo

**Porto Alegre
2021**

Ficha Catalográfica

C378e Cavedini, Nícollas Gonçalves

Estudo Experimental e Computacional de Dosimetria Utilizando o Gel Dosimétrico MAGIC-f/ Nícollas Gonçalves Cavedini. – 2021.

62.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Marques da Silva.

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Meurer Papaléo.

1. Gel dosimétrico. 2. MAGIC-f. 3. Acelerador Linear. 4. Simulação de Monte Carlo. 5. Geant4. I. Marques da Silva, Ana Maria. II. Papaléo, Ricardo Meurer. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051



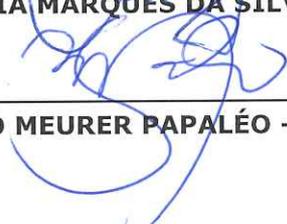
ESTUDO EXPERIMENTAL E COMPUTACIONAL DE DOSIMETRIA UTILIZANDO O GEL DOSIMÉTRICO MAGIC-F

CANDIDATO: NÍCOLLAS GONÇALVES CAVEDINI

Esta Dissertação de Mestrado foi julgada para obtenção do título de MESTRE EM ENGENHARIA ELÉTRICA e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

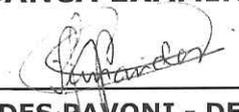


DRA. ANA MARIA MARQUES DA SILVA - ORIENTADORA

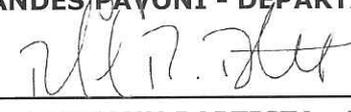


DR. RICARDO MEURER PAPALÉO - COORIENTADOR

BANCA EXAMINADORA



DRA. JULIANA FERNANDES PAVONI - DEPARTAMENTO DE FÍSICA - USP



DR. RAFAEL REIMANN BAPTISTA - PPGE - PUCRS

PUCRS

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais por me proporcionarem uma educação de qualidade para que eu pudesse chegar aonde estou. Obrigado por todo amor, apoio e compreensão que vocês me proporcionam.

A minha orientadora Dra. Ana Maria Marques da Silva, por ser uma inspiração de pesquisadora e por acreditar no meu potencial, me acompanhando como orientadora desde a época de iniciação científica, sempre me motivando e ensinando tudo para que eu pudesse me tornar o pesquisador que sou hoje.

Aos meu co-orientador Dr. Ricardo Meurer Papaléo, obrigado por sempre me ajudar em todos os obstáculos durante a graduação e no mestrado e por aceitar a participar desse projeto.

Aos físicos Dr. Paulo Rauli Rafeson Vasconcelos Caribé, Dr. Alex Cristóvão Holanda De Oliveira e Dr. Marcelo Menna Barreto Schwarcke por me ajudar em qualquer momento e participarem desse projeto.

A química Dra. Elisa Magno Nunes de Oliveira por me ensinar e auxiliar em todas as sínteses do gel MAGIC-f e participar desse projeto.

A minha querida professora e colega de laboratório M.Sc Michele Alberton por todos ensinamentos dentro e fora da sala de aula, me ajudando a crescer como profissional e pessoal.

Agradeço a todos os meus familiares por compreender as minhas ausências em eventos de família e por me darem todo o apoio durante essa jornada.

Aos meus amigos e pesquisadores do Laboratório de Computação em Imagens Médicas Adriel, Caroline, Carolina, Lucas, Luís, Dimitri, Phelipi e ao aluno de iniciação científica Nicolas Borges pela ajuda e dedicação.

Aos meus amigos de coração Matheus, Guilherme, Gabriel, Raffael, Nathália, Adrielle, Fellipe, Luan, Vitor e Phelipi por todo apoio emocional e pelo companheirismo.

Agradeço o serviço de Radioterapia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul pela disponibilização do uso dos aceleradores lineares, em especial aos físicos e físicas Daniela, Patrícia, Diego, Cintia, Giulia e Mayara.

Agradeço ao Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul pela disponibilização do uso do equipamento de ressonância magnética, em especial ao físico Fabrício Nery Garrafiel pela ajuda e por participar desse projeto.

Ao laboratório NanoPUCRS por fornecer recursos e suporte técnico para a realização desse projeto.

Agradeço ao Laboratório de Alto Desempenho da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (LAD-IDEIA/PUCRS, Brasil) por fornecer suporte e recursos tecnológicos, que contribuíram para o desenvolvimento do presente projeto e para os resultados reportados nesta pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (Capes) – Código de Financiamento 001.

“Nada na vida deve ser temido, apenas compreendido.
Agora é a minha hora de entender mais, para que
possamos temer menos” Marie Curie

RESUMO

A dosimetria com géis poliméricos combinada com simulações de Monte Carlo, resulta em uma análise mais realística para controle de qualidade em radioterapia. O objetivo deste estudo é investigar o uso do gel dosimétrico MAGIC-f para medidas de dose devido à irradiação de fótons de alta energia de um acelerador linear de radioterapia através de estudos experimentais e de simulações de Monte Carlo. Dois lotes de gel MAGIC-f foram produzidos e colocados em tubos de ensaios. As irradiações foram realizadas no acelerador linear Varian IX, utilizando fótons com energia de 6 MV, tamanho de campo 20x20 cm² e distância fonte-objeto de 94 cm. Foram avaliados dois lotes do gel dosimétrico MAGIC-f, com doses planejadas de 0, 2, 4, 6, 8, 10, 20 e 40 Gy para o primeiro lote e 0, 2, 4, 6, 10, 12, 14 e 16 Gy para o segundo lote. O sistema Quimera, do Geant4, foi utilizado para as simulações de Monte Carlo, modelando o acelerador linear Varian IX com a abertura dos colimadores para diferentes tamanhos de campo. Todas as simulações foram realizadas em *clusters* do Laboratório de Alto Desempenho da PUCRS. Para a validação da simulação do acelerador linear, foram modeladas aquisições de porcentagem de dose profunda (PDP), utilizando um *phantom* cúbico de 48 x 48 x 40 cm³ preenchido com água. As imagens por ressonância magnética foram adquiridas com as sequências Multi Spin Eco (MSE) e Spin Eco (SE), utilizando 11 ecos. Para a sequência MSE, os valores de sensibilidade de dose obtidos foram de 0,27225 e 0,22717 Gy⁻¹s⁻¹ com TR = 3 s para o primeiro e segundo lote. Utilizando TR = 10 s, os valores de sensibilidade de dose foram de 0,28127 e 0,22978 Gy⁻¹s⁻¹ para o primeiro e segundo lote. Para a sequência SE, os valores de sensibilidade de dose foram de 0,41967 e 0,41158 Gy⁻¹s⁻¹, com TR = 3 s para o primeiro e segundo lote. Os valores experimentais de PDP foram utilizados para a validação da simulação, apresentando diferenças máximas de 2,9% (10 x 10 cm²), 2,3% (20 x 20 cm²), 1,9% (30 x 30 cm²) e 1,5% (40 x 40 cm²), em relação aos valores experimentais. Conclui-se que a sequência SE de MRI apresentam uma maior sensibilidade de dose em relação à MSE. A sensibilidade e a linearidade do gel MAGIC-f estão em acordo com estudos previamente publicados. Observa-se uma tendência linear da dose depositada nos tubos com o aumento do número de partículas simulado, sendo necessário o uso da técnica de *splitter* para a obtenção de maiores doses nos tubos.

Palavras-chave: Gel dosimétrico, MAGIC-f, Acelerador Linear, Simulação de Monte Carlo, Geant4.

ABSTRACT

Dosimetry with polymeric gels combined with Monte Carlo simulations results in an extremely reliable analysis for quality control in radiotherapy. This study aims to investigate the MAGIC - f dosimetric gel use for dose measurements due to high energy photon irradiation from a linear radiotherapy accelerator through experimental studies and Monte Carlo simulations. We produced two batches of MAGIC-f gel and placed into test tubes. The irradiations were carried out in a Varian IX linear accelerator, using photons with energy of 6 MeV, field size 20x20 cm², and source-object distance of 94 cm. Two batches of MAGIC - f dosimetric gel were evaluated, with planned doses of 0, 2, 4, 6, 8, 10, 20, and 40 Gy for the first batch and 0, 2, 4, 6, 10, 12, 14, and 16 Gy for the second batch. The Chimera system, from Geant4, was used for the Monte Carlo simulations, modeling the Varian IX linear accelerator with the opening of collimators for different field sizes. We performed all simulations in clusters at the PUCRS High-Performance Laboratory. To validate the linear accelerator simulation, we modeled deep dose percentage (PDP) acquisitions using a cubic phantom of 48 x 48 x 40 cm³ filled with water. Magnetic resonance images (MRI) were acquired with the Fast Spin Echo (MSE) and Spin Echo (SE) sequences, using 11 echoes. For the MSE sequence, the dose sensitivity values obtained were 0.27225 and 0.22717 Gy-1s-1 with TR = 3 s for the first and second batch. Using TR = 10 s, dose sensitivity values were 0.28127 and 0.22978 Gy-1s-1 for the first and second batch. For the SE sequence, dose sensitivity values were 0.41967 and 0.41158 Gy-1s-1, with TR = 3 s for the first and second batch. The experimental PDP values were used to validate the simulation, showing maximum differences of 2.9% (10 x 10 cm²), 2.3% (20 x 20 cm²), 1.9% (30 x 30 cm²) and 1.5% (40 x 40 cm²), in relation to the experimental values. Concluding, the MRI SE sequence has a greater dose sensitivity compared to MSE. The sensitivity and linearity of the MAGIC - f gel agree with previously published studies. There is a linear trend of the dose deposited in the tubes with the increase in the number of simulated particles, requiring the splitter technique to obtain higher doses.

Keywords: *Dosimetric Gel, MAGIC - f, Linear Accelerator, Monte Carlo Simulation, Geant4.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Partes do cabeçote de um acelerador linear. Adaptado: KARZMARK et al., 1993.	19
Figura 2. Diagrama das sequências de MRI: A) Spin Eco; B) Multi Spin Eco.....	23
Figura 3. Água Milli-Q no béquer, sendo aquecida até a temperatura de 50°C. Fonte: o autor (2021).....	31
Figura 4. Coloração amarelo translúcido do gel MAGIC-f finalizado. Fonte: o autor (2021).	32
Figura 5. Planejamento de irradiação dos tubos de ensaio no <i>software</i> Eclipse®. Fonte: o autor (2021).....	33
Figura 6. Vista lateral da configuração de irradiação com o <i>phantom</i> para imobilização dos tubos de ensaios. Fonte: o autor (2021).....	34
Figura 7. A) posicionamento do phantom num campo 20x20cm ² ; B) verificação do posicionamento correto. Fonte: o autor (2021).	34
Figura 8. Arranjo experimental posicionado no equipamento (esquerda). Arranjo experimental posicionado na bobina de cabeça 1.5T (direita). Fonte: o autor (2021).....	35
Figura 9. Extração dos valores de intensidade na ferramenta “ROI Manager” do ImageJ. A) ROI circular; B) ROI 4x4 <i>pixels</i> . Fonte: o autor (2021).....	37
Figura 10. A) Espaço de fase (laranja) posterior ao espelho. B) Espaço de fase (laranja) posterior ao MLC. Fonte: o autor (2021).....	39
Figura 11. <i>Phantom</i> de controle de qualidade simulado no sistema Quimera. Fonte: o autor (2021).....	40
Figura 12. Abertura de campo do MLC do acelerador simulado para tamanhos de campo: A) 10x10 cm ² ; B) 20x20 cm ² ; C) 30x30 cm ² ; D) 40x40 cm ² . Fonte: o autor (2021).....	41
Figura 13. A) Visão geral do arranjo experimental simulado com o <i>phantom</i> de suporte e as placas de água sólida; B) Tubos preenchidos com gel MAGIC-f. Fonte: o autor (2021).	42
Figura 14. Exemplo de irradiação do acelerador linear. A) primeiro espaço de fase; B) segundo espaço de fase. Fonte: o autor (2021).	51
Figura 15. Corte central do tubo de ensaio. A) 1x10 ⁷ partículas; B) 5x10 ⁷ partículas; C) 1x10 ⁸ partículas.....	54

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Curva dose-resposta total para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE com TR=3s. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).	43
Gráfico 2. Curva dose-resposta com ajuste linear para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE com TR=3s. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021)..	44
Gráfico 3. Curva dose-resposta total para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE com TR = 10 s. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).	46
Gráfico 4. Curva dose-resposta com ajuste linear para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE com TR = 10 s. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).	47
Gráfico 5. Curva dose-resposta total para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência SE. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).	48
Gráfico 6. Curva dose-resposta com ajuste linear para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência SE. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).	49
Gráfico 7. Comparativo das curvas dose-resposta com ajuste linear para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE e SE. Análise realizada com ROI. Fonte: o autor (2021).	50
Gráfico 8. Comparativo de curvas de PDP simuladas no Geant4 e experimentais. Fonte: o autor (2021).....	52
Gráfico 9. Dose depositada em função do número de partículas simuladas.	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo dos artigos analisados no estado da arte.	26
Tabela 2. Parâmetros utilizados nas sequências MSE e SE.	36
Tabela 3. Composição química do gel MAGIC-f introduzida no Geant4.....	42
Tabela 4. Relação do número de partículas simuladas com a dose depositada e o tempo total de simulação.	53
Tabela 5. Comparativo dos valores de sensibilidade de dose encontrados na literatura.	57

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

FOV	Campo de visão (do inglês <i>Field Of View</i>)
FRICKE	<i>Fricke-Xylenol-Orangeinfused gel</i>
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada (do inglês <i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>)
MAGIC	<i>Methacrylic Ascorbic Acid and Gelatine Initiated by Cooper</i>
MAGIC-f	<i>Methacrylic Ascorbic Acid and Gelatine Initiated by Cooper with Formaldehyde</i>
MLC	Colimadores Multifolhas (do inglês <i>Multileaf Collimator</i>)
M_{xy}	Magnetização transversal
M_z	Magnetização longitudinal
PMMA	poli(metacrilato de metila)
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
SSD	Distância fonte-pele (do inglês <i>Source-Skin Distance</i>)
TE	Tempo de Eco
TR	Tempo de Repetição

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
3.1	RADIOTERAPIA	18
3.2	DOSIMETRIA COM GEL POLIMÉRICO	20
3.3	IMAGEM POR RESSONANCIA MAGNÉTICA	21
3.4	SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO	23
3.5	CÓDIGO GEANT4.....	24
3.6	ESTADO DA ARTE	25
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1	SÍNTESE DO GEL MAGIC-F	31
4.2	PLANEJAMENTO DA IRRADIAÇÃO NO VARIAN IX	32
4.3	IRRADIAÇÃO DO GEL MAGIC-F	34
4.4	AQUISIÇÃO DAS IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	35
4.5	ANÁLISE DAS IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	36
4.6	ACELERADOR LINEAR VARIAN IX NO GEANT4	38
4.6.1	VALIDAÇÃO DA SIMULAÇÃO.....	39
4.6.2	DOSIMETRIA COM GEL MAGIC-F NO GEANT4.....	41
5	RESULTADOS	43
5.1	GEL MAGIC-F	43

5.2	VALIDAÇÃO DA SIMULAÇÃO.....	51
5.2.1	DOSIMETRIA COM GEL MAGIC-F NO GEANT4.....	53
6	DISCUSSÃO	55
6.1	GEL MAGIC-F	55
6.2	VALIDAÇÃO DA SIMULAÇÃO.....	58
6.2.1	DOSIMETRIA COM GEL MAGIC-F NO GEANT4.....	58
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
8	REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

A radioterapia é uma área médica na qual utiliza radiação ionizante para o tratamento de câncer. A radiação ionizante é aquela considerada capaz de arrancar elétrons de um átomo ou molécula, criando íons no meio de interação. Justamente por modificar as estruturas moleculares, a radiação ionizante é utilizada nos tratamentos radioterápicos, com o objetivo de matar células tumorais. Para garantir a qualidade do tratamento, é necessário realizar controles de qualidade dos equipamentos e garantir que a dose entregue seja a planejada. Atualmente, para a quantificação de dose, uma medida da quantidade de energia absorvida por uma determinada massa, é utilizado dosímetros termoluminescentes ou TLDs (do inglês *Thermoluminescence Dosimeter*), câmaras de ionização, diodos, entre outros. Porém, essas técnicas de medição só fornecem informações pontuais ou em um plano, sendo uma grande limitação para dosimetria, visto que o planejamento radioterápico é tridimensional. Para que seja obtida a dose em um determinado volume estudado, no caso tridimensionalmente, é necessário realizar uma estimativa de dose para aquele volume de interesse, tornando a medição suscetível a erros de aproximação. Com essa limitação de quantificação, o uso de géis poliméricos tornou-se uma forma viável de determinar a dose tridimensional (3D) usando imagens médicas. Dentre esses géis poliméricos, o gel MAGIC-f (*Methacrylic and Ascorbic acid in Gelatin Initiated by Copper with formaldehyde*) é mais estável a temperaturas próximas de 40°C por causa da adição de formaldeído e possibilitando uma síntese mais simplificada, podendo ser realizada em atmosfera aberta, sem limitação da contaminação por oxigênio (PAVONI et al., 2010).

