

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE FÍSICA

MAYARA MATTOS DA CUNHA

RADIOTERAPIA FLASH

BRASÍLIA
25 DE JULHO DE 2025

Mayara Mattos da Cunha

RADIOTERAPIA FLASH

Trabalho de conclusão de curso, apresentado ao Instituto de Física da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Física.

Orientador: Antonio Carlos Pedroza

Universidade de Brasília – UnB

Instituto de Física

Brasília

25 de julho de 2025

*Este trabalho é dedicado à minha família e amigos,
em especial ao meu pai, que me mostrou a beleza da Física
desde a infância.*

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à minha família, principalmente aos meus pais, Fábio Lúcio e Priscila, e ao meu irmão, Pedro, que me deram o apoio necessário em todos os meus anos de Academia. Mencionando ainda especialmente meu pai, mestre em Física Nuclear pela Universidade de Brasília, cujo auxílio, além de emocional, acadêmico, foi essencial para a minha formação.

Além disso, agradeço aos meus avós Divanir, Yara, Maria e Rubens também pelo apoio de sempre e incentivo acadêmico, e também à minha tia, Paula, pelo suporte desde sempre.

Agradeço também aos meus amigos de tantos contextos diferentes, que são sempre essenciais para me incentivar e me manter focada nos meus objetivos. Em especial, agradeço ao Victor Gurgel e Lucas Martins por me guiarem no início da escolha da área de Física Médica e à Gabriela Motta por trilhar esse caminho comigo com tanto cuidado e parceria.

Gostaria de agradecer também à equipe de radioterapia do Hospital Universitário de Brasília. Especialmente aos especialistas em Física Médica, Ricardo Reis, Samuel Ave-lino, Leonardo Bicudo e Laura Queiroz, por me ensinarem tanto e com tanta paciência e cuidado no meu tempo de estágio no hospital.

E por fim, agradeço principalmente ao meu orientador, Professor Doutor Antonio Carlos Pedroza, que me guiou ao longo do trabalho com tanta dedicação e empenho. Agradeço também ao Professor Doutor Marcello Ferreira por possibilitar o processo necessário para o meu estágio no HUB.

Resumo

A radioterapia é um tipo de tratamento amplamente utilizado para tratamento de câncer; cerca de 70% dos pacientes oncológicos utilizam esse tipo de abordagem terapêutica. Ao interagir com o corpo humano, a radiação causa danos às moléculas de DNA, o que é mais expressivo nas células tumorais, mas também atinge células de tecidos saudáveis. Diante disso, o objetivo de novas técnicas de radioterapia é aumentar o controle tumoral e diminuir a toxicidade a tecidos saudáveis. A técnica FLASH, caracterizada por ultra-alta taxa de dose, tem demonstrado resultados promissores em estudos que indicam que, comparada à radioterapia convencional, consegue atingir controle tumoral semelhante e causar menos dano aos tecidos normais. Este trabalho visa, através de livros, artigos e *websites* confiáveis, fazer uma revisão de conceitos importantes para o entendimento do tema e estudar os conhecimentos atuais acerca dessa técnica, explicitando resultados de estudos pré-clínicos e clínicos, descrição dos aceleradores necessários para o tratamento com essa modalidade, além de alguns dos modelos biológicos existentes, que têm como intuito explicar o motivo do chamado efeito FLASH. Por fim, é feita uma análise do panorama de futuras perspectivas que podem ser esperadas nessa área. No fim do trabalho foi possível concluir que, apesar de ainda não ter sido possível observar plenamente o efeito FLASH em estudos clínicos, obteve-se como resultado a viabilidade da realização de tratamentos com essa técnica, o que, juntamente com os resultados obtidos por estudos pré-clínicos, incentiva a continuação de pesquisas acerca desse tema, além daquelas que já estão em andamento.

Palavras-chaves: FLASH, radioterapia, física médica, tratamentos de câncer.

Abstract

Radiotherapy is a widely used cancer treatment; approximately 70% of cancer patients use this therapeutic approach. When interacting with the human body, radiation causes damage to DNA molecules, which is most pronounced in tumor cells, but also affects healthy tissue cells. Therefore, the goal of new radiotherapy techniques is to increase tumor control and reduce toxicity to healthy tissue. The FLASH technique, characterized by an ultra-high dose rate, has shown promising results in studies indicating that, compared to conventional radiotherapy, it can achieve similar tumor control and cause less damage to normal tissue. This work aims, through books, articles, and reliable websites, to review important concepts for understanding the topic and to study current knowledge about this technique, explaining the results of preclinical and clinical studies, describing the accelerators required for treatment with this modality, and some of the existing biological models that aim to explain the reason for the so-called FLASH effect. Finally, an analysis is made of the panorama of future perspectives that can be expected in this area. At the end of the work, it was possible to conclude that, although it has not yet been possible to fully observe the FLASH effect in clinical studies, the result obtained was the viability of carrying out treatments with this technique, which, together with the results obtained by pre-clinical studies, encourages the continuation of research on this topic, in addition to those that are already underway.

Keywords: FLASH, radiotherapy, medical physics, cancer treatments.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Regiões de radiação ionizante e não ionizante no espectro eletromagnético. Fonte: (Star State of the Art Radiology, 2024).	29
Figura 2 – Ilustração do processo de produção de raios X característicos. Adaptado de: (COMPRACO Soluções e Tecnologias, 2024).	34
Figura 3 – Esquema gráfico da diferença entre raios X característicos e <i>bremssstrahlung</i> . Adaptado de: (ZEIDAN, 2009).	35
Figura 4 – Curva de dose relativa por profundidade em água de feixes de fótons de diferentes energias. Adaptado de: (PODGORSAK, 2016).	36
Figura 5 – Esquema ilustrativo do efeito Compton. Adaptado de: (VENUGOPAL; BHAGDIKAR, 2013).	37
Figura 6 – Esquema ilustrativo do efeito fotoelétrico. Adaptado de: (KHAN; GIBBONS, 2014).	38
Figura 7 – Esquema ilustrativo do processo de produção de pares. Adaptado de: (KHAN; GIBBONS, 2014).	38
Figura 8 – Relação entre o número atômico do átomo, a energia do fóton incidente e a probabilidade de ocorrência das principais formas de interação de fótons com a matéria. Adaptado de: (PODGORSAK, 2005)	39
Figura 9 – Curva de dose relativa por profundidade de feixes de elétrons de diferentes energias. Adaptado de: (PODGORSAK, 2005).	40
Figura 10 – Curva de dose relativa por profundidade para um feixe de prótons de 250 MeV. Adaptado de: (KHAN; GIBBONS, 2014).	41
Figura 11 – Processo de formação de um câncer. Fonte: (Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2022a).	42
Figura 12 – A) Representação bidimensional simplificada de uma fita de DNA. B) Representação de uma quebra em um lado da fita. C) Representação de quebras nas duas fitas, porém bem separadas. D) Representação de quebras nas duas fitas, em bases próximas, ou diretamente opostas. Adaptado de: (HALL; GIACCIA, 2012).	44
Figura 13 – Ilustração do processo de fixação de dano pela molécula de oxigênio. Adaptado de: (HALL; GIACCIA, 2012).	46
Figura 14 – Influência do OER para diferentes tipos de radiação na curva de fração de doses que sobreviveram por dose. Em que a curva vermelha representa uma situação de hipóxia e a curva azul uma situação de normóxia. Adaptado de: (HALL; GIACCIA, 2012).	47
Figura 15 – Diferentes cortes ilustrando o planejamento 3-D. Fonte: (SBRT - Sociedade Brasileira de Radioterapia, s.d.).	48

Figura 16 – Ilustração da comparação das técnicas 3-D e IMRT. Fonte: (vou fazer radioterapia, 2019).	49
Figura 17 – Ilustração da técnica VMAT em tratamento de câncer de próstata. Fonte: (SBRT - Sociedade Brasileira de Radioterapia, s.d.).	49
Figura 18 – Ilustração de braquiterapia em tratamento de câncer de próstata. Fonte: (Instituto da Próstata, s.d.).	51
Figura 19 – Esquema de um linac médico utilizado para radioterapia. Adaptado de: (PODGORSAK, 2005).	52
Figura 20 – Esquema dos componentes do gantry para produção de feixes de: A) fótons. B) elétrons. Adaptado de: (KHAN; GIBBONS, 2014).	52
Figura 21 – Esquema do funcionamento de um ciclotron. Fonte: (LUIZ; BRANDÃO; BATISTA, 2013).	53
Figura 22 – Análise da taxa de reconhecimento por taxa de dose dois meses após irradiação. Do grupo de controle, que não foi irradiado, e dos grupos que receberam 10 Gy às taxas de dose de 0,1, 1, 3, 10, 20, 30, 60, 100, 500 Gy/s e o que recebeu essa dose em um único pulso de 1,8 μ s. Adaptado de: (MONTAY-GRUEL et al., 2017).	58
Figura 23 – Gráfico da relação entre o número de agrupamentos positivos de BrdU e a técnica utilizada. Adaptado de: (MONTAY-GRUEL et al., 2017).	59
Figura 24 – Ilustrações gráficas da taxa de reconhecimento em função da técnica de radioterapia utilizada. Adaptado de: (MONTAY-GRUEL et al., 2018).	60
Figura 25 – Representação gráfica da relação entre o número de agrupamentos positivos de BrdU e a técnica usada. Adaptado de: (MONTAY-GRUEL et al., 2018).	61
Figura 26 – Ilustração gráfica da ocorrência de marcadores GFAP. Adaptado de: (MONTAY-GRUEL et al., 2018)	62
Figura 27 – Esquema ilustrativo da configuração utilizada no experimento. Adaptado de: (DIFFENDERFER et al., 2020).	63
Figura 28 – Ilustrações gráficas de indicadores de toxicidade radioinduzida em relação aos grupos de controle (GC), de protonterapia padrão (PP) e radioterapia FLASH (RF). Adaptado de: (DIFFENDERFER et al., 2020).	63
Figura 29 – Evolução temporal do crescimento tumoral pós-irradiação. Gráfico relacionado ao tratamento com A) 12 Gy e B) 18 Gy. Adaptado de: (DIFFENDERFER et al., 2020).	64
Figura 30 – Lesão em diferentes tempos pós-irradiação. a) Antes do tratamento, lesão marcada com linha preta. b) 3 semanas. c) 5 meses. Adaptado de: (BOURHIS et al., 2019b).	66

Figura 31 – Gráfico de resposta à dor ao longo do tempo. As diferentes cores das linhas no gráfico correspondem aos diferentes sítios tratados. Adaptado de: (MASCIA et al., 2022).	69
Figura 32 – Ilustrações da distribuição de dose no tratamento. Fonte: (MASCIA et al., 2022).	69
Figura 33 – Representações de um acelerador Oriatron eRT6. Adaptado de: (JAC-CARD et al., 2017).	70
Figura 34 – Esquema ilustrativo de uma curva de dose relativa por profundidade do pico de Bragg expandido. As curvas em vermelho representam os feixes de prótons individuais, com diferentes energias e a curva em azul representa o feixe resultante. Adaptado de: (BATTISTONI; I.MATTEI; S.MURARO, 2016).	74
Figura 35 – Esquema ilustrativo do funcionamento do sistema PHASER. Fonte: (MAXIMA; TANTAWI; JR., 2019).	80

Lista de tabelas

Tabela 1	– Resposta do tecido normal obtida no estudo com pele de porco.	57
Tabela 2	– Resposta do tecido normal obtida no estudo com gatos.	57
Tabela 3	– Valores obtidos para taxa de reconhecimento de diferentes técnicas em 2 e 6 meses após a irradiação.	61
Tabela 4	– Parâmetros do acelerador Oriatron eRT6 nas configurações para radioterapia FLASH e convencional. Sendo GT a tensão de aceleração dos elétrons no gerador, w o comprimento do pulso, f a frequência de repetição do pulso, \dot{D}_m a taxa de dose média e \dot{D}_p a taxa de dose média por pulso. Fonte: (JACCARD et al., 2017).	71
Tabela 5	– Valores obtidos para a dose por pulso à SSDs de 56 e 100 cm. Com os detectores: câmara de ionização avançada de Markus (AM), detector de diamante flashdiamond (FD), filme radiocrômico (RF) e detector de cintilação (SD). Fonte: (SCHNEIDER et al., 2025)	72

Lista de abreviaturas e siglas

SI	Sistema Internacional de Unidades (<i>Système international d'unités</i>)
UnB	Universidade de Brasília
HDR	Alta Taxa de Dose (<i>High Dose Rate</i>)
LDR	Baixa Taxa de Dose (<i>Low Dose Rate</i>)
UHDR	Ultra Alta Taxa de Dose (<i>Ultra High Dose Rate</i>)
DLT	Toxicidade Limitante de Dose (<i>Dose Limiting Toxicity</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada (<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>)
IGRT	Radioterapia Guiada por Imagem (<i>Image-Guided Radiation Therapy</i>)
VMAT	Terapia de Arco Modulado Volumétrico (<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
PTV	Volume Alvo de Planejamento (<i>Planning Target Volume</i>)
MLC	Colimador Multifolhas (<i>Multileaf Collimator</i>)
ESRF	Instalação Europeia de Radiação Síncrotron (<i>European Synchrotron Radiation Facility</i>)
OER	Razão de Aumento de Oxigênio (<i>Oxygen Enhancement Ratio</i>)
LET	Transferência Linear de Energia (<i>Linear Energy Transfer</i>)
RBE	Eficácia Biológica Relativa (<i>Relative Biological Effectiveness</i>)
Linac	Acelerador Linear (<i>Linear Accelerator</i>)
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
EDO	Equação Diferencial Ordinária
CTCAE	CrITÉrios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)

SSD	Distância entre a Fonte e a Superfície (<i>Source to Surface Distance</i>)
FRATHEA	Terapia de Radiação Flash Aceleração de Elétrons (<i>Flash RAdiation THerapy Electron Acceleration</i>)
PHASER	Radioterapia Eletrônica de Varredura Ágil Pluridirecional de Alta Energia (<i>Pluridirectional High-energy Agile Scanning Electronic Radiotherapy</i>)
IA	Inteligência Artificial
WBI	Irradiação de Cérebro Inteiro (<i>Whole Brain Irradiation</i>)
NOR	Reconhecimento de Novo Objeto (<i>Novel Object Recognition</i>)
RR	Taxa de Reconhecimento (<i>Recognition Ratio</i>)
BrdU	Bromodeoxiuridina
EdU	5-etinil-2'-desoxiuridina
RF	Radiofrequência

Sumário

	Introdução	23
1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	25
1.1	Elementos de Física Nuclear	25
1.1.1	Conceitos básicos	25
1.1.2	Dcaimento radioativo	25
1.1.2.1	Atividade	26
1.1.2.2	Dcaimento alfa	27
1.1.2.3	Dcaimento beta	27
1.1.2.4	Dcaimento gama	28
1.1.3	Radiação	29
1.2	Grandezas frequentemente utilizadas na área de Física Médica	30
1.2.1	Exposição	30
1.2.2	Dose absorvida	30
1.2.2.1	Dose Equivalente	31
1.2.2.2	Dose efetiva	31
1.2.3	Fluência	32
1.2.4	Kerma	32
1.2.5	Efetividade biológica relativa	32
1.2.6	Transferência linear de energia e poder de parada	33
1.3	Interação da radiação com a matéria	34
1.3.1	Fótons	34
1.3.1.1	Raios X característicos	34
1.3.1.2	<i>Bremsstrahlung</i>	34
1.3.1.3	Atenuação de um feixe de fótons	35
1.3.1.4	Efeito Compton	36
1.3.1.5	Efeito fotoelétrico	37
1.3.1.6	Produção de pares	38
1.3.2	Elétrons	39
1.3.3	Prótons	40
1.4	O que é câncer?	41
1.5	Tipos de tratamento	43
1.6	Radioterapia	43
1.6.1	Efeitos biológicos da radiação	44
1.6.1.1	O papel do oxigênio na radioterapia	45

1.6.2	Técnicas utilizadas na teleterapia	47
1.6.2.1	2-D	47
1.6.2.2	3-D	48
1.6.2.3	IMRT	48
1.6.2.4	VMAT	49
1.6.2.5	IGRT	50
1.6.3	Radiocirurgia	50
1.6.4	Braquiterapia	50
1.7	Aceleradores de partículas	51
1.7.1	Aceleradores lineares	51
1.7.2	Aceleradores de prótons	53
1.7.2.1	Cíclotron	53
1.7.2.2	Síncrotron	54
2	FLASH	55
2.1	Revisão bibliográfica	55
2.1.1	Estudos pré-clínicos	55
2.1.1.1	Radioterapia FLASH em mini-porcos e gatos	56
2.1.1.2	Resposta de ratos após irradiação de cérebro inteiro com feixe de elétrons	58
2.1.1.3	Resposta de ratos após a irradiação de cérebro inteiro com feixe de raios X	60
2.1.1.4	Estudo com animais para validação da técnica de radioterapia FLASH com feixe de prótons	62
2.1.2	Estudos clínicos	64
2.1.2.1	Primeiro paciente tratado com radioterapia FLASH	65
2.1.2.2	Primeiro tratamento com feixe de prótons em humanos	67
2.2	Alterações nos aceleradores	70
2.2.1	Feixe de elétrons	70
2.2.1.1	Adaptação de um linac convencional	71
2.2.2	Feixe de fótons	72
2.2.3	Feixe de prótons	73
2.3	Principais modelos biológicos	74
3	METODOLOGIA	77
4	PERSPECTIVAS FUTURAS	79
4.1	Na radioterapia FLASH	79
4.2	Na radioterapia	81
	Conclusão	83

REFERÊNCIAS 85

Introdução

O ramo da Ciência que aplica os fundamentos da Física, por meio dos seus modelos, leis, agentes, métodos e conceitos à Medicina, é conhecido como Física Médica. Essa área utiliza essa base científica para desenvolvimento e estudo acerca de novas tecnologias que revolucionam a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de algumas doenças ([ABFM - Associação Brasileira de Física Médica](#), s.d.).

