

# CAPÍTULO 1

## A BASE CIENTÍFICA DA MEDIÇÃO DAS GRANDEZAS ASSOCIADAS ÀS FONTES DE RADIAÇÕES IONIZANTES

Carlos Eduardo de Almeida

### 1. INTRODUÇÃO

Durante os primeiros usos dos raios X, a quantidade de radiação dada a um paciente era limitada pela observação da reação de sua pele. Ou seja, a pele servia como órgão crítico e “dosímetro biológico” ao mesmo tempo, no qual o *constraint* era a descamação seca ou úmida ou a radionecrose. Esse parâmetro era, sem dúvida, bastante qualitativo, pois dependia da percepção de cada médico e da diferença de resposta de cada paciente, o que tornava difícil a comparação de resultados clínicos. As primeiras medições físicas foram realizadas ainda na década de 1920, com o uso de um simples eletroscópio (Figura 1).

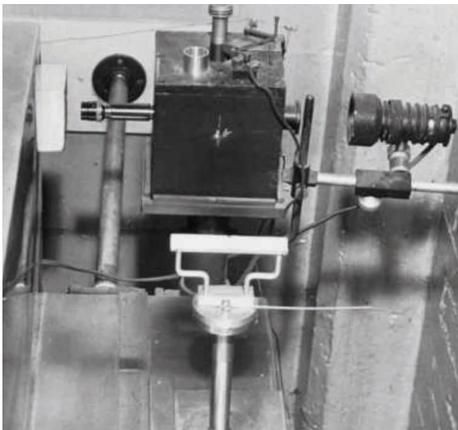


Figura 1 – Eletroscópio de folhas de ouro.  
Fonte: Dorsey (1927).

Em seguida, as primeiras câmaras de ionização permitiram medir a corrente e a carga resultante da ionização no ar, possibilitando uma melhoria significativa na exatidão da medição da grandeza usada à época. Essa medição exigia o uso de uma série de fatores de correção, a fim de correlacionar a medição no ar com a dose no tecido humano. A radioterapia moderna vem utilizando técnicas complexas, e sua implantação requer cuidados especiais desde o comissionamento do equipamento, a implementação do sistema de planejamento e sua validação, o treinamento do pessoal e a instituição de um programa de garantia da qualidade de todo o processo.

Essa consideração preliminar é reforçada pelos dados relatados por Das et al. (2008), que revelam uma variação importante entre os valores de dose prescrita e administrada. Nesse estudo foram envolvidos cinco centros de radioterapia e 803 pacientes com tumores, dos quais, 12% eram de cérebro, 26% de cabeça e pescoço e 62% de próstata. Como resultado, 36% dos pacientes receberam uma dose

superior a 10% daquela prescrita, enquanto 64 % receberam uma dose inferior a 10%. Nos cinco centros, consistentemente, os tumores de próstata obtiveram as menores variações, enquanto os tumores de cabeça e pescoço as maiores. Adicionalmente, um estudo relatado por Ibott (2008) indica que a dosimetria clínica para novas modalidades de tratamento ainda precisa de rápidos progressos que garantam uma melhor exatidão.

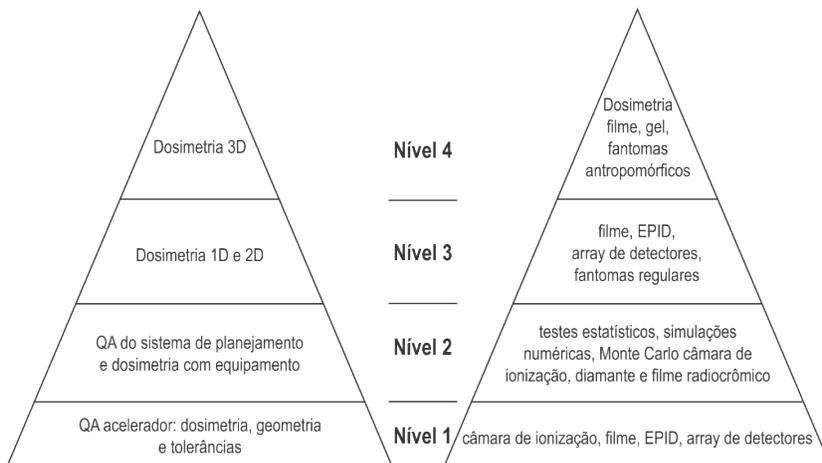


Figura 2 – Pirâmide de níveis de dosimetria.

Fonte: de Almeida (2012).

O conceito piramidal apresentado na Figura 2 foi introduzido recentemente, propondo uma correlação entre vários níveis de ação e procedimentos dosimétricos como parte integrante de um Programa de Garantia da Qualidade (GQ) que inclui uma Programa de Controle da Qualidade (CQ) associado por exemplo em IMRT de Almeida (2012; Low et all. (2011).

Cada nível está baseado na estabilidade do nível mais abaixo, sendo sugerido o procedimento associado. Os dois níveis inferiores podem fazer parte dos procedimentos de (CQ) periódicos do equipamento utilizado para o planejamento e tratamento. Para um programa de (GQ) de uma nova proposta clínica como IMRT, pode-se começar os testes no topo, aplicando uma verificação dosimétrica de um tratamento inteiro, e, em seguida, pode-se passar a níveis mais baixos, caso a verificação dosimétrica revele discrepâncias inaceitáveis entre o planejado e o executado no momento do tratamento.

Assim, é importante descrever e discutir os princípios, as aplicações, as características e as limitações dos sistemas dosimétricos disponíveis no momento, de uma forma simples e objetiva, complementando com “dicas” e exercícios de fixação para cada situação específica.

As formas mais complexas de distribuição de dose (3D), presentes em IMRT, VMAT, SABRT, FLASH e Radiocirurgia, incluem regiões de alto gradiente de dose, mesmo no volume alvo. Associadas a diferentes estratégias de tratamento, é importante uma revisão

dos métodos de medição usados, por exemplo, nas técnicas conformal usando as novas opções tecnológicas de filtros compensadores tais como, Flatening Filter Free (FFF), filtros dinâmicos e campos pequenos, que neste caso fogem às condições de referência preconizadas nos protocolos de dosimetria.