No momento em que a radiação ionizante interage com o gel, ocorre o efeito da radiólise da água, produzindo radicais livres no gel. Esses radicais livres interagem com os monômeros do gel e ocorre a formação de cadeias poliméricas com tamanhos proporcionais à dose depositada na região. As quantificações dessas cadeias poliméricas podem ser realizadas através de modalidades de imageamento, tais como tomografia computadorizada por raios X (JIRASEK, 2009), ultrassonografia (MATHER et al., 2002) ou imagens por ressonância magnética (MARYANSKI et al., 1994). As imagens por ressonância magnética são ideais, pois além de não emitirem radiação ionizante, não alterando o tamanho das cadeias poliméricas do gel devido à exposição, permitem uma avaliação tridimensional de alta resolução.

As simulações computacionais com o uso do método estatístico de Monte Carlo são utilizadas na física médica com o objetivo de trazer uma grande precisão em aplicações de diagnóstico por imagem e tratamentos envolvendo a interação de fontes de radiação externas e internas com os tecidos. As simulações permitem ao usuário realizar modelagens do mundo real, podendo ser simuladas configurações de experimentos de irradiações utilizando diversos tipos de fontes radiativas, incluindo equipamentos tais como aceleradores lineares de radioterapia, PET/CT (*Positron Emission Tomography/Computed Tomography*) e outros (LOUDOS, 2007). Diversos aplicativos implementam o método estatístico de Monte Carlo, como por exemplo, MCNP (*Monte Carlo N-Particle Transport Code*) (BRIESMEISTER, 2000), EGS4 (*Electron Gamma Shower4*), PENELOPE (*PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons*) (SALVAT et al., 2009), GATE (*Geant4 Application for Tomographic Emission*) (JAN et al., 2004) e GEANT4 (AGOSTINELLI et al., 2003). O Geant4 é um dos aplicativos mais utilizados, pois é um *software* disponível gratuitamente, que simula uma ampla faixa de energia no estudo da interação da radiação com a matéria. O *software* é baseado na linguagem C++. No Geant4 é possível introduzir materiais que não estão presentes nas bibliotecas do *software*, como o gel dosimétrico MAGIC-f, permitindo uma simulação muito mais realística.

Estudos encontrados na literatura realizam análises da dose 3D usando géis poliméricos, câmara de ionização e TLD, juntamente com o cálculo do sistema de planejamento de tratamento (SILVEIRA et al., 2017). Entretanto, nenhum estudo traz uma modelagem de um acelerador linear em simulação de Monte Carlo juntamente com análise de dose obtidos com o gel MAGIC-f. Neste estudo, o objetivo é investigar o uso do gel dosimétrico MAGIC-f para medidas de dose devido à irradiação de fótons de alta energia de um acelerador linear de radioterapia através de estudos experimentais e de simulações de Monte Carlo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o uso do gel dosimétrico MAGIC-f para medidas de dose devido à irradiação de fótons de alta energia de um acelerador linear de radioterapia através de estudos experimentais e de simulações de Monte Carlo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Sintetizar o gel dosimétrico MAGIC-f e avaliar a sensibilidade de dose para diferentes sequências de imagens por ressonância magnética.

Identificar a melhor sequência para a aquisição das imagens por ressonância magnética do gel dosimétrico MAGIC-f após a irradiação.

Modelar, simular e validar a irradiação de um acelerador linear Varian IX utilizando técnicas de Monte Carlo.

Modelar e simular experimentos de irradiação do gel dosimétrico MAGIC-f utilizando técnicas de Monte Carlo.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Nesta seção serão apresentados conceitos básicos e as principais teorias para o entendimento deste estudo.

3.1 RADIOTERAPIA

O uso de radiação ionizante para fins de tratamento oncológico foi um grande avanço científico no final do século XIX e início do século XX, através da descoberta dos raios X por Wilhelm Röntgen em 1895. Posteriormente, em 1896, a descoberta de emissão espontânea de radiação em sais de urânio pelo físico Henri Becquerel e a descoberta do elemento rádio por Pierre e Marie Curie, possibilitando diversos estudos relatando os efeitos da radiação ionizante em tecidos do corpo humano e aplicações com fins de diagnóstico e tratamento oncológico.

De acordo com o INCA (Instituto Nacional de Câncer), a estimativa de casos de neoplasias incidentes no ano de 2020 foi de 626.030 em todo o território nacional, sendo o câncer de próstata (65.840) e câncer de mama (66.280) os mais predominantes (INCA, 2021). As modalidades de tratamento de neoplasia, mais comuns, são cirurgia, quimioterapia e a radioterapia, podendo ser combinadas de acordo com a prescrição médica. Na área da radioterapia, o objetivo é entregar uma quantidade de dose de radiação ionizante, suficientemente para matar células cancerígenas, numa determinada região, reduzindo ao máximo a dose entregue em regiões adjacentes do volume cancerígeno.

O tratamento na radioterapia é dividido em dois tipos de tratamento: braquiterapia e teleterapia. A braquiterapia é um tipo de tratamento de câncer no qual é administrado uma fonte radioativa selada diretamente ou próxima a região de interesse (FURNARI, 2009; YORIYAZ; *et al.*, 2019). A teleterapia, também conhecida como radioterapia de feixe externo, é o tipo de tratamento no qual utiliza fontes de radiação externas ao paciente, inicialmente utilizando fontes de césio-137 e cobalto-60, atualmente com aceleradores lineares capazes de produzir feixes de elétrons ou raios X com energias na ordem de MeV (OLIVEIRA, 2016).

Ondas de radiofrequência são geradas dentro do guia de onda pelo magnetron, um oscilador de alta potência capaz de gerar pulsos com duração de vários microssegundos, enquanto os elétrons são gerados por emissão termiônica em um filamento interno de tungstênio. A entrada do feixe de elétrons e as ondas de radiofrequência no guia de onda, evacuado, são sincronizados. A onda de radiofrequência tem a finalidade de acelerar o feixe de elétrons no guia de onda, numa velocidade próxima da velocidade da luz. Na Figura 1 (adaptada

de KARZMARK *et al.*, 1993) é mostrado o cabeçote de um acelerador linear e seus componentes.

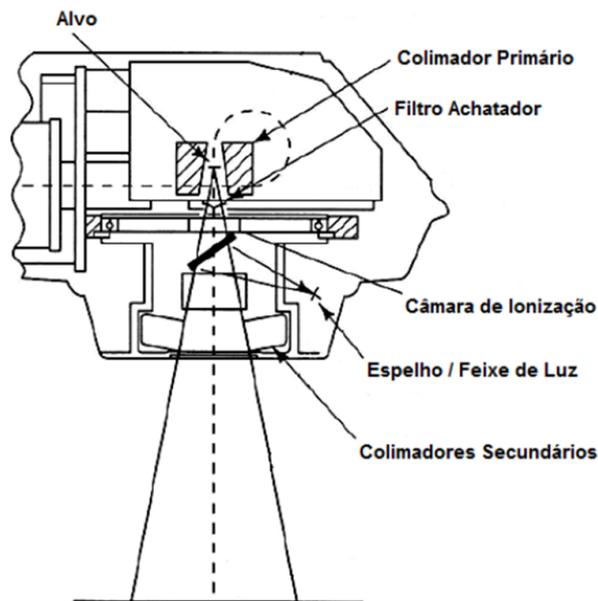


Figura 1. Partes do cabeçote de um acelerador linear. Adaptado: KARZMARK *et al.*, 1993.

O feixe de elétrons, incidirá no alvo de tungstênio para a geração de fótons de alta energia por efeito de freamento (*bremstrahlung*). O colimador primário permite somente a passagem dos fótons que estão viajando naquela direção, formando um feixe no formato de cone, limitando a passagem dos fótons em direções laterais, reduzindo a dose no paciente e definindo o tamanho lateral do feixe resultante. Para tornar a intensidade do feixe de fótons mais uniforme em todo o campo, o filtro achatador, geralmente sendo constituído de tungstênio para absorção dos fótons, realiza o achatamento do feixe, uma vez que a distribuição dos fótons é desproporcional nas laterais comparado ao centro. Posterior ao filtro, é localizado um conjunto de câmaras de ionização para medir a radiação, monitorando a taxa de dose utilizada durante o tratamento. O espelho tem o objetivo de focalizar a luz. Assim como o primeiro colimador, o colimador secundário, que consiste de dois blocos de chumbo ou tungstênio, tem como objetivo de colimar o feixe e ajustar o tamanho de campo nas coordenadas X e Y, conforme o planejamento do tratamento, fornecendo uma abertura retangular até o tamanho de campo máximo 40 x40 cm² a 100 cm da fonte (KHAN; GIBBONS, 2014). Além do colimador secundário, os aceleradores lineares também dispõem de colimadores multifolhas ou MLCs (do inglês, *Multileaf Collimators*), capazes de formar campos com geometrias mais realísticas do que utilizando somente o colimador primário e secundário. Eles são compostos por várias lâminas finas, sempre em pares opostos e adjacentes, com espessuras na ordem de centímetros

ou milímetros, sendo utilizados na técnica de Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT – do inglês, *Intensity Modulated Radiation Therapy*), na qual varia a intensidade do feixe do acelerador linear, permitindo melhor irradiação de tumores irregulares (OLIVEIRA, 2016).

3.2 DOSIMETRIA COM GEL POLIMÉRICO

Os estudos que utilizam géis poliméricos vem sendo uma ótima escolha para aquisição de dados dosimétricos 3D, existindo diversos polímeros capazes de realizar essa medida (BALDOCK et al., 2010). O uso de gel dosimétrico possibilita a obtenção de valores que podem ser convertidos para dose, auxiliando o controle de qualidade em técnicas que tem como o objetivo fornecer uma alta dose em tumores, como, por exemplo, na técnica de IMRT, braquiterapia, podendo ser aplicado na dosimetria de terapia de radionuclídeos direcionada à medicina nuclear. A dosimetria com géis que possuem em sua base monômeros acrilatos, só é possível pois quando a radiação ionizante interage com o gel ocorre o processo químico da radiólise da água, na qual a molécula de água é quebrada pela alta energia da radiação ionizante, liberando como produto radicais livres e moléculas de peróxido de hidrogênio.

Segundo Baldock et al., (2010), os primeiros estudos envolvendo o uso de radiação ionizante em géis dosimétricos começaram na década de 1950, com Day e Stein, analisando a mudança de cores quando eles eram expostos à radiação ionizante. O estudo de Gore (1984) mostrou que poderia ser feito uma análise de dose no gel FRICKE (*Fricke-Xylenol-Orangeinfused gel*), um dos primeiros dosímetros 3D desenvolvido por Fricke e Morse (1927), através da relaxometria em imagens de ressonância magnética (RM), porém, mostrou que o ferro presente na formulação do gel era muito propenso ao efeito de oxidação devido à interação do oxigênio com o gel. Outro problema encontrado com o gel FRICKE foi que ele não mantinha uma distribuição espacialmente estável da dose, causando erros na quantificação. Ao longo dos anos 2000 foram realizados diversos estudos procurando melhorar a formulação do gel.

O grande diferencial que o gel MAGIC (*Methacrylic and Ascorbic acid in Gelatin Initiated by Copper*) trouxe para a área de dosimetria 3D, em comparação com os outros géis, é que na manufatura não é preciso uma atmosfera de nitrogênio. A síntese pode ser realizada em atmosfera normal, tornando a produção mais viável e menos complexa, trazendo um avanço significativo na área. Assim, estudos foram realizados para a quantificação dos valores de dose depositada tridimensionalmente, principalmente na área de radioterapia (BALDOCK et al., 2010). Uma dificuldade para implementar o gel MAGIC no Brasil surgiu das temperaturas mais

elevadas, gerando um problema na síntese do gel. Uma formulação diferente do gel foi proposta por Fernandes et al. (2008), com a adição do composto formaldeído na síntese do gel MAGIC. Essa adição produziu um aumento na sensibilidade e na temperatura de fusão do gel, denominado MAGIC-f. O composto não intervém nas reações químicas que a radiação ionizante acarreta ao interagir com o gel. Além disso, o aumento da temperatura de fusão permite que o gel se torne estável em temperaturas maiores, impedindo que ele derreta e ocorra perda de informações após irradiado.

Durante a irradiação, as moléculas de água presentes no gel MAGIC-f sofrem o processo de radiólise, devido à interação da radiação ionizante de alta energia, promovendo a reação polimérica no gel. As imagens por RM possibilitam avaliar o grau de mobilidade da água livre no gel MAGIC-f. Como após a irradiação esse grau de mobilidade é alterado, ocorre uma modificação do sinal da aquisição no tempo de relaxação T2 (FERNANDES et al., 2008). O valor da taxa de relaxação R2, que é o inverso do T2, é amplamente utilizado em trabalhos da literatura (BALDOCK et al., 2011; FERNANDES et al., 2008; SCHWARCKE, 2013a) no qual utilizam-se dosímetros poliméricos, com o objetivo de extrair valores de dose.

3.3 IMAGEM POR RESSONANCIA MAGNÉTICA

As imagens por ressonância magnética (RM) são baseadas na interação de um campo magnético produzido pelo equipamento com os campos magnéticos intrínsecos dos prótons e nêutrons que compõe um átomo, sendo associado com seus spins nucleares e com a distribuição de cargas no núcleo (BUSHBERG, 2011). O próton, além de sua carga elétrica positiva, possui um spin, que pode ser associado a um dipolo magnético. Imerso no campo magnético terrestre, os prótons estão orientados aleatoriamente, cancelando-se, com um momento magnético líquido nulo. Durante as aquisições de imagens por RM, o paciente é submetido a um intenso campo magnético longitudinal ao seu corpo, fazendo com que os spins sejam alinhados a esse campo de forma paralela ou antiparalela. Os spins alinhados paralelamente ao campo magnético possuem um estado de menor energia, sendo este o estado mais provável. Já os spins antiparalelos ao campo, possuem um estado de maior energia, com uma menor probabilidade. Assim, estatisticamente há mais spins alinhados paralelamente ao campo magnético do que antiparalelos, gerando uma magnetização residual ao longo da direção do campo magnético.

Em um campo magnético constante, os spins realizam um movimento de precessão em torno no próprio eixo com uma frequência que pode ser determinada através da Equação 1, conhecida como frequência de Larmor (BUSHBERG, 2011).

$$\omega = \gamma \cdot B_0 \quad (1),$$

onde ω é a frequência de precessão de Larmor, γ é a razão giromagnética e B_0 é o campo magnético, sendo para o campo magnético de 1 T, a frequência de Larmor é de 42,58 MHz.

Somente aplicando um campo magnético constante, a magnetização longitudinal dos spins paralelos e antiparalelos é na mesma direção do campo aplicado, não podendo ser detectada diretamente. Durante o processo de aquisição das imagens por RM, um pulso de radiofrequência de 90° em relação à direção do campo magnético principal, com uma frequência múltipla da frequência de Larmor, é enviado, sincronizando os spins, de forma obter uma magnetização líquida transversal M_{xy} . Imediatamente após o pulso de 90° , os spins ainda estão todos precessionando em fase, e os vetores de M_{xy} individuais, simplesmente se somam. O vetor resultante M_{xy} é grande e induz um sinal de ressonância também elevado. Os spins, contudo, progressivamente se defasam, pois alguns começam a girar mais rapidamente ou mais lentamente que outros. Como resultado, a intensidade de M_{xy} diminui enquanto a magnetização longitudinal M_z cresce paralelo ao campo magnético principal. Durante esse processo de defasagem, conhecido como sinal de indução livre, dois processos ocorrem, a relaxação T1 (spin-rede) e a relaxação T2 (spin-spin) (BUSHBERG, 2011).

A relaxação T1 é relacionada ao tempo de retorno da magnetização M_z , longitudinal, quando os prótons cedem energia para a rede molecular, voltando para o estado fundamental. A Equação 2 descreve o processo de retorno da magnetização longitudinal:

$$M_z = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad (2),$$

onde M_z é a magnetização longitudinal no eixo Z, M_0 é a magnetização inicial, t é o tempo e T1 é a constante de relaxação longitudinal. Sendo assim, T1 é o tempo para que a magnetização M_z recupere 63% de seu valor máximo M_0 após o pulso de 90° .

A relaxação T2 está relacionada a defasagem da magnetização em M_{xy} , sendo representada pela Equação 3:

$$M_{xy} = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (3),$$

onde M_{xy} é a magnetização transversal no eixo XY, M_0 é a magnetização inicial, t é o tempo e T2 a constante de relaxação transversal. Sendo assim, T2 é o tempo para que a magnetização M_{xy} caia 37% de seu valor máximo.

Segundo Bushberg (2011) a sequência Spin Eco (SE) é caracterizada pela aplicação de um pulso inicial de radiofrequência de 90° , seguido de um pulso de radiofrequência de 180° , posteriormente sendo coletado um eco. Na imagem adquirida utilizando SE, a ponderação na imagem é controlada pelos valores de TR e TE. Já na sequência MSE, é utilizado múltiplos pulsos de radiofrequência de 180° dentro de um mesmo valor de TR. Os diagramas são apresentados na Figura 2.

