

DESENVOLVIMENTO DE SIMULADOR DE TECIDO A PARTIR DO LÁTEX DE BORRACHA NATURAL VULCANIZADO COM RAIOS GAMA.

Sumie Tomimasu, Selma M. L. Guedes

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP
Caixa Postal 11049
05422-970, São Paulo, Brasil
tomimasu@net.ipen.br & smguede@net.ipen.br

SUMÁRIO

Neste trabalho foi desenvolvido um simulador de tecido, com a função de *bolus* para superficializar a dose máxima em tratamento radioterapêutico de tumores cancerígenos superficiais, a partir do látex de borracha natural vulcanizado com radiação ionizante. Para melhorar a atenuação do material confeccionado foi necessário adicionar carga. A primeira substância proposta foi o acrilato de n-butila (An-B), que além de melhorar o grau de vulcanização, poderia corrigir os parâmetros requeridos. Porém, nem a densidade específica nem o número atômico efetivo sofreram aumentos significativos e se mantiveram abaixo do desejado. No entanto, concentrações crescentes de dióxido de titânio (TiO_2) promoveram um aumento gradativo não só da densidade específica e do número atômico efetivo, como também melhoraram as propriedades de atenuação do material obtido, possibilitando o uso como simulador de tecido com a função de *bolus*.

I. INTRODUÇÃO

Radioterapia. Tumores malignos podem ser tratados por três processos, conforme o seu estado de desenvolvimento: cirúrgico, quimioterapia e radioterapia. A radioterapia utiliza a radiação ionizante, tais como elétrons e fótons para destruir as células cancerígenas.

As fontes mais utilizadas são os acelerados de elétrons e a fonte de cobalto-60. Os raios X são produzidos por impacto de elétrons de alta energia com os alvos. Segundo a localização do tumor utilizam-se raios X ou elétrons de baixa energia para o tratamento de tumores superficiais, enquanto que raios X ou raios gama de alta energia para tumores profundos [1].

Os feixes de elétrons com energia alta têm sido utilizados na radioterapia desde 1950. Originariamente os feixes são provenientes dos Betatrons, embora muitos aceleradores lineares e geradores de Van de Graff com energia relativamente baixas também encontram-se disponíveis. A partir de 1970, o uso clínico de aceleradores lineares de alta energia, vem aumentando acentuadamente [2, 3].

Simuladores de tecido. Desde a introdução dos raios X para o uso clínico no final do século XVIII e o aparecimento

de uma grande quantidade de diagnósticos associados e técnicas terapêuticas, pesquisadores têm-se empenhado em reproduzir os efeitos que acontecem dentro e nas vizinhanças do tecido do corpo humano irradiado. Dificilmente é possível medir a distribuição de dose diretamente em pacientes tratados com radiação, por isso, esses dados são quase que totalmente resultantes de medidas feitas previamente em simuladores de tecidos.

O desenvolvimento de simuladores de tecidos pode ser dividido em duas fases. Na primeira fase denominada pré-1940, quando foram efetuados vários estudos experimentais com a água e a cera. No final desse período, foi introduzido, com a evolução da química analítica, o conceito da adição de outros componentes na cera para melhorar sua propriedade de atenuação. A Segunda fase, pós-1940, que se estende até o dia de hoje, muitas misturas de sólidos e líquidos originaram substitutos para tecidos biológicos e outros meios. Neste período houve um aprimoramento gradativo na fabricação desses materiais, ao descobrir que adição de cargas inertes como carbonato de cálcio, óxido de titânio, óxido de zinco, etc. melhoravam o desempenho dos simuladores quanto às propriedades de atenuação [4, 5, 6, 7].