**Dica:**

- Entender as aplicações e limitações de um determinado sistema de medição é fundamental para garantir a qualidade da medição e a segurança do diagnóstico e do tratamento.

Observar as doses cumulativas, em vez de segmentos individuais, deve ser um dos parâmetros do programa de garantia da qualidade, com medições de dose e registros quantitativos confiáveis que permitam validar a localização espacial dos gradientes de dose.

Nos procedimentos com a técnica conformal, como os feixes de radiação são estáticos, significa que o *gantry*, a mesa, os colimadores e os modificadores de feixe permanecem estacionários durante cada exposição. Dessa forma, a caracterização física do feixe é bem mais simples e pode ser realizada com câmaras de ionização fazendo varreduras ao longo do feixe, de forma a atribuir valores aos espaços entre os pontos de medição por meio de uma interpolação simples.

Entretanto, as técnicas IMRT, VMAT e SBRT são processos dinâmicos em que a fluência de energia incidente e a forma do feixe podem variar ao mesmo tempo durante o tratamento, criando para os sistemas de varredura um problema prático na realização da medição.

**Dica:**

- Para realizar medição de dose absorvida é importante usar sistemas dosimétricas que integrem em capacitores de alta performance o sinal ou a corrente, num determinado intervalo de tempo.

A variabilidade de sistemas de medição disponíveis no mercado, cada um com suas particularidades, pontos fortes e fracos, a complexidade dos campos de radiação e a natureza temporal da entrega da dose exigem uma análise cuidadosa quando da sua aquisição, uso e, em especial, na interpretação dos resultados, de forma a obter-se a maior exatidão possível nos valores das grandezas medições.

## 2. O PAPEL DA METROLOGIA NA ÁREA DE USO DAS RADIAÇÕES IONIZANTES

A pergunta “o que é metrologia?” possui inúmeras respostas, mas uma delas, que parece ser a mais completa, define metrologia como a ciência e a “arte” da medição que engloba determinações teóricas e experimentais, com um determinado nível de incerteza como em qualquer campo da ciência e da tecnologia de Almeida (2012).

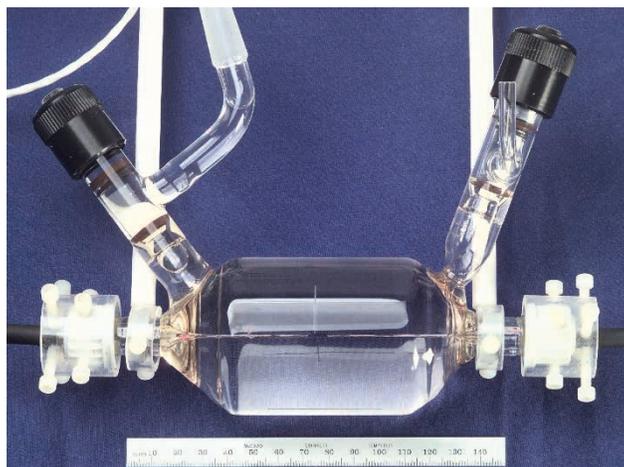


Figura 3 – O projeto e construção do coração calorímetro de água pode sim ser considerado uma obra de arte.

Fonte: Autor.

Seguindo esse princípio, a questão que se coloca é a seguinte: “Por que precisamos da metrologia?”. Na verdade, a medição científica não é algo restrito aos pesquisadores, pois ela é vital para toda sociedade, fazendo parte de uma rede, muitas vezes invisível, de múltiplas interseções de serviços, produtos e comunicação que dependem da metrologia para terem seus resultados eficientes e confiáveis de Almeida (2012).

Por exemplo, o sucesso econômico das nações depende da habilidade dos fabricantes e empreendedores de terem seus produtos testados e aprovados, estando em conformidade com normas estabelecidas internacionalmente.

Os avanços tecnológicos e sociais que a metrologia trouxe, como no sistema de navegação por satélite e sua correlação com a localização exata do usuário, permitem, por exemplo, que um avião pouse até com visibilidade limitada. Em consequência desses avanços, os consumidores aprendem a confiar na quantidade de gasolina que uma bomba de combustível lhes fornece, na leitura do peso nas embalagens, no sistema que mede a pressão arterial, nas previsões do tempo, entre muitas outras.

Mas o tema abordado nesta publicação está na realidade muito mais voltado para a qualidade de vida do ser humano, em especial do paciente que busca um diagnóstico ou tratamento através do uso de fontes de radiação. Nesse caso os princípios metrologias usados para medir as doses de uma dada radiação usadas nos exames diagnósticos ou no tratamento estão diretamente associada à saúde humana. A habilidade crítica de se fazer um bom diagnóstico e um bom tratamento depende também da dose de radiação utilizada além de outros parâmetros.

A evolução da metrologia busca responder rapidamente para a sociedade as demandas de garantia e confiança na qualidade dos serviços e produtos comercializados. Dessa forma, um acordo entre as nações estabeleceu em 1875 a “Convenção do Metro”, criando uma base comum de medição entre a nações signatárias, incluindo o Brasil, e estabelecendo assim uma coerência para identificar e medir as grandezas e unidades Giacomo, (1987).

Um episódio histórico, resultado de uma sociedade cada vez mais exigente, fez com que, a pedido de Napoleão, fossem instalados, em 16 diferentes locais em Paris, padrões do metro que seguiam as diretrizes da “Convenção do Metro”.

Na Figura 4, podemos conferir um exemplar desse padrão, em que os dois pontos de uma marca metálica reta significava a distância de 1 (um) metro, e uma placa ao lado que certifica o valor estabelecido.



Figura 4 – Último metro fixado na parede adjacente ao Senado da França, em Paris.