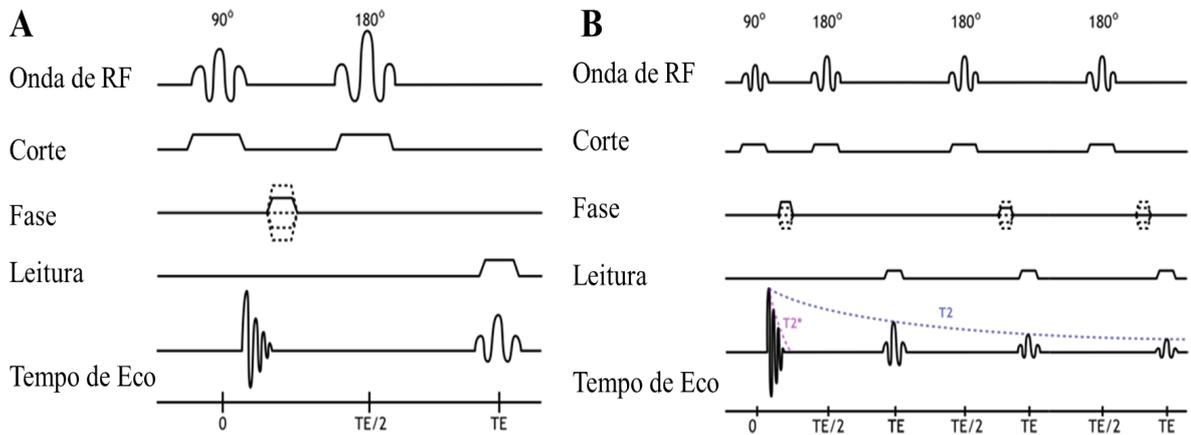


Figura 2. Diagrama das sequências de MRI: A) Spin Eco; B) Multi Spin Eco.

3.4 SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO

Segundo Yoriyaz (2009), o método de Monte Carlo é uma ferramenta matemática com o objetivo de simular problemas envolvendo processos estocásticos, tal como a interação da radiação com a matéria, utilizando números aleatórios. A finalidade do método de Monte Carlo é criar um modelo que seja tão semelhante quanto possível ao sistema real de interesse, para criar interações dentro desse sistema com base em probabilidades conhecidas de ocorrência, com amostragem aleatória das funções de densidade de probabilidade (ZAIDI; SGOUROS, 2003). De acordo com Kroese et al (2014), o motivo do método de Monte Carlo ser tão popular e utilizado atualmente em pesquisas é por ser muito eficiente e por ter uma implementação simples. Quando aplicado a sistemas físicos complexos, o método de Monte Carlo pode reduzir

a complexidade a um conjunto de eventos básicos de interações, tornando a implementação da simulação mais eficiente em um computador.

Através das funções de densidade de probabilidade, são gerados os eventos de emissão das partículas pela fonte e a interação com um determinado material. Quanto maior for o número de eventos que ocorrem, menor será a incerteza estatística do sistema e melhor será a qualidade do comportamento médio do sistema (YORIYAZ, 2009). Através de simulações de Monte Carlo, é possível realizar cálculos de energia depositada para quaisquer geometrias, sendo de extrema importância para as áreas de medicina nuclear e radioterapia. As simulações de Monte Carlo também fornecem uma ferramenta para a otimização de novos detectores de radiação, configurações de equipamentos usuais de diagnóstico por imagem, reconstrução tomográfica e correção de imagens (LOUDOS, 2007). Diversos *softwares* implementam o método estatístico de Monte Carlo, como por exemplo, MCNP (*Monte Carlo N-Particle Transport Code*) (BRIESMEISTER, 2000), EGS4 (*Electron Gamma Shower4*), PENELOPE (*PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons*) (SALVAT, 2009), GATE (*Geant4 Application for Tomographic Emission*) e GEANT4 (*GEometry and Tracking*) (AGOSTINELLI et al., 2003).

3.5 CÓDIGO GEANT4

O GEANT4 é um *software* gratuito que simula o transporte e a interação da radiação com a matéria, produzido pelo CERN (*Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire*). Sua linguagem computacional é baseada em C++, podendo ser utilizado em sistemas operacionais como Linux e Windows. O *software* permite ao usuário, a simulação do transporte de elétrons, pósitrons, hádrons (nêutrons, prótons,...) fótons e fótons ópticos, íons pesado, entre outros, numa faixa de energia de 250 eV até 100 TeV (AGOSTINELLI et al., 2003). Sua aplicabilidade abrange diversas áreas, dentre elas a astrofísica, física nuclear, física de partículas, radiobiologia e física médica, sendo muito utilizado para simulações de radioterapia (IMRT, braquiterapia).

O Geant4, como qualquer outro código baseado em Monte Carlo, segue uma estrutura de definições na qual o usuário necessita definir para a arquitetura de sua simulação. Devem ser definidas as dimensões e o tipo de geometria, escolher as bibliotecas de processos que regem os processos de interação da radiação com a matéria, a função de densidade de probabilidade que gera os eventos aleatórios, o elemento sensível que grava todas as informações das partículas que passam através dele, armazenamento dos eventos e trajetórias das partículas

simuladas, a visualização e a saída de dados para a análise, entre outros. No *website* do Geant4 Collaboration (<https://geant4.web.cern.ch/>) pode-se encontrar, além de uma enorme comunidade para a ajudar na resolução de problemas, um passo a passo da instalação e os pré-requisitos do *software*, bem como os seus manuais.

3.6 ESTADO DA ARTE

Para traçar um estado da arte sobre o tema desta dissertação foi realizada uma busca de artigos completos publicados no banco de dados Web of Science e PubMed utilizando a busca no nome do título do artigo e resumo. Foram pesquisadas as palavras-chaves e os operadores lógicos: (“*polymer gel*” OR “*polymeric gel*” OR “*dosimetric gel*”) AND (“*3D dosimetry*” OR “*tridimensional dosimetry*”). A partir da combinação das palavras-chaves, juntamente com a restrição de artigos completos publicados em inglês nos últimos 20 anos, foram encontrados 54 artigos no banco de dados *Web of Science* e 28 artigos no PubMed. Alguns artigos encontravam-se em ambos os bancos de dados. Realizou-se a leitura do título e resumo de cada artigo, a fim de selecionar artigos de interesse para este projeto, restando 20 artigos.

A Tabela 1 mostra um resumo dos 20 artigos incluídos no estado da arte, nos quais são apresentadas informações sobre o nome do gel dosimétrico utilizado, parâmetros de irradiação, como energia do feixe, taxa de dose, tamanho de campo e distância fonte-pele ou SSD (do inglês, *source-skin distance*), doses planejadas e parâmetros das imagens por RM, como sequência utilizada e parâmetros da sequência.

Tabela 1. Resumo dos artigos analisados no estado da arte.

(Autores, ano)	Gel	Parâmetros Irradiação (Tipo de feixe e energia, taxa de dose, faixa de dose)				Ressonância Magnética		Sensibilidade de Dose
		Energia do feixe	Taxa de dose	Tamanho de campo e SSD	Doses	Sequência	Parâmetros	($Gy^{-1}s^{-1}$)
(Maraghechi et al., 2020)	BANG	6 MV	X	3 x 3 cm ² ; 100 cm	7,2 Gy no centro do campo e 4,32 Gy nos lados esquerdo e direito do centro do campo com espaçamento de 4 cm.	SE e MSE CPMG	Spin Eco: TE=20 e 100ms, TR=8000ms, FOV=180, matriz=120x120. CPMG: TE= múltiplos de 20ms, TR=8000 ms, FOV=180, matriz=120x120, res=1,5x1,5x1,5mm.	X
(Kozicki et al., 2020)	VIC e VIC-T	6 MV	600 UM/min	3 x 3 cm ² ; X	1, 2, 5, 10, 20, 30 Gy.	MSE CPMG	TE = 40, 80, ..., 400 ms; TR = 10 s; N° de ecos= 10; corte= 3 mm; corte= 3 mm; número de cortes= 24; tamanho do voxel= 0,9375 × 0,9375 mm ² .	0,0928 (VIC); 0,1839 (VIC-T)
(Elter et al., 2019)	PAGAT	6 MV	630 UM/min	X	0 a 7 Gy, com incrementos de 1 Gy.	MSE	TE= 22,5 a 720,0 ms com múltiplos de 22,5ms, TR=10000ms, res de 1x1x1 mm ³ e uma largura de banda=130 Hz/px.	X
(Mann et al., 2019)	PAGAT	6 MV	300 UM/min	1 x 1 cm ² ; 95 cm	0 a 7 Gy, com incrementos de 1 Gy.	MSE CPMG	TE=27,5 a 880 ms, TR=6000 ms, res= 1x1x1 mm ³ , número de cortes=1;32 (CC, MGC), largura de banda=130 Hz/px.	X
(Khan et al., 2019)	MAGADIT	200 kV e 10 MV	4,2 e 15 Gy/min	5 x 10 mm ² ; 23, 25, 27 e 65 cm	Calibração (0, 2, 4, 8, 16 e 24 Gy), taxa de dose (2 a 30 Gy), reprodutibilidade e acurácia (25 Gy).	X	TE=10, 20, ..., 150ms, N° de ecos= 15, TR=8,4s, FOV=100 mm, matriz= 128x128 px, corte= 5mm.	X
(Chang et al., 2019)	BANG3	6 MV	300 UM/min	20 x20 cm ² ; 100 cm	0, 50, 200, 400, 600 e 800 cGy.	X	TE= 12, 24, ..., 180 ms, TR=3000ms, matriz=256x256 px, FOV= 60x60 mm ² , corte = 1,5mm.	0,62

(Khan et al., 2018)	MAGIC	200 kV	5 Gy/min	10 x 10 cm ² ; 34 cm	0, 3, 6, 12, 24 e 40 Gy	MSE CPMG	TE =10 a 150ms, TR=10s, FOV= 100 mm, matriz = 128 × 128, corte= 5 mm.	MA1 (0,448), MA2 (0,351), MA3 (0,196)
(Rabach et al., 2017)	NHMA	6, 10 e 18 MV	6 Gy/min	10x10 cm ² ; 100 cm	2, 4, 6, 8, 10, 15 e 20 Gy	MSE CPMG	X	X
(Mann et al., 2017)	PAGAT	6 MV	300 UM/min	10 x 10 cm ² ; 100 cm	0 ,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 Gy	MSE CPMG	TE=22,5 a 720,0 ms e 40,0-1280,0 ms, TR=3000ms, res =1x1x1 mm ³ e 2x2x2 mm ³	X
(Silveira et al., 2017)	MAGIC-f	6 MV	X	X ; 100 cm	0,2 a 2,2 Gy, com incremento de 0,2 Gy. 2,6 a 3,4 Gy, com incremento de 0,4 Gy e 2,4 a 4 Gy, com incremento de 0,4 Gy.	MSE	TE=20, 40, ..., 320 ms, TR=2000 ms, corte= 5mm, tamanho efetivo de px=0,47mm ² .	0,36 e 0,37
(Pavoni et al., 2017)	MAGIC-f	6 MV	X	X ; X	1 a 12,2 Gy.	MSE	TE= múltiplos de 35ms, TR=1000 ms e tamanho de voxel de 2x2x2 mm ³ .	0,36 e 0,47
(Hsieh et al., 2017)	NIPAM	6 MV	400 cGy/min	10 x 10 cm ² ; 100 cm	Calibração (0, 1, 2, 5, 8 Gy) e <i>phantom</i> de 5,6 Gy.	MSE	TE= múltiplos de 22ms. TR=3000 ms, N° de ecos= 16, corte= 5 mm, matriz= 240x240 mm ² e FOV=512x512.	X
(Kozicki et al., 2014)	PABIGnx	6 MV	300 UM/min	10 x 10 cm ² ; 95 cm	2,5, 10 e 35 Gy	MSE	TR=4040ms; TE=80-800ms;	0,0975
(Ceberg et al., 2008)	MAG e PAG	6 MV	300 UM/min	5 x 5 cm ² ; X	2 Gy	MSE	TE= múltiplos de 25ms; TR=4000ms; tamanho de voxel=1x1x3 mm ³ ;	0,0112 e 0,0840
(Rabach et al., 2008)	BHEAG	60Co	0,43 Gy/min	3x3 cm ² ; 60 cm	X	SE	TE=200ms; TR=5000ms; Espessura de corte=7mm; matriz=256x256 mm ² ; FOV=250mm.	X
(Gear et al., 2006)	MAGIC	6 MV	X	10 x 10 cm ² ; 92 cm	0 a 30 Gy	MSE CPMG	TR=2000ms; TE=22,5, 45, 67,5, ...,360ms; FOV= 200mm; Matriz=256x256 mm ² .	X

(Mori et al., 2005)	X	6 MV	400 cGy/min	3x3 cm ² ; X	0 a 5 Gy	MSE	TE= 34 e 360 ms; TR=5000ms; FOV=200mm; Tamanho da matriz =512x512 mm ² .	1.18
(Hurley et al., 2003)	PAG	60Co	X	X	0, 1, 5, 8 e 15 Gy	MSME	FOV=27x27mm ² ; matriz=32, 64, 128 e 256; TR=8s;	X
(De Deene et al., 2001)	MAG	6 MV	400 cGy/min	10 x 10 cm ² ; 95 cm	X	MSE	TE=20 a 640ms; TR=3000ms; FOV=200mm; matriz=256x256 mm ² .	X
(Kipouros et al., 2001)	VIPAR	6 MV	X	30x3 cm ² ; 100 cm	0 a 60 Gy, com incrementos de 6 Gy.	MSE CPMG	TE= 40, 80,..., 1280ms; TR=4000ms; matriz=256x256 mm ² .	0,073
SE = Spin Eco; MSE = Multi Spin Eco; CPMG = Carr Purcell Meiboom Gill; MSME= Multiple-slice multiple-echo								

Todos os 20 artigos realizaram irradiações com géis poliméricos com o objetivo de extrair dados de dose por meio de imagens por RM. A faixa do potencial de aceleração do feixe escolhida pela maioria dos artigos foi de 6 MV, com exceção de 2 artigos na qual foi utilizado feixes de raios X com filtro de alumínio e berílio com feixes de 200 kV e 10 MV (KHAN et al., 2018, 2019).

O artigo de Khan et al., (2018) e Rabaeh et al., (2017), trouxeram modificações nos géis MAGIC e NHMAGAT, respectivamente. O estudo de Khan et al. (2018) mostrou que todas as doses investigadas tiveram um impacto na resposta à dose do gel MAGIC, sendo mais intensa na região de alta dose e menos eficaz para baixos níveis de dose, variando a quantidade de ácido ascórbico na formulação em 2, 6, 18 mmol kg⁻¹ (KHAN et al., 2018). Na modificação de Rabaeh et al., (2017), ele mostrou que há uma diferença de 8% no valor de R2 nas imagens por RM, utilizando variações da taxa de dose de 2, 4 e 6 Gy/min com feixes de 6,10 e 18 MV.

A fim de realizar uma avaliação completa para a validação do planejamento de irradiação de um *phantom*, Elter et al., (2019) e Pavoni et al., (2017) utilizaram os géis PAGAT e MAGIC-f, respectivamente. Os resultados mostraram 96,4% na taxa de aprovação do sistema de tratamento com o gel, apresentando diferenças de dose de 0,25 Gy e 0,12 Gy, respectivamente. Ambos observaram uma diferença menor do que 5% do planejamento do sistema de tratamento com o gel (ELTER et al., 2019; PAVONI, et al., 2017).

Três estudos envolvendo o índice gama, medida que relaciona a diferença percentual de dose e a distância de concordância na radioterapia, apresentaram níveis de taxa de aprovação de 95%, 90% e, 96% para os géis MAGIC-f, NIPAM e PAGAT, respectivamente (HSIEH et al., 2017; MANN; et al., 2019; SILVEIRA; et al., 2017).

Outros três estudos realizaram comparações entre as imagens por RM dos géis BANG3, VIC e VIC-T e PAGAT com o sistema de planejamento. Para o gel BANG3, verificou-se que a linearidade da dose medida no gel e no sistema de planejamento obteve um coeficiente linear R2 acima de 0,98 (CHANG et al., 2019). As diferenças nos valores de dose entre os géis dosimétricos e o sistema de planejamento foram de 0,19 e 0,55 Gy para o gel VIC e VIC-T, correspondendo a diferenças percentuais de 0,9% e 2,5%, respectivamente (KOZICKI et al., 2020).

Um estudo mais focado nas propriedades do gel MAGADIT mostrou que as sensibilidades à dose nos géis foram significativamente dependentes da taxa de dose aplicada.

No entanto, esse efeito da taxa de dose reduz-se a 23% e quase desaparece na faixa alta da taxa de dose 8 a 12 Gy/min, usando filtro de achatamento (KHAN et al., 2019).

Lizar et al., (2021) modelaram um *phantom* de mama, preenchendo com o gel MAGIC-f e analisando a os valores de dose para as técnicas de irradiação 3D, IMRT e campo a campo, posteriormente comparando com os planejamentos radioterápicos, aplicando um índice gama de 3%/3mm. Nesse estudo, as sensibilidades de dose do gel MAGIC-f foram de 0,43, 0,46 e 0,45 $Gy^{-1}s^{-1}$ utilizando as técnicas 3D, campo a campo e IMRT, respectivamente. Os valores de aprovação gama foram acima de 91%.

Acurio et al., (2021) também realizou um estudo com o gel MAGIC-f, realizando um controle de qualidade de IMRT, comparando o planejamento do *software* com as doses em tubos de ensaio preenchidos com MAGIC-f, obtendo valores acima de 92% de aprovação de índice gama. Por fim, um estudo investigando a viabilidade do gel BANG em equipamentos de RM de 0,35 T e comparando a precisão das medições entre 0,35 T e 1,5 T, utilizando as sequências SE e MSE, relatando uma diminuição da incerteza de dose e resolução de dose, comparando as duas sequências realizadas (MARAGHECHI et al., 2020).