Na radioterapia de tumores superficiais muitas vezes é exigido a superficialização do ponto máximo da dose absorvida, pois, quando a dose dos feixes de elétrons provenientes dos aceleradores de elétrons, raios X ou raios gama oriundo do cobalto 60 são incididos no tecido

humano, a dose da radiação aumenta à medida que penetra o tecido do paciente, alcançando valores máximos a uma espessura que varia entre 0,5 a 3,0 cm. Por isso, quando o paciente de câncer é submetido ao tratamento radioterapêutico superficial, os tecidos ainda em estado sadios também acabam sendo destruídos. Em virtude disso, foi proposto o desenvolvimento de materiais simuladores de tecidos utilizado como *bolus*, com espessura variável, que são colocados sobre a pele do paciente na região a ser irradiada, com a função de maximizar a dose na superfície da pele e, conseqüentemente, preservar as estruturas celulares localizadas próximas ao tumor [1, 8, 9,10].

Para que o material possa ser utilizado como tecido simulador na radioterapia, devem ser satisfeitos os seguintes requisitos: bom espalhamento no local da irradiação, biocompatibilidade para não causar citotoxicidade e reações alérgicas, flexibilidade para moldar adequadamente a pele, apresentar um número atômico efetivo \bar{Z} para elétrons da ordem de 5 a 6, isto é, próximo ao do tecido humano, possuir uma densidade próxima de 1 g/cm^3 , ser disponível em várias espessuras, ser resistente à radiação, durável, fácil de limpar e de baixo custo [4]. Como a borracha natural depolimerizada já foi comercializada como simulador de tecido [11], o objetivo deste trabalho foi formular o látex adequadamente, para se obter um simulador de tecido mais barato e mais fácil de moldar, a partir do látex radiovulcanizado.

Radiovulcanização do látex de borracha natural. O processo convencional de vulcanização da borracha natural consiste da reticulação do polímero poli (cis -1,4 - isopreno) promovida pelo calor na presença de enxofre [12], que permite grandes transformações nas propriedades do artefato como a diminuição da solubilidade, aumento da tensão de ruptura, maior resistência a ácidos e a álcalis. O processo de vulcanização do látex com radiação ionizante é conhecido mundialmente como RVNRL (Radiation Vulcanization of Natural Rubber Latex) [13], que consiste em reticular o polímero poli (cis - 1,4 - isopreno) utilizando energia da radiação ionizante [14]. Desta forma produz as mesmas propriedades do produto acabado obtido pelo método convencional, porém com algumas vantagens como: maior estabilidade química do látex irradiado, menor consumo de produtos químicos durante o processo de vulcanização, maior simplicidade no processo e por isso oferece melhores condições de controle. O processo alternativo é efetuado em uma única etapa, enquanto que, o convencional requer duas etapas de vulcanização, isto é, a pré-vulcanização e a pós- vulcanização, aumentando o consumo de energia. Portanto, o processo alternativo é mais econômico do que o processo térmico convencional [15]. Essa tecnologia alternativa tem sido objeto de estudo desde a década 60 na Europa e, na década de 80 pela Agência Internacional de Energia Atômica, AIEA, com a participação dos países asiáticos como: Japão, China, Índia, Indonésia, Coréia, Malásia, Filipinas, Sri Lanca, Tailândia, etc.

II MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes. O látex comercial concentrado à 60%, de alto teor de amônia (0,71%), foi de procedência nacional. O radiosensibilizador foi o acrilato de n-butila (An-B) de grau analítico, utilizado na presença de uma solução de KOH a 10% para estabilizar o látex, e dióxido de titânio (TiO_2) como carga. O ácido acético glacial, de grau analítico, foi utilizado como solução a 2%, na determinação do teor de borracha seca. O hidróxido de amônia (KOH) de grau analítico foi utilizado como solução a 1,7% nas diluições do látex. Um *bolus* comercial MED-TEC INC, importado, foi utilizado como padrão comparativo para o material desenvolvido.

Formulação. Os métodos analíticos usados para caracterizar o látex foram feitos de acordo com ASTM D 1076-79, resultando em conteúdo de sólidos totais de 61,6% e borracha seca de 60,4%.