Uma das principais descobertas da Física para aplicação na Medicina foi a radioatividade. O estudo desse fenômeno nos permite tratar pacientes com tumores, oferecendo uma cura e/ou melhora da qualidade de vida. Atualmente, a Física Médica é desenvolvida principalmente em áreas como Radioterapia, Radiocirurgia, Radiodiagnóstico, etc, em ambientes hospitalares.

Em relação à radioterapia, uma técnica que vem ganhando destaque ultimamente é a FLASH, que entrega a dose ao alvo a uma ultra-alta taxa de dose, em um tempo muito curto ([TANG et al., 2024](#)). Estudos mostram que essa técnica é capaz de atingir o mesmo controle tumoral da técnica convencional, enquanto reduz a toxicidade a tecidos saudáveis.

Este trabalho tem o objetivo de explicar uma possível nova técnica de radioterapia, a qual é chamada de FLASH. Apresentam-se vários resultados já obtidos, as tentativas de explicações biológicas para esses casos de sucesso, além de incluir a descrição de alguns dos equipamentos utilizados atualmente nessa modalidade e as possíveis adaptações nos aceleradores já existentes. São também apresentados conceitos fundamentais necessários para o entendimento dessa técnica e a sua comparação com a Radioterapia Convencional. Por fim, são explicitadas as futuras perspectivas existentes para essa nova Radioterapia.

1 Fundamentação teórica

1.1 Elementos de Física Nuclear

1.1.1 Conceitos básicos

Existem algumas características importantes através das quais se caracteriza um átomo, uma delas é o número atômico (usualmente denotado pela letra Z), que indica a quantidade de prótons contida em seu núcleo. Portanto, para ser eletricamente neutro, o número de elétrons de um átomo deve ser igual ao seu número atômico (KRANE, 1991).

Outra característica importante é o número de massa (denotado pela letra A), que é uma aproximação da razão entre a massa nuclear e a unidade fundamental de massa, definida de forma que a massa do próton seja aproximadamente uma unidade. Dessa forma, pode-se definir essa grandeza também como a soma do número de prótons e nêutrons (núcleons) em um núcleo.

Mais uma característica de grande relevância é a massa atômica, que é a massa de um átomo neutro e considera a massa de elétrons, prótons, nêutrons e suas energias de ligação.

Outro conceito de grande importância é o de isótopos, que são membros de uma família de nuclídeos (espécie nuclear, especificada pela quantidade de prótons e nêutrons que contém em seu núcleo), que possuem o mesmo número atômico. Nesse mesmo sentido, radioisótopos são isótopos de uma família de nuclídeos instáveis (DUNLAP, 2023), um exemplo de radioisótopo muito utilizado para a finalidade de diagnóstico é o ^{99m}Tc (que é um isótopo metaestável do tecnécio-99). Ainda, seguindo a mesma ideia, isótonos são definidos por possuírem o mesmo número de nêutrons e isóbaros o mesmo número de massa.

1.1.2 Decaimento radioativo

Sabe-se que, quando um núcleo se encontra em uma disposição instável, ele sofre decaimento, em busca de uma configuração mais estável de seus núcleons.

Um conceito importante ao se discutir esse tema é o de constante de decaimento (λ), que representa a probabilidade, por unidade de tempo, do decaimento de um átomo. Matematicamente, essa constante é descrita da forma:

$$\lambda = -\frac{(dN(t)/dt)}{N(t)}. \quad (1.1)$$

Em que $N(t)$ é a quantidade de núcleos radioativos no instante t . Integrando a equação 1.1 e tendo N_0 como o número de núcleos presentes em $t = 0$, chega-se à expressão:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{-\lambda t}. \quad (1.2)$$

Outro conceito importante que deve ser destacado nessa discussão é o de meia-vida ($t_{1/2}$), que é o tempo necessário para que a quantidade inicial de núcleos de um certo tipo decaia pela metade. Substituindo $N(t) = N_0/2$ na equação 1.2, tem-se:

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda}. \quad (1.3)$$

Nesse caso, o conceito definido pela equação 1.3 é o de meia-vida física. Outra ideia importante é a de meia-vida biológica, que é definida como o tempo necessário para que haja a excreção de metade da quantidade de nuclídeos presente inicialmente em um órgão. Esse valor muda de pessoa para pessoa e de órgão para órgão, pois muitos fatores devem ser levados em consideração; portanto, costuma-se considerar uma média. Tendo em mente os dois conceitos de meia-vida apresentados, chega-se à expressão para meia-vida efetiva, que considera tanto a meia-vida física quanto a biológica, na forma:

$$\frac{1}{t_{1/2efetiva}} = \frac{1}{t_{1/2bio}} + \frac{1}{t_{1/2fis}}. \quad (1.4)$$

1.1.2.1 Atividade

Define-se atividade como a taxa de decaimento radioativo, ou seja, o número de decaimentos radioativos de uma amostra por unidade de tempo. Matematicamente, é descrita por:

$$A = \lambda \cdot N = \left| \frac{dN}{dt} \right| = N_0 \cdot \lambda \cdot e^{-\lambda t} = A_0 \cdot e^{-\lambda t}; \quad [A] = \text{Bq} = \text{s}^{-1}. \quad (1.5)$$

A unidade dessa grandeza é becquerel (Bq), que substituiu a unidade antiga, que era curie (Ci), visto que o curie não pertence ao Sistema Internacional de Unidades, e foi definido considerando o número de desintegrações por segundo em uma amostra de 1 grama de Ra-226, sendo assim, a relação entre a unidade atual e a antiga é dada por $1\text{Ci} = 3,7 \cdot 10^{10}\text{s}^{-1} = 3,7 \cdot 10^{10}\text{Bq}$.

Apesar de não existirem aparelhos que meçam diretamente o número de átomos de uma amostra, existem detectores como o Geiger-Müller, que medem a atividade da amostra (OKUNO; YOSHIMURA, 2016).

1.1.2.2 Decaimento alfa

O decaimento alfa ocorre a partir da emissão de uma partícula alfa, composta por um sistema de dois nêutrons e dois prótons (ou o núcleo de um átomo ${}^4\text{He}$). Portanto, tendo X e Y como dois átomos quaisquer, esse decaimento é descrito na forma:



Um exemplo desse decaimento é o do ${}^{226}\text{Ra}$, que se dá na forma:



Outro fator importante é que a liberação de energia nesse processo (Q) pode ser definida a partir das massas nucleares (m_N) desses elementos e da velocidade da luz (c), da seguinte maneira:

$$Q_\alpha = [m_N({}_Z^AX^N) - m_N({}_{Z-2}^{A-4}Y^{N-2}) - m_N({}_2^4\text{He})] \cdot c^2. \quad (1.8)$$

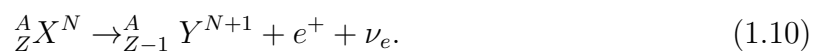
Sabendo que as massas atômicas dos átomos Ra, Rn e He são, respectivamente, 226,025406u, 222,017574u e 4,002603u, encontra-se que a energia de desintegração no caso ilustrado na expressão 1.7 é calculada na forma:

$$Q = (226,025406 - 88 \cdot m_e - 222,017574 + 86 \cdot m_e - 4,002603 + 2 \cdot m_e) \cdot 931,5 \text{MeV}$$

$$Q = 4,871 \text{MeV}.$$

1.1.2.3 Decaimento beta

O decaimento beta ocorre a partir da conversão de um nêutron em um próton (decaimento β_-), como pode ser observado na equação 1.9, ou de um próton em um nêutron (decaimento β_+), que é descrito como na equação 1.10.



É importante notar que existem, nas equações anteriores, os termos ν_e e $\bar{\nu}_e$, que são respectivamente um neutrino e um antineutrino, que devem ser colocados na expressão para manutenção do número leptônico (diferença entre léptons e antiléptons em reações de partículas elementares).

Como exemplos concretos dos decaimentos beta menos e mais, respectivamente, temos o decaimento do ^{32}P e do ^{13}N , que se dão na forma:

$$^{32}_{15}\text{P} \rightarrow ^{32}_{16}\text{S} + e^- + \bar{\nu}_e \quad (1.11)$$

$$^{13}_7\text{N} \rightarrow ^{13}_6\text{C} + e^+ + \nu_e. \quad (1.12)$$

Da mesma maneira como foi feita a discussão para o decaimento alfa, a energia liberada para os decaimentos beta - e beta + são dadas respectivamente pelas expressões:

$$Q_{\beta_-} = [m_N(^A_Z X^N) - m_N(^A_{Z+1} Y^{N-1}) - m_e] \cdot c^2 \quad (1.13)$$

$$Q_{\beta_+} = [m_N(^A_Z X^N) - m_N(^A_{Z-1} Y^{N+1}) - m_e] \cdot c^2. \quad (1.14)$$

Tendo em mente que, respectivamente, as massas atômicas do fósforo, enxofre, nitrogênio e carbono são 31,973909u, 31,972073u, 13,0057388u, 13,0033551u, temos que a energia de liberação dos decaimentos β_- e β_+ relacionados aos exemplos usados nas expressões 1.11 e 1.12 respectivamente, são dadas por:

$$Q_{\beta_-} = [31,973909 - 15 \cdot m_e - 31,972073 + 16 \cdot m_e - m_e] \cdot 931,5 \text{MeV}$$

$$Q_{\beta_-} = 1,71 \text{MeV}. \quad (1.15)$$

$$Q_{\beta_+} = [13,0057388 - 7 \cdot m_e - 13,0033551 + 6 \cdot m_e - m_e] \cdot 931,5 \text{MeV}$$

$$Q_{\beta_+} = 1,198 \text{MeV}. \quad (1.16)$$

Outro processo análogo ao decaimento beta + é a captura eletrônica, no qual um próton do núcleo interage com um elétron do átomo e forma um nêutron e um neutrino, ou seja:

$$^A_Z X^N + e^- \rightarrow ^A_{Z-1} Y^{N+1} + \nu_e. \quad (1.17)$$

1.1.2.4 Decaimento gama

Outro decaimento de grande importância é o de radiação gama, que se dá quando um núcleo em um estado excitado decai para um estado de menor energia, emitindo um fóton de radiação gama, com energia equivalente à diferença energética entre os estados inicial e final do decaimento.

Essa transição do núcleo de um estado excitado para um estado de mais baixa energia é chamada de transição isomérica e o nível de energia excitado é chamado de

metaestável. Um dos principais exemplos do decaimento gama é o do isótopo metaestável do Tecnécio-99 já mencionado. Esse decaimento ocorre da forma:



1.1.3 Radiação

A radiação se refere à propagação de energia que pode penetrar materiais e produzir efeitos sobre eles ([Instituto Nacional de Câncer \(INCA\), 2022b](#)).

A radiação pode ser classificada como corpuscular ou eletromagnética. Radiação corpuscular é composta por núcleos atômicos ou partículas elementares; alguns exemplos são as partículas alfa e beta, frutos dos decaimentos de mesmo nome já comentados. Já a radiação eletromagnética é constituída por ondas de campos elétricos e magnéticos oscilantes; como exemplos, temos ondas de rádio e raios X ([OKUNO; CALDAS; CHOW, 1982](#)).

Outra possível classificação para a radiação é entre ionizante e não ionizante. A radiação não ionizante possui baixa energia, que não é suficiente para ionizar átomos e moléculas, ou seja, arrancar elétrons de um átomo ou molécula. Já a radiação ionizante possui energia suficientemente alta para ionizar o meio e criar íons. Para que isso aconteça, é preciso que a energia da radiação que incide no meio seja maior ou igual à energia de ligação que prende o elétron à eletrosfera ([Academia de Radiologia, 2019](#)). Essa diferença é ilustrada na figura 1. A radiação ionizante é dividida entre diretamente ionizante (partículas carregadas) e indiretamente ionizante (elementos sem carga).

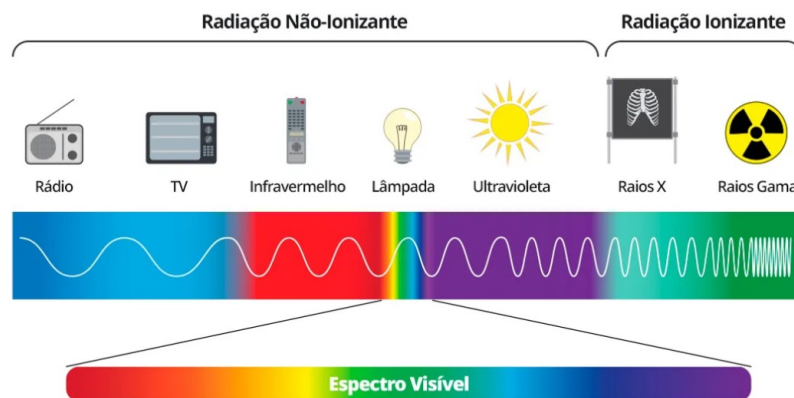


Figura 1 – Regiões de radiação ionizante e não ionizante no espectro eletromagnético.
Fonte: ([Star State of the Art Radiology, 2024](#)).

1.2 Grandezas frequentemente utilizadas na área de Física Médica

1.2.1 Exposição

A exposição (X) é uma medida que caracteriza um feixe de fótons (raios X ou gama) e, então, mede a quantidade de carga elétrica (Q), de mesmo sinal, produzida no ar por unidade de massa (m) do ar. Ou, matematicamente:

$$X = \frac{dQ}{dm}; \quad [X] = R = 2,58 \cdot 10^{-4} \text{C/kg}_{\text{de ar}}. \quad (1.19)$$

A importância dessa grandeza está na medição de dose em um determinado ambiente, visto que é o princípio de alguns medidores de radiação. Quando um feixe de raios X passa pelo ambiente, ele ioniza átomos, liberando elétrons no meio por efeito Compton, fotoelétrico ou produção de pares. Ao longo de sua trajetória, esses elétrons livres também são capazes de ionizar os átomos de um meio. Alguns medidores de radiação, como câmaras de ionização, são compostos por duas placas coletoras, entre as quais se aplica uma diferença de potencial, que faz com que as cargas positivas sejam coletadas por uma placa e as cargas negativas pela placa oposta. Essas cargas em movimento criam uma corrente, medida por um eletrômetro, que pode ser diretamente relacionada à dose (KHAN; GIBBONS, 2014).

É importante evidenciar que a unidade R é definida como röntgen, que está relacionada com a unidade de exposição no S.I. (C/kg) da forma como explicitado na expressão 1.19. Além disso, deve-se ter em mente que a exposição só é definida para feixes de fóton com energia abaixo de 3 MeV, devido às limitações dos equipamentos, que não conseguiriam detectar todas as cargas produzidas.

1.2.2 Dose absorvida

A dose absorvida é uma medida que tem relação com a energia da radiação absorvida e, conseqüentemente, com danos biológicos. Sendo dE_{ab} a energia média depositada pela radiação em um volume de massa dm , temos que a dose absorvida (D) tem sua definição matemática como,

$$D = \frac{dE_{ab}}{dm}; \quad [D] = 1\text{Gy} = 1\text{J/kg}. \quad (1.20)$$

É importante citar que, antes de usarmos o gray (Gy), que é a unidade de dose absorvida no sistema internacional, a unidade anterior era o rad (uma abreviação de *radiation absorbed dose*) e a relação entre essas duas unidades é $1\text{Gy} = 100\text{rad}$. Por esse motivo, hoje em dia é comum em alguns lugares indicar a dose absorvida por centigray, pois anteriormente se indicava em rad.

Usualmente, no tratamento convencional, a dose total utilizada ao longo de um tratamento de radioterapia é por volta de 50 a 70 Gy, e por sessão é da ordem de 2 Gy.

É importante explicitar também que existem duas grandezas de proteção que têm como objetivo definir o limite da dose a ser recebida por um paciente, que têm relação com a dose absorvida. Para definir o limite de dose em um tecido ou órgão, temos a dose equivalente; já para definir o limite no corpo todo, temos a dose efetiva. Ambas as grandezas são definidas indiretamente, por meio de cálculos, desde que as condições da irradiação sejam conhecidas.

1.2.2.1 Dose Equivalente

Dose equivalente (H) é dada como o produto entre a dose absorvida média em um tecido exposto a certa radiação (D_m) e o fator de ponderação da radiação (w_R), ou seja,

$$H = w_R \cdot D_m. \quad (1.21)$$

Como o fator de ponderação da radiação é adimensional, a dimensão da dose equivalente também é J/kg. No entanto, nesse caso, usa-se o sievert (Sv) para essa mesma relação, a fim de explicitar a diferença em comparação à dose absorvida e para indicar que a dose equivalente já considera os efeitos biológicos. Por esse motivo, a dose absorvida, que não considera os efeitos biológicos da radiação, é dada em gray e não em sievert.

Originalmente, a unidade de dose equivalente era o rem (röntgen equivalent man), porém, depois de 1979, usa-se o sievert, com o objetivo de adequar a grandeza ao sistema internacional de unidades. A relação matemática entre essas unidades é,

$$1\text{rem} = 10^{-2}\text{Sv} = 10^{-2}\text{J/kg}. \quad (1.22)$$

1.2.2.2 Dose efetiva

A dose efetiva é a soma das doses equivalentes nos tecidos multiplicadas por um fator de ponderação de tecido/órgão (W_T), que se relaciona com a sensibilidade de um tecido à radiação, ou matematicamente,

$$E = \sum_T H_T \cdot W_T. \quad [E] = Sv \quad (1.23)$$

A análise dessa grandeza tem por objetivo diminuir o risco de efeitos hereditários e cancerígenos da radiação, estabelecendo os limites da exposição do corpo inteiro à radiação.