A grande maioria dos estudos presentes na literatura relatam a necessidade do intervalo de tempo entre as irradiações e as aquisições por RM, visto que as reações químicas continuam depois da irradiação.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Nessa seção são descritos os materiais utilizados e as metodologias empregadas nos experimentos e simulações realizadas neste estudo.

4.1 SÍNTESE DO GEL MAGIC-F

A síntese do gel dosimétrico MAGIC-f é realizada através do método de síntese desenvolvido na tese de doutorado de Marcelo Schwarcke da Universidade de São Paulo (SCHWARCKE, 2013). Os reagentes para a preparação de 100 mL do gel dosimétrico MAGIC-f são: 82 mL de água Milli-Q, 8,2 g de gelatina suína 300 Bloom, 0,67 ml de sulfato de cobre pentahidratado, 3 ml de formaldeído estabilizado com 37% de metanol, 5,9 ml de ácido metacrílico e 35,2 mg de ácido ascórbico. Para realizar a síntese do gel são necessários utensílios básicos de laboratório, tais como proveta graduada, pipeta graduada e pipeta *eppendorf*. A água Milli-Q é colocada no béquer juntamente com um bastão magnético, necessário para misturar os reagentes, sendo aquecida até 50°C, conforme a Figura 3.



Figura 3. Água Milli-Q no béquer, sendo aquecida até a temperatura de 50°C. Fonte: o autor (2021).

Ao chegar aos 50°C, o aquecedor é desligado e somente o agitador permanece ligado. É adicionada a fração de gelatina suína 300 Bloom gradativamente, para não haver macromoléculas no final do processo. É possível observar a troca de cor da mistura conforme a gelatina é acrescentada, mudando de transparente para um amarelo translúcido. Após toda a

adição da gelatina e a solução estar homogênea, sem nenhuma macromolécula, é adicionado o sulfato de cobre pentahidratado, ácido ascórbico, ácido metacrílico e o formaldeído com intervalo de 1 minuto entre a adição de cada reagente. Após 5 minutos de agitação e a solução estar homogênea, o gel dosimétrico MAGIC-f está pronto para ser colocado nos tubos de ensaios, devendo ser mantido a uma temperatura de 5°C por cerca de, no mínimo, 24h para a estabilização da matriz gelatinosa. Os tubos de ensaio são feitos de vidro, possuindo um raio interno, externo e altura de 0,45 cm, 0,55 cm, 7,5 cm respectivamente. A coloração do gel MAGIC-f após todos os processos, fica conforme a Figura 4.



Figura 4. Coloração amarelo translúcido do gel MAGIC-f finalizado. Fonte: o autor (2021).

Todos os tubos de ensaio foram preenchidos por completo, a fim de evitar que o oxigênio entrasse em contato com o gel MAGIC-f, posteriormente sendo vedado com Parafilm® na abertura. Após o processo de estabilização, o gel está pronto para ser irradiado. Durante todos os processos, do repouso até a irradiação, é necessário verificar se não há fontes de radiação ultravioleta perto do gel, pois ele é sensível a essa faixa do espectro eletromagnético.

4.2 PLANEJAMENTO DA IRRADIAÇÃO NO VARIAN IX

Todas as irradiações foram realizadas no Hospital São Lucas da PUCRS no setor de radioterapia, utilizando o acelerador linear Varian IX. Para os experimentos com o gel MAGIC-

f, foi produzido um *phantom* de PMMA, com densidade de 1,18 g/cm³, com o objetivo de posicionar os tubos de ensaios durante a irradiação e a aquisição das imagens. Uma etapa importante antes da irradiação é o planejamento; nele é calculada a dose que cada tubo de ensaio receberá com base nos parâmetros do acelerador linear, como por exemplo, abertura de campo, distância da fonte até o objeto, energia dos fótons e a taxa de dose. Para isso, a aquisição de imagens de tomográfica computadorizada é feita para que sejam inseridas no sistema de planejamento de tratamento Eclipse[®] da radioterapia. As imagens de tomografia computadorizadas do *phantom* foram adquiridas no equipamento Philips[®] Ingenuity 64 canais. Um ponto foi marcado no centro do *phantom*, sendo considerado o ponto de isocentro para o planejamento. Todo o planejamento de irradiação foi realizado pelos físicos médicos do setor da radioterapia do Hospital São Lucas da PUCRS, conforme a Figura 5.

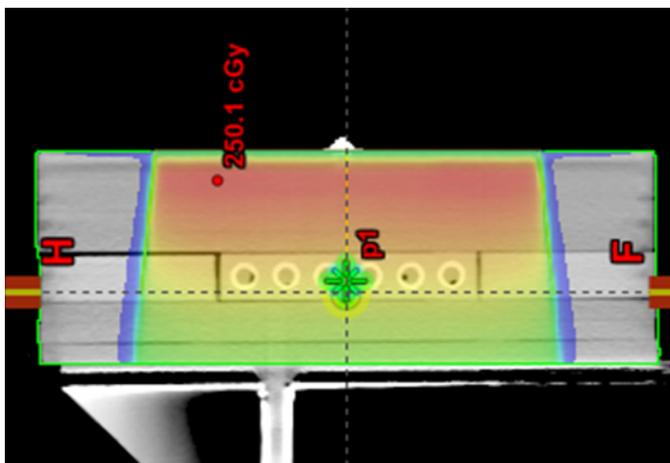


Figura 5. Planejamento de irradiação dos tubos de ensaio no *software* Eclipse[®]. Fonte: o autor (2021).

Na parte superior, foi posicionado uma placa de água sólida (em cinza) de 50 mm para garantir que a dose planejada naquela profundidade seja total (*build-up*). O *phantom* de suporte de PMMA (em azul) possui os tubos em seu interior. Já na parte inferior, foi posicionada outra placa de água sólida (em cinza) com uma espessura menor que a superior, de 30mm, com o objetivo de garantir o retroespalhamento do feixe, conforme mostra a Figura 6.

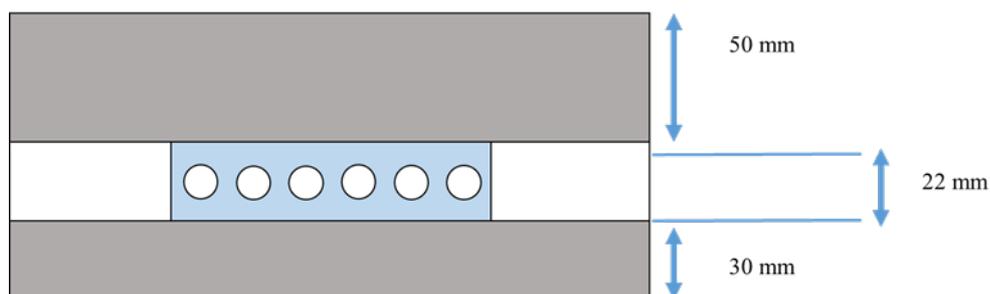


Figura 6. Vista lateral da configuração de irradiação com o *phantom* para imobilização dos tubos de ensaios.
Fonte: o autor (2021).

A configuração do *phantom* comporta até 6 tubos de ensaio de uma só vez, permitindo que seja realizado cálculos estatísticos como variância, média e desvio padrão, uma vez que as doses nos tubos foram calculadas pelo sistema de planejamento para serem uniformes em todos os tubos.

4.3 IRRADIAÇÃO DO GEL MAGIC-F

Todas as irradiações foram realizadas no equipamento Varian IX utilizando fótons de energia de 6 MV, tamanho de campo 20 x 20 cm², *gantry* posicionado a 0°, SSD de 94 cm e taxa de dose de 600 cGy.min⁻¹. O arranjo experimental no acelerador linear é mostrado na Figura 7.

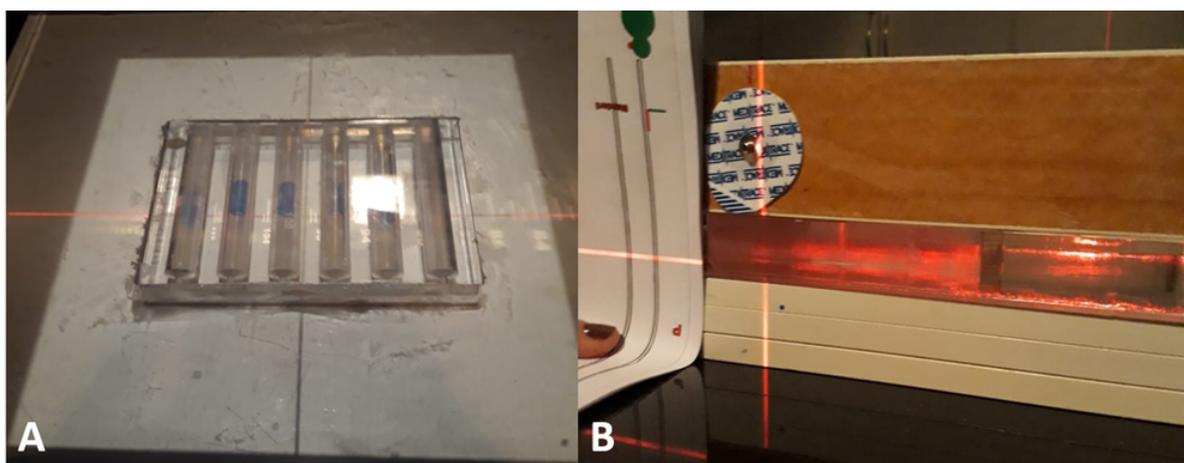


Figura 7. A) posicionamento do phantom num campo 20x20cm²; B) verificação do posicionamento correto.
Fonte: o autor (2021).

Em todas as irradiações do gel MAGIC-f, o posicionamento do *phantom* foi verificado utilizando os *lasers* da sala de tratamento, com o objetivo de garantir sempre o mesmo

posicionamento na mesa. Todos os lotes de gel MAGIC-f sintetizados foram armazenados 24h na geladeira numa temperatura controlada de 5°C. Após o processo de estabilização do gel pós síntese, a irradiação foi realizada após 24h. Para a irradiação do 1º lote, foram planejadas doses de 0 (controle), 2, 4, 6, 8, 10, 20 e 40 Gy. Posteriormente, com o objetivo de analisar a resposta do gel MAGIC-f após 10 Gy, o 2º lote de gel foi planejado com doses de 0 (controle), 2, 4, 6, 10, 12, 14 e 16 Gy. Durante a irradiação, os tubos foram expostos a incremento de doses de 2 Gy até a dose planejada. Com isso, a cada 2 Gy era retirado um tubo e somando a dose anterior, para um melhor gerenciamento da irradiação.

4.4 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As imagens por ressonância magnética foram adquiridas no Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI) do Hospital São Lucas da PUCRS. Todas as imagens foram adquiridas no equipamento GE Healthcare Optima™ MR450w 1.5T após 48h da irradiação na radioterapia, uma vez que estudos presentes na literatura relatam estabilidade de sinal após 10h (SCHWARCKE, 2013). O arranjo experimental, mostrado na Figura 8, foi posicionado no centro da bobina de cabeça 1.5T, sendo adquirido imagens ponderadas em T2. Os tubos foram fixados uma espuma polimérica, mantendo a estabilização durante as aquisições de imagens e não interferindo nas medidas.



Figura 8. Arranjo experimental posicionado no equipamento (esquerda). Arranjo experimental posicionado na bobina de cabeça 1.5T (direita). Fonte: o autor (2021).

Um protocolo foi determinado para as aquisições das imagens por ressonância magnética, utilizando a sequência Multi Spin Eco (MSE) e a sequência Spin Eco (SE), conforme resultados anteriores da literatura, onde é relatado as condições de TE e TR, pós-processamento das imagens, disponibilidade da sequência no equipamento e precisão espacial dos valores (DE DEENE, 2010).

Os parâmetros utilizados em ambas as sequências, são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros utilizados nas sequências MSE e SE.

Parâmetros	MSE	SE
Resolução da matriz	128x128	128x128
NEX	1	1
Largura de banda de pixel	15,63	15,63
Shim	auto	auto
Espessura do corte (mm)	5	5
FOV (mm)	300	300
Espaçamento (mm)	10	10
Eco train	24	-
Nº de cortes	2	2
Direção da codificação da frequência	Anteroposterior	Anteroposterior

Para a sequência MSE, foram utilizados valores de TR = 3 s e TR = 10 s, com 11 ecos na faixa de TE = 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180 e 190 ms, com tempo total de duração de 1min16s e 3min51s, respectivamente. Já a sequência SE, foi utilizado TR = 3 s, utilizando 11 ecos na faixa de TE=10, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 200, 350 e 400ms, com tempo total de aquisição de 7min para cada TE.

4.5 ANÁLISE DAS IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Todas as imagens por RM foram exportadas para um computador pessoal no protocolo DICOM. Posteriormente, utilizamos o *software* ImageJ para a análise das imagens. Todas as imagens foram separadas em categorias conforme a sequência utilizada na aquisição: MSE ou SE, seguido pelo valor do TE. Na barra de ferramentas do ImageJ, é possível utilizar o “*ROI Manager*”, uma ferramenta na qual possibilita ao usuário a criação de uma região de interesse (ROI – do inglês, *Region Of Interest*) em forma circular, oval, retangular, quadrático, poligonal.

A partir da criação dessa ROI, é possível extrair valores das imagens por RM, como por exemplo, área, intensidade de pixel, média da intensidade na ROI, desvio padrão, valor mínimo e máximo, entre outros.

A Figura 9 mostra as duas ROIs criadas para a extração de intensidade de cada tubo de ensaio.

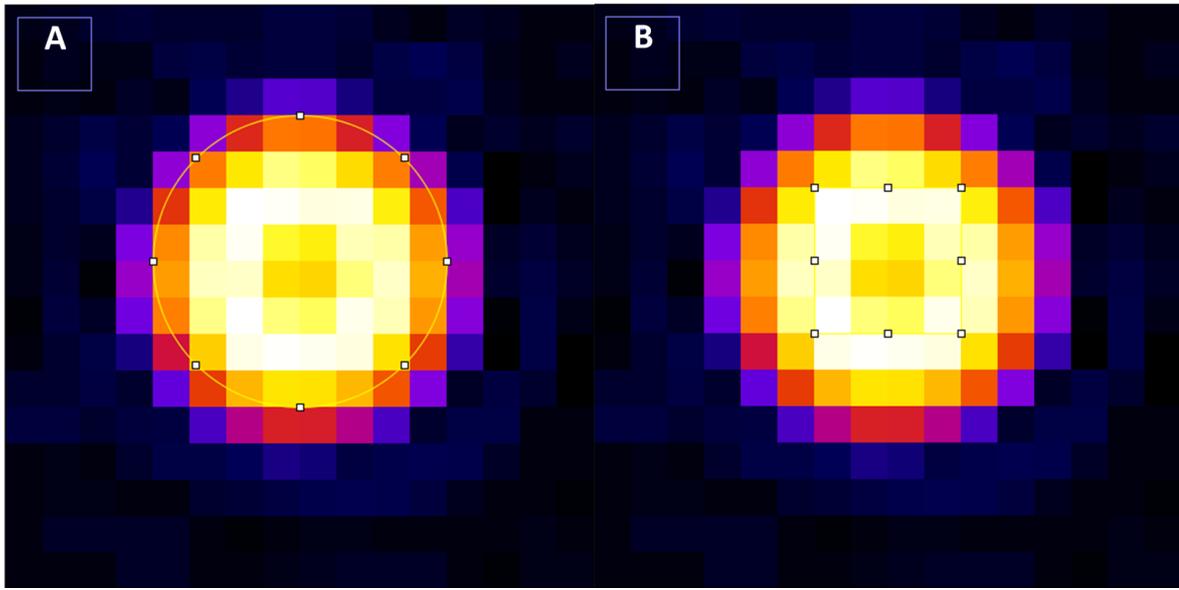


Figura 9. Extração dos valores de intensidade na ferramenta “ROI Manager” do ImageJ. A) ROI circular; B) ROI 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).

Para a análise dos dados, duas ROI foram criadas: circular com área de 71,414 pixels e ROI quadrada com área de 4x4 pixels². Todas as ROI foram aplicadas igualmente em todas as imagens. Os dados extraídos foram: intensidade média da ROI e desvio padrão, valor mínimo e máximo. Com isso, foi possível construir uma tabela com valores de intensidade média para cada valor de TE para cada dose irradiada.

Para a extração da curva de T2 de cada dose planejada, a Equação 4 foi utilizada:

$$Sinal = S_0 e^{\frac{-TE}{T2}} \quad (4),$$

onde S_0 é a densidade de prótons, TE sendo o Tempo de Eco e T2 o tempo de relaxação.

A partir dos valores de T2 para cada valor de dose irradiada, é possível obter os valores de R2 através da Equação 5.

$$R2 = \frac{1}{T2} \quad (5),$$

onde R2 é a taxa de relaxação. É preferencialmente escolhido utilizar valores de R2 pois os valores de dose geralmente são crescentes, enquanto os valores de T2 são exponenciais decrescentes.