A metodologia de formulação foi a seguinte [16]: a solução de KOH a 10% foi adicionada ao látex em concentrações de 0,2 a 0,5phr. A seguir foi adicionado o An-B em concentrações de 3 a 11phr. A carga de TiO_2 foi acrescentada ao látex em concentrações de 4 a 30phr. Após 16 horas de repouso esta mistura foi vulcanizada com raios gama. Em seguida, a carga de TiO_2 foi acrescentada ao látex irradiado. Na Tabela 1 encontram-se as composições dos látices formulados e as respectivas doses de irradiação.

Irradiação. A irradiação foi feita com raios gama provenientes de uma fonte de Cobalto-60 tipo panorâmica com dose de 10kGy, à temperatura ambiente sem agitação.

Obtenção das placas. Foi empregado o método de derrame, que consiste em verter os látices formulados em porta amostra de vidro. A coacervação do látex foi feita à temperatura ambiente. As placas obtidas, com espessura de 3 e 6mm, foram lixiviadas em um banho termostático da Lauda, modelo B, a 70°C por 1 hora e secas a 70°C por 1,5h em uma estufa com circulação interna de ar da Fanem, modelo 320 SE.

Caracterização. A caracterização do material obtido foi determinada segundo os ensaios de densidade específica, número atômico efetivo \bar{Z} e comportamento dosimétrico.

Densidade específica. As densidades do lucite e da água foram obtidas da literatura [17]. A do material desenvolvido foi determinada segundo ASTM D 792 - 9 1.

TABELA 1. Composição dos látices.

AMOSTRA	Composição (phr)		
	An-B	KOH	TiO ₂
látex	--	--	--
1	3,0	0,2	--
2	5,0	0,3	--
3	8,0	0,4	--
4	11	0,5	--
5	14	0,5	--
6	11	0,5	4,0
7	11	0,5	6,0
8	11	0,5	8,0
9	11	0,5	10
10	3,0	0,2	14
11	3,0	0,2	20
12	3,0	0,2	25
13	3,0	0,2	30
14a	3,0	0,2	24
14b	3,0	0,2	24
14c	3,0	0,2 </td <td>24</td>	24
15	3,0	0,2	26
16	3,0	0,2	28
17	3,0	0,2	30

Para avaliar a repetibilidade da formulação, determinou-se as densidades das amostras 14a, 14b e 14c, da seguinte forma: foram amostradas três placas das 15 placas confeccionadas de cada condição, e de cada uma delas foram cortados três corpos de prova.

Número atômico efetivo \bar{Z} . O cálculo do \bar{Z} já está consolidado para irradiações com feixes de fótons, mais especificamente para interações fotoelétricas, porém, no caso de irradiação com feixes de elétrons, os métodos propostos ainda não estão estabelecidos, pois os resultados encontrados em vários trabalhos, já realizados, não apresentaram uma boa repetibilidade. Em decorrência o número atômico efetivo \bar{Z} foi determinado por duas diferentes metodologias. Na “análise pesada”, foi considerada a constante m (elétrons por colisão) igual a 0,82 [6] e 0,25 [18] aplicando a Equação 1 [1].

$$\bar{Z} = \alpha_1 Z_1^m + \alpha_2 Z_2^m + \alpha_3 Z_3^m + \dots + \alpha_n Z_n^m \quad (1)$$

O segundo método foi através do poder de frenagem calculado pela Equação 2 [2]:

$$\bar{Z} = \frac{\sum_i a_i \left(\frac{dE}{dx} \right)_i}{\sum_i a_i \left(\frac{dE}{dx} \right)_i} \quad (2)$$

Comportamento de absorção da dose. O comportamento da dose absorvida expressa em porcentagem de ionização em função da profundidade foi feita utilizando o arranjo experimental (Figura 1), que consiste de placas de borracha sobreposta em uma câmara de ionização de placas paralelas, instalada dentro do suporte de acrílico, com centro do

volume sensível posicionado sobre o raio central dos feixes de elétrons, num campo de 10x10 cm², produzidos por um acelerador linear fabricado para uso em radioterapia, modelo Prevaton 74, com capacidade de produzir feixes de elétrons monoenergéticos em 6 diferentes energias, de 6 a 12 MeV. Este comportamento foi estudado utilizando 6 MeV de energia.