É importante explicitar também que os fatores de ponderação de tecido/órgão são determinados a partir de estudos feitos acerca das consequências da exposição à radiação, considerando-se uma média da reação de diversos indivíduos.

1.2.3 Fluência

A fluência é dividida em dois tipos. O primeiro é a fluência de partículas (Φ) e é descrito pela expressão $\Phi = dN/dA$, em que dN é o número de partículas incidentes em uma esfera, cujo corte transversal apresenta área dA , portanto a unidade dessa medida é m^{-2} . O segundo tipo é a fluência de energia (Ψ), que é dada por $\Psi = dE/dA$, ou seja, é a razão entre a energia de radiação incidente em um corte transversal de área dA de uma esfera; assim, sua unidade é J/m^2 . A relação entre essas duas grandezas é dada pela expressão (PODGORSK, 2005),

$$\Psi = \frac{dN}{dA} \cdot E = \Phi \cdot E. \quad (1.24)$$

1.2.4 Kerma

O kerma é uma grandeza que tem a mesma unidade de dose absorvida ($[K] = Gy$) e pode ser expressa matematicamente em função da energia transferida ao meio (E_{tr}) em um elemento de volume de massa dm na forma:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm}. \quad (1.25)$$

É importante explicitar que a energia transferida é calculada pela soma das energias cinéticas iniciais de todas as partículas carregadas, liberadas por partículas não carregadas, ou seja, fótons e nêutrons, como por exemplo, a transferência de energia de um fóton para um elétron no efeito fotoelétrico.

O kerma pode ser separado em duas componentes, o kerma de colisão (K_C) e o kerma de radiação (K_R), de forma que $K = K_C + K_R$. O kerma de colisão é relacionado à parte da energia que foi transferida por processos de colisão e o kerma de radiação à parte que é dissipada por raios-X.

1.2.5 Efetividade biológica relativa

A efetividade biológica relativa (RBE, que é uma sigla da expressão em inglês, Relative Biological Effectiveness) é dada pela razão entre a dose de referência (geralmente de feixes de raios X de 250 keV) aplicada em um meio e uma dose de uma radiação A necessária para produzir a mesma resposta (TAUHATA et al., 2003), ou seja,

$$RBE = \frac{D_{\text{referência}}}{D_{\text{radiaçãoA}}} \quad (1.26)$$

A RBE representa a qualidade da radiação nos sistemas estudados. Rigorosamente, a efetividade biológica relativa só tem valor reprodutível para um determinado sistema biológico, determinado tipo de radiação e para um conjunto determinado de circunstâncias experimentais e seus valores dependem de diversas variáveis, como natureza do material biológico, concentração de oxigênio, estágio do ciclo celular, entre outras.

1.2.6 Transferência linear de energia e poder de parada

A transferência linear de energia (LET, como sigla de Linear Energy Transfer) expressa o efeito da partícula no meio. É definida como a média da energia absorvida pelo meio, cedida por uma partícula com carga, por unidade de comprimento da trajetória percorrida pela partícula. Matematicamente, é dada por,

$$LET = \frac{dE}{dx}. \quad (1.27)$$

Já o poder de parada, apesar de ser expresso matematicamente da mesma forma e ser um conceito muito similar, tem como foco a perda de energia de partículas que se movem por um meio e interagem, depositando energia ao longo de sua trajetória (PODGORSK, 2005). Essa grandeza pode ser expressa como a soma entre poder de parada colisional (devido a ionizações e excitação atômica) e radiativo (devido a interações entre elétron e núcleo - *bremssstrahlung*). O primeiro tem relação com a dose como expresso pela equação 1.28, em que ρ é a densidade do meio.

$$D = \phi \cdot \left(\frac{S}{\rho} \right)_{col}. \quad (1.28)$$

A diferença entre os dois conceitos é importante ao considerar-se, por exemplo, a transferência de energia de um elétron incidente que interage com o núcleo de um átomo e gera raios X por *bremssstrahlung*. Os fótons gerados podem sair do meio considerado e ionizar átomos fora dele. Apesar do elétron ter perdido energia dentro do meio considerado (o que contribui para o poder de parada), essa energia não foi absorvida pelo meio (o que indica que não houve contribuição para o LET).

1.3 Interação da radiação com a matéria

1.3.1 Fótons

Em relação à radiação advinda de fótons, temos as seguintes classificações: raios X característicos, *bremsstrahlung*, raios gama e quanta de aniquilação, sendo os dois primeiros os conceitos mais relevantes a serem considerados para a radioterapia moderna. Raios gama são resultado de transições energéticas de núcleos de átomos e quanta de aniquilação o resultado da aniquilação pósitron-elétron (PODGORSK, 2005). Os raios X característicos e a radiação *bremsstrahlung* serão explicados com um pouco mais de detalhes a seguir.

1.3.1.1 Raios X característicos

Quando um elétron de um átomo fica no estado excitado, ele libera essa energia e retorna para uma camada mais interna. Essa queda implica na emissão de fótons, que são chamados de raios X característicos; sua energia é equivalente à diferença entre as energias correspondentes às camadas inicial e final do elétron; ou seja, essas energias são discretas e indicam quais camadas de um átomo estavam envolvidas no processo em questão. Por exemplo, se um elétron sofre uma transição da camada L para a K, a energia do fóton emitido será igual à diferença da energia entre essas duas camadas, ou seja: $h\nu = E_K - E_L$, em que E_K e E_L são as energias de ligação das camadas K e L, respectivamente (KHAN; GIBBONS, 2014).

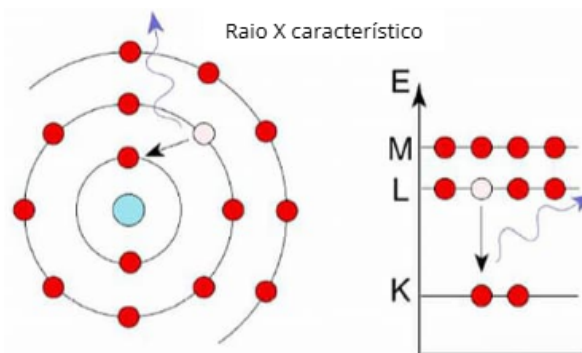


Figura 2 – Ilustração do processo de produção de raios X característicos. Adaptado de: (COMPRACO Soluções e Tecnologias, 2024).

1.3.1.2 *Bremsstrahlung*

Bremsstrahlung resulta da interação entre uma partícula carregada incidente e o núcleo dos átomos do alvo. Quando uma partícula carregada como um elétron, por exemplo, se aproxima de um núcleo, ela interage por meio de forças eletrostáticas e pode

sofrer desvio, perdendo energia e emitindo fótons. O espectro de energia resultante desse processo é contínuo, como pode ser observado na figura 3.

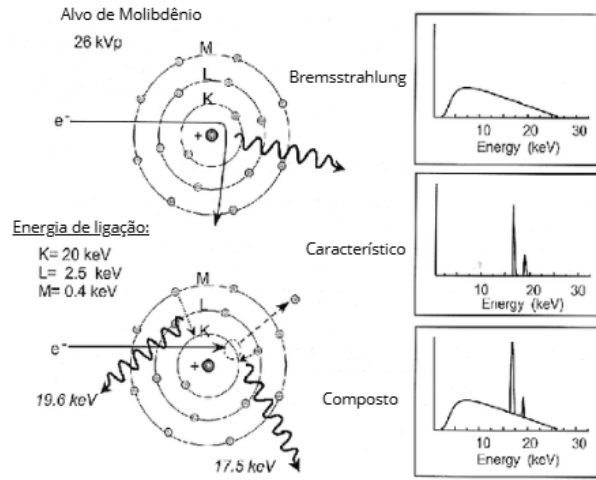


Figura 3 – Esquema gráfico da diferença entre raios X característicos e *bremsstrahlung*. Adaptado de: (ZEIDAN, 2009).

É importante explicitar que a potência emitida na forma de fótons nesse processo é determinada pela fórmula de Larmor ($P = q^2 a^2 \cdot [6\pi\epsilon_0 c^3]^{-1}$), que expressa que essa potência depende da aceleração a da partícula incidente, bem como de sua carga q .

Além disso, a relação matemática que indica o ângulo no qual a intensidade de fótons é máxima é dada pela equação 1.29, em que θ é o ângulo entre a trajetória do elétron incidente e a do fóton emitido. Ou seja, para $v \ll c$, temos $\theta_{\text{máx}} = \pi/2$; isto é, para feixes com energias baixas, como no alcance de imagens diagnósticas, a maioria dos fótons é emitida a 90° em relação à trajetória do elétron incidente. Já para $v \approx c$, ou seja, energias mais altas, como as utilizadas para tratamento, $\theta_{\text{máx}} = 0$ e, portanto, a maior parte dos fótons é emitida no sentido do feixe de elétrons incidente (PODGORSK, 2005).

$$\theta_{\text{máx}} = \arccos \left(\frac{c}{3 \cdot v} \cdot \sqrt{1 + 15 \left(\frac{v}{c} \right)^2} - 1 \right). \quad (1.29)$$

1.3.1.3 Atenuação de um feixe de fótons

Um feixe de fótons monoenergético que passa por um material atenuador tem sua intensidade descrita pela equação 1.30, em que x é a espessura do atenuador, I_0 é a intensidade inicial e μ é o coeficiente de atenuação linear, que depende da energia do feixe incidente e do número atômico do atenuador.

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu x}. \quad (1.30)$$

A relação entre a distribuição de dose e a profundidade do feixe de fótons em água é definida como ilustrada na figura 4, na qual o decaimento da curva é devido tanto à natureza da expressão 1.30 quanto ao espalhamento e à regra do inverso do quadrado da distância (a dose absorvida é proporcional ao inverso do quadrado da distância entre o ponto analisado e a fonte de radiação). Além disso, pode-se notar uma região de aumento de dose, antes do pico no gráfico; essa região é chamada região de *build-up*.

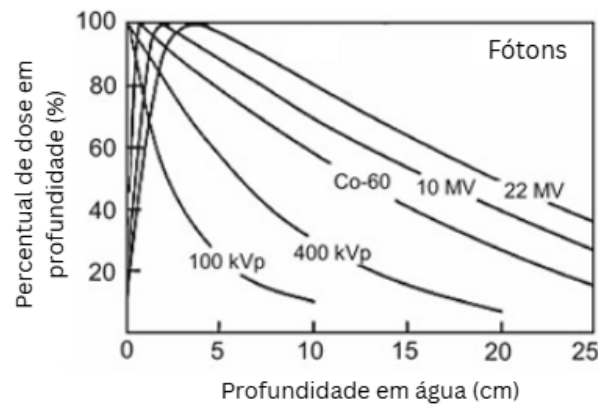


Figura 4 – Curva de dose relativa por profundidade em água de feixes de fótons de diferentes energias. Adaptado de: (PODGORSK, 2016).

Quando fótons adentram uma superfície, eles interagem com os átomos presentes, ionizando-os, e ejetando elétrons. Esses elétrons depositam energia no meio ao longo de sua trajetória, podendo fazer isso significativamente longe do local no qual foram ejetados. Por esse motivo, a dose absorvida aumenta até alcançar um máximo. Entretanto, com a diminuição da intensidade de fótons com a profundidade do meio, há menos ionização dos átomos, o que implica na redução da dose (KHAN; GIBBONS, 2014).

1.3.1.4 Efeito Compton

O efeito Compton descreve uma interação possível entre um fóton incidente e um elétron orbital de um átomo. Nessa interação, o fóton — cuja energia $h\nu$ é superior à energia de ligação do elétron — transfere parte de sua energia ao elétron, provocando sua ejeção do átomo. Como resultado, o fóton é espalhado e emerge com uma energia final reduzida, $h\nu'$, como ilustrado na figura 5.

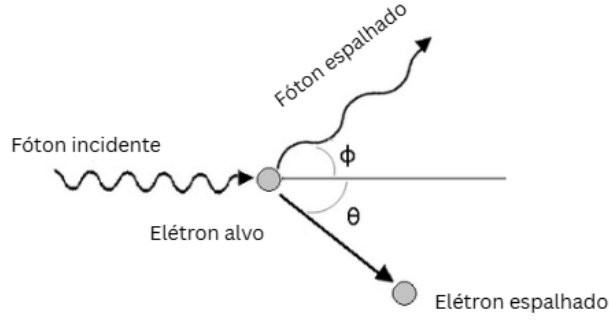


Figura 5 – Esquema ilustrativo do efeito Compton. Adaptado de: (VENUGOPAL; BHAGDIKAR, 2013).

Considerando m_e como a massa do elétron, c a velocidade da luz no vácuo e E_k a energia cinética do elétron ejetado, e a partir das relações obtidas da conservação de energia e do momento, pode-se encontrar as seguintes expressões para a energia cinética final do fóton e do elétron, respectivamente (PODGORSK, 2005):

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu}{m_e c^2} \cdot (1 - \cos(\phi))} \quad (1.31)$$

$$E_k = h\nu \cdot \frac{\frac{h\nu}{m_e c^2} \cdot (1 - \cos(\phi))}{1 + \frac{h\nu}{m_e c^2} \cdot (1 - \cos(\phi))}. \quad (1.32)$$

1.3.1.5 Efeito fotoelétrico

Já no efeito fotoelétrico, um fóton incidente de energia $h\nu$ é absorvido por um átomo e transfere toda a sua energia para um elétron orbital. Ou seja, a energia cinética do elétron ejetado é de $E_k = h\nu - E_B$, em que E_B é a energia de ligação do elétron, isto é, a energia necessária para desprendê-lo do átomo.

Esse processo cria uma vacância em uma das camadas do átomo, que pode ser preenchida por um elétron de uma camada mais externa, emitindo assim raios X característicos ou um elétron Auger, que é emitido quando a energia liberada pela mudança de camada dos elétrons é absorvida por um elétron de uma camada mais externa, que então é liberado do átomo.

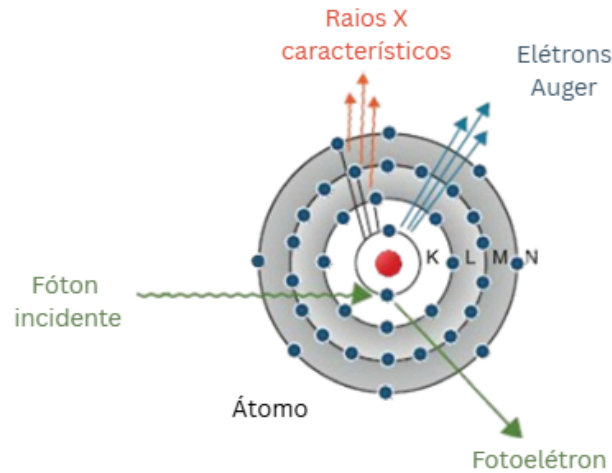


Figura 6 – Esquema ilustrativo do efeito fotoelétrico. Adaptado de: (KHAN; GIBBONS, 2014).

1.3.1.6 Produção de pares

Quando um fóton de energia $h\nu$ interage com o campo eletromagnético do núcleo de um átomo, ele pode ceder toda a sua energia para a criação de um elétron e um pósitron. Como a energia de repouso do elétron e do pósitron é de $m_e \cdot c^2 = 0,51 \text{ MeV}$, a energia mínima do fóton incidente para que esse processo ocorra é de $1,02 \text{ MeV}$. Portanto, a energia cinética disponível para o par elétron-pósitron resultante desse processo é de $(h\nu - 1,02 \text{ MeV})$.

Em relação à distribuição de energia entre as duas partículas, a mais provável é que cada uma adquira metade da energia disponível; porém, qualquer distribuição de energia é possível (KHAN; GIBBONS, 2014).

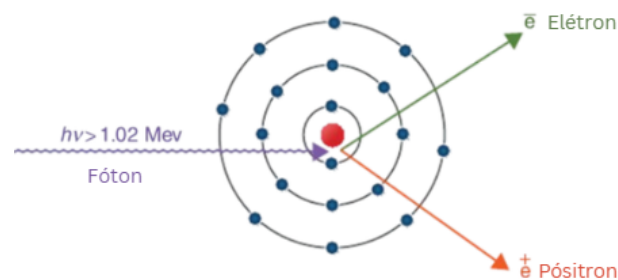


Figura 7 – Esquema ilustrativo do processo de produção de pares. Adaptado de: (KHAN; GIBBONS, 2014).

A probabilidade de um fóton interagir com um átomo por efeito fotoelétrico, efeito Compton ou produção de pares depende tanto do número atômico do material com o qual interage, quanto da energia inicial $h\nu$ do fóton incidente. É possível observar essa relação a partir da figura 8. Essa relação é de extrema importância para compreendermos os prováveis efeitos de feixes de diferentes energias, em diferentes tecidos do corpo humano.

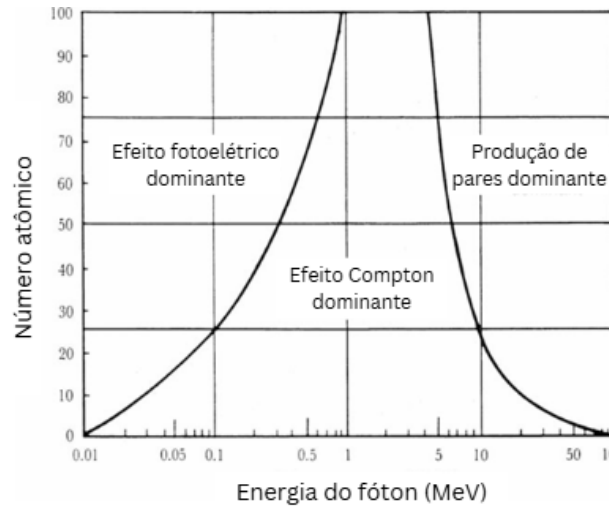


Figura 8 – Relação entre o número atômico do átomo, a energia do fóton incidente e a probabilidade de ocorrência das principais formas de interação de fótons com a matéria. Adaptado de: (PODGORSK, 2005)

O gráfico da figura 8 ilustra os mecanismos que regem o comportamento de um feixe de radiação tanto para diagnóstico quanto para tratamento. O feixe necessário para a formação de imagens radiográficas é de menor energia (da ordem de dezenas a poucas centenas de keV), pois nesse cenário, visa-se evitar o espalhamento, já que isso iria dificultar a visualização da imagem. Portanto, o efeito mais relevante é o fotoelétrico. Já na radioterapia, o efeito mais relevante é o efeito Compton; nesse caso, os elétrons espalhados irão interagir com outras moléculas da matéria, ionizando ainda mais átomos e depositando energia (consequentemente dose) ao longo do volume a ser tratado.