4.6 ACELERADOR LINEAR VARIAN IX NO GEANT4

As simulações de Monte Carlo foram realizadas no *software* Geant4, utilizando o sistema computacional Quimera, descrito na tese de doutorado de Alex Cristóvão Holanda de Oliveira, da Universidade Federal de Pernambuco (OLIVEIRA, 2016). O sistema Quimera é composto de uma interface gráfica de usuário (*qGUI*) e três aplicativos (*qLinacs*, *qMATphantoms* e *qNCTphantoms*), na qual é possível simular a modelagem, a geração de espaços de fases dos aceleradores lineares e análise de distribuição de dose em *phantoms*. O sistema Quimera possui a modelagem de um acelerador Varian de 6 MV com sistema de 120 pares de MLC, na qual os dados do acelerador podem servir para os modelos *Novalis TX*, *Trilogy*, *Clinac IX*, *DX*, *C/D*, *EX* e *cX*, mudando os parâmetros do feixe de elétrons (energia média, largura a meia altura da distribuição energética e espacial). Devido ao segredo industrial, esses dados não são informados nesse trabalho (OLIVEIRA, 2016).

Com o objetivo de reduzir o tempo de simulação e diminuir a incerteza estatística, foram utilizadas duas superfícies espaço de fase. O espaço de fase é uma ferramenta na qual armazena dados das partículas que o atravessam, tais como posição da partícula, direção, energia, peso estatístico, entre outras informações. Isso permite que informações dosimétricas de aceleradores lineares sejam compartilhadas, evitando detalhamento de geometrias e parâmetros considerados segredos comerciais.

O primeiro e o segundo espaço de fases foram gerados com 10^8 partículas primárias, localizado anteriormente ao colimador primário e posteriormente ao MLC, respectivamente, conforme a Figura 10.

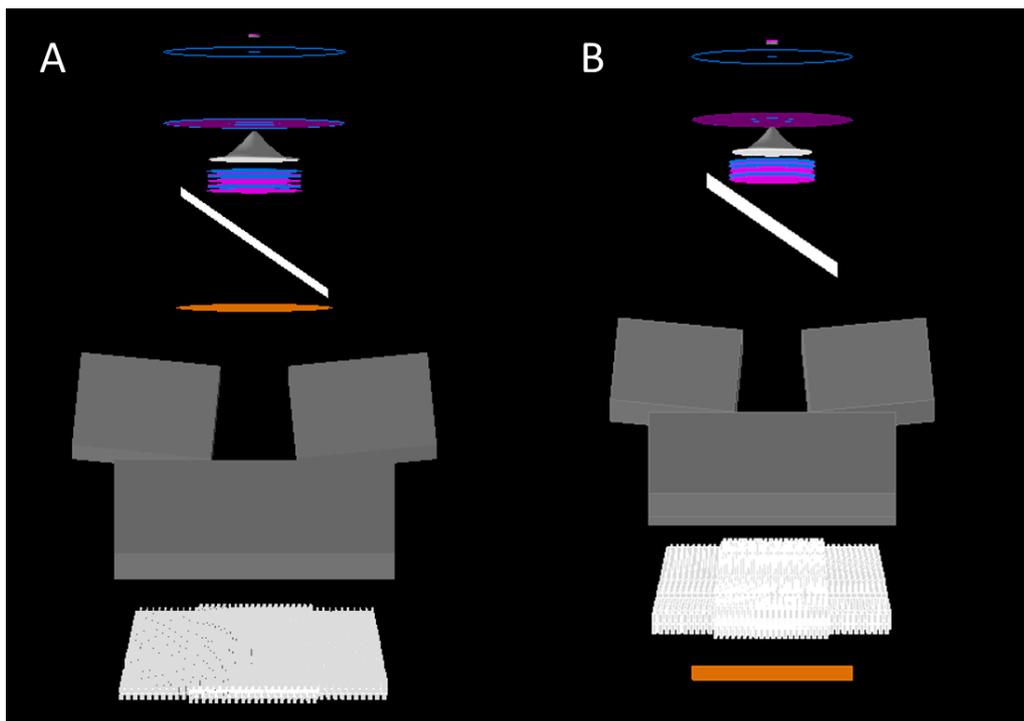


Figura 10. A) Espaço de fase (laranja) posterior ao espelho. B) Espaço de fase (laranja) posterior ao MLC. Fonte: o autor (2021).

Para o primeiro espaço de fase, o tipo de superfície foi definido como circular e para o segundo espaço de fase, quadrado. Todas as simulações foram realizadas nos *clusters* do LAD (Laboratório de Alto Desempenho da PUCRS), reduzindo o tempo de simulação, na qual é disponibilizado para os alunos e pesquisadores da universidade. A infraestrutura do LAD possui 5 *clusters* disponíveis 24h por dia durante todos os dias.

Os tamanhos de campo configurados no acelerador linear Varian IX foram: 10 x 10, 20 x 20, 30 x 30 e 40 x 40 cm². Dentro do sistema Quimera é possível alterar o tamanho de campo para o desejado, alterando a angulação dos colimadores primários e secundários e, posteriormente, alterando o espaçamento entre as lâminas do MLC.

4.6.1 VALIDAÇÃO DA SIMULAÇÃO

Com a finalidade de validar o acelerador linear Varian IX simulado, é necessário simular os experimentos de controle de qualidade que são realizados no setor de radioterapia do Hospital São Lucas. Para isso foram obtidos valores de percentual de dose a profundidade (PDP) com diferentes tamanhos de campo e comparados com os valores de PDP do setor de radioterapia. No processo de controle de qualidade do acelerador Varian IX, um *phantom*

cúbico com dimensões 40 x 40 x 40 cm³ é preenchido com água e a dose é analisada com o uso de câmaras de ionização.

Os valores de PDP são calculados através da Equação 6:

$$PDP = \frac{D_d}{D_{dm}} \cdot 100 \quad (6),$$

onde D_d é a dose absorvida em uma determinada profundidade e D_{dm} é a dose absorvida em uma profundidade referência, sendo utilizada a profundidade na qual possui a dose absorvida máxima. Parâmetros tais como o tamanho de campo, energia do feixe e SSD são fatores que influenciam diretamente no valor de PDP.

Para a simulação, foram escolhidos valores de tamanho de campo de: 10 x 10, 20 x 20, 30 x 30 e 40 x 40 cm², analisando a dose um *phantom* preenchido com água com dimensões de 48 x 48 x 40 cm³, conforme a Figura 11.

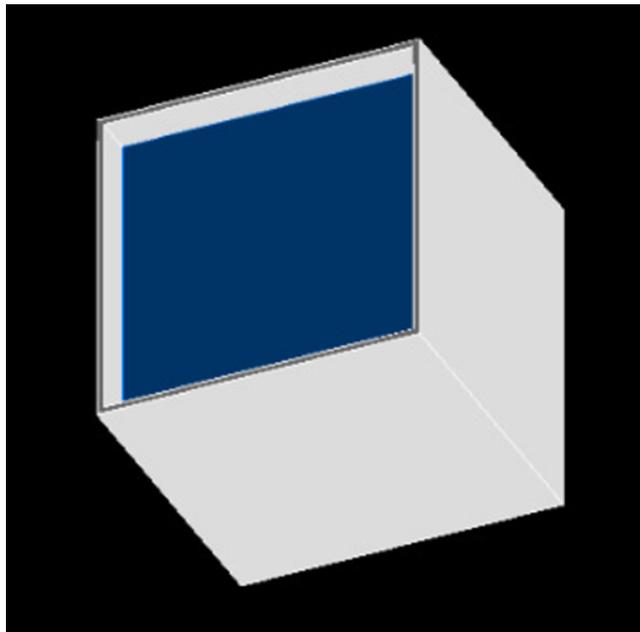


Figura 11. *Phantom* de controle de qualidade simulado no sistema Quimera. Fonte: o autor (2021).

Para abrir os pares de lâminas do MLC de acordo com o tamanho de campo definido, foi calculado o deslocamento de acordo com o tamanho e espessura de cada lâmina. A visualização de tamanho de campo do MLC no acelerador simulado é mostrada na Figura 12.

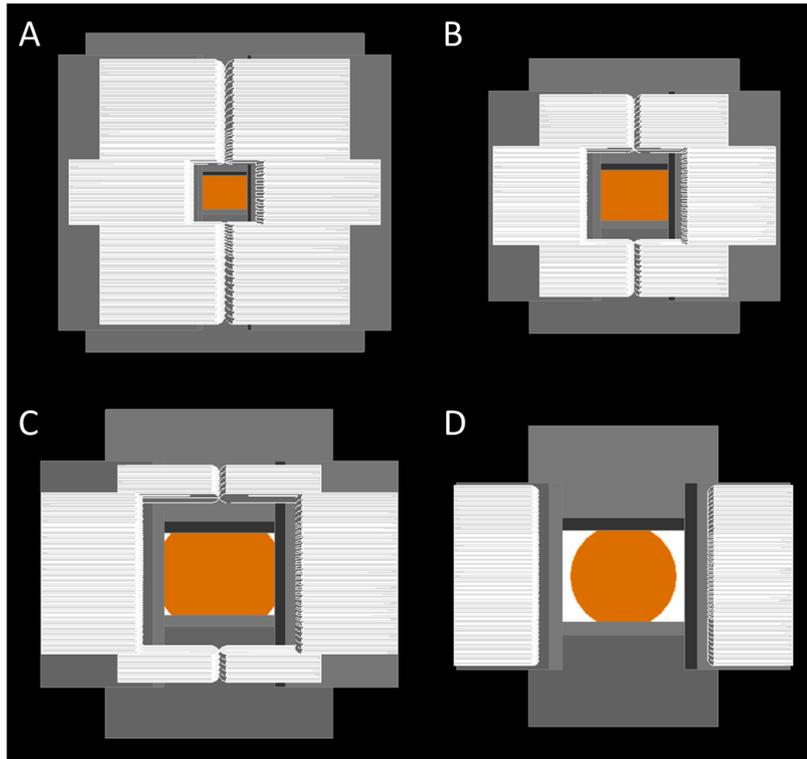


Figura 12. Abertura de campo do MLC do acelerador simulado para tamanhos de campo: A) 10x10 cm²; B) 20x20 cm²; C) 30x30 cm²; D) 40x40 cm². Fonte: o autor (2021).

A angulação de abertura do colimador primário e secundário é calculada pelo sistema Quimera para formar o tamanho de campo escolhido.

4.6.2 DOSIMETRIA COM GEL MAGIC-F NO GEANT4

Com o objetivo de reproduzir as mesmas configurações da aquisição experimental, apresentada na Figura 7, o *phantom* de PMMA de suporte dos tubos, as placas de água sólido e os tubos com gel, foram modelados no *software* Geant4, conforme a Figura 13.

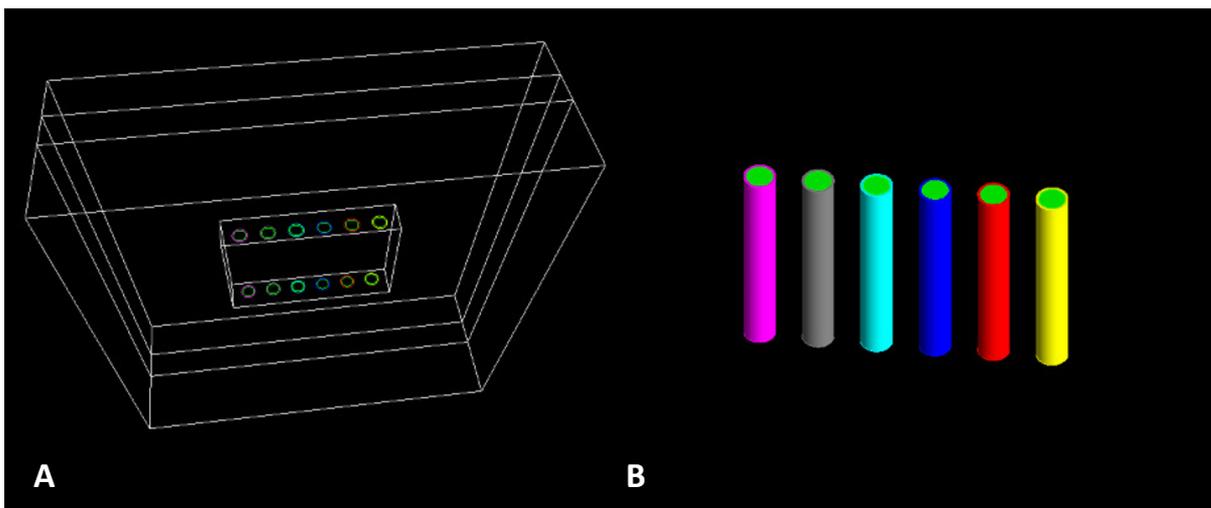


Figura 13. A) Visão geral do arranjo experimental simulado com o *phantom* de suporte e as placas de água sólida; B) Tubos preenchidos com gel MAGIC-f. Fonte: o autor (2021).

Todos os parâmetros dos blocos e dos tubos estão descritos nos capítulos 4.1 e 4.2. Para a reprodução da configuração experimental, a composição química do gel MAGIC-f foi introduzida no *software* Geant4, conforme a Tabela 3.

Tabela 3. Composição química do gel MAGIC-f introduzida no Geant4.

Composição MAGIC-f	
Elemento	Fração
Hidrogênio	0,1065
Oxigênio	0,8025
Carbono	0,0755
Enxofre	0,00054
Nitrogênio	0,0139
Cobre	0,00106

O espaço de fase com 10^8 partículas com tamanho de campo $20 \times 20 \text{ cm}^2$ foi utilizado, com $\text{SSD} = 94 \text{ cm}$. Foram realizadas três simulações com número de partículas iniciais de 1×10^7 , 5×10^7 e 1×10^8 para verificar a dose nos tubos, conforme o aumento das partículas iniciais.

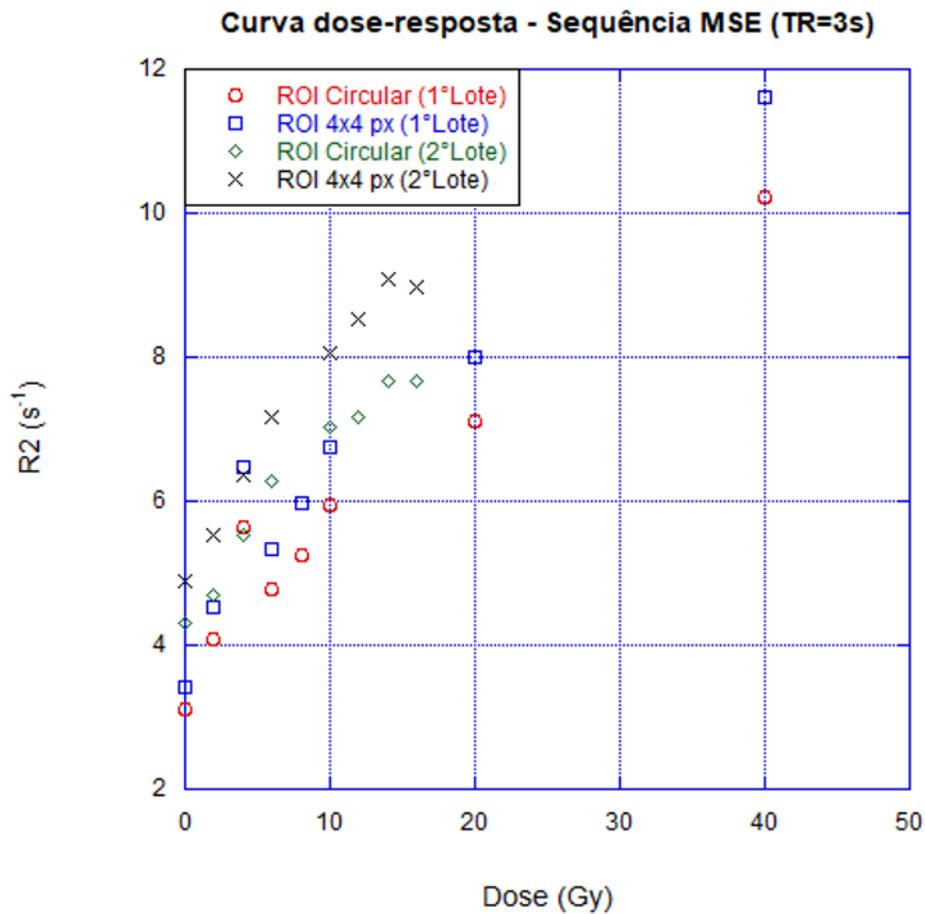
5 RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados os resultados dos experimentos com o gel MAGIC-f e das simulações computacionais no Geant4.

5.1 GEL MAGIC-F

O Gráfico 1 Gráfico 1. Curva dose-resposta total para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE com TR=3s. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).mostra a curva dose-resposta para a sequência MSE com TR = 3 s utilizando todas as doses irradiadas.