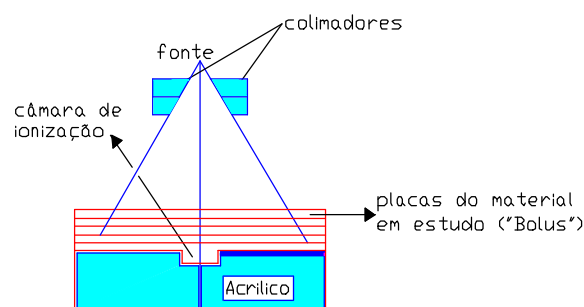


Figure 1 – Esquema do arranjo utilizado para o estudo do comportamento dosimétrico [19].

III. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Efeito da carga na densidade específica do látex. Na Tabela 2 estão apresentadas as propriedades físicas comparativas dos padrões e das amostras de borracha do material desenvolvido.

A densidade específica do látex “in natura” foi de 0,917g/mL. Verifica-se que este valor foi inferior ao requerido para ser considerado um simulador de tecido, ou seja, 1g/mL. A adição do An-B, teve como objetivo não só favorecer o aumento do grau de vulcanização, mas também aumentar o valor da densidade. Um aumento gradativo de 0,915 a 0,924g/mL ocorreu nas amostras de 1 a 5 (Tabela 2), porém a variação foi pouco significativa.

Em virtude disto, foram confeccionadas placas das amostras 6 a 9 adicionando como carga o *TiO₂* cujas densidades aumentaram de 0,924 para 0,949g/mL (Tabela 2). Verifica-se um aumento significativo desse parâmetro, mas não o suficiente. Suportados nesses dados, foram confeccionadas as amostras 10 a 14.

A Tabela 2 mostra que as densidades das amostras 10 a 13 aumentaram gradativamente de 0,967 para 1,018g/mL, de acordo com a concentração crescente do *TiO₂* e que, finalmente conseguiu-se, através da amostra 12, a densidade específica desejada de 1,000g/ml, com 25phr de *TiO₂*.

Para confirmar a repetibilidade do método a amostra 14, foi formulada em triplicata 14a, 14b e 14c, ou seja, com a composição próxima a da amostra 12, de 24phr de *TiO₂*, cuja densidade média de 1,002±0,001g/mL

TABELA 2. Propriedades físicas comparativas dos padrões e das amostras.

Amostra	D ⁺ (gmL ⁻¹)	$\bar{Z}_{efetivo}$			
		Padrão	m=0,82	m=0,25	dE/dx (MeVcm ⁻²)
P ⁺⁺	0,908*	4,75*	--	--	--
Água	1,000*	6,60*	--	--	--
Lucite	1,190*	5,85*	--	--	--
Bolus**	--	--	6,44	5,57	--
Látex	0,917	--	4,95	4,54	4,31
1	0,915	--	5,08	4,57	--
2	0,920	--	5,15	4,64	--
3	0,918	--	5,16	4,80	--
4	0,923	--	5,01	4,51	--
5	0,924	--	5,00	4,51	--
6	0,924	--	--	--	--
7	0,930	--	--	--	--
8	0,937	--	--	--	--
9	0,949	--	--	--	--
10	0,967	--	5,33	4,76	4,52
11	0,960	--	4,91	5,00	--
12	1,000	--	6,16	5,27	--
13	1,018	--	6,88	5,80	--
14	1,002	--	5,69	4,93	4,80
15	--	--	6,23	5,31	5,30
16	--	--	6,42	5,45	5,49
17	--	--	6,68	5,67	5,69

⁺Densidade específica.

⁺⁺Polietileno

* Dados extraídos da literatura [9,17].

**Bolus comercial da MED-TEC. INC

foi próxima a do tecido humano. As médias dos resultados dessas paralelas foram similares (1,002g/mL, 1,002g/mL e 1,001g/ml), indicando que as placas de borracha apresentaram uma boa homogeneidade quanto à carga adicionada e que o método possui uma boa repetibilidade. O material desenvolvido apresenta a densidade específica igual a da água, portanto similar ao tecido humano.