1.3.2 Elétrons

Uma partícula carregada interage com o meio através de interações Coulombianas. Ao interagir com elétrons orbitais e núcleos dos átomos de um meio, os elétrons incidentes perdem energia gradualmente.

O comprimento médio da trajetória do elétron incidente é dado matematicamente pela equação 1.33. Em que E_0 é a energia cinética inicial do elétron, $S(E)$ é o poder de parada, que é função da energia e ρ é a densidade do meio.

$$R = \int_0^{E_0} \left[\frac{\rho}{S(E)} \right]_{tot} dE. \quad (1.33)$$

Uma representação da dose depositada em um meio por um feixe de elétrons pode ser observada na figura 9. Ao adentrar um meio, os elétrons incidentes sofrem espalhamento e ionizam alguns átomos já próximo à superfície, comparando com a figura 4 pode-se perceber que a dose na superfície em feixes de elétrons é muito maior do que

aquela depositada por um feixe de fótons, por esse motivo, elétrons costumam ser mais utilizados para tratamento de lesões superficiais. Após a profundidade na qual a dose depositada é máxima, o feixe continua a interagir com o meio, perdendo energia, causando a queda na curva do gráfico de dose relativa por profundidade.

É importante explicitar que ao interagir com objetos no caminho do feixe entre o acelerador e o paciente (como exemplo temos o ar e os componentes existentes na cabeça giratória do acelerador), os elétrons produzem fótons por radiação de freamento, o que pode ser observado no gráfico da figura 9, na parte final da curva, na qual vê-se uma região de deposição quase constante de dose a maiores profundidades (PODGORSK, 2005).

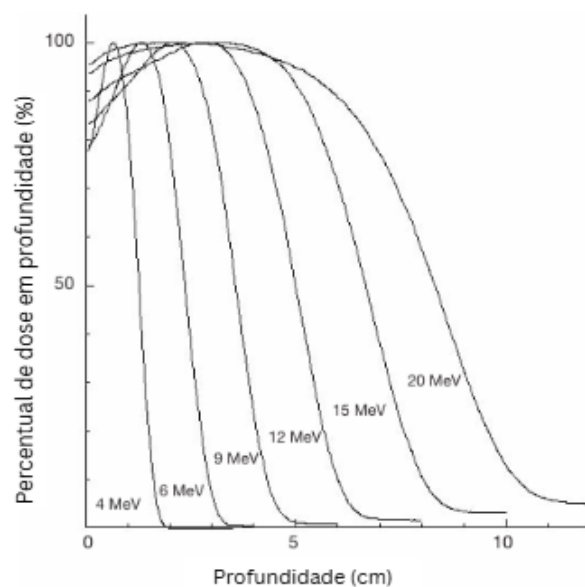


Figura 9 – Curva de dose relativa por profundidade de feixes de elétrons de diferentes energias. Adaptado de: (PODGORSK, 2005).

1.3.3 Prótons

Assim como os elétrons, ao adentrar um meio os prótons interagem com os elétrons orbitais dos átomos por interação Coulombiana. Entretanto, devido ao fato de a massa dos prótons ser muito superior à de elétrons, os prótons incidentes, em contraste aos elétrons, não sofrem desvio significativo.

No caso de partículas carregadas pesadas (como o próton), a diminuição de velocidade devido à perda de energia cinética na interação com o meio, faz com que a razão da perda de energia por unidade de trajetória percorrida aumente. Ou seja, o poder de parada aumenta e portanto, também a dose depositada, visto que essas grandezas são linearmente proporcionais (vide equação 1.28). Por esse motivo, existe um aumento expressivo da dose depositada em um meio no final da trajetória do feixe, chamado pico de

Bragg ([PODGORSK, 2016](#)).

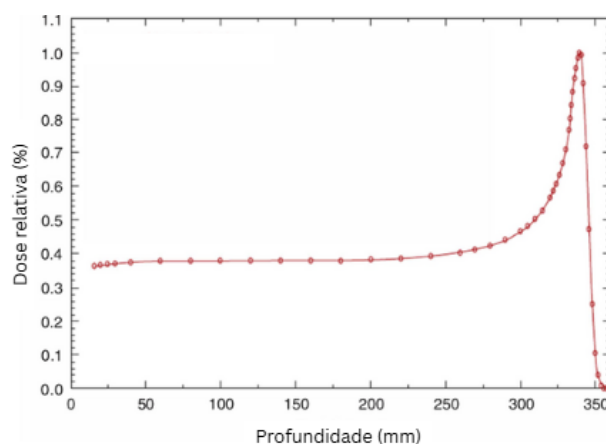


Figura 10 – Curva de dose relativa por profundidade para um feixe de prótons de 250 MeV. Adaptado de: ([KHAN; GIBBONS, 2014](#)).

Na figura 10 é possível observar a curva que ilustra a deposição de dose de um feixe de prótons no meio. Pode-se notar no início a perda de energia devido à interação eletromagnética com os elétrons orbitais do átomo do meio e o pico de Bragg quase junto ao alcance do feixe, ilustrando a deposição mais acentuada de dose explicada.

1.4 O que é câncer?

Câncer é o nome dado a um grupo de doenças, geradas por um conjunto de células em crescimento desordenado que têm a tendência de invadir órgãos e tecidos vizinhos ([MINISTÉRIO DA SAÚDE - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva \(INCA\), 2020](#)).

As células cancerosas se reproduzem incontrolavelmente, formando novas células anormais, que se espalham para outras regiões do corpo, o que gera transtornos funcionais.

Essa forma descontrolada de crescimento da célula é chamada de tumor (ou neoplasia). Os tumores são classificados em benignos e malignos.

Tumores benignos são caracterizados por crescer lentamente e serem bem delimitados, além de serem formados por células bem diferenciadas, semelhantes à estrutura do tecido de origem. Apesar de não gerarem metástase (espalhamento para outros tecidos), tumores benignos podem comprimir órgãos, podendo se tornar um problema.

Já os tumores malignos crescem rapidamente, não apresentam limitação bem definida e costumam ser formados por células diferentes das do tecido de origem. Esse tipo de tumor costuma ser invasivo e pode se infiltrar em órgãos adjacentes.

As células do nosso corpo são compostas por membrana celular (camada mais externa), citoplasma (corpo da célula) e núcleo, que é onde estão localizados os cromossomos. Esses cromossomos são compostos por genes, que carregam todas as nossas informações genéticas no DNA; é por meio dele que os cromossomos passam para as células informações acerca de seu funcionamento. A carcinogênese (processo de formação do câncer) tem início a partir da atuação de diversos agentes cancerígenos (agentes que podem dar início, promover e acelerar o processo de formação de um câncer) nos nossos genes.

Inicialmente, um agente cancerígeno (definido como oncoiniciador) age no DNA, causando alterações em alguns genes. Em seguida, as células, já geneticamente alteradas, são transformadas em malignas gradualmente através do contato com um agente oncopromotor. E, a partir da ação de agentes oncoaceleradores, ocorre a multiplicação descontrolada das células alteradas. Como um exemplo de agente cancerígeno temos o cigarro, que é um agente que possui componentes que atuam em todas as fases citadas ([Instituto Nacional de Câncer \(INCA\), 2022a](#)).

É importante explicitar que, para que haja o surgimento de um câncer, a presença de um agente oncoiniciador no organismo do indivíduo não é suficiente. É necessária a atuação de outros agentes, em conjunto com a predisposição já existente, para que se desenvolva um câncer.



Figura 11 – Processo de formação de um câncer. Fonte: ([Instituto Nacional de Câncer \(INCA\), 2022a](#)).

Em relação ao Brasil, apesar de ser um dos países com a maior incidência da doença nas Américas Central e do Sul, não é um dos países com a maior taxa de mortalidade ([International Agency for Research on Cancer \(IARC\), 2016](#)). Os tumores com maior incidência no Brasil são, nessa ordem, o de pele não melanoma, mama e próstata ([MINISTÉRIO DA SAÚDE - Instituto Nacional de Câncer \(INCA\), 2023](#)).

O câncer de pele não melanoma, apesar de ser o de maior incidência, não é o que apresenta maior taxa de mortalidade e, se detectado precocemente, existe grande probabilidade de cura. Esse tipo de neoplasia é mais comum em pessoas de pele mais clara e com mais de 40 anos. O fator principal associado à ocorrência dessa doença é a exposição à radiação ultravioleta, além de fatores como idade, sexo, ocupação e alguns remédios específicos, que podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença.

O câncer de mama costuma apresentar bom prognóstico quando diagnosticado e tratado cedo. O fator de risco mais comum é a idade, mas existem outros agentes associados, como algumas condições hormonais, obesidade, consumo regular de álcool, inatividade física, além de fatores ocupacionais.

O câncer de próstata é o quarto mais frequente no mundo. A maioria desses tumores cresce tão lentamente que não chega a dar sinais durante a vida do indivíduo. O principal fator a ser considerado para o desenvolvimento dessa doença é o envelhecimento, além do risco ocupacional e o excesso de gordura corporal, que pode levar a um avanço dessa neoplasia. E, hoje em dia, o aumento da incidência deve-se a um maior número de exames sendo realizados.

1.5 Tipos de tratamento

O tratamento do câncer tem como principal objetivo a cura, isto é, quando não se existe mais evidência da doença. Entretanto, quando a cura não é viável, o objetivo se torna prolongar a vida do paciente, oferecendo-lhe a melhor qualidade de vida possível ([SOCIETY, 2022](#)).

Atualmente, as principais modalidades de tratamento são quimioterapia, cirurgia e radioterapia. Esta última será discutida em mais detalhes na próxima seção. Hoje em dia, a maioria dos tumores malignos é tratada com mais de uma modalidade de tratamento.

Na quimioterapia há o uso de quimioterápicos, que são medicamentos, levados para todo o corpo, através da corrente sanguínea e destroem as células cancerígenas, impedindo também que elas se espalhem ([Instituto Nacional de Câncer \(INCA\), 2023b](#)).

Já a cirurgia oncológica tem como objetivo a retirada do tumor por meio de operações no paciente. Nem sempre é possível retirar completamente um tumor em cirurgia, atingindo a cura. Nesses casos, o procedimento cirúrgico tem finalidade paliativa, controlando sintomas e reduzindo a quantidade de células cancerígenas ([Instituto Nacional de Câncer \(INCA\), 2023a](#)).

1.6 Radioterapia

Radioterapia é um tipo de tratamento, no qual se utiliza radiação ionizante para danificar células tumorais, causando morte celular ou impedindo que elas se multipliquem ([Instituto Nacional de Câncer \(INCA\), 2023c](#)).

A dose e o tempo de irradiação variam a depender do tipo e tamanho do tumor. O planejamento acerca desses parâmetros é feito com o objetivo de destruir o máximo de células tumorais, enquanto protege células saudáveis. De acordo com dados da OMS, a

radioterapia é parte do tratamento de aproximadamente 70% dos pacientes com câncer (A.C.Camargo Cancer Center, s.d.).

1.6.1 Efeitos biológicos da radiação

O DNA é o principal alvo dos efeitos biológicos da radiação. O DNA pode ser definido como uma molécula formada por dupla hélice, que é constituída por quatro bases (adenina, timina, guanina e citosina), cuja sequência define o código genético daquela célula.

A radiação é capaz de induzir várias lesões no DNA, que, em sua maioria, são reparadas pela própria célula. No caso de uma quebra simples da fita de DNA (como pode ser observado nas figuras 12B e 12C), a fita costuma ser reparada rapidamente, visto que ainda existe a base oposta como referência; porém, caso o reparo ocorra de forma errada, pode haver mutação da célula. Entretanto, a quebra dupla da fita (12D) pode ocasionar morte celular, carcinogênese ou mutações.

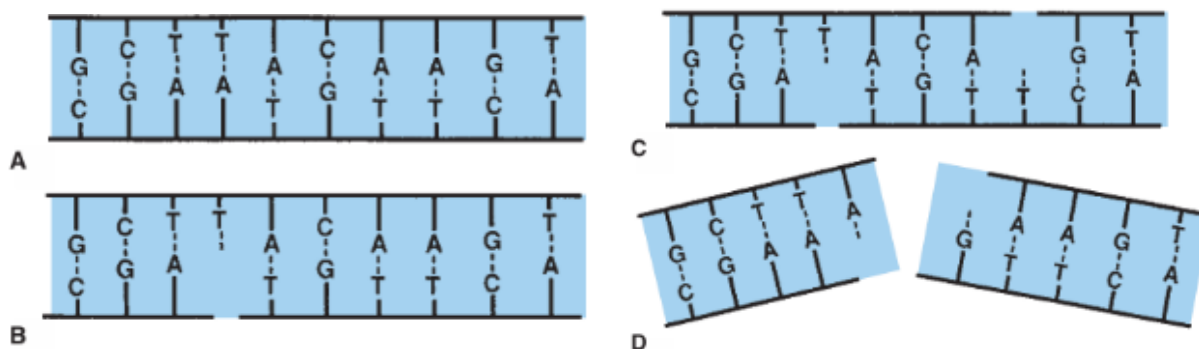


Figura 12 – A) Representação bidimensional simplificada de uma fita de DNA. B) Representação de uma quebra em um lado da fita. C) Representação de quebras nas duas fitas, porém bem separadas. D) Representação de quebras nas duas fitas, em bases próximas, ou diretamente opostas. Adaptado de: (HALL; GILACCIA, 2012).

É importante explicitar também que a radiação pode interagir com a matéria de forma direta ou indireta. Na ação direta, a radiação atinge diretamente as moléculas do DNA. Já na ação indireta, a radiação interage primeiro com outras moléculas, formando radicais livres, que causam dano às moléculas de DNA.

O principal mecanismo indireto nesse contexto é a radiólise da água, que ocorre nos seguintes estágios; primeiramente ocorre a ionização da molécula de água, na forma $\text{H}_2\text{O} + \text{radiação ionizante} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ + e^-$. Em seguida, o íon positivo sofre dissociação, ou seja, $\text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^\cdot$. Em sequência, o elétron se associa a uma molécula de água ($e^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^-$). Por fim, o H_2O^- se dissocia em $\text{H}_2\text{O}^- \rightarrow \text{H}^\cdot + \text{OH}^-$.

Como os íons H^+ e OH^- já são comumente encontrados em grande quantidade em nosso corpo, eles não produzem efeitos. Mas os radicais livres $H\cdot$ e $OH\cdot$ podem reagir com outras moléculas, causando danos ao DNA, como discutido anteriormente.

Outra diferença importante é entre efeito estocástico e reação tecidual. O primeiro se refere a danos em uma única célula, que podem originar câncer e podem ser causados por qualquer dose de radiação, porém a probabilidade de ocorrência é baixa com baixas doses. Já as reações teciduais referem-se aos danos em tecidos que são resultados de morte celular em grande número, nesse caso a gravidade do efeito é função da dose recebida e existe um valor mínimo para que esses efeitos aconteçam, que depende da taxa de dose e do tecido irradiado.

Assim, podemos descrever os estágios que a radiação segue ao interagir com os tecidos do corpo humano. O primeiro estágio, é o físico, que dura por cerca de 10^{-15} s, e é nele que ocorrem as ionizações e excitações de átomos.

O segundo estágio é o bioquímico, que tem uma duração de aproximadamente 10^{-6} s, no qual, devido ao desequilíbrio das forças elétricas que conectam as moléculas causado pelas ionizações do estágio anterior, ocorrem as quebras das ligações químicas dessas moléculas.

Já o terceiro estágio, é o químico, nos qual os fragmentos das moléculas quebradas no segundo estágio, se ligam a outras moléculas. Por último, temos o estágio biológico, que pode durar dias, semanas e até anos; é nele que ficam aparentes os efeitos fisiológicos e bioquímicos que causam mudanças de morfologia e função dos órgãos (OKUNO; YOSHIMURA, 2016).

1.6.1.1 O papel do oxigênio na radioterapia

Os danos irreversíveis são causados por um grande número de lesões que ocorrem de maneira simultânea, ou caso a quebra de uma das fitas de DNA não seja reparada de forma adequada e uma das pontas fique em estado reativo, porque nesse caso, o O_2 pode se ligar a essa ponta da fita, impedindo que haja o reparo e fixando o dano (vide figura 13).