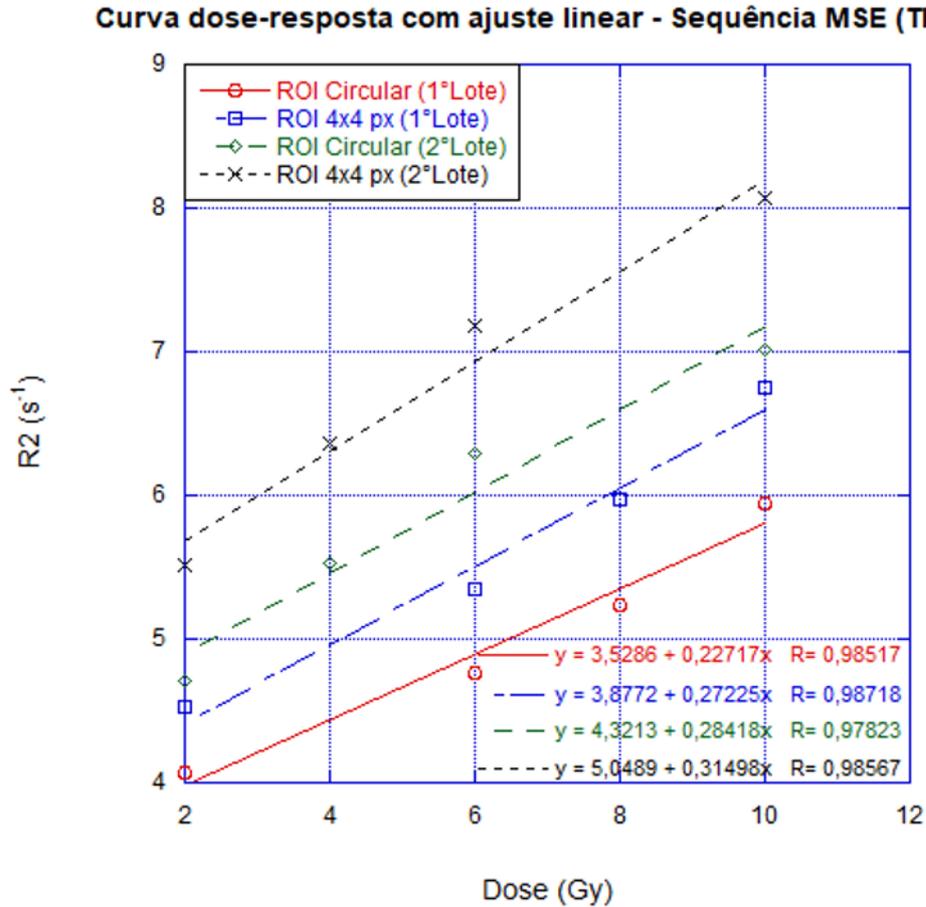
Gráfico 1. Curva dose-resposta total para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE com TR=3s. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).



A curva dose-resposta para o gel MAGIC-f utilizando a sequência MSE para TR = 3 s é apresentada no Gráfico 2, mostrando valores de R2, para a ROI circular e 4x4 *pixel*, apenas

para a região linear (0 a 10Gy) de dose, para o 1º e 2º lote de síntese do gel. As equações de ajuste linear também são mostradas.

Gráfico 2. Curva dose-resposta com ajuste linear para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE com TR=3s. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).

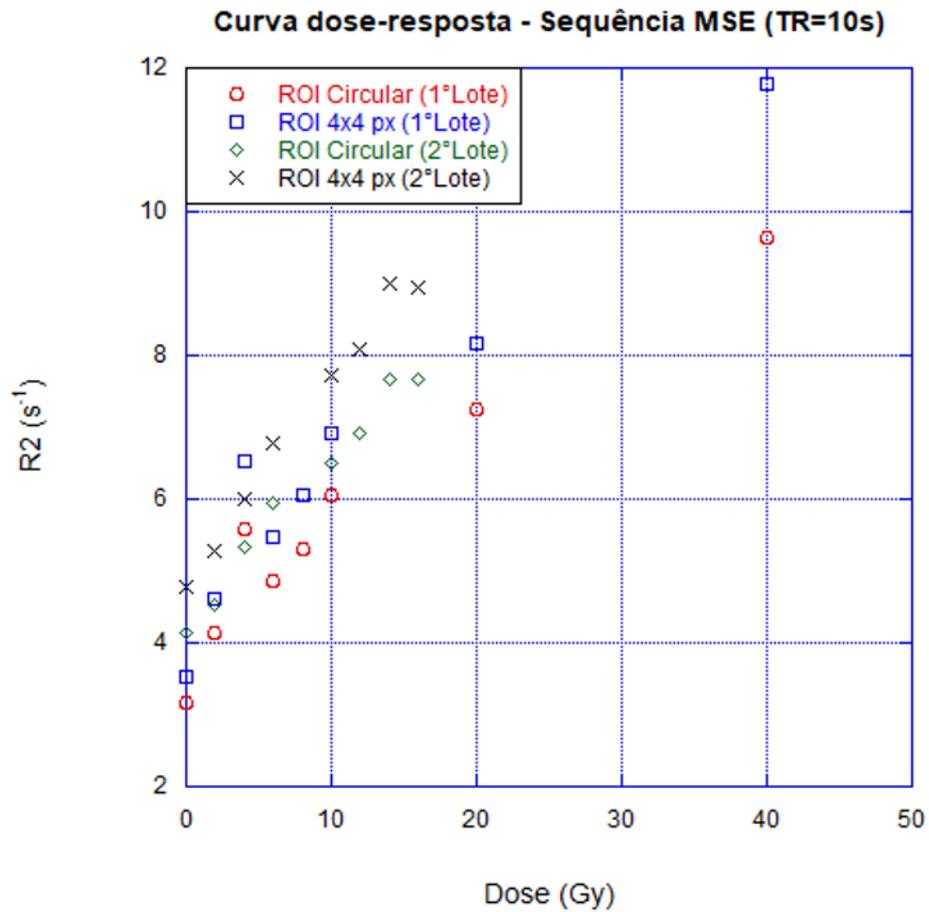


No primeiro lote, os valores de sensibilidade do gel MAGIC-f, obtidos através da sequência MSE com TR = 3s, foram de 0,27225 e 0,22717 $Gy^{-1}s^{-1}$, para a ROI 4x4 pixels e ROI circular, respectivamente. Para o segundo lote, os valores de sensibilidade do gel, foram de 0,31498 e 0,28418 $Gy^{-1}s^{-1}$, para a ROI 4x4 pixels e ROI circular, respectivamente. A diferença de sensibilidade entre os lotes de gel para a ROI circular é de 20,06%, enquanto para a ROI 4x4 pixels é de 13,57%.

Analisando os métodos de delimitação da ROI, existe uma diferença de 16,56% e 9,78%, para o primeiro e segundo lote respectivamente. Todos os ajustes lineares de taxa de relaxação por dose apresentam valores de determinação acima de 98%.

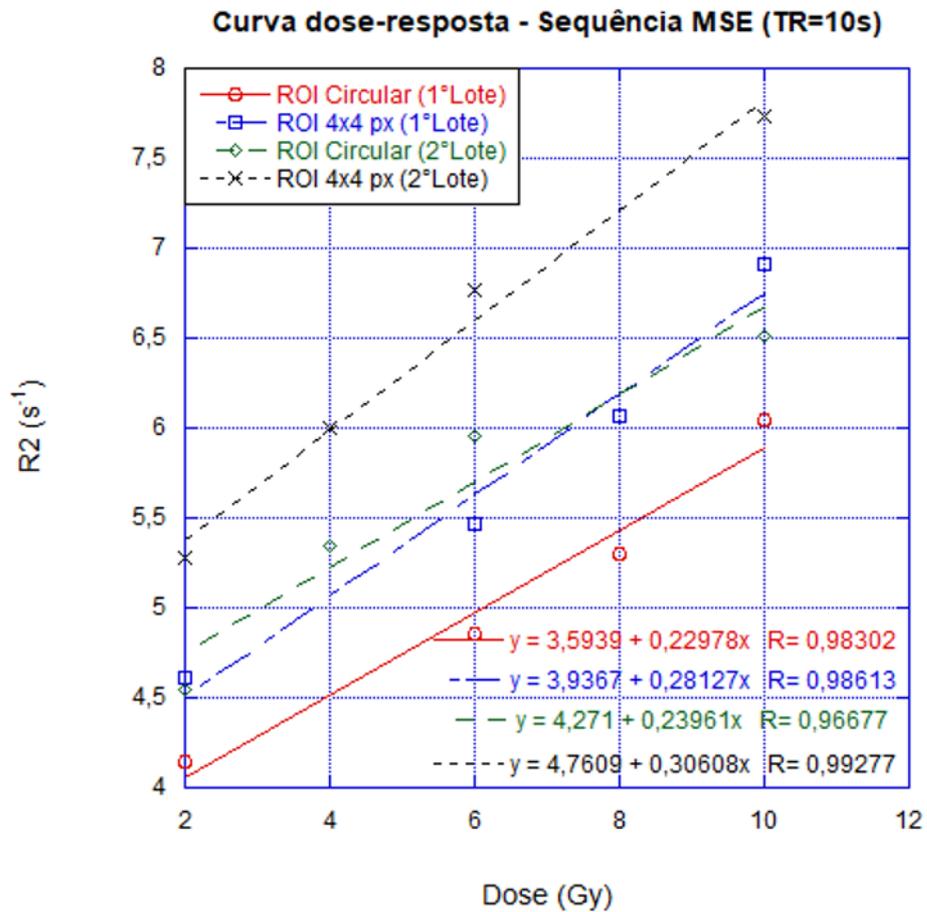
O Gráfico 3 apresenta a curva dose-resposta para a sequência MSE com TR = 10 s utilizando todas as doses irradiadas.

Gráfico 3. Curva dose-resposta total para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE com TR = 10 s. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).



A curva dose-resposta da taxa de relaxação R2 para o gel MAGIC-f utilizando a sequência MSE para TR = 10s é apresentada no Gráfico 4, mostrando valores de R2, para a ROI circular e 4x4 pixels, apenas para a região linear (0 a 10 Gy) de dose. Também são apresentadas as equações lineares de ajuste dos dados.

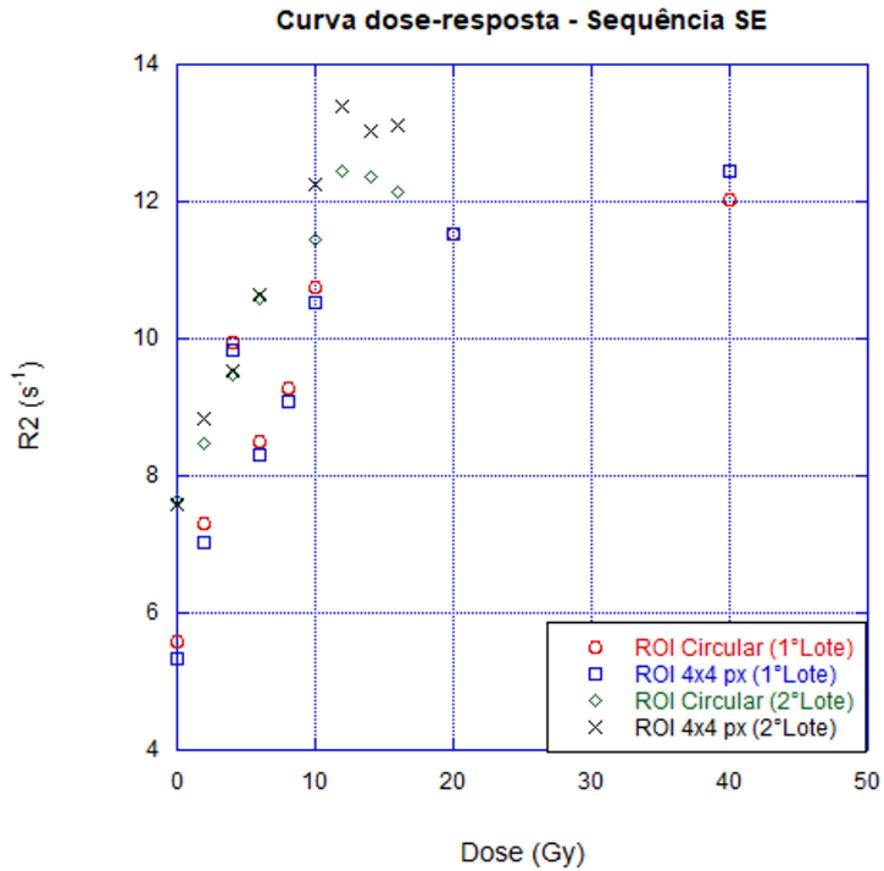
Gráfico 4. Curva dose-resposta com ajuste linear para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE com TR = 10 s. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).



No primeiro lote, os valores de sensibilidade do gel MAGIC-f, obtidos através da sequência MSE com TR=10s, foram de 0,28127 e 0,22978 $Gy^{-1}s^{-1}$, para a ROI 4x4 *pixels* e ROI circular, respectivamente. Para o segundo lote, os valores de sensibilidade do gel, foram de 0,30608 e 0,23961 $Gy^{-1}s^{-1}$, para a ROI 4x4 *pixels* e ROI circular, respectivamente. A diferença de sensibilidade para a ROI circular é de 4,10%, enquanto para a ROI 4x4 *pixels* é de 8,11%. Analisando entre os métodos de delimitação da ROI, a diferença é de 18,31% e 21,72%, para o primeiro e segundo lote respectivamente. Todas as curvas apresentam valores de determinação acima de 96%.

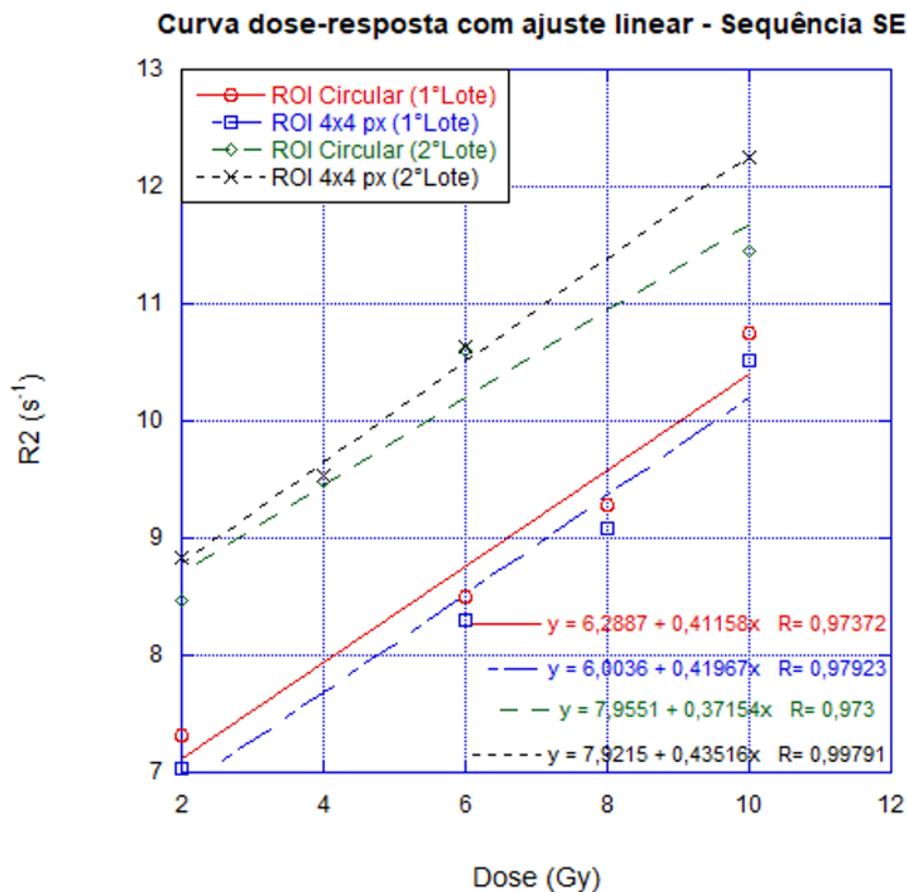
O Gráfico 5 apresenta a curva dose-resposta para a sequência SE utilizando todas as doses irradiadas.

Gráfico 5. Curva dose-resposta total para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência SE. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).



A curva dose-resposta para o gel MAGIC-f utilizando a sequência SE é apresentada no Gráfico 6, mostrando valores de R2 com ajuste linear, para a ROI circular e 4x4 pixels, apenas para a região linear (0 a 10 Gy) de dose. Também são apresentadas as equações lineares de ajuste dos dados.