Efeito da carga de TiO₂ no número atômico efetivo

\bar{Z} no látex. Analisando os valores de \bar{Z} (Tabela 2), que foram calculados considerando-se o m=0,82, resulta em um valor de 4,95 para o látex "in natura", o qual foi inferior àqueles apresentados pelas amostras 1 a 5, em cuja formulação foi adicionado como carga o An-B, em concentrações de 3 a 14phr. Os \bar{Z} dessas amostras variaram de 5,00 a 5,16.

Para essas mesmas amostras calculou-se também o \bar{Z} , considerando o m=0,25. Para o látex "in natura" o valor foi de 4,54 e para as amostras 1 a 5, o \bar{Z} variou de 4,51 a 4,80. Verifica-se que o \bar{Z} calculado com a constante m=0,25 é menor do que o calculado com m=0,82. Nota-se também, que os valores de \bar{Z} obtidos não apresentaram um comportamento linear crescente com o

aumento da concentração do An-B (Figura 2), conforme verificado na determinação da densidade específica. Isto indica que a determinação do \bar{Z} não apresenta a mesma sensibilidade de diferenciação que a densidade específica e que os valores ainda permanecem abaixo do desejado.

As próximas amostras analisadas foram aquelas nas quais adicionou-se como carga o TiO₂, isto é, as amostras 10 a 17. Os cálculos de \bar{Z} foram feitos considerando novamente o m=0,82, cujos valores foram de 5,33 a 6,68 e o m=0,25, obtendo-se os valores de 4,76 a 5,67 (Tabela 2). Houve um aumento significativo com a adição crescente do TiO₂.

O \bar{Z} do bolus comercial foi calculado também nas mesmas condições acima, resultando 6,44 para o m=0,82 e 5,57 para m=0,25.

O cálculo do \bar{Z} , de acordo com o método do poder de frenagem empregando a Equação 2, foi efetuado somente para o látex "in natura" e para as amostras 10 a 17, ou seja, as que foram submetidas ao teste de absorção de dose. Nota-se que para o látex o valor de 4,31 continua inferior ao da amostra 10 (4,52) e da 17 (5,69) (Tabela 2).

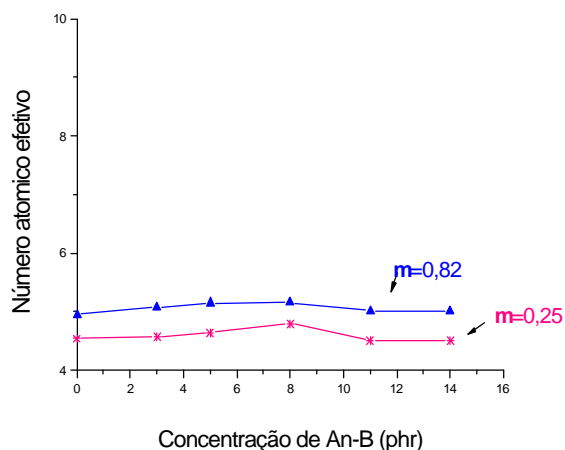


Figura 2. Comparação dos valores de \bar{Z} , pelo método da análise pesada.

Baseados nos valores de \bar{Z} das amostras 10 a 17 (Tabela 2), de uma forma geral, pode-se afirmar que o número atômico efetivo \bar{Z} , aumenta proporcionalmente ao aumento da concentração de TiO₂.

Comparando as duas metodologias acima, observa-se que os valores de \bar{Z} calculados empregando o m=0,25 e o do poder de frenagem são praticamente coincidentes como mostra a Figura 3.