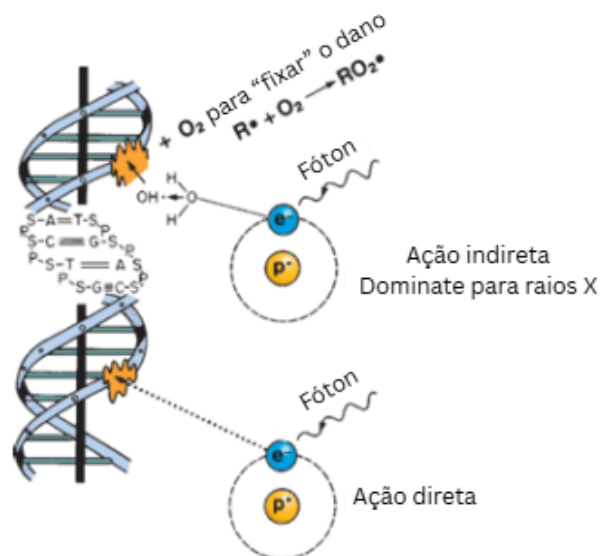
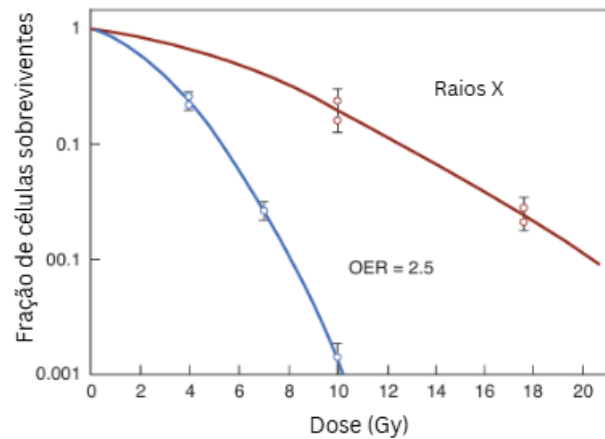


Figura 13 – Ilustração do processo de fixação de dano pela molécula de oxigênio. Adaptado de: (HALL; GIACCIA, 2012).

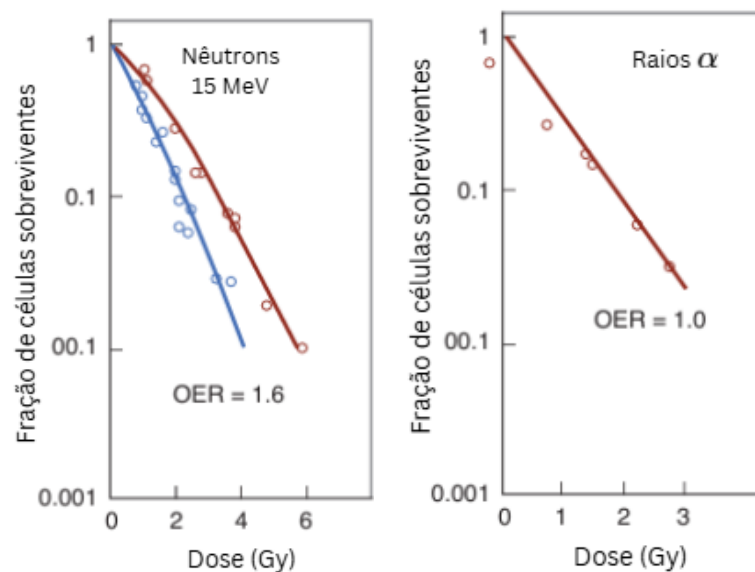
Considerando essa ideia, torna-se importante definir o conceito de OER (do inglês *Oxygen Enhancement Ratio*), que é a razão entre as doses administradas em situações de hipóxia e situações normais necessárias para alcançar o mesmo efeito biológico. Essa razão é diferente para diferentes tipos de radiação e é maior quanto menor a LET considerada, isso significa que, quanto maior a transferência linear de energia de uma dada radiação, mais difícil é observar o efeito da falta ou presença de oxigênio, como pode ser observado pela figura 14.

Ou seja, durante o tratamento com radioterapia, as células em situação de normóxia sofrem morte celular e restam as células em hipóxia. Esse é um dos motivos pelos quais usualmente, os tratamentos por radioterapia são realizados de forma fracionada. O tempo entre as frações do tratamento permitem a reoxigenação das células tumorais, de forma a diminuir a influência da presença de células hipóxicas durante a radioterapia.

Durante a radiólise da água são criadas espécies, como o H. que, juntamente a elétrons livres, na presença de oxigênio, são convertidas em radicais superóxidos e per-hidroxila (O_2^- e HO_2). Além disso, devido à ação da radiação em outras moléculas, radicais orgânicos podem ser formados, que também reagem com oxigênio para formar radicais peroxilas, que são agentes mais oxidantes do que os radicais orgânicos originais (AZZAM; JAY-GERIN; PAIN, 2012). Esses radicais formados são chamados de espécies reativas de oxigênio (ERO) e podem causar quebras nas fitas de DNA.



(a) Curva de sobrevivência celular para raios X.



(b) Curva de sobrevivência celular para nêutrons de 15 MeV. (c) Curva de sobrevivência celular para partículas α de baixa energia.

Figura 14 – Influência do OER para diferentes tipos de radiação na curva de fração de doses que sobreviveram por dose. Em que a curva vermelha representa uma situação de hipóxia e a curva azul uma situação de normóxia. Adaptado de: (HALL; GIACCIA, 2012).

1.6.2 Técnicas utilizadas na teleterapia

A teleterapia é a forma de radioterapia mais utilizada atualmente. Nessa modalidade, o paciente é irradiado por uma fonte de radiação externa ao paciente (MEHTA et al., 2010).

1.6.2.1 2-D

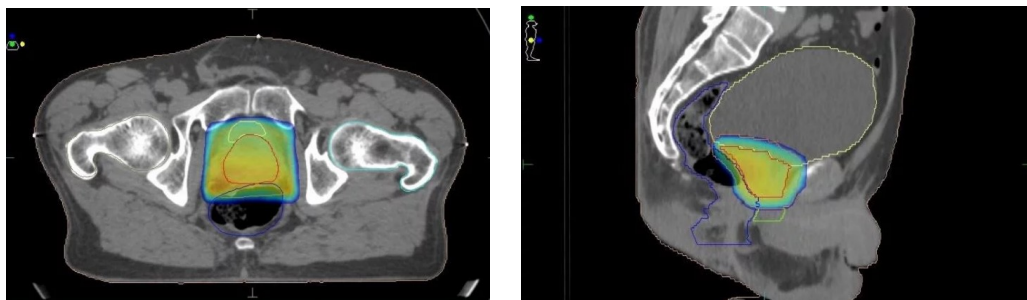
A radioterapia convencional (ou 2-D), se refere a um planejamento realizado a partir de radiografias como modelagem do corpo do paciente, a fim de decidir-se como

e aonde será aplicada a radiação no corpo. É uma técnica antiga que não utiliza alta tecnologia (SBRT - Sociedade Brasileira de Radioterapia, s.d.).

1.6.2.2 3-D

A radioterapia conformacional (ou 3-D) tem início com a realização de uma tomografia que é feita com o posicionamento do paciente igual ao do tratamento. Em seguida, são desenhados os órgãos de risco (órgãos próximos à doença, que receberão uma quantidade de dose considerável) e o volume-alvo (PTV) da radioterapia nas imagens geradas pela tomografia, criando assim imagens de estruturas tridimensionais dos órgãos a serem considerados no tratamento.

Com isso, é possível definir qual a melhor configuração de feixes para o tratamento do paciente, considerando-se limites de dose nos órgãos de risco e cobertura do PTV, a fim de garantir a eficiência do tratamento, diminuindo ao máximo a toxicidade. Essa conformação do feixe de radiação é feita a partir do uso de blocos customizados para elétrons e lâminas ajustáveis (MLC - *Multileaf Collimator*) para fótons.



(a) Ilustração do planejamento 3-D de câncer de próstata. Corte axial.

(b) Ilustração do planejamento 3-D de câncer de próstata. Corte sagital.

Figura 15 – Diferentes cortes ilustrando o planejamento 3-D. Fonte: (SBRT - Sociedade Brasileira de Radioterapia, s.d.).

1.6.2.3 IMRT

Já a radioterapia com intensidade modulada (IMRT), é uma forma avançada da 3-D, na qual o planejamento é realizado (ainda em relação à tomografia realizada no paciente e aos órgãos de risco e PTV previamente desenhados pelos médicos e técnicos), a partir da definição da dose máxima que deve alcançar os órgãos de risco e a dose terapêutica que deve cobrir o tumor. A partir disso, o software utilizado retorna um planejamento que considera as doses solicitadas pelo físico-médico (o chamado planejamento inverso). Isso possibilita uma maior conformação (vide figura 16), visto que o software é capaz de criar um planejamento mais complexo e com mais angulações e configurações de campos.

Entretanto, o fato de o planejamento ser mais complexo implica um tratamento mais demorado e com mais custo.

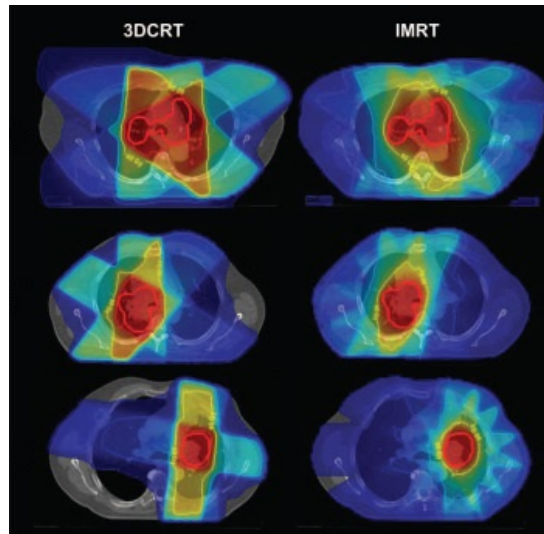


Figura 16 – Ilustração da comparação das técnicas 3-D e IMRT. Fonte: (vou fazer radioterapia, 2019).

1.6.2.4 VMAT

Na terapia de arco modulado volumétrico, o planejamento é feito da mesma forma que no IMRT, porém o acelerador se move, de maneira contínua, ao redor do paciente e não para em diversos ângulos como no IMRT ou no 3-D. Ao longo do trajeto, o equipamento ajusta a intensidade do feixe e o formato da área a ser irradiada, de forma a conformar a dose o máximo possível no PTV.

Em termos de eficácia, essa técnica está equiparada com IMRT, entretanto, a VMAT diminui o tempo de tratamento, garantindo mais conforto ao paciente e diminuindo a probabilidade do mesmo se movimentar durante o tratamento, aumentando a precisão. Mas assim como o IMRT, o VMAT é uma tecnologia mais cara, por exigir mais complexidade.

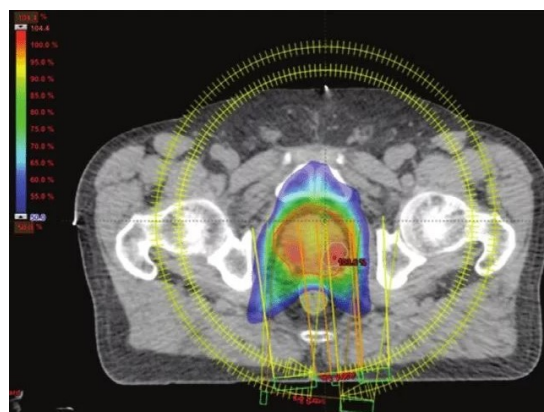


Figura 17 – Ilustração da técnica VMAT em tratamento de câncer de próstata. Fonte: (SBRT - Sociedade Brasileira de Radioterapia, s.d.).

1.6.2.5 IGRT

A radioterapia guiada por imagem é utilizada juntamente a outras técnicas e, através de comparação entre imagens utilizadas para o planejamento e imagens em tempo real durante o tratamento do paciente, permite diminuir a toxicidade a órgãos de risco e assegurar o tratamento do tecido tumoral conforme planejado, garantindo que o tumor se encontre sempre dentro do campo de irradiação (CARVALHO, 2022).

1.6.3 Radiocirurgia

Apesar do nome, a radiocirurgia não se refere a um processo cirúrgico e sim a um tratamento que utiliza alta dose, em pequenos volumes (em tumores do cérebro e da coluna vertebral) e com alta precisão.

Como a dose usada em radiocirurgia é alta, é necessário também um bom sistema de imobilização, o que é feito geralmente com o uso de máscaras, que ficam fixadas à mesa em que o paciente se encontra, mantendo a área de tratamento imóvel.

1.6.4 Braquiterapia

A braquiterapia é uma técnica interna de radioterapia, na qual a fonte de radiação é colocada muito próxima ao tumor, dentro do paciente. Para essa modalidade de radioterapia, são utilizadas sementes radioativas, ou seja, um elemento radioativo.

A vantagem de colocar a fonte de radiação tão próxima ao alvo do tratamento é que, dessa forma, se garante que o tumor receba diretamente certa dose de radiação, sem afetar tanto os órgãos em sua volta. Por esse motivo, a braquiterapia é mais eficaz em tumores bem definidos e localizados.

Os dois principais tipos de braquiterapia são de alta taxa de dose (HDR) e de baixa taxa de dose (LDR). Na braquiterapia de alta taxa de dose, a fonte é colocada dentro do corpo do paciente temporariamente, geralmente por alguns minutos e, em seguida, retirada; geralmente é usada para tratar câncer de colo de útero, próstata e mama. Já na braquiterapia de baixa taxa de dose, as sementes radioativas ficam no corpo do paciente por dias, semanas e até permanentemente; é utilizada, geralmente, para tratamento de câncer de próstata.

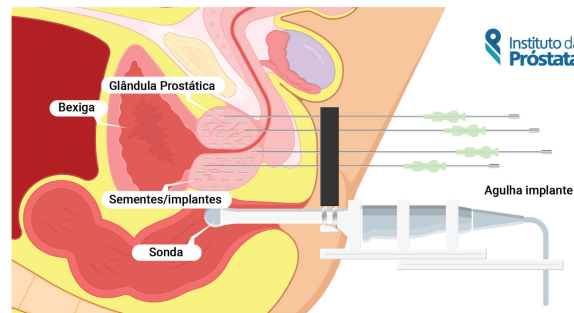


Figura 18 – Ilustração de braquiterapia em tratamento de câncer de próstata. Fonte: ([Instituto da Próstata, s.d.](#)).

1.7 Aceleradores de partículas

Aceleradores de partículas são máquinas capazes de produzir e acelerar feixes de radiação. Eles são muito utilizados em pesquisas cujo objetivo é alcançar uma melhor compreensão da composição da matéria. Além disso, podem ser utilizados em aplicações de monitoramento ambiental, tecnologias aeroespaciais e na área médica, por exemplo ([IAEA - Internacional Atomic Energy Agency, 2023](#)).

O objetivo deste capítulo é fazer uma discussão básica acerca do funcionamento de alguns tipos de aceleradores. É importante explicitar que existem diferenças entre aceleradores de diferentes fabricantes, as quais não serão aprofundadas neste trabalho.

1.7.1 Aceleradores lineares

O acelerador linear (ou LINAC, acrônimo do termo em inglês *Linear Accelerator*) é um aparelho que, a partir de ondas eletromagnéticas de alta frequência, acelera partículas carregadas em um tubo linear ([KHAN; GIBBONS, 2014](#)).

O funcionamento de um acelerador linear é: inicialmente, os elétrons são emitidos de um cátodo por efeito termiônico e, em seguida, acelerados por um campo elétrico até o guia de onda, que é uma estrutura na qual há vácuo ou gás, usada para aceleração dos elétrons, através da transferência de energia de campos de radiofrequência (RF) de alta potência. Essa radiofrequência pode ser produzida por magnetron ou por um driver e, neste último caso, amplificada por um klystron ([PODGORSAK, 2005](#)).

Na faixa de energia cinética inicial dos elétrons criados pelo acelerador (megavoltagem), os fótons produzidos por *bremsstrahlung* são, em sua maioria, emitidos na direção da trajetória do elétron incidente. Portanto, em linacs de energias mais altas, é necessário um guia de onda mais longo e, portanto, é posicionado em paralelo ao eixo de rotação do gantry (cabeça giratória do acelerador). Por isso, existe a necessidade de que o feixe sofra um desvio de sua trajetória, o que acontece por meio de um sistema de transporte de feixe

de elétrons composto por ímãs. Um esquema do funcionamento desse equipamento pode ser observado na figura 19.

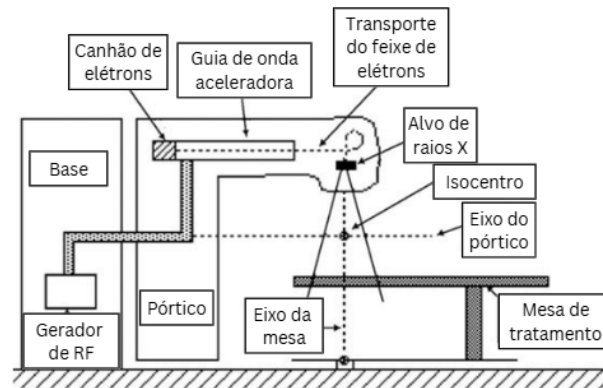


Figura 19 – Esquema de um linac médico utilizado para radioterapia. Adaptado de: (PODGORSK, 2005).

Caso a intenção seja utilizar um feixe de elétrons para o tratamento, após ser desviado em direção à mesa, o feixe de elétrons passa por um colimador primário e, em seguida, por uma folha de dispersão para criação de um feixe que cubra a área de tratamento. A seguir, passa por duas câmaras de ionização, que têm como objetivo monitorar o feixe que sai do equipamento. Seguidamente, passa por colimadores secundários, que são quatro blocos ajustáveis, a fim de modelar um pouco mais o feixe. Pelo fato de elétrons se espalharem com facilidade no ar, é necessário ainda um aplicador de elétrons (chamado cone de elétrons), que chega próximo à pele do paciente, a fim de diminuir esse espalhamento, e ao qual é anexado um bloco que colima o feixe ao formato do tumor.

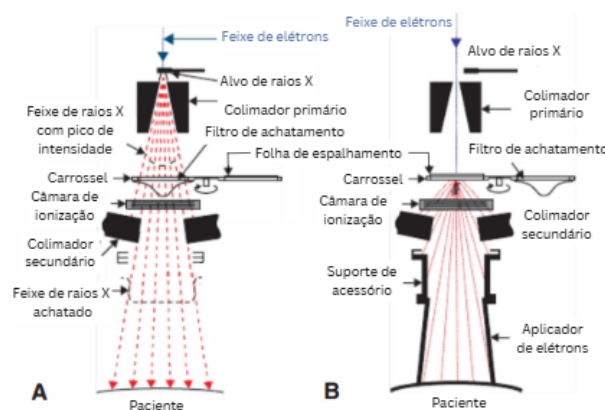


Figura 20 – Esquema dos componentes do gantry para produção de feixes de: A) fótons. B) elétrons. Adaptado de: (KHAN; GIBBONS, 2014).