Fonte: de Almeida (2010).

Em 1889, uma barra de platina-irídio que representava o acordado protótipo do metro (Figura 5) foi depositada nos Arquivos da República da França. Essa medição foi definida por convenção, com base nas dimensões da Terra, equivalendo à décima milionésima parte do quadrante de um meridiano terrestre.



Figura 5 – Barra de platina-irídio do protótipo do metro.

Fonte: Giacomo (1987).

Em 1963, a medição foi modificada pela 17ª Conferencia Geral de Pesos e Medições, em que o metro passou a ter como definição “o comprimento equivalente ao percorrido pela luz no vácuo durante o intervalo de tempo correspondente a  $1/299.792.458$  de segundo” Giacomo, (1987).

O Comitê Internacional de Pesos e Medições (CIPM) criou uma série de Comitês Consultivos (CC), reunindo os melhores especialistas em suas respectivas áreas, que atuam como consultores sobre questões técnicas e científicas.

Entre as tarefas dos CC estão as avaliações detalhadas dos avanços na Física que influenciam diretamente a Metrologia, a preparação das recomendações para discussão no CIPM, a organização das comparações-chave internacionais de padrões, coordenadas pelo BIPM vem como orientam o CIPM sobre os trabalhos científicos que devem ser conduzidos nos laboratórios do BIPM.

Devido a demanda crescente de uniformização dos processos e procedimentos na rede metrológica ligada ao uso de fontes de radiação em especial na medicina e na industria, em 1958 foi criado o Comitê Consultivo para Radiações Ionizantes (CCRI).

Em 1988, no Bureau International des Poids et Mesures (BIPM), 38 dirigentes dos Institutos Nacionais de Metrologia (NMI) assinaram um acordo e se comprometeram a participar do “Reconhecimento mútuo dos padrões nacionais de medição e certificados de calibração emitidos por Institutos Nacionais de Metrologia (RMA) que detem padrões nacionais rastreados ao BIPM. BIPM(1999).

Quantitativamente, este reconhecimento é expresso pelo desvio relativo em relação ao valor de referência da comparação chave e pela sua incerteza, cujo nível de confiança deve

ser 95% com um fator de abrangência  $k=2$ .

A rede de metrologia funciona com uma estrutura fortemente hierárquica com as definições das unidades básicas de medição no topo do Sistema Internacional de Unidades (SI) seguido do BIPM, órgão designado como laboratório internacional responsável pela prática da metrologia com o maior grau de maior exatidão. Cabe ao BIPM disseminar as unidades do SI aos NMI dos países signatários da Convenção do Metro.

A fim de assegurar a rastreabilidade dos padrões e medidas dos laboratórios credenciados, os NMI devem participar, independentemente dos programas regionais, das comparações-chaves. Além disso, para garantir um sistema metrológico coerente e robusto, torna-se necessário que esses programas regionais sejam interligados com o programa de comparações-chave do BIPM.

Os programas regionais das comparações-chave estão organizados em seis grandes blocos denominados Organizações Regionais de Metrologia (RMO) e na nossa região é o Inter-American Metrology System (SIM).

Por iniciativa e financiamento da Agencia Internacional de Energia Atômica foi criada uma rede de Laboratórios Padrão Secundário (SSDL Network) em um numero enorme de países, cujo resultado foi uma melhoria considerável na qualidade metrológica desses países. Maiores sinofrmações serão apresentadas no Capítulo 9.

No Brasil, o IRD participa dessa rede desde 1974 sendo em 1989 designado pelo INMETRO como Laboratório Nacional com a responsabilidade de manter o padrão nacional e de disseminar as grandezas ao seis laboratórios credenciados e por fim ao usuários do país.

Os padrões primários que serão discutido em profundidade em capítulos deste livro são:

- Câmara de ar-livre
- Ionometria
- Calorimetria
- Dosimetria Fricke
- Padrões de radioatividade de baixa atividade e Banho de sulfato de manganês padrão para neutrons ambos fogem do escopo deste livro.

### **3. USO DE FONTES DE RADIAÇÃO PELO HOMEM**

Após descobrir um fenômeno que permitia visualizar o interior do corpo humano, curiosamente seu descobridor deu uma nota 10 (dez) a sua invenção, a qual foi designada pelo numeral romano "X", sendo então denominada de feixe de raios X por Wilhelm Conrad Roentgen em 1895 (Figura 6)

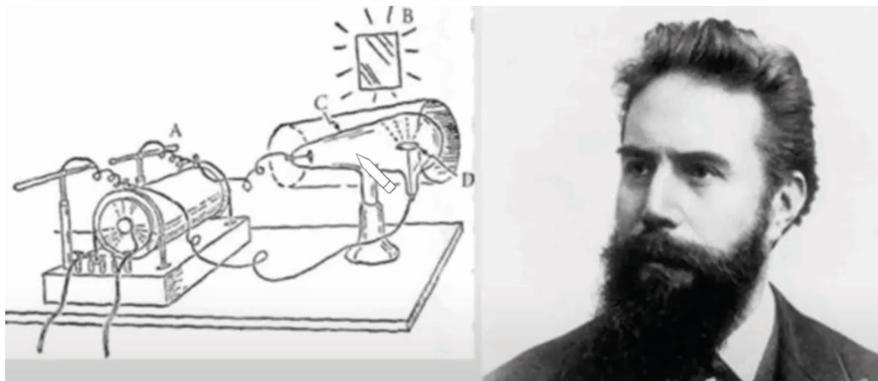


Figura 6 – Esquema típico do tubo que o Roentgen criou e produziu os raios-X.

Fonte: Web.

Em seguida, foram descobertos alguns radionuclídeos de interesse médico, como o  $^{226}\text{Ra}$ , iniciando uma corrida pela utilização dessas descobertas na prevenção e no tratamento de inúmeros pacientes desde indicação de casos estéticos, dermatológicos e de câncer.

