

ESTUDO E DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA PARA FIXAÇÃO DE IODO RADIOATIVO EM SUBSTRATO POLIMÉRICO PARA CONFEÇÃO DE FONTES UTILIZADAS EM BRAQUITERAPIA

**Bruna T. Rodrigues¹, Carla D. Souza¹, Marcos A. G. Benega¹, Anderson S. Souza¹,
Maria Elisa C. M. Rostelato¹, Carlos A. Zeituni¹, Rodrigo Tiezzi¹, Fernando S. Peleias¹,
Daiane C. Souza¹, Thais H. Silva¹.**

¹ Centro de Tecnologia das Radiações (CTR)
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN)
Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)
Av. Lineu Prestes, nº 2242 – Cidade Universitária
05508-000 São Paulo, SP
bteigarodrigues@gmail.com
carladdsouza@yahoo.com.br
marcosagbenega@gmail.com
asorgatti@hotmail.com
elisaros@ipen.br
czeituni@ipen.br
rktiezzi@gmail.com
fernandopeleias@gmail.com
dchristini2013@gmail.com
thaishunke@hotmail.com

ABSTRACT

Segundo as estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer. Mostram também que em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos e 13,2 milhões de mortes por câncer. Um dos tratamentos de câncer de próstata é a braquiterapia, utilizada em estágios iniciais e intermediários da doença, consiste na introdução de sementes com material radioativo no interior do tumor ou nas regiões próximas, afetando ao mínimo tecidos circunvizinhos. O implante de sementes de iodo-125 permanente apresenta uma série de vantagens em relação aos métodos tradicionais. O tratamento para câncer da próstata tem o custo mínimo de US\$ 45,00 por semente e a quantidade de sementes requeridas por implante é de 80 a 120 unidades. O objetivo desse trabalho é o estudo e desenvolvimento do método de deposição de iodo radioativo em substrato polimérico e uma análise relacionando a eficiência do método como possibilidade de implementação no laboratório de braquiterapia do IPEN. Iodo-125 é adsorvido em uma solução de resina epóxi. O objetivo deste trabalho é oferecer uma nova proposta de sementes. Os resultados desse trabalho fornecerão os dados para o plano de proteção radiológica e os procedimentos de gestão de resíduos radioativos.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo^{1,2}. Estudos recentes realizados mostram que em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer^{2,3}.

No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer⁴.

1.1 Estimativas do Câncer de Próstata

Estimam-se 68.800 casos novos de câncer de próstata para o Brasil, no ano de 2014. Esses valores correspondem a um risco estimado de 70,42 casos novos a cada 100 mil homens^{4,5,6,7}.

A última estimativa mundial apontou o câncer de próstata como sendo o segundo tipo mais frequente em homens, cerca de 1,1 milhão de casos novos no ano de 2012. Aproximadamente 70% dos casos diagnosticados no mundo ocorrem em países desenvolvidos.

No Brasil, o aumento da expectativa de vida, a melhoria e a evolução dos métodos diagnósticos e da qualidade dos sistemas de informação do país, podem explicar o aumento das taxas de incidência ao longo dos anos. Aproximadamente 62% dos casos diagnosticados no mundo ocorrem em homens com 65 anos ou mais. Com o aumento da expectativa de vida mundial, é esperado que o número de casos novos de câncer de próstata aumente cerca de 60% até o ano de 2015^{4,5,8,9,10,11,12}.

1.2 Formas de Tratamento do Câncer de Próstata

A escolha do tipo de tratamento para o câncer da próstata deve considerar vários fatores como: tamanho e extensão do tumor, agressividade aparente (características patológicas), idade, saúde e preferências do paciente^{9,13,14}. Os tratamentos mais comuns são por intervenção cirúrgica e radioterapia. A primeira opção, prostatectomia radical, é um procedimento cirúrgico onde a próstata e os tecidos vizinhos são removidos. Os principais efeitos colaterais são a incontinência urinária, que atinge 35% dos pacientes, e a impotência sexual, que atinge de 65% a 90% dos pacientes¹⁵.

A segunda opção é a terapia com radiação, que pode ser de dois tipos: teleterapia e braquiterapia. Na teleterapia, que é o método mais utilizado, a próstata e os tecidos vizinhos são tratados por um feixe de radiação proveniente de um acelerador linear de elétrons, ou seja, a fonte de radiação é externa ao paciente⁹. No entanto, pode levar a inúmeros efeitos colaterais como: problemas intestinais, problemas na bexiga, incontinência urinária, impotência, sensação de cansaço, linfedema e estreitamento uretral. Os que se submetem ao feixe externo de radiação devem ir ao centro de tratamento diariamente, durante sete a oito semanas