Entretanto, caso o objetivo seja a produção de feixes de fótons, o feixe de elétrons passa por um alvo, no qual se forma um feixe de raios X por *bremssstrahlung*, que também passa pelo colimador primário e, em seguida, pelo filtro de achatamento, a fim

de produzir um feixe uniforme direcionalmente. Seguidamente, passa pelas câmaras de ionização (detectores de transmissão com baixíssima absorção e ampla faixa de medida) e os colimadores secundários (que limitam a emitância do feixe), da mesma forma que o feixe de elétrons. Por fim, em aceleradores modernos, o feixe passa também por lâminas ajustáveis, que permitem a formação de campos irregulares no formato dos tumores a serem tratados. A figura 20 ilustra o processo descrito para a formação dos feixes colimados de elétrons e fótons.

1.7.2 Aceleradores de prótons

1.7.2.1 Cíclotron

O cíclotron é formado por dois eletrodos meio-cilíndricos, em formato de D, onde as partículas realizam uma trajetória espiral, que são ligados a uma fonte de corrente alternada, que é responsável por gerar campo elétrico entre os D's, que é nulo no interior dos mesmos. A composição do equipamento na parte externa dessa estrutura é formada por dois ímãs que geram um campo magnético uniforme, perpendicular ao plano dos D's. Um esquema dessa estrutura está ilustrado na figura 21.

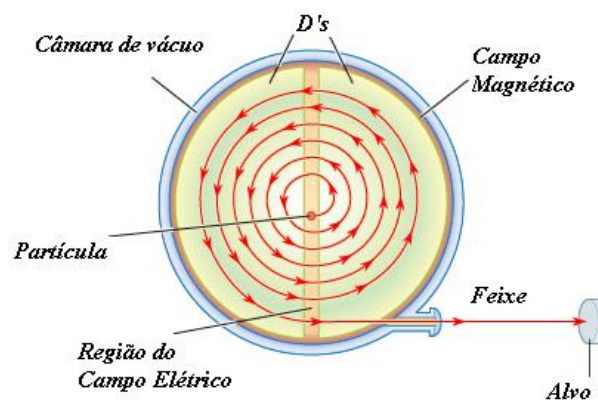


Figura 21 – Esquema do funcionamento de um cíclotron. Fonte: (LUIZ; BRANDÃO; BATISTA, 2013).

Sendo assim, quando um próton de massa m , velocidade de módulo v e carga q entra em um dos eletrodos, ele sofre a ação do campo magnético, que atua como força centrípeta (por meio da força de Lorentz), fazendo com que a partícula realize trajetória circular até passar pelo espaço entre os D's, onde é acelerada pela força elétrica e entra no outro eletrodo, ainda com trajetória circular, mas com raio maior. Esse processo se repete algumas vezes, aumentando, gradualmente, a velocidade do próton.

Vale explicitar que a corrente aplicada deve ser alternada para que a partícula seja sempre acelerada ao passar pela fenda entre os eletrodos e que a frequência da fonte esteja

em fase com a frequência de oscilação da partícula, definida a partir do uso da força de Lorentz como força centrípeta do problema (FONSECA, 2023).

A construção do ciclotron é feita de forma que só existe uma energia final do feixe liberado pelo equipamento. Para trabalhar com energias menores do que a do feixe gerado faz-se necessária a atenuação do feixe após sua saída do ciclotron.

1.7.2.2 Síncrotron

Ao se considerar partículas com velocidades muito altas, elas podem se comportar de forma relativística, o que altera o funcionamento do ciclotron. Partículas nessas condições têm sua massa alterada proporcionalmente ao fator de Lorentz ($\sqrt{1 - (v/c)^2}$), sendo v a velocidade da partícula e c a velocidade da luz. Essa mudança na massa da partícula implica também em uma mudança em sua frequência de oscilação (frequência na qual a partícula completa uma volta), o que irá dificultar a manutenção da fase entre a frequência de oscilação da partícula e a frequência da fonte (frequência das ondas de radiofrequência utilizadas para acelerar as partículas carregadas) (PEACH; WILSON; JONES, 2011).

Existem duas possibilidades de resolução para essa questão, a primeira delas é mudar o valor do campo magnético através de modificações na forma dos ímãs utilizados, para que o valor do campo magnético aumente proporcionalmente ao aumento do raio do feixe. Dessa forma, o aumento do campo magnético compensaria a queda de frequência. Outra opção seria reajustar a frequência da fonte de forma que ela continuasse em fase com a frequência de oscilação da partícula.

O síncrotron é uma terceira alternativa de solução desse problema. Nele o feixe de partículas não percorre uma trajetória em espiral, sua trajetória é fixa. O feixe é acelerado por ondas de radiofrequência até uma energia específica por um acelerador linear e em seguida entra no anel de armazenamento, onde sua energia cinética é mantida pelo campo elétrico das fontes de radiofrequência. Ímãs, localizados entre as seções retas do anel de armazenamento, produzem campos magnéticos, responsáveis por curvar a trajetória do feixe e garantir que continuem colimados ao longo do percurso.

As principais vantagens de um síncrotron são seu alto brilho, colimação, polarização intrínseca, ampla faixa espectral de emissão (desde o infravermelho até os raios X), além de coerência espacial e temporal. Estes aceleradores, entretanto, são enormes e muito caros, o que, na prática, torna seu uso clínico inviável para a maioria dos centros de tratamento existentes. Já os ciclotrons têm dimensões menores, são menos caros, podem conter diferentes tipos de partículas carregadas, e produzem feixes temporalmente contínuos. Seu tamanho mais compacto, em comparação com um linac ou síncrotron, favorece sua instalação em centros menores.

2 FLASH

2.1 Revisão bibliográfica

Já houve muitos avanços tecnológicos na área da radioterapia desde o início do uso de radiação para tratamento de câncer, há mais de um século. O objetivo principal das descobertas de novas técnicas é encontrar aquela que aumenta a radiosensibilidade do tumor, preferencialmente, enquanto aumenta também a proteção do tecido saudável (VOZENIN et al., 2024).

Existem dois principais fatores que auxiliam no combate ao câncer com a radioterapia, de forma a garantir dano ao tumor, enquanto se protege tecidos saudáveis. São eles o fracionamento da dose e a precisão de entrega da dose na área mais conformada possível. Um terceiro fator está emergindo recentemente, que é o tempo que a dose leva para ser entregue pela máquina, ou taxa de dose (BOURHIS et al., 2019a).

Com o objetivo de aumentar a tolerância de tecido sadio à radioterapia, sem comprometer o tratamento, surge a técnica FLASH, que é baseada na entrega de radiação a taxas de dose muito altas (Ultra High Dose Rate - UHDR), ou seja, o aparelho entrega uma dose alta em um tempo muito pequeno, se comparado ao tratamento convencional (no qual a taxa de dose é por volta de 0,01 a 0,4 Gy/s).

De forma simplificada, define-se que, quando o tempo total de irradiação é extremamente baixo (da ordem de alguns milissegundos) e/ou quando a dose é entregue em UHDR (isto é, uma taxa de dose maior do que 40 Gy/s), ocorre o efeito FLASH (FRIEDL et al., 2022).

2.1.1 Estudos pré-clínicos

A referência (FRIEDL et al., 2022) faz uma análise de vários estudos acerca da radioterapia FLASH. Em relação a elétrons e raios X, os resultados obtidos em estudos feitos, em sua maioria com ratos, indicam que essa técnica tem como consequência usual uma menor toxicidade aos tecidos normais, oferecendo controle tumoral similar ao da técnica convencional, considerando-se a mesma dose. E, apesar de ainda existirem poucos estudos que consideram a radiação proveniente de prótons, os que existem indicam também a mesma tendência na técnica FLASH.

Essa menor toxicidade ao tecido normal da técnica FLASH em comparação à radioterapia convencional, foi relacionada, mediante observações experimentais, a uma menor ocorrência de processos inflamatórios no pulmão e no cérebro e de senescência

celular (processo no qual a proliferação e o crescimento celular são interrompidos, por um possível estresse radioinduzido causado à célula ([CAMPISI, 2013](#))).

2.1.1.1 Radioterapia FLASH em mini-porcos e gatos

O estudo ([VOZENIN et al., 2018](#)) comparou os resultados das técnicas FLASH e da convencional em pele de porco (que tem uma estrutura próxima à da pele humana) e em gatos, utilizando um linac projetado para entregar feixes de elétrons a taxas de dose correspondentes tanto à radioterapia FLASH, quanto à convencional.

A etapa realizada na pele de porco foi feita, com anestesia, nas costas de um porco, com doses de 22 a 34 Gy em partes diferentes das costas do porco, que foram entregues com taxas de dose correspondentes às técnicas FLASH e convencional.

Já a etapa com gatos foi feita com fração única de FLASH terapia, com anestesia e a dose foi administrada se considerando uma margem de 0,5 cm em volta da massa tumoral, em um esquema de escalonamento de dose, ou seja, o primeiro gato recebeu uma dose de 25 Gy e, se nenhuma toxicidade limitante de dose (DLT) fosse observada, o próximo gato recebia uma dose mais alta, com um intervalo mínimo de 4 semanas entre a inclusão de um gato e o seguinte. Essa toxicidade limitante da dose foi definida nesse estudo como qualquer descamação úmida parcialmente curada na área de tratamento ou qualquer descamação úmida que não pôde ser curada fora da área de tratamento.

Os resultados obtidos para o estudo feito na pele de porco indicam que, enquanto a radioterapia convencional induziu fibronecrose utilizando-se uma dose de 28 Gy, a técnica FLASH, a uma dose de 34 Gy, só induziu depilação. Todos os resultados obtidos pela pesquisa podem ser analisados na tabela 1.

No estudo com gatos, todos os animais atingiram resposta macroscópica completa (desaparecimento de qualquer evidência de tumor em exame físico), porém, um dos 6 teve recorrência do tumor e sofreu eutanásia. Mesmo com uma dose única máxima de 41 Gy, nenhum gato atingiu a máxima dose tolerada, que nesse estudo é definida como a máxima dose na qual um gato não experienciaria DLT dentro de 4 semanas pós-irradiação. A resposta dos tecidos normais de cada animal pode ser observada na tabela 2.

Acredita-se que os dados obtidos através dos estudos, feitos em animais, acerca da técnica FLASH indicam que existe a possibilidade de ela chegar à clínica para tratamento de pacientes. O primeiro indicativo é que os resultados discutidos da técnica têm sido consistentes em pesquisas que utilizam diferentes animais. O segundo indicativo é a magnitude da proteção de tecido normal da técnica FLASH em comparação à técnica convencional. O terceiro ponto a ser levado em consideração é que, consistentemente, os resultados obtidos acerca do tratamento de tumor oferecido pela radioterapia FLASH, se comparado com a convencional, indicam que a efetividade nas duas técnicas é muito

próxima.

Essa capacidade de tratar tumores na mesma intensidade, protegendo mais o tecido saudável, significa que poderíamos aumentar a dose aplicada com a técnica FLASH em relação à convencional, sem danificar tanto os tecidos saudáveis, implicando em um tratamento mais agressivo do tumor, podendo assim tratar tumores mais resistentes à radiação, sem maiores efeitos colaterais ao paciente.

Técnica	Dose (Gy)	7 Sem	10 Sem	14 Sem	20 Sem	24 Sem	32 Sem	34 Sem	42 Sem	48 Sem
Conv.	22	L0	L0	L0	L0	R	R	SR	SR	SR
Conv.	25	L0	L0	L0	L0	L0	L0	SR	SR	SR
Conv.	28	L0	L0	L0	L0	L0	L0+ L4	L0+ L4+ L6	L0+ L4	L0+ L4
Conv.	31	L0	L0	L0	L0	L0	L0+ L4	L0+ L4+ L6	L0+ L4	L0+ L4
Conv.	34	L0	L0	L0	L0	L0	L0+ L1+ L4	L0+ L4+ L6	L0+ L4	L0+ L4
FLASH	22	-	L0	R	R	R	R	SR	SR	SR
FLASH	25	-	L0	R	R	R	R	SR	SR	SR
FLASH	28	-	L0	R	R	R	R	L0	L0	L0
FLASH	31	-	L0	R	R	R	R	L0	L0	L0
FLASH	34	-	L0	L0	L0	L0	L0	L0	L0	L0

Tabela 1 – Resposta do tecido normal obtida no estudo com pele de porco.

Sem = semanas; L0 = depilação; L1 = Atrofia; L4 = fibrose; L6 = necrose; R = recrescimento de pelo; SR = resultados não disponíveis; - = nenhuma alteração da pele.

Fonte: (VOZENIN et al., 2018)

Gato n°	Dose (Gy)	Toxicidade aguda <10 dias	Toxicidade aguda <20 dias	Toxicidade tardia 3-6 meses	Toxicidade tardia 6-12 meses	Toxicidade tardia >12 meses
1	25	A1+A4	A1+A4	L0	L0	L0
2	27	-	-	L0	L0	L0
3	28	-	-	L0	L0	SR
4	31	-	-	L0	L0	L0
5	34	-	A4	L0	L0	L0
6	41	A1+A4	A1+A4	L0	L0	L0

Tabela 2 – Resposta do tecido normal obtida no estudo com gatos.

A1 = Eritema; A4 = Descamação úmida curável L0 = depilação; SR = resultados não disponíveis; - = nenhuma alteração da pele. Fonte: (VOZENIN et al., 2018)

2.1.1.2 Resposta de ratos após irradiação de cérebro inteiro com feixe de elétrons

O estudo (MONTAY-GRUEL et al., 2017) reportou os efeitos no cérebro de ratos, após irradiação do cérebro inteiro (WBI, do inglês *Whole Brain Irradiation*), da radiação FLASH. Os ratos foram irradiados com 10 Gy em ambas as técnicas, mas para a radioterapia FLASH, a dose prescrita foi entregue em um único pulso de $1,8 \mu\text{s}$ (taxa de dose de $5,6 \text{ MGy/s}$) e para a radioterapia convencional, a mesma dose foi entregue em uma taxa de dose por volta de $0,1 \text{ Gy/s}$. Além disso, também foi feito um estudo de escalonamento de taxa de dose a fim de estudar os limites do efeito de proteção da radioterapia FLASH.

Os aceleradores utilizados foram o Oriatron, com feixes de elétrons de 6 MeV e o Kinetron com feixes de 4,5 MeV. Para medir a dose absorvida nos testes anteriores à irradiação, em fantoma, foram utilizados medidores que haviam funcionado corretamente às taxas de dose utilizadas em pesquisas anteriores; são eles, a câmara de ionização avançada Markus (com correções para saturações da câmara), filmes radiocrômicos, dosímetros de alanina e dosímetros termoluminescentes, além disso, esse último foi inserido no cérebro de um rato que acabara de ser sacrificado, para garantir que a dose medida no fantoma correspondesse à dose no cérebro dos ratos.

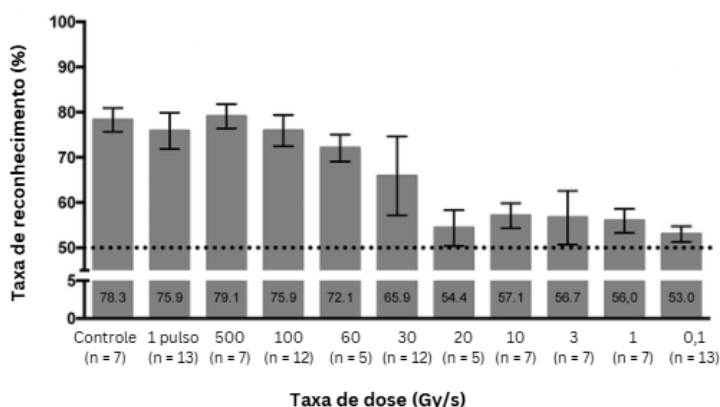


Figura 22 – Análise da taxa de reconhecimento por taxa de dose dois meses após irradiação. Do grupo de controle, que não foi irradiado, e dos grupos que receberam 10 Gy às taxas de dose de 0,1, 1, 3, 10, 20, 30, 60, 100, 500 Gy/s e o que recebeu essa dose em um único pulso de $1,8 \mu\text{s}$. Adaptado de: (MONTAY-GRUEL et al., 2017).

O método utilizado nos testes cognitivos foi o teste de reconhecimento de novo objeto (NOR), no qual o animal é exposto a um ambiente vazio, a fim de criar familiaridade com o local, na próxima etapa é colocado no mesmo ambiente com a adição de dois objetos idênticos e por fim é inserido novamente nesse ambiente, porém com um objeto idêntico ao anterior e um objeto novo. O parâmetro observado é o tempo que o animal leva explorando o novo objeto, já que considera-se que, ao lembrar do objeto original, o animal irá passar mais tempo explorando o que lhe é novo, ou seja, se na última etapa o animal passar um

tempo considerável explorando o novo objeto a mais do que o objeto original, isso indica que ele lembra do objeto da etapa 2 (ANTUNES; BIALA, 2012). Portanto, a cognição dos animais nesse estudo foi medida a partir da taxa de reconhecimento (RR), definida pela razão entre o tempo gasto na investigação do novo objeto e o tempo gasto explorando o objeto original. Os dados obtidos podem ser observados no gráfico da figura 22.

É possível perceber pelo gráfico da figura 22 que, em comparação ao grupo controle, não houve alteração de memória nos grupos irradiados com taxa de dose maior ou igual a 100 Gy/s. Já para taxa de dose menor ou igual a 30 Gy/s houve um declínio significativo na taxa de reconhecimento.