Muitas das aplicações eram realizadas em uma mesma sala, como a mostrada na Figura 7, com pacientes de diferentes tipos de tratamento e necessidades sendo tratados ao mesmo tempo, sem nenhuma preocupação com a proteção do paciente vizinho nem do operador, pois pouco ainda se sabia dos efeitos da radiação.

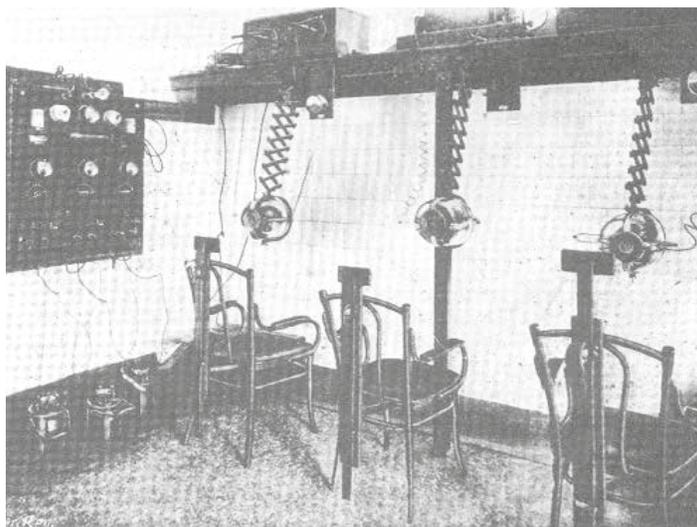


Figura 7 – Sala “coletiva” de radioterapia convencional com raios X no London Hospital.

Fonte: Mould (2018).

O tratamento com raios X, com energias entre 30 e 300 ou mesmo 400 kVp, proporcionava uma dose depositada na superfície de 100 %, enquanto os raios gama emitidos pelo  $^{60}\text{Co}$ , que começou a ser produzido artificialmente na década de 1950, tinha seu ponto de dose máxima em torno de 5 mm de profundidade, dependendo do tamanho de campo devido a sua maior energia.

Foi percebido que o uso indiscriminado das radiações ionizantes para diversos tratamentos deveria ser melhor investigado e quantificado, pois a reação da pele era o único indicador de dose fornecida ao tecido, seja por meio da descamação seca ou úmida da pele, chegando muitas vezes à necrose. Nesse caso, a interpretação era médico-dependente, pois não havia uma forma física de se medir a fluência de energia. Com o uso dos raios gama do  $^{60}\text{Co}$ , foi necessário fortalecer os sistemas de medição buscando outras formas de correlacionar a quantidade de radiação e o seu efeito.

Um caso de cura muito divulgado à época foi o da paciente Carcinoma Baso Celular, tratada em 1899 com 99 sessões durante o período de 6 meses, conforme Figura 8, cujo resultado foi registrado, 30 anos depois.

Este caso pôde servir de reflexão sobre o efeito positivo do tratamento e possivelmente devido ao longo fracionamento o dano as células normais em volta não foram significativos.

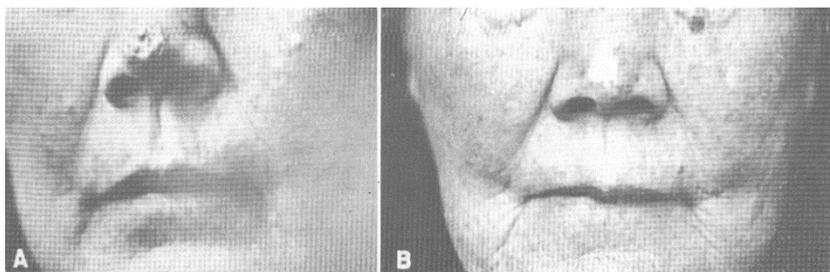


Figura 8 – A. Paciente com carcinoma basocelular tratada em 1899 com 99 sessões em 6 meses, B. Paciente revisada 30 anos depois.

Fonte: Mould (2018).

A comunidade científica ficou provocada e motivada a encontrar instrumentos ou equipamentos que pudessem detectar e quantificar a presença desse fenômeno, usando instrumentos mais sofisticados e mais exatos do que o eletroscópio, definindo melhor as grandezas e melhor correlação entre a quantidade de radiação e os seus efeitos.

Com a evolução dos componentes eletroeletrônicos e com a própria concepção das válvulas, circuitos impressos, diodos, capacitores, circuitos integrados, memórias, Wi-Fi, GPIB, câmaras de ionização, entre muitos outros detectores tornaram os sistemas

de medição cada vez mais confiáveis na tarefa de medir a dose recebida pelo paciente, trabalhador, e o público em geral. Na Figura 9, poderemos visualizar equipamentos desenvolvidos por alguns fabricantes, para a medição da corrente gerada no volume sensível da câmara ou através da sua integração em capacitores, resultado de uma busca contínua por instrumentos cada vez mais exatos e precisos em suas medições.



Figura 9 – Alguns dos eletrômetros encontrados no mercado que realizam medições de correntes e cargas muito baixas.

Fonte: Catálogo PTW (2021) e Catalogo Standard Imaging(2020).

Novos estudos e a evolução dos conceitos provenientes deste fenômeno de ionização de seus poderes de penetração na matéria, e de seus efeitos biológicos resultado do uso de fótons e elétrons, provocou um interesse grande, incluindo recentemente os prótons, neutrons e íons pesados. A Figura 10 mostra a capacidade de penetração na água de feixes de fótons com as três diferentes energias mais utilizadas na radioterapia e a Figura 11, mostra a penetração de feixes de elétrons na água.