A outra modalidade de tratamento, chamada braquiterapia é utilizada em estágios iniciais e intermediários da doença, consiste na introdução de sementes com material radioativo no interior ou nas proximidades do câncer resultando em menos radiação depositada em tecidos vizinhos saudáveis, afetando ao mínimo outros órgãos nas proximidades^{16,17}. O implante de sementes de iodo-125 permanente apresenta uma série de vantagens em relação aos métodos tradicionais e os pacientes podem retornar à atividade normal, inclusive trabalho, dentro de um a três dias com pouca ou nenhuma dor¹⁸. No caso da prostatectomia radical, os pacientes permanecem no hospital por três a cinco dias e, para recuperação, diversas semanas em casa.¹⁹

1.3 Sementes de Iodo-125

O tratamento de câncer da próstata com o implante permanente de sementes de iodo-125 cresceu expressivamente no mundo nos últimos anos^{11,20}. No mercado internacional, o custo mínimo da semente é de US\$ 45,00 e a quantidade de sementes requeridas por implante é de 80 a 120 unidades. No Brasil, os implantes são realizados com sementes importadas. O preço final é muito alto e o tratamento só é realizado em clínicas e hospitais particulares especializados. O IPEN-CNEN/SP estabeleceu um projeto para desenvolvimento e produção das sementes de iodo-125 (protótipo apresentado na figura 1) com o propósito de minimizar custos e possibilitar a distribuição para entidades públicas de saúde, uma vez que a demanda do Brasil para esse tipo de produto terapêutico é grande (8.000 sementes/mês)^{8,11,20}.

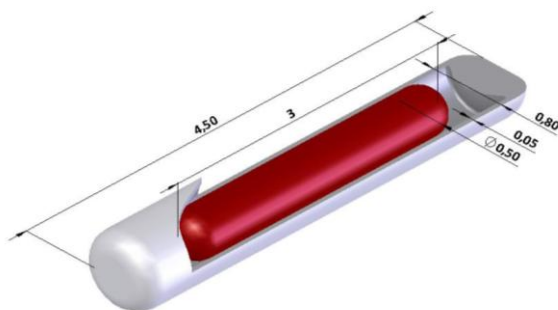


Fig. 1: Protótipo da semente com dimensões em milímetros²⁰.

Para confecção de tal fonte utiliza-se o radioisótopo iodo -125. Ele é produzido em reator nuclear a partir do xenônio-124. Ele decai por captura eletrônica e conversão interna para o telúrio-125 (figura 2)²¹. No

processo, emite fótons de 27keV, 31keV e 35keV, com energia média de 29keV. Em virtude da baixa energia média de emissão, seus fótons têm pouco poder de penetração. O isótopo possui uma meia-vida de 59,4 dias

11,21,22,23

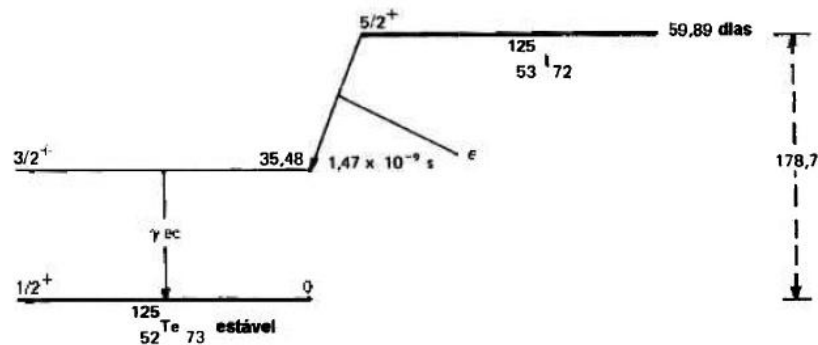


Fig.2: Diagrama esquemático do decaimento do iodo-125²¹.

1.4 Resina Epoxídica

A palavra epóxi vem do grego "EP" (sobre ou entre) e do inglês "OXI"(oxigênio), literalmente o termo significa oxigênio entre carbonos. O termo refere-se a um grupo constituído por um átomo de oxigênio ligado a dois átomos de carbono. A resina epoxídica é um plástico termofixo que se endurece quando se mistura com um agente catalisador ou "endurecedor". As resinas epoxídicas ou simplesmente resinas epóxi, são polímeros caracterizados pela presença de grupos glicídila em sua molécula, além de outros grupos funcionais. Um dos principais tipos é a resina epóxi à base de Bisfenol A, por ser versátil e de custo relativamente baixo, é a mais utilizadas^{24,25}.