Outra análise feita foi a de incorporação de BrdU (Bromodeoxiuridina), que é um composto que se liga à molécula de DNA na fase de divisão celular e portanto, atua como marcador de síntese de DNA (CRANE; BHATTACHARYA, 2013). O objetivo dessa análise é determinar a síntese de novas células cerebrais após a irradiação. Os ratos do grupo de controle apresentavam 771 ± 188 agrupamentos positivos de BrdU (células ligadas à bromodeoxiuridina agrupadas em um mesmo local), ao se considerar a irradiação de pulso único de 10Gy (radioterapia FLASH), o resultado obtido foi de 292 ± 80 agrupamentos, o que representa uma preservação de mais de 37%, já o grupo irradiado com a taxa de dose de 0,1 Gy/s apresentou preservação de apenas 14%, com um total de 108 ± 19 agrupamentos de BrdU (os resultados podem ser observados no gráfico da figura 23). Ou seja, em relação à radioterapia convencional, a técnica FLASH preservou mais a síntese de novas células, o que pode ser um dos motivos da preservação de memória observada na análise do teste NOR.

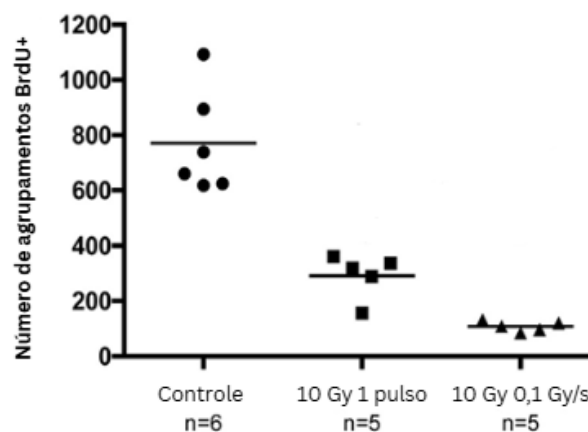


Figura 23 – Gráfico da relação entre o número de agrupamentos positivos de BrdU e a técnica utilizada. Adaptado de: (MONTAY-GRUEL et al., 2017).

A partir dessa pesquisa foi possível observar preservação expressiva de memória nos ratos que foram irradiados com taxas de dose iguais ou superiores a 100 Gy/s, em relação aos irradiados com radioterapia convencional. Além da preservação da neurogênese

de células cerebrais na comparação entre as duas técnicas, o que indica a capacidade da técnica FLASH em proteger tecidos saudáveis.

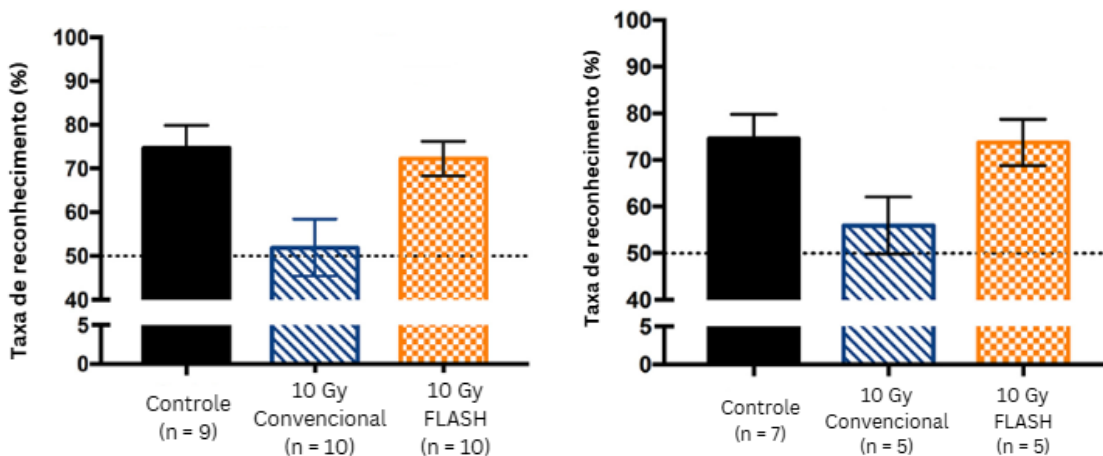
2.1.1.3 Resposta de ratos após a irradiação de cérebro inteiro com feixe de raios X

Após estudar o efeito da radioterapia em irradiação de cérebro inteiro de ratos com feixes de elétrons, o objetivo do estudo (MONTAY-GRUEL et al., 2018) é compreender se o efeito FLASH pode ser observado também para feixes de fótons.

Como será discutido na seção 2.2.2, para irradiações de radioterapia FLASH foi utilizado um síncrotron da ESRF (*European Synchrotron Radiation Facility*) na linha ID17 e para a aplicação de taxa de dose correspondente à radioterapia convencional, foi utilizado um XRad 225Cx do hospital universitário de Lausanne. Para medição da dose entregue foram utilizados filmes radiocrômicos e a medição da taxa de dose no fantoma foi realizada com uma câmara de ionização *pinpoint*.

Foi utilizada novamente uma dose de 10 Gy, que foi entregue a uma taxa de dose média de 0,05 Gy/s na modalidade convencional e 37 Gy/s na modalidade FLASH. Para análise da função cognitiva dos ratos foi utilizado novamente o teste NOR, porém a definição matemática da taxa de reconhecimento utilizada foi a descrita pela equação 2.1.

$$RR = \frac{\text{Tempo explorando o objeto novo} - \text{tempo explorando o objeto original}}{\text{Tempo total de investigação}} \cdot 100. \quad (2.1)$$



(a) Curva relativa a dois meses pós irradiação. (b) Curva relativa a seis meses pós irradiação.

Figura 24 – Ilustrações gráficas da taxa de reconhecimento em função da técnica de radioterapia utilizada. Adaptado de: (MONTAY-GRUEL et al., 2018).

Além disso, a análise da síntese de células cerebrais a partir da incorporação de BrdU foi feita assim como no estudo (MONTAY-GRUEL et al., 2017). Foi feita também

uma análise de marcadores GFAP, que são proteínas encontradas principalmente em astrócitos, células cujo aumento de quantidade presente em certo local indica estresse celular e, por isso, seu aumento é comum após radioterapia no cérebro.

Os resultados do teste NOR podem ser observados tanto na figura 24 quanto pela tabela 3. É possível perceber que em ambos os meses analisados a taxa de reconhecimento caiu de forma significativa na radioterapia convencional em relação ao grupo de controle, mas, no caso da técnica FLASH ela se manteve. Isso indica proteção da memória dos ratos por parte da modalidade FLASH.

Tempo pós irradiação	RR para grupo controle (%)	RR para grupo radioterapia FLASH (%)	RR para grupo radioterapia convencional (%)
2 meses	$74,7 \pm 5,1$	$72,0 \pm 4,1$	$51,9 \pm 6,5$
6 meses	$76,7 \pm 4,3^1$	$73,8 \pm 4,9$	$56,0 \pm 6,1$

Tabela 3 – Valores obtidos para taxa de reconhecimento de diferentes técnicas em 2 e 6 meses após a irradiação.

Os resultados do teste de incorporação de BrdU dois meses após a irradiação são ilustrados pelo gráfico da figura 25. A média do número de agrupamentos positivos de BrdU para o grupo de controle, o da técnica convencional e o da modalidade FLASH foi, respectivamente, 938 ± 63 , 115 ± 34 e 248 ± 78 . Assim como o estudo com feixe de elétrons é fácil ver que o número de agrupamentos de BrdU foi maior para a radioterapia FLASH do que para a convencional.

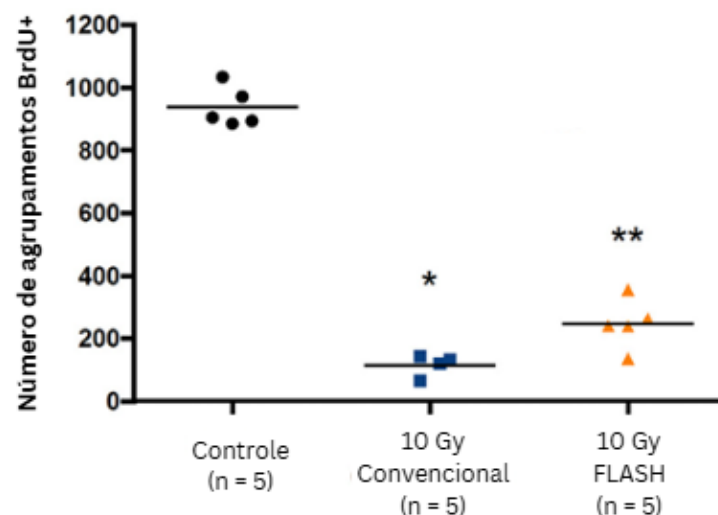


Figura 25 – Representação gráfica da relação entre o número de agrupamentos positivos de BrdU e a técnica usada. Adaptado de: (MONTAY-GRUEL et al., 2018).

¹ Essa medida aparece duas vezes com dois valores diferentes no artigo, $74,6 \pm 5,2\%$ e $76,7 \pm 4,3\%$, assumo ser um erro de digitação, como não há diferença significativa entre essas possibilidades, essa questão não irá interferir na análise dos resultados.

Os dados obtidos acerca da intensidade de astrócitos dois meses após a irradiação podem ser analisados a partir do gráfico da figura 26. Pode-se notar que o pico de ocorrência da intensidade mais alta de GFAP corresponde à técnica convencional, o que sugere que essa modalidade induz mais estresse radioinduzido às células, do que a técnica FLASH.

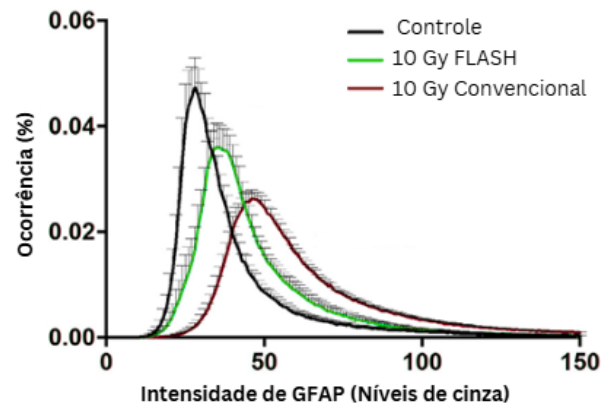


Figura 26 – Ilustração gráfica da ocorrência de marcadores GFAP. Adaptado de: (MONTAY-GRUEL et al., 2018)

A partir desse estudo foi possível notar novamente diferenças significativas em relação à proteção de tecidos saudáveis pela técnica FLASH e pela convencional, também para feixes de raios X.

Além disso, é comentado no artigo que, visto que o efeito FLASH foi obtido com taxa de dose média inferior a 40 Gy/s, possivelmente a taxa de dose que realmente importa para a obtenção do efeito é a que é definida por pulso ou por fatia (da tomografia).

Conclui-se também que, dados os efeitos de proteção dessa técnica, seria interessante utilizá-la para tumores mais radorresistentes, nos quais os limites de dose dos tecidos adjacentes cria uma limitação ao tratamento da neoplasia de forma adequada. O artigo usa como exemplo o glioblastoma, cujo prognóstico é ruim e o tratamento agressivo, o uso clínico da técnica FLASH poderia permitir o aumento da dose de prescrição sem aumento da toxicidade a tecidos adjacentes.

2.1.1.4 Estudo com animais para validação da técnica de radioterapia FLASH com feixe de prótons

O estudo (DIFFENDERFER et al., 2020) utilizou o sistema Proteus PLUS, da empresa IBA, que tem capacidade de atingir taxas de dose necessárias para a radioterapia FLASH. Os experimentos foram feitos com feixes de prótons de 230 MeV, utilizando a configuração indicada pela figura 27. Para medição das características físicas do feixe no alvo, foi utilizado filme radiocrômico EBT3, já o perfil de dose gerado no fantoma foi obtido com medidas realizadas com a câmara de ionização Markus avançada e câmara de

ionização Zebra. Além disso, os fótons secundários produzidos pela interação do feixe de prótons com o equipamento, foram medidos pelo detector NaI.

Foram utilizados ratos que receberam dose de 15 Gy em todo o abdome com taxas de dose de 78 ± 9 Gy/s para a técnica FLASH e de $0,9 \pm 0,08$ Gy/s para a protonterapia padrão. Além disso, ratos com tumor de flanco também foram irradiados nas duas modalidades com dose de 12 ou 18 Gy.

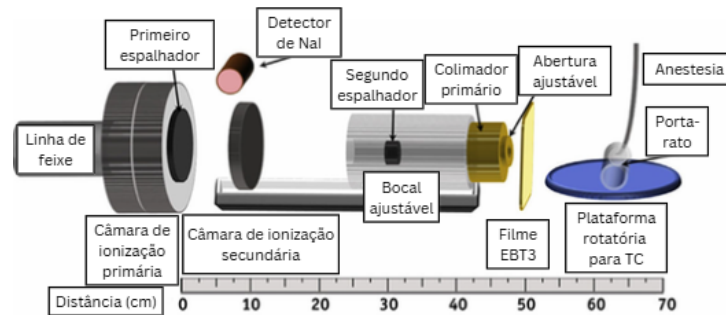
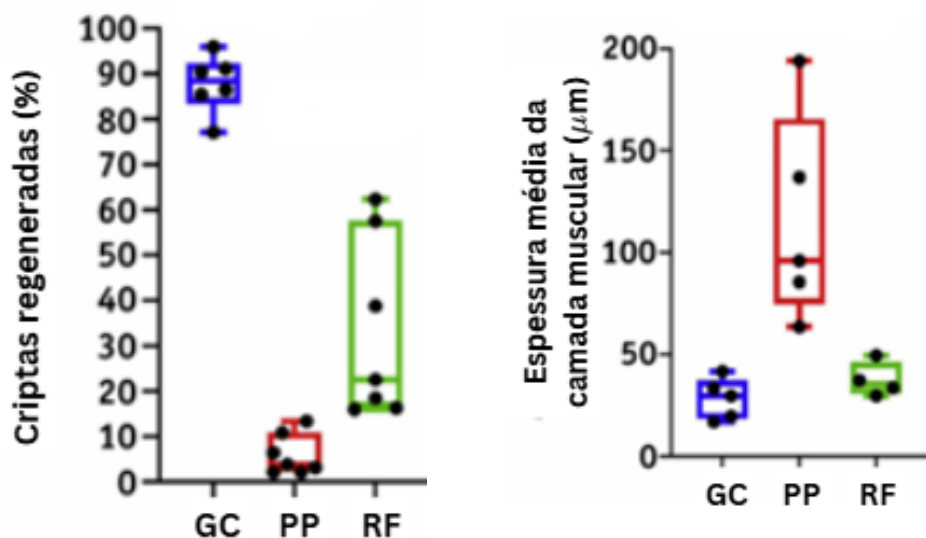


Figura 27 – Esquema ilustrativo da configuração utilizada no experimento. Adaptado de: (DIFFENDERFER et al., 2020).



(a) Relação entre a porcentagem das criptas intestinais regeneradas e as técnicas utilizadas.

(b) Relação entre fibrose nos tecidos e as técnicas utilizadas.

Figura 28 – Ilustrações gráficas de indicadores de toxicidade radioinduzida em relação aos grupos de controle (GC), de protonterapia padrão (PP) e radioterapia FLASH (RF). Adaptado de: (DIFFENDERFER et al., 2020).

Uma das análises realizadas para aferir toxicidade relativa à radioterapia foi a de incorporação de EdU (5-etinil-2'-desoxiuridina), que assim como o BrdU já mencionado, é um marcador que é utilizado para medição de regeneração de criptas intestinais (glândulas

tubulosas pertencentes a este órgão). Apesar de, se comparado com o grupo de controle, o número de criptas intestinais ter sido reduzido em ambos os métodos de radioterapia, a porcentagem preservada pela técnica FLASH foi maior do que na convencional, conforme observado na figura 28(a).

Além disso, foi feita análise acerca de fibrose intestinal, a partir de ressecção cirúrgica do tumor de alguns ratos oito meses pós-irradiação. Os resultados obtidos podem ser analisados a partir da observação da figura 28(b), na qual é fácil ver que o desenvolvimento de fibrose nos tecidos irradiados pelo método padrão de protonterapia é consideravelmente maior quando comparado com a técnica FLASH.

Enfim, para analisar o controle tumoral, o crescimento do mesmo foi analisado ao longo do tempo pós-irradiação nos ratos tratados com diferentes métodos. Os resultados obtidos podem ser observados nos gráficos da figura 29, nota-se que, para ambas as doses usadas, o controle tumoral foi semelhante nas duas técnicas de radioterapia.

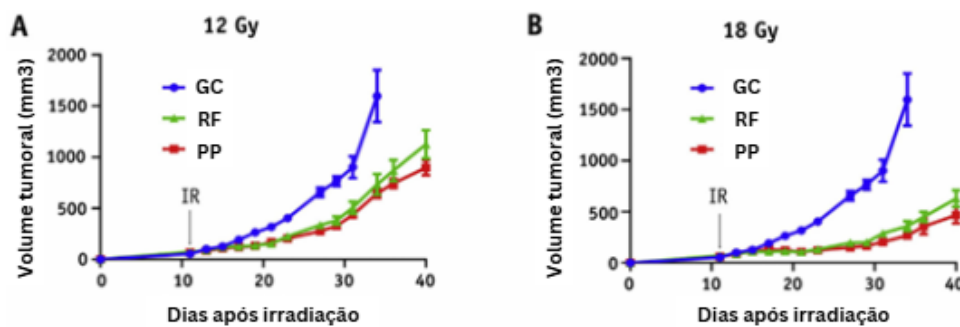


Figura 29 – Evolução temporal do crescimento tumoral pós-irradiação. Gráfico relacionado ao tratamento com A) 12 Gy e B) 18 Gy. Adaptado de: (DIFFENDERFER et al., 2020).