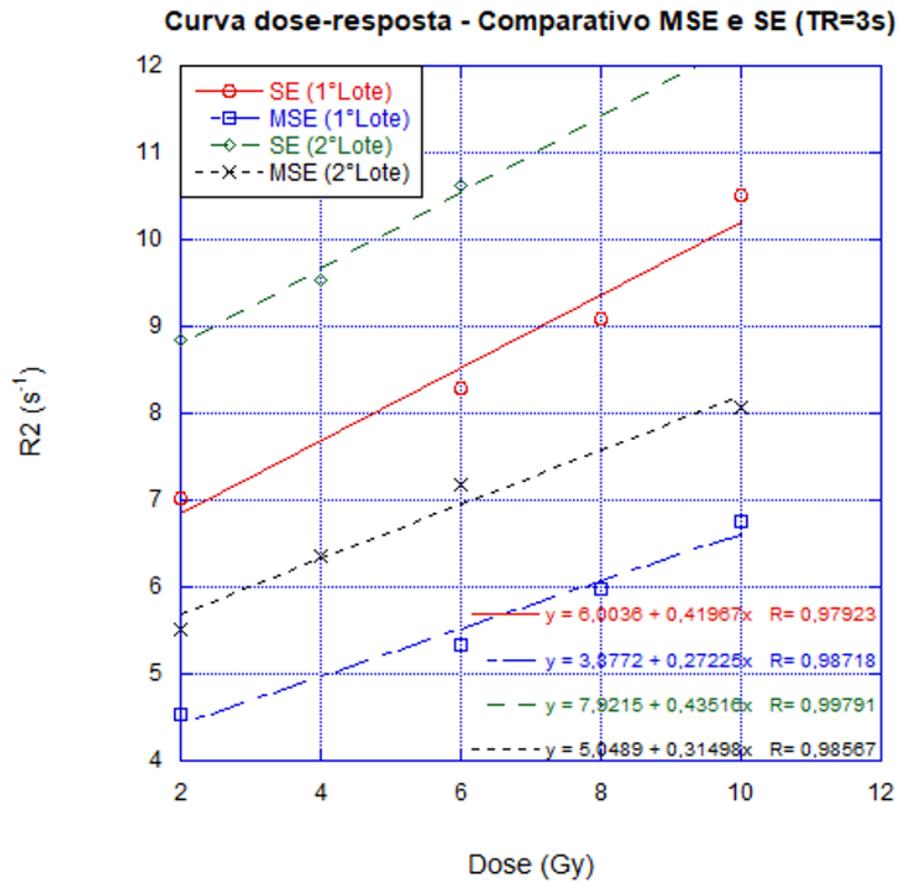
Gráfico 6. Curva dose-resposta com ajuste linear para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência SE. Análise realizada com ROI circular e 4x4 pixels. Fonte: o autor (2021).



No primeiro lote, os valores de sensibilidade do gel MAGIC-f, obtidos através da sequência SE com TR=3s, foram de 0,41967 e 0,41158 $Gy^{-1}s^{-1}$, para a ROI 4x4 pixels e ROI circular, respectivamente. Para o segundo lote, os valores de sensibilidade do gel, foram de 0,43516 e 0,37154 $Gy^{-1}s^{-1}$, para a ROI 4x4 pixels e ROI circular, respectivamente. A diferença de sensibilidade para a ROI circular é de 9,73%, enquanto para a ROI 4x4 pixels é de 3,56%. Analisando entre os métodos, a diferença é de 1,93% e 14,62%, para o primeiro e segundo lote respectivamente.

O Gráfico 7 apresenta um comparativo das curvas dose-resposta para ambas as sequências utilizadas nesse trabalho, apresentando apenas os valores para a ROI 4x4 pixels, para a região linear (0 a 10 Gy) de dose. Também são apresentadas as equações lineares de ajuste dos dados.

Gráfico 7. Comparativo das curvas dose-resposta com ajuste linear para o gel MAGIC-f ao utilizar a sequência MSE e SE. Análise realizada com ROI. Fonte: o autor (2021).



É possível observar que os valores de sensibilidade para a aquisição utilizando a sequência SE são maiores, apresentando uma diferença percentual de 35,13% e 27,62% entre os valores obtidos no primeiro e segundo lote, respectivamente.

5.2 VALIDAÇÃO DA SIMULAÇÃO

Os valores de PDP para a simulação foram calculadas através da Equação 6, utilizando os valores de dose obtidos através dos arquivos de saída das simulações. A Figura 14 mostra um exemplo de irradiação, utilizando o primeiro e segundo espaço de fases.

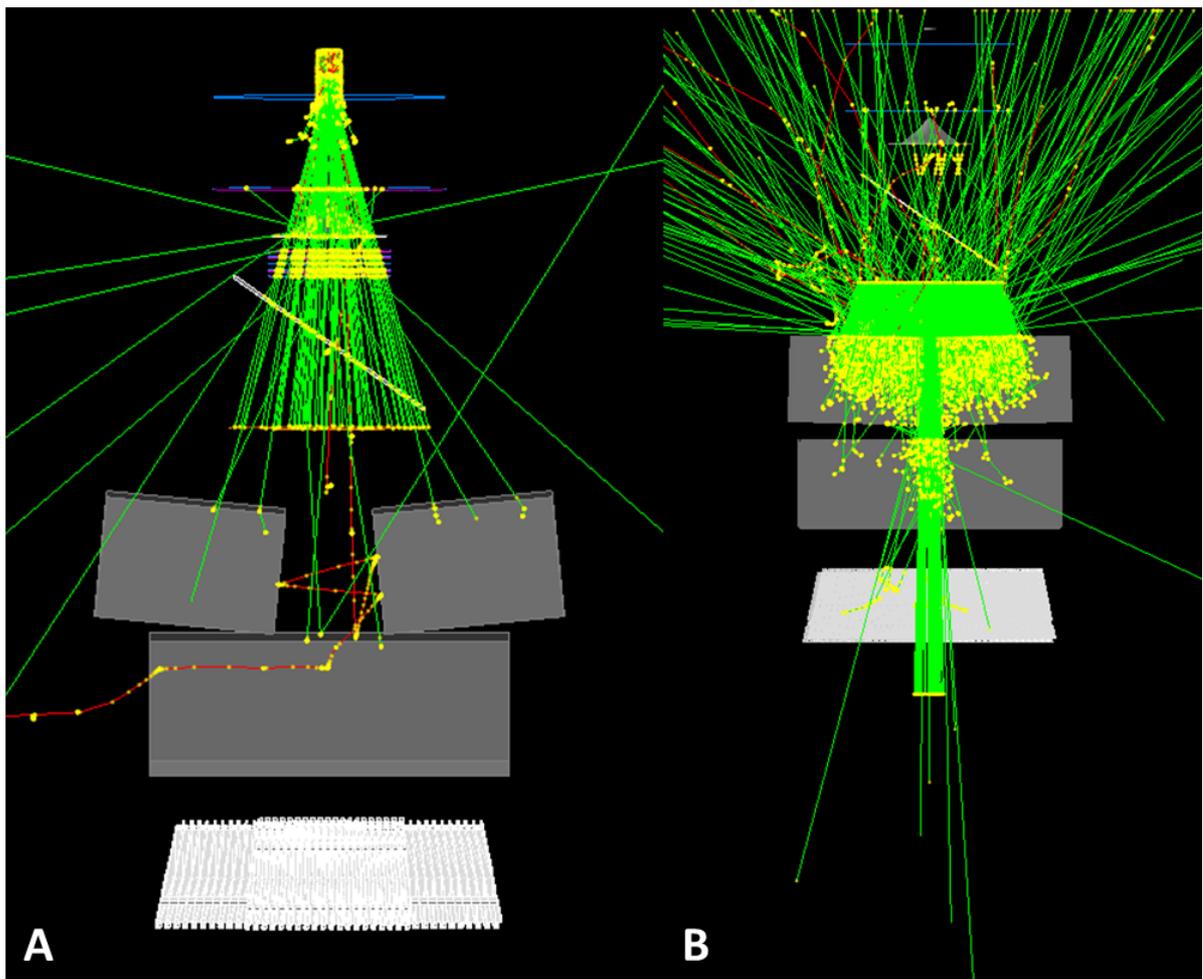
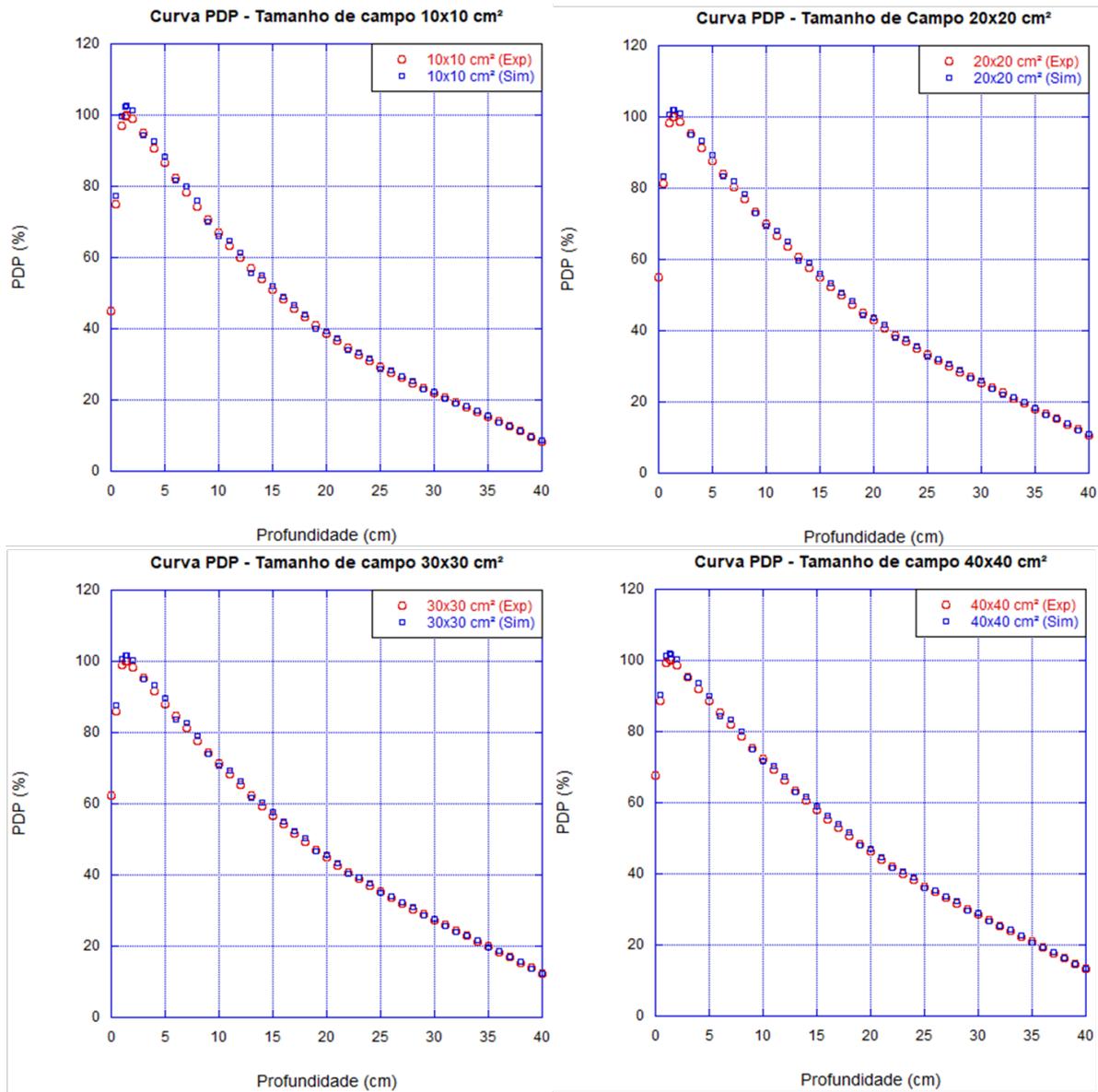


Figura 14. Exemplo de irradiação do acelerador linear. A) primeiro espaço de fase; B) segundo espaço de fase.
Fonte: o autor (2021).

O Gráfico 8 apresenta os valores de PDP para todos os tamanhos de campo simulados no Geant4 comparados aos valores de PDP obtidos experimentalmente.

Gráfico 8. Comparativo de curvas de PDP simuladas no Geant4 e experimentais. Fonte: o autor (2021).



As diferenças máximas entre os valores obtidos através do *software* Geant4 e experimentais foram de 2,87% (10 x 10 cm²), 2,31% (20 x 20 cm²), 1,86% (30 x 30 cm²) e 1,55% (40 x 40 cm²).

5.2.1 DOSIMETRIA COM GEL MAGIC-F NO GEANT4

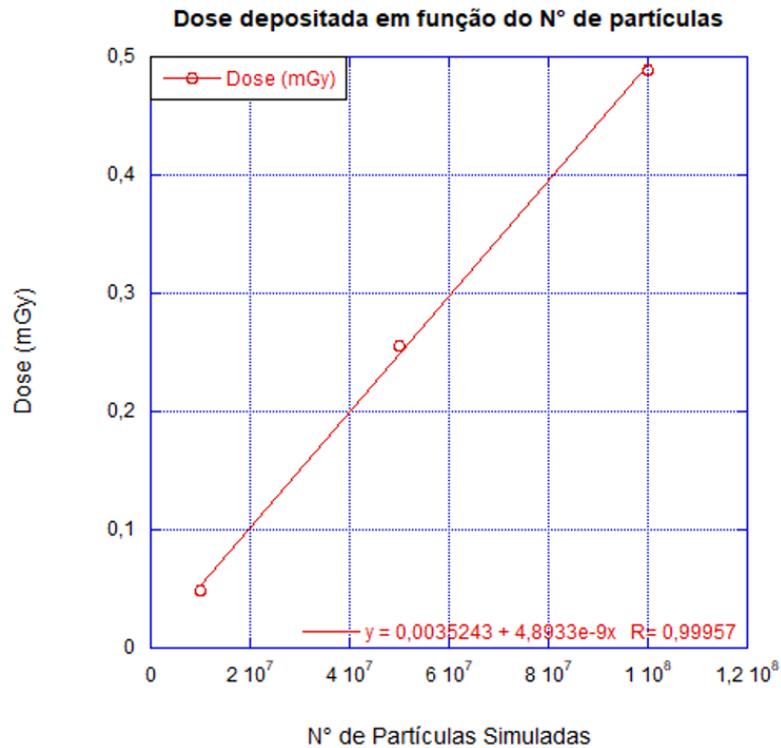
Os resultados das simulações são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Relação do número de partículas simuladas com a dose depositada e o tempo total de simulação.

Nº de Partículas	Dose (mGy)	Incerteza	Tempo de simulação
1,00E+07	0,048	0,673	1h 49min
5,00E+07	0,256	0,333	7h 50min
1,00E+08	0,490	0,214	17h

A relação entre o número de partículas primárias simuladas e o valor de dose depositada nos tubos de ensaios é apresentado o Gráfico 9.

Gráfico 9. Dose depositada em função do número de partículas simuladas.



A Figura 15 apresenta o perfil de dose do corte central do tubo da simulação. A escala de cores utilizada foi a “Fire” do ImageJ, que vai do preto (mínimo de dose) ao branco (máximo de dose) para cada imagem separadamente.

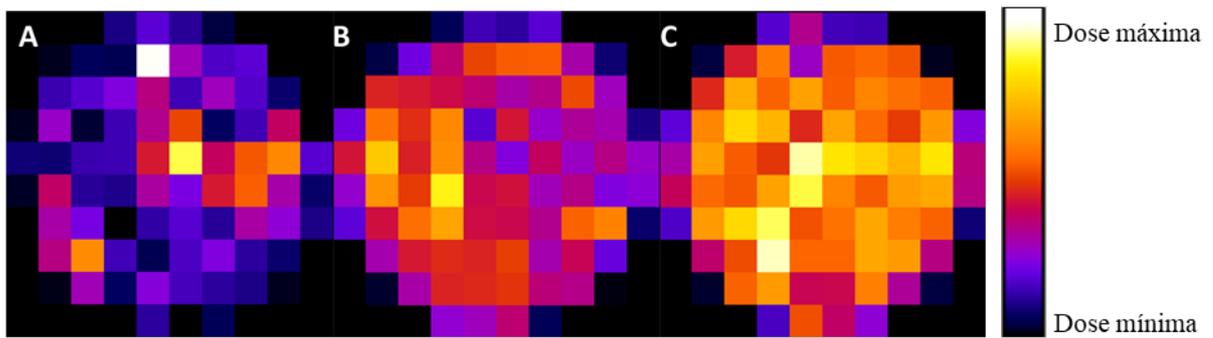


Figura 15. Corte central do tubo de ensaio. A) 1×10^7 partículas; B) 5×10^7 partículas; C) 1×10^8 partículas.

6 DISCUSSÃO

6.1 GEL MAGIC-F

Os valores de R2 para os tubos controle (não irradiados) para cada lote é diferente, enfatizando que a cada lote de gel MAGIC-f sintetizado, é necessário obter uma curva de calibração para uma faixa de dose. Nos gráficos 1, 3 e 5 são apresentadas as curvas dose-resposta de relaxação com todas as doses planejadas, observando-se uma tendência de saturação para doses acima de 40 Gy, portanto não foi utilizado para o ajuste linear. Segundo Pavoni e Baffa (2012), ao absorver altas doses de radiação ionizante, uma alta concentração de polímeros ou radicais poliméricos é criada e a propagação da polimerização é diminuída, sendo uma limitação intrínseca para os géis poliméricos. A faixa de dose escolhida para o ajuste linear foi de 0 a 10 Gy, sendo uma faixa de linearidade relatada em trabalhos previamente publicados. (PAVONI; BAFFA, 2012; SCHWARCKE, 2013). Pelas imagens por RM e os resultados de R2, a quantificação do gel utilizando o método de ROI circular apresenta uma grande variação na dose-resposta entre os dois lotes, em contrapartida os valores de R2 para o método de ROI 4x4 *pixels* apresentam uma menor variação. O planejamento de dose foi realizado utilizando o volume total do tubo. Entretanto, ao extrair os valores de intensidade dos *pixels* próximos ao vidro são incluídos valores que englobam uma região de artefatos, aumentando a variação da quantificação e influenciando na variação da medida de intensidade entre os dois lotes. Portanto, as discussões serão baseadas apenas nos valores de R2 e sensibilidade de dose para o método de ROI 4x4 *pixels*.