As resinas epóxi apresentam diversas características importantes para serem utilizadas na manufatura de fontes radiativas imobilizadas em matriz polimérica. Elas são:

- Baixa viscosidade;
- Fácil aplicação;
- Rápido endurecimento/ tempos de espera reduzidos;
- As resinas epóxi comerciais, em sua grande maioria, não contém quantidades significativas de impurezas radioativas, não comprometendo a atividade total e os procedimentos de calibração da fonte selada²⁵;
- É uma das mais antigas resinas da classe epóxi oferecendo menores custos, facilidade de aquisição e disponibilidade no mercado;
- São de baixa toxicidade e, conseqüentemente, baixa possibilidade de contaminação química durante sua manipulação;
- Levam, após processo de cura, à obtenção de material polimérico de elevada resistência à compressão e força de adesão e com alta resistência à radiação, bem como elevada resistência à decomposição térmica, que os tornam um material com alta estabilidade química;
- Originam também, após a cura, polímeros praticamente insolúveis em água, sejam em meios ácidos como alcalinos, que dificulta o vazamento ou difusão do componente radioativo mesmo quando imersos nestes citados meios²⁵.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma mistura da resina epóxi com a solução radioativa e colocada em um molde, produzido com silicone. O molde contém quatro espaços nos quais a solução foi colocada. Esses espaços possuem as dimensões das sementes. Após o processo de cura da resina as quatro núcleos foram retirados (figura 3) e

levados à uma câmara de ionização Capintec CRC-15W (figura 4), para que fossem medidas as atividades uma a uma. Cada núcleo foi medido três vezes e tirado a média como mostra a tabela 1.

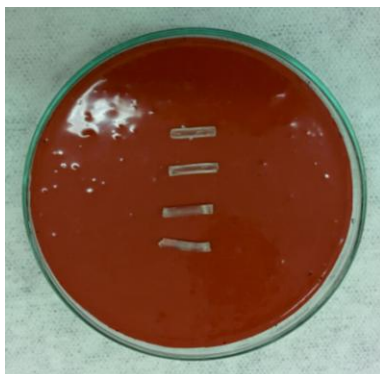


Fig.3: Núcleos retirados após o processo de cura da resina



Fig.4: Câmara de ionização modelo Capintec15W. Destaque para o suporte para as medidas.

Tabela 1: Média das atividades

<i>Número do núcleo</i>	<i>Média das atividades (μCi)</i>
1	49,5
2	40,4
3	39,7
4	33,9
Média	40,9

A avaliação dos rendimentos da reação de fixação foi calculado conforme a equação 1, e demonstradas na tabela 2.

$$E_{\%} = \frac{\sum A_n}{A_T} \cdot 100 \quad (1)$$

$E_{\%}$ = eficiência do processo em porcentagem

$\sum A_n$ = Somatório das atividades dos núcleos

A_T = Atividade total da solução corrigida para o decaimento radioativo

Tabela 2: Percentual de Eficiência dos núcleos

<i>Núcleos</i>	<i>Percentual de Eficiência (%)</i>
1	91,4
2	82,7
3	80,1
4	95,1

As diferenças de eficiência entre núcleos deve-se as flutuações estáticas do sistema de detecção e balança, porém a eficiência média de fização radioativa é $(87,3 \pm 8,1)\%$, considerada ótima para os objetivos do trabalho. Os resultados alcançados no experimento são melhores com os valores obtidos em trabalhos anteriores, que utilizam núcleos de prata ^{11,21}.

Em seguida os núcleos desenvolvidos passaram por uma análise térmica, que é um grupo de técnicas na qual a propriedade física ou química da substância foi monitorada em função do tempo ou temperatura. A técnica utilizada foi o TGA (*Thermal Gravimetric Analysis*), utilizada em polímeros na qual se monitora a variação da massa da amostra em função da temperatura ou do tempo. E a resina epóxi apresentou temperatura inicial de degradação de 296,68 °C. Essa análise foi importante pelo fato de as sementes serem esterilizadas antes da utilização nos pacientes, em geral, o método de esterilização mais utilizado é por temperatura (autoclave), com valores de até 140 °C.

3. CONCLUSÃO

Com o trabalho proposto e os resultados obtidos foi possível desenvolver uma nova metodologia para a obtenção da semente de iodo-125 para braquiterapia. A resina epóxi se mostrou excelente em selar a solução de iodo-125 e capaz de suportar temperaturas maiores que 150°C. A diminuição da atividade dia após dia foi dada única e exclusivamente pelo decaimento natural do radioisótopo. O próximo passo é incorporar o material radiopaco, confeccionar a semente posicionando a matriz polimérica dentro da cápsula de titânio e fazer análises dosimétricas.