## Fótons

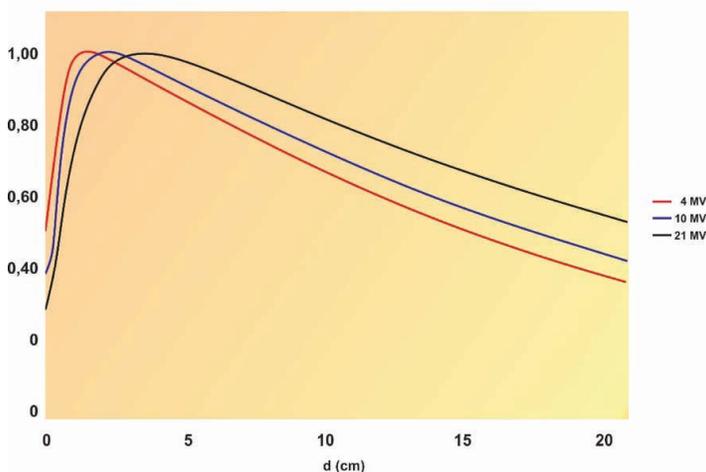


Figura 10 – Penetração de feixes de fótons com três diferentes energias e capacidade de penetração na água.

Fonte: de Almeida (1974)

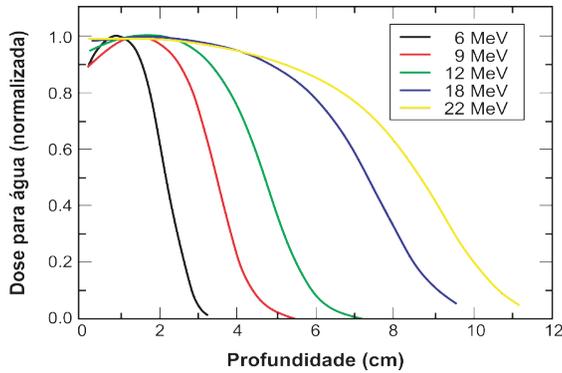


Figura 11 – Penetração de elétrons de várias energias no meio água.

Fonte: de Almeida and Almond (1974).

Com a utilização de aceleradores com feixes de elétrons e fótons de alta energia usando sistemas de colimação dinâmicos e técnicas de tratamento de forma adaptativa, temos uma eficiência cada vez mais avançada no tratamento de muitos tipos de tumores e uma redução da dose nos tecidos normais resultando na redução importante na morbidade causada pelo tratamento. Como resultado, as exigências com relação ao grau de exatidão final exigido na medição da dose e na dose entregue ao paciente aumentaram significativamente. Uma melhor uniformização dos processos e protocolos internacionais ajudam neste processo. Como medir, como interpretar as medições e como rastreá-las aos sistemas metrológico nacional e internacional.

Para a medição das radiações ionizantes, inúmeros modelos de câmaras de ionização estão disponíveis, com diferentes composições e dimensões e indicações bem específicas, conforme mostra a Figura 12, cujas particularidades serão discutidas a seguir.

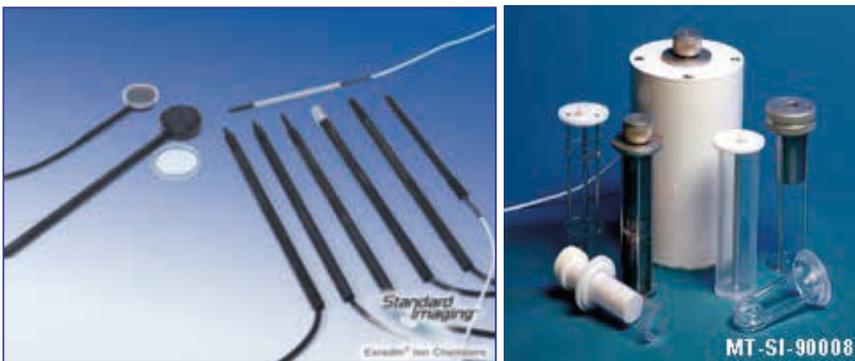


Figura 12 – Câmaras de ionização de diferentes configurações e aplicações . À esquerda câmaras usadas em feixes de fótons e electrons e à direita câmara tipo poço usadas nas fontes de braquiterapia.

Fonte: Catálogo Standard Imaging (2021).

#### 4. A UNIFORMIZAÇÃO DAS GRANDEZAS E UNIDADES

Continuando com a evolução dos conceitos aprendidos sobre a utilização das radiações ionizantes, no primeiro Congresso Internacional sobre Radiologia, em 1925, foi criada a ICRU, originalmente conhecida como International X Ray Unit Committee, que mais tarde passou a se chamar The International Committee for Radiological Units. Seus trabalhos foram iniciados a partir do segundo Congresso Internacional de Radiologia, em 1928, em Estocolmo. O Comitê tinha como objetivo principal propor uma unidade de medição a ser aplicada na medicina que na época foi definida como Exposição. Ver Capítulo 2.

Atualmente as grandezas dosimétricas aplicadas em radioterapia são bem específicas e correspondem às faixas de energias como apresentadas na Tabela 1.

Faixa de Energia		Grandeza
Raios X de baixa energia	10 – 50 keV	-
Raios X de média energia	50 – 300 keV	Kerma no ar
Radionuclídeos	$^{137}\text{Cs}$ e $^{60}\text{Co}$	-
-	$^{60}\text{Co}$	-
Acelerador alta energia	Raios X	Dose absorvida
-	Elétrons	-

Tabela 1 – Relação entre a faixa de energia e a grandeza que esta relacionada aos padrões primários usados na radioterapia.

Fonte: Autor.