Durante a síntese do gel MAGIC-f, não houve o controle das marcas de reagentes químicos utilizados em ambos lotes, o que pode ter gerado variações estocásticas associadas a quantificação dos valores de R2, segundo De Deene e Jirasek (2015). Com o objetivo de reduzir as variações estocásticas, o mesmo operador realizou a medição de cada reagente e realizou a síntese do gel MAGIC-f. Para ambos os lotes, no transporte dos tubos de ensaio contendo gel MAGIC-f foi utilizado uma bolsa térmica com gelo para manter a temperatura, tanto para a irradiação quanto para as aquisições das imagens por RM, reduzindo assim a influência da variação de temperatura na obtenção dos valores de R2. A temperatura da sala do equipamento de RM possui uma temperatura controlada, com a média e desvio padrão de $19,4 \pm 0,4^\circ\text{C}$, diminuindo assim, erros sistemáticos durante as aquisições das imagens.

Comparando os valores de sensibilidade de dose do método ROI 4x4 *pixels* entre sequências, relata-se uma diferença de 35,13% e 27,62% para o primeiro e segundo lote, respectivamente.

Analisando a diferença da dose-resposta e da sensibilidade do gel MAGIC-f entre as sequências, é possível ver que os valores foram superiores para a sequência SE comparada com a MSE. Esses resultados estão de acordo com a literatura, uma vez que no estudo de De Deene (2010), é relatado que a sequência SE é melhor para a extração dos dados de R2 comparado com a MSE. A diferença no valor de R2 entre as duas sequências também está associada diretamente à física das aquisições de imagens. Durante a sequência MSE, são utilizados múltiplos pulsos de 180°, após o pulso de 90°, dentro de um mesmo valor de TR. Cada pulso de 180° gera um eco, conseqüentemente, cada eco preenche uma linha do espaço K. Dentro de um mesmo TR, o vetor magnetização vai diminuindo, portanto, diminuindo a intensidade do sinal e a qualidade da imagem. Já na sequência SE, a cada TR é coletado um eco, preenchendo uma linha do espaço K. Quando a magnetização M_{xy} retorna ao eixo Z, ou seja, quanto mais próximo do eixo Z o vetor magnetização se aproxima, menor é o sinal coletado e menor é a excitação dos spins. Assim, a maior valor de sensibilidade do gel MAGIC-f para a sequência SE está de acordo com os processos físicos que ocorrem durante as aquisições das imagens por RM. Embora a técnica de sequência MSE seja útil na clínica devido ao seu curto tempo de aquisição, existem problemas em relação à quantificação de R2 nas imagens.

A Tabela 5 mostra o comparativo dos valores de sensibilidade de dose com outros autores encontrados na literatura utilizando o gel MAGIC-f.

Tabela 5. Comparativo dos valores de sensibilidade de dose encontrados na literatura.

(Autor, ano)	Gel	Energia do Feixe	Taxa de dose	Tamanho de campo - SSD	Sequência	Sensibilidade de Dose
(Cavedini, 2021)	MAGIC-f	6 MV	600 cGy/min	20x20 cm ² - 94 cm	MSE e SE	0,27 e 0,31 (MSE); 0,42 e 0,43 (SE)
(Acurio, 2021)	MAGIC-f	X	IMRT	X - 100 cm	MSE	0,43
(Lizar, 2021)	MAGIC-f	6 MV	IMRT	X - 100 cm	MSE	0,43
(Pavoni et al., 2017)	MAGIC-f	6 MV	VMAT	X ; X	MSE	0,36; 0,47
(Resende, 2017)	MAGIC-f	6 MV	200 cGy/min	15x15 cm ² - 100 cm	MSE	0,35
(Silveira et al., 2017)	MAGIC-f	6 MV	IMRT	X ; 100 cm	MSE	0,36; 0,37
(Schwarcke, 2013)	MAGIC-f	6 MV	200 cGy/min	10x10 cm ² - 100 cm	MSE	0,43

SE = Spin Eco; MSE = Multi Spin Eco; IMRT = Intensity modulated radiotherapy; VMAT = *Volumetric Modulated Arc Therapy*.

A grande maioria dos autores apresentados na Tabela 5 utilizaram técnicas de irradiação como IMRT e VMAT, na qual a taxa de dose e a modulação das lâminas são variáveis durante a irradiação, portanto não especificadas nos artigos. A taxa de dose utilizadas neste trabalho é diferente dos anteriormente cotados. Entretanto, Pavoni e Baffa (2012) constataram uma mínima influência da variação de taxas de dose nos valores de R2, sendo observada para taxas de doses de 200 a 600 cGy/min, apontando uma variação na resposta dos valores de R2 menor do que 5%. Levando em consideração os valores obtidos através das aquisições de SE, mais adequada para a quantificação de R2 do que MSE, os valores de sensibilidade demonstram boa concordância com os publicados na literatura, apresentando uma diferença menor do que 20% para a maior sensibilidade apresentado no estudo de Pavoni et al., (2017).

Alguns autores também relatam que para garantir estabilidade térmica entre os tubos de ensaios e a sala do equipamento, é necessário colocá-los anteriormente na sala por um período de tempo (ACURIO et al., 2021; PAVONI; BAFFA, 2012; SILVEIRA et al., 2017). Este processo de equalização da temperatura não foi possível durante este estudo, podendo ter influenciado nos valores extraídos das imagens.

Neste estudo, os tubos de ensaios com o gel para a aquisição no equipamento de RM ficaram próximos da bobina. Considerando que esta é uma região de menor homogeneidade de

campo, torna-se necessário mais estudos com outras configurações de aquisição por RM, uma vez que é relatado na literatura que artefatos de susceptibilidade estão relacionados diretamente com a geometria do *phantom*.

Outros fatores que ainda precisam ser avaliados em estudos futuros são: as variações de T2 devido a variações de temperatura, os efeitos de difusão, e se o desempenho dos equipamentos de MRI (manhã e noite) geram valores distintos.

6.2 VALIDAÇÃO DA SIMULAÇÃO

As maiores diferenças entre os valores de PDP simulado e experimental foram observados na região de *build-up*, diminuindo nas profundidades posteriores, podendo ser observado no Gráfico 8. Realizando as simulações no *software* Geant4, obteve-se uma diferença máxima de 2,9% para o campo 10 x 10cm², diminuindo conforme o aumento do tamanho de campo, mostrando uma boa concordância com os valores experimentais obtidos no controle de qualidade do Varian IX pelo Setor de Radioterapia do Hospital São Lucas da PUCRS. As diferenças de valores de PDP simulado e experimental também são relatadas na literatura, mostrando diferenças menores do que 5% (GREVILLOT et al., 2011; SARDARI et al., 2010).

6.2.1 DOSIMETRIA COM GEL MAGIC-F NO GEANT4

É possível observar que quanto maior o número de partículas primárias simuladas, menor é a incerteza associada a dose obtida na simulação. Para a mesma dose depositada que foi planejada no arranjo experimental, a tendência é usar $2,0 \times 10^{11}$ partículas. Para a simulação deste número de partículas é necessário o uso da técnica de divisão da simulação (*splitter*) para utilizar todos os processadores dos *clusters*. Este processo de separação das simulações encontra-se em andamento e não foi finalizada até o momento da entrega da dissertação.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo investigar o uso do gel dosimétrico MAGIC-f para medidas de dose devido à irradiação de fótons de alta energia de um acelerador linear de radioterapia através de estudos experimentais e de simulações de Monte Carlo.

Os resultados apresentados nesse trabalho corroboram com estudos previamente, contribuindo com valores de sensibilidade de dose do gel MAGIC-f para literatura, indicando que a sequência SE demonstra ser melhor para extração de dados de R2. A obtenção de uma curva de calibração para cada lote é recomendável, pois variações estocásticas influenciam diretamente nos valores de R2, como por exemplo, a medição de reagentes, o manipulador da síntese, a concentração de oxigênio aprisionada nos tubos de ensaio, o equilíbrio térmico entre o gel e a sala de ressonância magnética, além de diferenças de desempenho do equipamento.

A sequência MSE proporciona a aquisição das imagens muito mais rápida, porém com uma qualidade de sinal e imagem menores, apesar de mais utilizada clinicamente. Já a sequência SE, proporciona uma melhor qualidade de sinal e imagem comparada a MSE, porém com um tempo de aquisição muito longo. Nesse estudo, o tempo total de aquisição da sequência SE foi quase 6 vezes comparado a MSE para TR= 3s, dispendendo muito tempo de máquina.

Os valores de PDP simulados apresentaram uma boa concordância com os valores experimentais, relatando uma diferença máxima de 2,9%, validando assim o acelerador linear Varian IX simulado no *software* Geant4. Observou-se uma tendência linear da dose depositada nos tubos com o aumento do número de partículas simulado. Para obter os valores de dose do experimental na simulação será necessário o uso da técnica de *splitter* para reduzir o tempo de simulação.

O uso clínico do gel MAGIC-f para dosimetria tridimensional mostra-se viável para estudos de controle de qualidade em aceleradores lineares, podendo ser utilizado em técnicas de irradiações como 3D, IMRT, VMAT, complementando as formas convencionais de controle de qualidade, estabelecendo um benefício e garantindo uma maior confiabilidade dos valores de dose planejados.

Um fator limitante na aquisição de dados foi a indisponibilidade de um equipamento de ressonância magnética para a realização das aquisições de imagens. Para trabalhos futuros, pretende-se avaliar a influência de outras sequências de aquisição nos valores de R2, uma vez que esse trabalho relata diferenças significativas entre as sequências utilizadas.

8 REFERÊNCIAS

- ACURIO, E. S. R. et al. Technical Note: Three-dimensional QA of simultaneous integrated boost radiotherapy treatments by a dose-volume histogram methodology and its comparison with 3D gamma results. **Medical Physics**, 2021.
- AGOSTINELLI, S. et al. GEANT4 - A simulation toolkit. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 506, n. 3, p. 250–303, 2003.
- BALDOCK, C. et al. Polymer gel dosimetry. **Physics in Medicine and Biology**, v. 55, n. 5, p. 1–87, 2010.
- BALDOCK, C. et al. Topical Review: Polymer gel dosimetry. **Physics in Medicine and Biology**, v. 55, n. 5, p. 1–87, 2011.
- BRIESMEISTER, J. F. MCNP6 – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code. **Los Alamos National Laboratory**, n. March, p. 790, 2000.
- BUSHBERG, J. T.; BOONE, J. M. **The essential physics of medical imaging**. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- CHANG, K. H. et al. Evaluation of the Dosimetric Accuracy of Brain Stereotactic Radiotherapy by Using a Hybrid Quality Assurance (QA) Toolkit. **Journal of the Korean Physical Society**, v. 74, n. 3, p. 292–297, 2019.
- DE DEENE, Y. How to scan polymer gels with MRI? **Journal of Physics: Conference Series**, v. 250, p. 69–78, 2010.
- DE DEENE, Y.; JIRASEK, A. Uncertainty in 3D gel dosimetry. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 573, n. 1, 2015.
- ELTER, A. et al. End-to-end test of an online adaptive treatment procedure in MR-guided radiotherapy using a phantom with anthropomorphic structures. **Physics in Medicine and Biology**, v. 64, n. 22, 2019.
- FURNARI, L. Controle de qualidade em radioterapia. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 77–90, 2009.
- GORE, J. C.; KANG, Y. S. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. **Physics in Medicine and Biology**, v. 29, n. 10, p. 1189–1197, 1984.
- GREVILLOT, L. et al. Simulation of a 6 MV Elekta Precise Linac photon beam using GATE/GEANT4. **Physics in Medicine and Biology**, v. 56, n. 4, p. 903–918, 2011.
- HSIEH, L. L. et al. Polymer gel dosimeters for pretreatment radiotherapy verification using the three-dimensional gamma evaluation and pass rate maps. **Physica Medica**, v. 37, p. 75–81, 2017.
- JAN, S. et al. GATE: A simulation toolkit for PET and SPECT. **Physics in Medicine and Biology**, v. 49, n. 19, p. 4543–4561, 2004.
- JIRASEK, A.; HILTS, M. An overview of polymer gel dosimetry using x-ray CT. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 164, 2009.
- KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. **Khan's the physics of radiation therapy**. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2014. v. 25

- KHAN, M. et al. The impact of the oxygen scavenger on the dose-rate dependence and dose sensitivity of MAGIC type polymer gels. **Physics in Medicine and Biology**, v. 63, n. 6, 2018.
- KHAN, M. et al. Basic Properties of a New Polymer Gel for 3D-Dosimetry at High Dose-Rates Typical for FFF Irradiation Based on. **Polymers**, v. 11, p. E1717, 2019.
- KOZICKI, M. et al. Clinical radiotherapy application of N-vinylpyrrolidone-containing 3D polymer gel dosimeters with remote external MR-reading. **Physica Medica**, v. 69, n. November 2019, p. 134–146, 2020.
- LIZAR, J. C. et al. Tridimensional dose evaluation of the respiratory motion influence on breast radiotherapy treatments using conformal radiotherapy, forward IMRT, and inverse IMRT planning techniques. **Physica Medica**, v. 81, n. November 2020, p. 60–68, 2021.
- LOUDOS, G. K. Monte Carlo simulations in Nuclear Medicine. p. 147–151, 2007.
- MANN, P.; SCHWAHOFFER, A.; KARGER, C. P. Absolute dosimetry with polymer gels - A TLD reference system. **Physics in Medicine and Biology**, v. 64, n. 4, 2019.
- MARAGHECHI, B. et al. Dose uncertainty and resolution of polymer gel dosimetry using an MRI guided radiation therapy system's onboard 0.35 T scanner. **Physica Medica**, v. 73, n. March, p. 8–12, 2020.
- MARYANSKI, M. J. et al. Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter. **Phys. Med. Biol.**, v. 39, p. 1437–1455, 1994.
- MATHER, M. L.; WHITTAKER, A. K.; BALDOCK, C. Ultrasound evaluation of polymer gel dosimeters. **Physics in Medicine and Biology**, v. 47, n. 9, p. 1449–1458, 2002.
- MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117–29, 2009.
- OLIVEIRA, A. C. H. DE. **Desenvolvimento de um sistema computacional baseado no código Geant4 para avaliações dosimétricas em radioterapia.** [s.l.: s.n.].
- FERNANDES, J. F. et al. Formaldehyde increases MAGIC gel dosimeter melting point and sensitivity. **Physics in Medicine and Biology**, v. 53, n. 4, 2008.
- PAVONI, J. F. et al. Dosimetria tridimensional usando gel MAGIC com formaldeído Tridimensional dosimetry using MAGIC gel with formaldehyde. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 4, n. 1, p. 15–18, 2010.
- PAVONI, J. F. et al. Evaluation of a composite Gel-Alanine phantom on an end-to-end test to treat multiple brain metastases by a single isocenter VMAT technique. **Medical Physics**, v. 44, n. 9, p. 4869–4879, 2017a.
- PAVONI, J. F. et al. Evaluation of a composite Gel-Alanine phantom on an end-to-end test to treat multiple brain metastases by a single isocenter VMAT technique. **Medical Physics**, v. 44, n. 9, p. 4869–4879, 2017b.
- PAVONI, J. F.; BAFFA, O. An evaluation of dosimetric characteristics of MAGIC gel modified by adding formaldehyde (MAGIC-f). **Radiation Measurements**, v. 47, n. 11–12, p. 1074–1082, 2012.
- RABAEH, K. A. et al. New normoxic N-(Hydroxymethyl)acrylamide based polymer gel for 3D dosimetry in radiation therapy. **Physica Medica**, v. 33, p. 121–126, 2017.
- SALVAT, F.; FERN, M.; SEMPAU, J. **PENELOPE-2008 : A Code System for Monte Carlo**

Simulation. [s.l: s.n.].

- SARDARI, D. et al. Measurement of depth-dose of linear accelerator and simulation by use of Geant4 computer code. **Reports of Practical Oncology and Radiotherapy**, v. 15, n. 3, p. 64–68, 2010.
- SCHWARCKE, M. M. B. **Caracterização do Gel Polimérico MAGIC-f para Aplicação em Medicina Nuclear Utilizando Imagens de Ressonância Magnética.** [s.l.] Universidade de São Paulo, 2013a.
- SCHWARCKE, M. M. B. **MARCELO MENNA BARRETO SCHWARCKE Caracterização do Gel Polimérico MAGIC-f para Aplicação em Medicina Nuclear Utilizando Imagens de Ressonância Magnética.** [s.l: s.n.].
- SCHWARCKE, M. M. B. **Caracterização do Gel Polimérico MAGIC-f para Aplicação em Medicina Nuclear Utilizando Imagens de Ressonância Magnética.** [s.l: s.n.].
- SILVEIRA, M. A.; PAVONI, J. F.; BAFFA, O. Three-dimensional quality assurance of IMRT prostate plans using gel dosimetry. **Physica Medica**, v. 34, p. 1–6, 2017a.
- SILVEIRA, M. A.; PAVONI, J. F.; BAFFA, O. Three-dimensional quality assurance of IMRT prostate plans using gel dosimetry. **Physica Medica**, v. 34, p. 1–6, 2017b.
- YORIYAZ, H. Método de Monte Carlo: princípios e aplicações em Física Médica. **Revista Brasileira de Física Médica**, p. 141–149, 2009.
- YORIYAZ, H.; FONSECA, G. P.; BELLEZZO, M. Sistemas de Planejamento em Radioterapia. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 13, n. 1, p. 92, 2019.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br