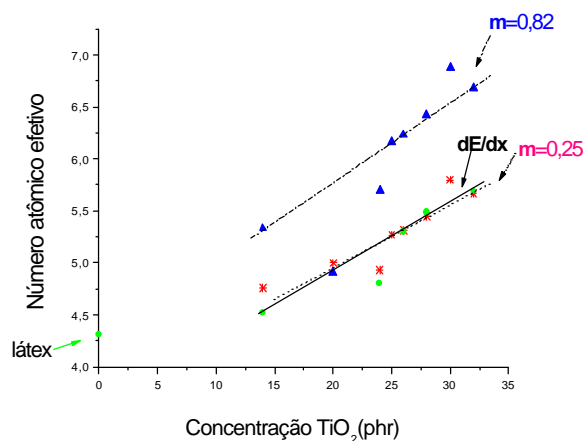


Figura 3 - Comparação dos valores de \bar{Z} obtidos pelo método da análise pesada e pelo poder de frenagem.

Efeito do TiO_2 no comportamento dosimétrico do látex.

Este teste mostra se o material desenvolvido e o tecido humano tem o mesmo comportamento dosimétrico, quando irradiado. As curvas de absorção de energia expressa em porcentagem de ionização em função da profundidade, foram plotadas com as medidas obtidas na irradiação do material.

A Figura 4 mostra a porcentagem de ionização em função da profundidade do lucite, da água, das placas de borracha de látex “in natura” e das amostras 10 e 14.

Verifica-se que a curva da borracha “in natura” e da amostra 10 ($TiO_2=14phr$) apresentaram um desvio das curvas padrões de lucite e de água, indicando que essas placas de borracha, ainda não atingiram o comportamento de absorção desejado, porém a amostra 14 ($TiO_2=24phr$) coincide com a curva da água.

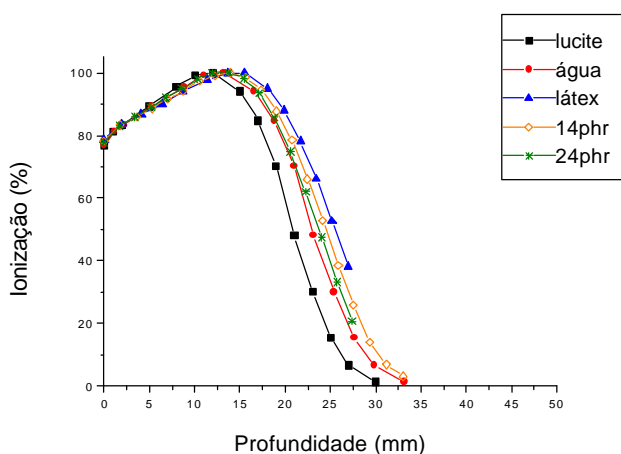


Figura 4 – Comportamento dosimétrico comparativo.

IV. CONCLUSÕES

O látex de borracha natural “in natura” não apresenta propriedades físicas como a densidade, o número atômico efetivo e o comportamento dosimétrico para ser utilizado como simulador de tecido.

Por isso, para obter um simulador de tecido a partir do látex de borracha natural, foi necessário adicionar outros componentes. A primeira substância proposta para ser adicionada ao látex foi o acrilato de n-butila, que além de melhorar o grau de vulcanização, poderia também corrigir os parâmetros requeridos. Porém nem a densidade específica e nem o número atômico efetivo sofreram aumento significativo, mostrando que o acrilato n-butila não é adequado para ajustar esses parâmetros.

No entanto, concentrações crescentes de óxido de titânio promovem um aumento gradativo da densidade específica, do número atômico efetivo e da porcentagem relativa de dose absorvida.

Segundo os resultados experimentais obtidos, pode-se concluir que o material estudado apresenta características similares ao tecido humano com relação a absorção de energia, podendo ser utilizado como bolus para superficializar a dose máxima no tratamento radioterapêutico de câncer.

AGRADECIMENTOS

Aos Dr. José Renato de Oliveira Rocha, do Hospital da Unicamp, do CAIMS/UNICAMP, pelas determinações das medidas de absorção no acelerador linear de elétrons. À Eng^a Eveline Vaidergorin, do IPT, por permitir a execução das determinações de densidade. À Vera Salvador, do IPEN, pela realização dos ensaios de fluorescência de raios X. Ao Dr. Cleber Nogueira e ao Dr. Mauro Silva Dias, do IPEN, pelas valiosas discussões e sugestões durante a realização desse trabalho.