Além da radioterapia, três grandes áreas estão diretamente associadas ao uso das radiações ionizantes:

- a medicina nuclear, que chega a atender cerca de 40 milhões de pacientes por ano mundialmente - número expressivo que faz despertar uma atenção cada vez maior em relação a medições das grandezas e suas incertezas nas atividades administradas que em geral são entre 0,2 e 20 MBq no diagnóstico e 0,2 e 2 GBq na prática de terapia;
- a radiologia, que beneficia cerca de 500 milhões de pacientes diagnosticados com raios X a cada ano em todo mundo, com uma dose absorvida entre 0,002 e 10 mGy e com incertezas dosimétricas ainda a serem melhoradas, cujos valores variam de acordo com os sistema de medições dos usuários e dos padrões usados no laboratórios de calibração.
- a proteção do trabalhador, mais de 11 milhões de pessoas que trabalham com fontes de radiação, suas doses individuais são continuamente monitoradas por conta de seu trabalho com radiação ionizantes e dos limites administrativos estabelecidos pelos órgãos licenciadores ex: CNEN. Os valores típicos se encontram na faixa de poucos micro-Sv até a faixa de 50 mili-Sv, com incertezas que variam de acordo com a faixa de dose entre 10 % e 5 % para a regiões de micro-Sv e mili-Sv respectivamente.

## 5. DEMANDA POR DOSIMETRIA DE ALTA QUALIDADE

### 5.1 A importância da metrologia nos estudos pré-clínicos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde-OMS, (2018), as doenças não transmissíveis são atualmente responsáveis pela maioria das mortes no mundo. O câncer, por exemplo, representa 22 % das mortes anuais causadas por doenças não transmissíveis, com cerca de mais 10 milhões de óbitos notificados. Quanto à previsão para o século XXI, é consenso que o câncer lidere junto com as doenças neurológicas as causas de morte, configurando, assim, a principal barreira no aumento da expectativa de vida em todos os países do mundo.

A radioterapia é definida como o tratamento de neoplasias por meio do uso de radiações ionizantes, sendo uma das principais modalidades para o tratamento do câncer. Por outro lado, a radioterapia pré-clínica é definida como o estudo dos efeitos das radiações ionizantes nos sistemas biológicos, como a resposta de novos modelos tumorais e os diversos mecanismos envolvidos na morte celular. Os sistemas pré-clínicos usam feixes de radiação para irradiar pequenos animais ou células e necessitam de uma dosimetria com níveis aceitáveis de incerteza que permita validar as hipóteses de estudos pré-clínicos, a fim de aplicar o resultando em novos ensaios e protocolos para o tratamento do câncer na área clínica além de otimizar recursos materiais e humanos.

Diversas investigações evidenciam a existência de inconsistências consideráveis nos estudos pré-clínicos e nas pesquisas relacionadas ao câncer, sendo uma delas a falta de confiabilidade na dosimetria e no cálculo das doses, o que impossibilita a translação dos resultados para a área clínica Draeger et al., (2020); Desorosiers et al., (2013). Apenas cerca de um terço das pesquisas com animais publicadas são usadas para ensaios randomizados em humanos na área de radioterapia Hackam and Redelmeir, (2006). Dados pré-clínicos robustos e estratégias translacionais efetivas são fatores-chave para melhorar esses resultados.

O desenvolvimento dos sistemas irradiadores em pequenos animais, com a capacidade de simular os mais modernos procedimentos clínicos de irradiação, foi incentivado pelos rápidos avanços nas tecnologias de radioterapia. Esses dispositivos permitem a simulação precisa das técnicas de irradiação clínica, além de uma ampla variedade de estudos radiobiológicos, porém diversas particularidades, tanto mecânicas quanto das características dos feixes, fazem com que a dosimetria desses sistemas seja um desafio conforme relatado por Muñoz, Peixoto e de Almeida, (2019);

Determinar com qualidade e exatidão a dose de radiação, de forma que seja rastreada a rede metrológica, é fundamental para estabelecer uma relação entre a dose de radiação e a magnitude dos efeitos, além de possibilitar a comparação entre estudos de diversos centros.

Ao se planejar estudos radiobiológicos pré-clínicos, as metodologias devem ser tão próximas quanto possível dos requisitos e recomendações estabelecidas para a dosimetria de radiações na radioterapia clínica. A exatidão e precisão das medições da dose e da descrição dos detalhes da medição devem ser suficientemente claros para permitir que os resultados sejam interpretados, repetidos e validados entre laboratórios.

De acordo com o National Institute of Standards and Technology (NIST) e outros autores como Pedersen et al. (2016), a grande maioria das publicações em radiobiologia carece de uma descrição detalhada da geometria de irradiação, das características físicas do feixe, dos equipamentos e das técnicas de dosimetria e, em especial, das incertezas das medições. Como consequência, a reprodutibilidade e confiabilidade ficam comprometidas, resultando na difícil replicação para os interesses de outros laboratórios ou para uso em ensaios clínicos.

No estudo de Draeger et al. (2020), em que foi avaliado o estado atual das informações de física experimental básica e os detalhes de dosimetria descritos na literatura científica, verificou-se que, dentre 1.758 artigos analisados - correspondentes a 469 periódicos avaliados por pares e de alto impacto -, apenas 1,2 % descrevem os padrões dosimétricos na calibração do rendimento da máquina e somente 15,9 % fazem descrições de medições dosimétricas, questionando-se que talvez isso seja um indicador de que poucos centros utilizam ou verificam experimentalmente a dose entregue dos seus irradiadores. O estudo de Muñoz, Peixoto e de Almeida (2019) com microirradiadores está no caminho de proporcionar uma melhora considerável na metodologia dos processos de medição, podendo resultar em desvios previamente observados de até 20% Seed et al. (2016) entre a dose planejada e a dose entregue nos estudos radiobiológicos envolvendo sistemas de microirradiadores. Está claro que uma única medição da dose (comumente usada) em um único ponto central é insuficiente para uma adequada caracterização dosimétrica.

Diversos estudos ressaltam a importância da metrologia das radiações, em especial na padronização dosimétrica dos processos usados na radiobiologia, evidenciando a necessidade de definir padrões para os procedimentos envolvidos nos experimentos tanto “in vitro quanto in vivo” Muñoz, Peixoto e de Almeida (2019).