REFERÊNCIAS

- 1 – **WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)**, *Cancer*. Maio-2014. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/en/>. Acesso em: 1 jul. 2014.
- 2 - **INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC)**. *World Cancer Report 2014*. Lyon: **International Agency for Research on Cancer (IARC)**, 2014.
- 3 - **INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC)**. *Globocan 2014 . Fast Stats - World*. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Acesso em: 1 jul. 2014.
- 4 - BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer**. *Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer*. – Rio de Janeiro, 2014.
- 5 - **GOMES, R. et al.** *A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura*. **Ciência & Saúde Coletiva**, vol.13 no.1 Rio de Janeiro , Janeiro/Fevereiro 2008
- 6 - BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer - Câncer de Próstata**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>. Acesso em: 1 jul. 2014.
- 7 – **TONON, T. C. A. SCHOFFEN, J. P. F.** *Câncer de próstata: uma revisão da literatura*. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 2, n. 3, p. 403-410, set./dez. 2009 - ISSN 1983-1870.
- 8 – **ZEITUNI, C. A.** *Dosimetria de fontes de Iodo-125 aplicadas em braquiterapia*, 2008. **Tese (doutorado)** – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- 9 - **VIEIRA, L. J. E. S. et al.** *Prevenção do câncer de próstata na ótica do usuário portador de hipertensão e diabetes*. **Ciência & Saúde Coletiva**, vol.13 no.1 Rio de Janeiro, janeiro/fevereiro de 2008
- 10 - BRASIL. Ministério da saúde. **Instituto nacional de câncer**. *Programa nacional do controle de câncer da próstata: documento de consenso*. Rio de Janeiro: 2002.
- 11 - **ROSTELATO, M. E. C. M.** *Estudo e Desenvolvimento de uma Nova Metodologia para Confeção de Sementes de Iodo-125 para Aplicação em Braquiterapia*, **Tese de Doutorado**. IPEN/CNEN-SP, 2005.
- 12 - **GRAY, J. R.** *Prostate Brachytherapy: a new treatment option for prostate cancer patients*. Columbia: **Galen Healthcare**, 1998
- 13 – **ROMERO, T.** *Radioterapia para câncer de próstata ganha prêmio internacional*. São Paulo, 12 ago., **Agência Fapesp**. 2009.
- 14 - **MATIZKIN, H. et al.** *Comparison between two Iodine-125 brachytherapy implants techniques: pre-planning and intra-operative by various dosimetry quality indicators*. **Radiotherapy and Oncology** 68: 289-294, 2003.
- 15 - **AMERICAN CANCER SOCIETY, NCCN-ACS**. *Prostate cancer treatment guidelines for patients*. USA: 1999.
- 16 - **BALTER, P. A.; AGUIRRE, J. F.; HANSON, W. F.** *Practical considerations for the calibration of low energy/low activity seeds*. **World Congress On Medical Physics And Biomedical Engineering**, July 23-28, 2000, Chicago. Proceedings. Chicago, 2000.
- 17 - **ZUOFENG, L.** *Monte Carlo calculations of dosimetry parameters of the Urocor Prostased I-125 source*. **Med. Phys.**, 29 (6): 1029 – 1034, ^{Jun., 2002.}

- 18 - **FRANCA, C. A. et al.** *The seven-year preliminary results of brachytherapy with Iodine-125 seeds for localized prostate cancer treated at a Brazilian single-center.* **International Braz. J. Urol.**, vol.33, n.6, Rio de Janeiro, novembro/dezembro 2007.
- 19 - **GRIMM, P.** *Ultrasound-guided prostate permanent seed implant therapy.* Seattle: **Swedish Medical Center's Seattle Prostate Institute**, 1997.
- 20 - **SOUZA, C. D.** *Comparação entre métodos de fixação de Iodo radioativo em substrato de prata para confecção de fontes utilizadas em braquiterapia*, 2012. **Tese (mestrado)**. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- 21 - **LEGRAND, J. ; PEROLAT, J. ; LAGOUTINE, F. ; GALLIC, Y.** *Table de radionucléides Commissariat à l'Énergie Atomique Bureal National de Metrologie.* França, 1975.
- 22 - **AMERSHAM HEALTHCARE** *I-125 RAPID Strand.* USA: 2000. N.7000. (catálogo comercial).
- 23 - **AMERSHAM HEALTHCARE.** *I-125 Seeds.* USA: 2000. N. 6711. (catálogo comercial).
- 24 - **SILAEX® QUIMICA LTDA.** *Sistema de baixa viscosidade de secagem a temperatura ambiente. Ideal para modelismo e pequenos laminados.* Disponível em: <<http://www.silaex.com.br/datasheet/2004e3131.pdf>>. Acesso em: 12 abril 2014.
- 25 - **FREITAS, L. C.; CARVALHO, M. G.; FERRAZ, W. B.** *Avaliação de Resinas para Utilização em Sementes para Braquiterapia Intersticial*, **V Seminário Anual de Iniciação Científica do Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear** , Outubro 18-19, 2010, Belo Horizonte.