REFERÊNCIAS

- [1] KHAN, F, **The physics of radiation therapy**, 2. ed. Maryland; Williams & Willians, 1994.
- [2] ATTIX, F. H., **Introduction to radiological physics and radiation dosimetry**. United States, John Wiley & Sons, Inc., 1976.
- [3] BENTEL, G. G.; NELSON, CH.; NOELL, T. K., **Treatment planning & dose calculation in radiation oncology**. 4 ed. United States, Pergamon Press, 1989.
- [4] WHITE, D. R., **The substitutes in: experimental radiation physics**. Medical Physics, vol. 5, n. 6, p. 457-479, 1978.
- [5] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, **Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues**. ICRU Report 46, ICRU Publications, Bethesda, MD, 1992.

- [6] WHITE, D. R., **An analysis of the Z-dependence of photon and electron interactions**, Phys. Med. Biol., vol. 22, p. 219-228, 1977.
- [7] WHITE, D. R., CONSTATINOU, C., **Anthropomorphic phantom materials**. Progress in Medical Radiation Physics. New York, N.Y., vol. 1, 1982.
- [8] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, **Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurements**. ICRU Report 44, ICRU Publications, Bethesda, MD, 1990.
- [9] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, **Radiation dosimetry: electron beams with energies between 1 and 50mMeV**. ICRU Report 35, ICRU Publications, Bethesda, MD, 1990.
- [10] KLEVENHAGEN, C. S., **Physics and dosimetry of therapy electron beams**, Madison, Wisconsin, p. 479, 1993.
- [11] STACEY, A. J., BEVAN, A. R., DICKENS, C.W., **A New phantom material employing depolymerized natural rubber**. Br. J. Radiol. vol. 34, n. 404, p. 510-515, 1960.
- [12] MAUSSER, P., **The vanderbilt latex handbook**. 3ed., Vanderbilt company inc., 1987.
- [13] SUNDARDI, F., **Review of radiation processing of natural rubber latex in Indonesia**. Plastic Rubber Process Appli., vol. 5, 1985
- [14] MAKUUCHI, K., **Progress in radiation vulcanization of natural latex through international cooperation**, JAERI-M-89-228, Japan Atomic Energy Research Institute, JAERI, 1990. p. 91-99.
- [15] COLLANTES, H. D.C, **Fabricação de Luvas cirurgicas com látex de borracha natural vulcanizado com raios gama**. São Paulo. (Dissertação, Mestrado), 1995.
- [16] SUMARNO, K. & SUNDARDI, F., **Studies on the preparation and uses of Co-60 gamma rays irradiated natural rubber latex**. J. Appl. Polym. Sci., vol. 21, 1977.
- [17] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, **The uses of plane parallel ionization chambers in high energy electron and photon beams: An International Code of Practice**, Technical Report Series No. 381, 1977.
- [18] BICHSEL, H., **Radiation dosimetry**, Ed. F. H. ATTIX and W.C. Roesch, 2nd ed., Academic Press N.Y., vol. 1, p. 157-228, 1968.
- [19] SALMAN, D. K., **Desenvolvimento de poli(cloreto de vinila)-PVC para utilização no tratamento radioterápico de pacientes com câncer**. Campinas. Dissertação (Mestrado, Unicamp), 1995.

ABSTRACT

In this paper was developed a tissue substitute as *bolus* in order to get the maximum dose absorption in radiotherapy treatment of malignant cancer tumors on the skin surface from RVNRL. To improve the stopping power of this material it was necessary to add inert fillers. The first substance tested was the n-butyl acrylate, which could improve the vulcanization degree, besides this, could correct the requests parameters to be similar to the human tissue of the material. Nevertheless either the specific mass nor effective atomic number \bar{Z} increased significantly and they maintain below the desire values. However, higher concentrations of titanium dioxide showed a gradual increase. of the specific mass and the effective atomic number \bar{Z} , and also the attenuation properties of the material was improve, becoming possible to use it as tissue substitute with the *bolus* function.