A complexa dosimetria de campos pequenos esta apoiada em protocolos como o TRS#483 (2017) a fim de orientar e normalizar as aplicações para feixes de raios X de mega voltagem (MV) usadas na radiocirurgia de tumores intra e extra craneanos. Essas publicações estão principalmente orientadas para o uso de câmaras de ionização e detectores de estado sólido, assim como a medições com simuladores de água e sistemas de posicionamento de alta exatidão. Alguns detectores recomendados para dosimetria de campos pequenos de fótons de alta energia podem não ser apropriados para dosimetria de fótons de kV, porém os estudos relacionados à resposta e caracterização de diversos detectores utilizados na faixa energética dos kV são ainda escassos.

Nos irradiadores de pequenos animais na dosimetria dos campos de irradiação menores que  $10 \times 10 \text{ mm}^2$ , é necessário avançar nos estudos que facilitem a adoção de um CoP que padronize os procedimentos dosimétricos para medições na água ao nível de laboratório.

Uma das considerações mais importantes para a padronização na dosimetria pré-clínica é a correlação entre os campos pequenos de feixes de kV utilizados nos microirradiadores e os tamanhos de campos pequenos na radioterapia clínica, Muñoz, Peixoto e de Almeida (2019). A definição do tamanho como campo pequeno depende da qualidade do feixe e das dimensões do detector utilizados, sendo determinante nos estudos de caracterização dos detectores. (Ver Capítulo 7).

## **5.2 A importância da metrologia no resultado qualitativo das curvas de dose-resposta**

O planejamento da radioterapia se baseia implicitamente na probabilidade de controle tumoral (TCP) e na probabilidade de complicações dos tecidos normais (NTCP) resultado de uma dada distribuição de dose no alvo tumoral e nos tecidos adjacentes. O potencial de se usar modelos radiobiológicos que aplicam os conceitos de TCT e NTCP ainda muito limitado devido ao pouco conhecimento preditivo de resposta de cada tipo de tumor a uma dada dose, que ainda é conceitualmente muito complexo, pois além das incertezas no valor da dose, outros fatores influenciam a resposta de cada tumor e de cada paciente.

Os modelos radiobiológicos que consideram a forma sigmoide (NTCP), Poisson (TCP) descrevem de forma aproximada a morte celular e a repopulação tumoral como uma função linear quadrática.

Esses modelos incorporam informações de banco de dados para diferentes tecidos tumorais e normais, sendo o conhecimento do valor da dose um parâmetro fundamental para permitir uma interpretação correta dos resultados.

As aplicações potenciais incluem:

- Comparação de predições radiobiológicas de diferentes tipos de planos de tratamento;
- Comparação dos resultados previstos em diferentes situações clínicas usando, por exemplo, DVHs;
- Teste de modelos de previsão de resposta e de incertezas associadas a cada parâmetro, sendo o valor da dose um deles.

## **5.3 A importância da metrologia nas curvas análise de risco de formação de tumores radiogênicos**

Os estudos epidemiológicos buscam estabelecer uma correlação entre os efeitos das radiações em função da dose, tipos de radiação e do fracionamento; e estão sujeitos a várias fontes de incertezas interrelacionadas de forma complexa.

Muitos trabalhos estão sendo feitos para avaliar esse conjunto de incertezas e tentar por meio de uma análise estatística consistente prover uma interpretação mais realista dos dados.

O impacto dessas incertezas na análise da curva de dose-resposta depende do tipo de parâmetro considerado e da incerteza associada, seja de ordem estocástica ou determinística, que pode levar a subestimar os coeficientes de risco.

Erros grosseiros podem ocorrer quando uma dose única é usada para representar um grupo de pessoas - com doses reais e geometria de irradiação diferentes -, aumentando a possibilidade de uma conclusão com tendência para um dos lados.

Os estudos que propõem uma avaliação direta dos riscos com baixas doses, baixas taxas de dose e erros na dosimetria tendem mais a mascarar o efeito verdadeiro do que criar algo espúrio.

Além disso, erros clássicos que ocorrem na reprodução, em geral limitada ou quase inexistente, da geometria de irradiação e das incertezas associadas às medições aumentam muito o potencial de uma interpretação tendenciosa ou considerada por muitos como conservadora, na estimativa do risco. Por fim, tudo isso fica ainda mais comprometido com o enorme número de estudos com resultados conflitantes que envolvem baixas doses e baixos riscos.

Um esforço importante está relacionado à quantificação da grandeza biologicamente relevante da dose absorvida, de modo a permitir uma avaliação consistente da forma da curva de dose-resposta, estimar o risco por unidade de dose e determinar uma possível dependência de fatores, como taxa de dose, idade e sexo de cada indivíduo do grupo estudado.

Esses valores de risco podem sofrer algumas alterações pelo fato de serem resultado de estudos retrospectivos de exposições que ocorreram meses ou anos atrás, envolvendo muito parâmetros, alguns desconhecidos e/ou aproximados, aumentando as incertezas finais.

Nesse caso, o interesse é grande em correlacionar as incertezas na dosimetria e o seu impacto na interpretação das curvas de dose-resposta sem um número grande de inferências e conjecturas muitas vezes por demais subjetivas. Por outro lado, é importante que seja feita uma análise de risco envolvendo todo o processo de uso de uma determinada aplicação, a exemplo do que é sugerido para a radioterapia por Teixeira, de Almeida and Huq (2016).

O resultado é que a maioria dos estudos epidemiológicos que tentam estimar valores de risco, em especial para os que trabalham com fontes de radiação e para os pacientes submetidos a exames radiológicos, não possuem significância estatística para fazer essas distinções, e as incertezas na dosimetria dificultam ainda mais o avanço na área.

Por último, deve ser mencionado a dificuldade de uso e interpretação de uma enorme quantidade de grandezas usadas na radioproteção algumas com distinções muito específicas por me muito próximas. Abel, de Almeida e Spanos (2016).

Uma reflexão importante pode ser lida sobre os desafios discutidos recentemente nas áreas de metrologia no Capítulo 8, na área de radioproteção e suas grandezas no Capítulo 28.

## 6. DESAFIOS AINDA A SEREM VENCIDOS

É de conhecimento de todos os laboratórios, e também de toda a comunidade científica, usuários desses sistemas, clínicas e hospitais, a necessidade constante de avaliar as incertezas das medições das grandezas físicas de interesse.

Os desafios mais importantes são:

1. Trabalhar para a implantação formal de uma rede metrológica de laboratórios reconhecida pelo INMETRO para as grandezas aplicáveis à radioterapia, ao diagnóstico, à medicina nuclear e à radioproteção;
2. Incentivar uma maior participação dos laboratórios nas intercomparações de seus padrões;
3. Estimular o desenvolvimento de padrões para medições de técnicas híbridas de imagem, como PET-MRI etc.;
4. O uso de campos de radiação cada vez menores exigem um maior conhecimento teórico e prático da interação das radiações ionizantes com o meio, envolvendo a falta de equilíbrio eletrônico lateral e sinais de corrente muito pequenos, desafiando os valores das fugas elétricas e a interferência física do detector no campo de radiação.

Todas as aplicações que envolvem o uso da radiação ionizante requerem um alto grau de confiabilidade nos valores medidos, por isso é importante:

### ***Dicas:***

- Escolher o instrumento adequado;
- Conhecer os limites de sua utilização e a sua resposta a diferentes feixes, energias, doses e taxas de dose;
- Calibrar e rastrear o instrumento periodicamente à rede metrológica;
- Usar formalismos que incluam fatores de correção adequados para a quantificação da grandeza de interesse e das incertezas associadas.

Esses são alguns dos os temas que serão discutidos nos próximos capítulos.

## REFERÊNCIAS

BIPM. Mutual Recognition of national Measurement Standards and of Calibration and Measurement Certificates Issued by National Metrology Institutes (CIPM MRA). Sèvres, France: Comité International des Poids et Mesures. 1999.

CÁTALOGO STANDARD IMAGING (2020).

CÁTALOGO PTW (2021).

DAS, I. J.; DING, G. X.; AHNESJO, A. Small fields: nonequilibrium radiation dosimetry. *Med. Phys.*, v. 35, n. 1, p. 206-215, Jan. 2008.

de ALMEIDA, C. E. Bases físicas de um programa de garantia da qualidade em IMRT. Rio de Janeiro: Cebio/Uerj/ABFM, 2012.

de ALMEIDA, C. E. Último metro fixado na parede adjacente ao Senado da França, em Paris. 2010. 1 fotografia.

de ALMEIDA, C. E.; Almond, P. R. Comparison of electron beams from the Siemens betatron and the Sagittaire linear accelerator. *Radiology*, v. 111, n. 2, p. 439-445, May. 1974.

DESROSIERS, M. et al. The Importance of Dosimetry Standardization in Radiobiology. *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*, v. 118, p. 403-418, 2013.

DORSEY, N., *Physics of Radioactivity*, 1927. Mencionado por McEwen Capítulo 28

DRAEGER, E. et al. A Dose of Reality: How 20 Years of Incomplete Physics and Dosimetry Reporting in Radiobiology Studies May Have Contributed to the Reproducibility Crisis.

*International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 106, n. 2, p. 243-252, 2020.

GIACOMO, P. News from the BIPM concerning the meter, the kilogram, the second, and the ampere. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, v. IM-36, n. 2, jun. 1987.

GONZALEZ A.. de ALMEIDA C. E and SPANO F. Radiation Protection Quantities and Units: Desirable Improvements. In *Op. Ionizing Radiation Metrology*. ISBN: 978-85-921219-0-7

HACKAM, D. G.; REDELMEIER D. A. Translation of Research Evidence from Animals to Human. *JAMA*, v. 296, n. 14, p. 1727-1732, 2006.

IAEA. Technological Reports Series nº 483. Dosimetry of small static fields used in external beam radiotherapy: an International Code of Practice for Reference and Relative Dose Determination. Vienna: IAEA; AAPM, 2017.

IBBOTT, G.; MA, C.-M.; ROGER, D. W. O.; SELTZER, S. M.; WILLIAMSON, J. F. Anniversary Paper: Fifty years of AAPM involvement in radiation dosimetry. *Med. Phys.*, v. 35, n. 4, Apr. 2008.

LOW, D. A.; MORAN, J. M.; DEMPSEY, J. F.; OLDAM, M. Dosimetry tool and techniques for IMRT. *Med. Phys.*, v. 38, n. 3, p. 1313-1338, Mar. 2011.

MOULD. R. Century of X-Rays and Radioactivity in Medicine: With Emphasis on Photographic Records of the Early Years. 2018

MUÑOZ A. E., PEIXOTO J. G., de ALMEIDA C. E. Small-field dosimetry with a high-resolution 3D scanning water phantom system for the small animal radiation research platform SARRP: a geometrical and quantitative study. *Phys. Med. Biol.*, v. 65, n. 1, 2020.

MUÑOZ A. E.; PEIXOTO J. G.; de ALMEIDA C. E. Uma revisão crítica dos processos de translação em radioterapia pré-clínica associada às limitações na dosimetria de irradiadores biológicos conformacionais. *Brazilian Journal of Radiation Sciences*, v. 7, n. 3, p. 1-18, 2019.

PEDERSEN, K. H. et al. Radiation Biology Irradiator Dose Verification Survey. *Radiation Research*, v. 185, n. 2, p. 163-168, 2016.

SEED, T. M. et al. An interlaboratory comparison of dosimetry for a multi-institutional radiobiological research project: Observations, problems, solutions and lessons learned. *International Journal of Radiation Biology*, v. 92, n. 2, p. 59-70, 2016.

TEIXEIRA, F. C.; de ALMEIDA, C. E.; SAIFUL HUQ, M. Failure mode and effects analysis-based risk profile assessment for stereotactic radiosurgery programs at three cancer centers in Brazil. *Med. Phys.*, v. 43, n. 1, p. 171-178, 2016.