A partir desse estudo, foi possível obter o efeito FLASH em radioterapia com feixes de prótons, observando-se menor toxicidade a tecidos saudáveis e controle tumoral comparável ao da técnica padrão de protonterapia.

2.1.2 Estudos clínicos

Os resultados obtidos com os estudos pré-clínicos acerca da técnica, indicando mesmo controle tumoral e menor toxicidade de tecidos sadios em relação à radioterapia convencional, incentivaram a investigação da radioterapia FLASH em estudos clínicos, a fim de explorar a possibilidade do uso dessa modalidade para tratamentos de pacientes em clínicas pelo mundo. No momento, existem três estudos clínicos finalizados, dois com feixes de elétrons e um com feixe de prótons, que serão discutidos nessa seção.

Todos os estudos realizados, utilizaram a classificação de eventos adversos como explicitado na versão 5 do documento *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

(CTCAE). Além disso, ainda existem alguns estudos sendo realizados atualmente com previsões de conclusão para os próximos anos, que serão comentados, na seção de perspectivas futuras, na seção 4 deste trabalho.

2.1.2.1 Primeiro paciente tratado com radioterapia FLASH

O primeiro tratamento de um paciente com radioterapia FLASH foi feito com um feixe de elétrons de 5,6 MeV, com o acelerador Oriatron eRT6 (cujos parâmetros de funcionamento serão explicados posteriormente, em detalhes, nesta seção), no hospital da Universidade de Lausanne, na Suíça.

O paciente, de 75 anos, tinha um linfoma cutâneo de células T diagnosticado em 1999. Ele passou por diversos tratamentos antes do estudo, incluindo corticoides, inibidores de histona e tratamento com radioterapia convencional de 110 sítios diferentes.

No tratamento de radioterapia convencional, as doses mais usadas foram de 20 Gy em 10 frações e 21 Gy em 6 frações, que, apesar de geralmente terem alcançado controle tumoral, causaram também reações de pele agudas, que demoravam de 3 a 4 meses para sarar, considerando-se lesões de 3 a 4 cm de diâmetro. Foi considerado, que essas reações foram causadas pela sensibilidade na pele do paciente, resultado dos outros tratamentos pelos quais ele havia passado anteriormente (BOURHIS et al., 2019b).

O tratamento com radioterapia FLASH foi realizado no antebraço direito do paciente, em um tumor de 3,5 cm de diâmetro, considerada a lesão mais sintomática e progressiva. Levando em consideração os resultados de estudos prévios, o histórico de tratamentos do paciente e a dose necessária para provocar o efeito FLASH, foi prescrita uma dose de 15 Gy em fração única, com um tempo de tratamento total de 90 ms (taxa de dose de aproximadamente 166,67 Gy/s) e foi utilizado um bólus de 5 mm (material com propriedades equivalentes ao tecido humano, utilizado para aumentar a dose na superfície da pele ou compensar possíveis irregularidades no tecido), com o objetivo de superficializar a dose. Após o tratamento o paciente foi acompanhado duas vezes por semana no primeiro mês e semanalmente depois desse período.

Entre os dias 10 e 44 pós-irradiação, foi observada uma vermelhidão ao redor do tumor, com uma inflamação leve e assintomática das células epiteliais. Entre os dias 12 e 24, foi observado um edema de grau 1, que aconteceu ao mesmo tempo que o desaparecimento do tumor e que não havia sido observado anteriormente em nenhum dos tratamentos feito com radioterapia convencional. Além disso, o tumor começou a diminuir de tamanho 10 dias pós-irradiação e não podia mais ser observado 36 dias após o tratamento com radioterapia FLASH, resultado que se manteve nos 5 meses seguintes.

Devido ao fato de, nesse estudo, a radioterapia FLASH ter sido comparada com a radioterapia convencional previamente realizada (e não concomitante) e o paciente ter

sido exposto a outros tipos de tratamento, além da radioterapia, o estudo estabelece que é impossível chegar a uma conclusão firme. Porém, determina também que, a partir dessa pesquisa, pode-se afirmar que o tratamento clínico com a técnica FLASH é passível de ser executado.

Além disso, observou-se que, comparadas às respostas do tecido sadio obtidas no tratamento com radioterapia convencional, as reações observadas nesse estudo foram mais leves e desapareceram mais rapidamente e a resposta tumoral foi rápida e completa, além de ter durado os 6 meses de acompanhamento, o que indica maior proteção do tecido saudável, e controle tumoral como esperado pelos estudos pré-clínicos. Finalmente, o estudo aponta que, como o tratamento com essa técnica é possível, deve-se explorar ainda mais os efeitos da radioterapia FLASH em humanos.



Figura 30 – Lesão em diferentes tempos pós-irradiação. a) Antes do tratamento, lesão marcada com linha preta. b) 3 semanas. c) 5 meses. Adaptado de: (BOURHIS et al., 2019b).

Dois anos após esse estudo, foi realizada outra pesquisa com o mesmo paciente. Foram tratados dois tumores diferentes, um com radioterapia convencional e o outro com FLASH, a fim de comparar o contraste dos resultados entre as duas modalidades (GAIDE et al., 2022).

Nenhum dos dois tumores haviam sido irradiados anteriormente. O tumor tratado com radioterapia convencional media 2,8 x 2,7 cm e estava localizado no cotovelo direito do paciente, foi utilizado um feixe de elétrons de 8 MeV, com um bólus de 1,2 cm. Enquanto o sítio tratado com radioterapia FLASH consistia de um tumor que media 4,2 x 3,4 cm, localizado na parte posterior do braço esquerdo do paciente, também com um feixe de elétrons, porém de 5,6 MeV, com o mesmo linac do primeiro estudo, e com um bólus de 0,5 cm. Em ambos os casos foi administrada uma dose de 15 Gy, porém ao longo de 2,87 minutos na modalidade convencional (taxa de dose média de 0,087 Gy/s) e em 90 ms para a radioterapia FLASH (taxa de dose média de 166 Gy/s).

Nos 3 meses depois da irradiação, as reações agudas do paciente foram monitoradas semanalmente pelo primeiro mês e, em seguida, quinzenalmente pelos meses restantes. Em cada pico de reação cutânea, foram tiradas fotos, que foram avaliadas por um dermatologista e dois radio-oncologistas, que não estavam cientes da modalidade utilizada para o tratamento dos tumores. Além disso, os efeitos tardios foram avaliados 24 meses após a irradiação.

Para ambas as modalidades de radioterapia, foi observado eritema na pele em volta dos tumores, com reação máxima (epitelite leve) três semanas após irradiação. Também em ambos os casos, sintomas de toxicidade leve começaram a ser observados a partir do dia 10, com pico por volta das semanas 3 e 4 e que desapareceram no dia 85. Além disso, os dois tumores desapareceram com a mesma eficácia e não houve recidiva nos 24 meses seguintes. Ainda, considerando-se a análise tardia da pele após 24 meses, sua aparência foi considerada normal tanto para radioterapia convencional quanto para FLASH.

O estudo concluiu que tanto a eficácia quanto a toxicidade observadas foram similares nas duas modalidades, resultado que está de acordo com alguns estudos pré-clínicos que indicam que a diferença entre a radioterapia convencional e a FLASH é mínima para doses mais baixas (como os 15 Gy utilizados no estudo), e que diferenças relevantes talvez só possam ser detectadas em doses mais altas. Por isso, os autores explicitam que existem pesquisas clínicas em andamento nesse instituto, acerca da comparação entre radioterapia FLASH e convencional e de escalonamento de dose.

2.1.2.2 Primeiro tratamento com feixe de prótons em humanos

Entretanto, o tratamento com feixes de elétrons é limitado a alvos superficiais, por isso existe interesse em estudar os efeitos de outros tipos de radiação. Assim, o primeiro estudo em humanos, nomeado FAST-01, com feixe de prótons, foi publicado no ano de 2022. A pesquisa foi realizada com 10 pacientes (e 12 sítios de tratamento, entre fêmur, úmero e tíbia) com metástases ósseas dolorosas nas extremidades, em sítios que não haviam sido irradiados previamente. Foi administrada a dose de 8 Gy em uma única fração com taxas de dose entre 51 e 61 Gy/s ([MASCIA et al., 2022](#)).

Os tratamentos foram feitos com campos de prótons de transmissão, o que significa que a região da curva de dose por profundidade utilizada para tratamento não foi o pico de Bragg (como em tratamentos convencionais de protonterapia), e sim a região de platô inicial (como pode ser observado na figura [32\(c\)](#)), a motivação para isso será explicada posteriormente na seção [2.2](#). O equipamento utilizado foi o ProBeam da Varian, com modificações, visto que a câmara de monitoramento de dose utilizada foi desenvolvida especialmente para medir de forma precisa a dose de radiação aplicada à taxas de dose correspondentes à radioterapia FLASH.

Foram feitas análises clínicas antes e depois do tratamento, no dia em que foi rea-

lizado. E seguidamente, os pacientes passaram por acompanhamento após 15 dias, 1, 2 e 3 meses e, por fim, bimestralmente após a irradiação. Os acompanhamentos foram feitos presencialmente e, devido a condições dos pacientes e restrições impostas pela pandemia de COVID-19, eventualmente de forma online. Durante todos os acompanhamentos foi realizado um questionário acerca da dor nos locais tratados, os resultados foram organizados em um gráfico que pode ser observado na figura 31.

Em relação às reações da radioterapia nos sítios tratados, foram reportados somente doze eventos adversos, que foram considerados possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados à radioterapia FLASH. Onze dos eventos adversos foram considerados leves e somente um moderado. Quatro dos pacientes tiveram crises de dor após o tratamento, que ocorreram entre os dias 2 e 9 pós irradiação. Dois dos sítios irradiados foram referidos ao retratamento com radioterapia convencional com feixe de fótons, por recorrência ou progressão da dor. Por fim, em 8 dos 12 tumores tratados, a dor do paciente foi ou eliminada ou reduzida, isso expressa uma taxa de resposta de 66,7%.

O estudo conclui que a maioria dos efeitos colaterais foram leves e foram reações de pele, o que provavelmente acontece porque, ao utilizar o feixe de prótons de transmissão, não há o efeito de proteção de pele, visto que essa estrutura recebeu a dose de prescrição assim como o PTV. E, como não houve efeitos adversos sérios devido ao tratamento e a execução do tratamento com radioterapia FLASH não resultou em atraso nem no tratamento e nem no planejamento, entende-se que o tratamento com radioterapia FLASH com prótons é exequível.

A pesquisa compreende também que apesar da análise de efeitos a longo prazo não ter sido a representação ideal (visto que os estágios dos cânceres tratados implicaram em uma mortalidade de parte do grupo de participantes), a dose utilizada foi baixa o suficiente, para que não se espere tantos efeitos a longo prazo.

O estudo conseguiu também avaliar a evolução da dor que os pacientes sentiam nos sítios tratados, chegando ao resultado de que aproximadamente 67% dos pacientes obtiveram como resultado redução total ou parcial da dor. Entretanto, esse resultado é muito próximo do obtido por outro estudo, com os mesmos moldes, com radioterapia convencional, no qual a taxa de pacientes com essa resposta à dor foi de 65%. E, em relação à taxa de incidência de crises de dor, foi encontrado nesse estudo um valor de 33%, que também é um resultado próximo ao obtido em estudos similares, porém com radioterapia convencional e feixe de fótons.

A pesquisa indica limitações que devem ser consideradas, como o número pequeno de pacientes que participaram do estudo e o fato do tratamento ser feito em áreas, nas quais a quantidade de tecido saudável é limitada, visto que ao redor dos sítios tratados, só existe pele, osso, músculo, tecidos conectivos, linfáticos e vasculares. E, finalmente, indica que serão necessários muitos mais estudos acerca do papel dessa técnica na radioterapia

e da busca de uma prescrição ideal para obtenção da melhor resposta com efeito FLASH, além de tecnologias que conformem mais a dose nesse modelo e modelos biológicos da motivação da ocorrência do efeito FLASH.

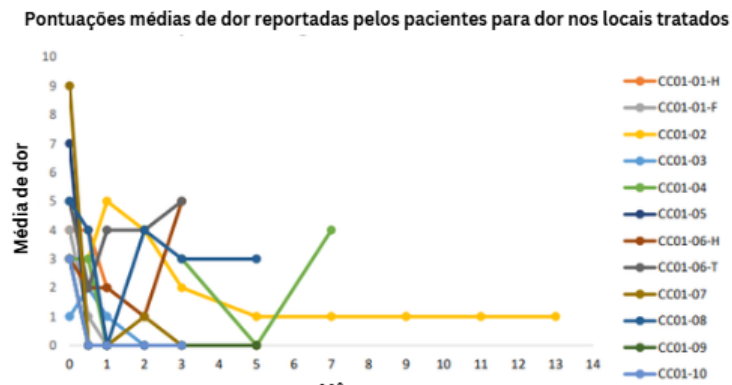
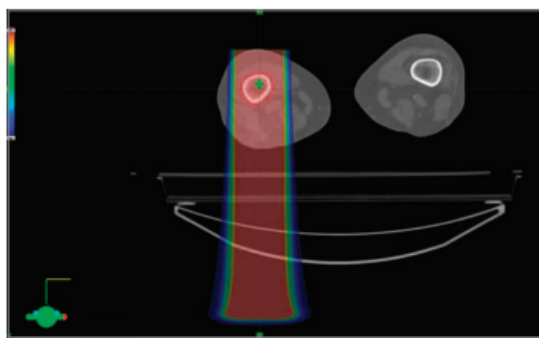
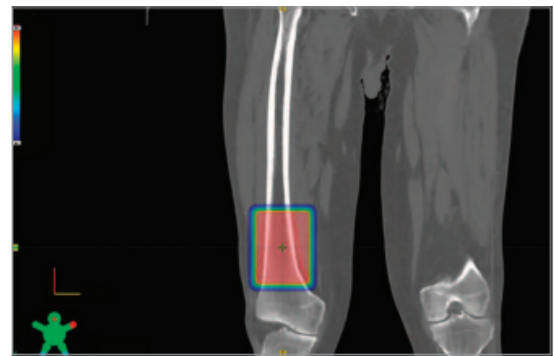


Figura 31 – Gráfico de resposta à dor ao longo do tempo. As diferentes cores das linhas no gráfico correspondem aos diferentes sítios tratados. Adaptado de: (MASCIA et al., 2022).



(a) Corte axial do sistema de planejamento do tratamento.



(b) Corte coronal do sistema de planejamento do tratamento.



(c) Curva dose por profundidade do feixe de próton utilizado no tratamento. Imagem adaptada.

Figura 32 – Ilustrações da distribuição de dose no tratamento. Fonte: (MASCIA et al., 2022).

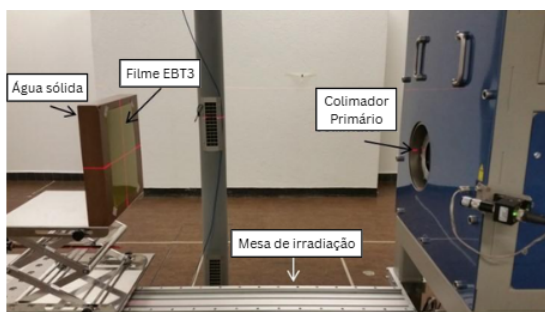
2.2 Alterações nos aceleradores

Apesar de as tecnologias já existentes serem teoricamente capazes de produzir taxas de dose necessárias para o efeito FLASH, o peso, o tamanho e a potência necessários para isso fariam das máquinas difíceis de operar, grandes e caras. Ou seja, não seria possível produzir o efeito FLASH na grande maioria das salas de tratamento já existentes para radioterapia. Por isso, existem muitos esforços de pesquisadores atualmente para o desenvolvimento de aceleradores mais eficientes, com sistemas mais compactos e com melhor custo-benefício (VOZENIN et al., 2024).

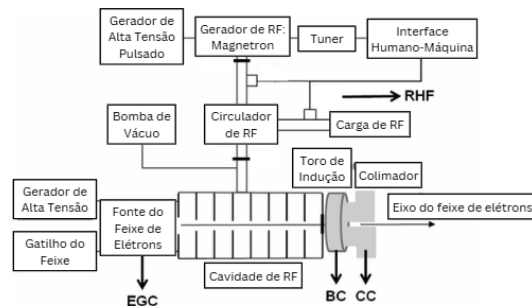
2.2.1 Feixe de elétrons

Ao que concerne a feixes de elétrons, os aceleradores atuais são capazes de reproduzir o efeito FLASH, ao utilizar-se a capacidade máxima de corrente do acelerador. Entretanto, isso só é possível a profundidades de poucos centímetros da pele do paciente.

O principal acelerador de elétrons, que é capaz de produzir o efeito FLASH, é o Oriatron eRT6, que foi utilizado no primeiro teste dessa técnica em humanos, como discutido anteriormente. O Oriatron eRT6, ao contrário de um LINAC convencional, é capaz de atingir desde taxas de dose convencionais (da ordem de alguns Gy/min), até ultra-altas taxas de dose (aproximadamente 200 Gy/s). Além disso, esse acelerador também não possui o sistema de monitoramento padrão dos linacs (duas câmaras de ionização), isso porque a alta taxa de dose exige equipamentos que considerem qualquer possível efeito de saturação (JACCARD et al., 2017).



(a) Configuração da irradiação de um fantoma de água sólida.



(b) Esquema ilustrativo da composição do acelerador Oriatron eRT6. Sendo RHF a potência de alta frequência refletida, EGC a corrente do gerador de elétrons, BC a corrente do feixe e CC a corrente do colimador.

Figura 33 – Representações de um acelerador Oriatron eRT6. Adaptado de: (JACCARD et al., 2017).

Para atingir a taxa de dose necessária para a técnica FLASH, a dose por pulso e, consequentemente, as taxas de dose por pulso atingidas pelo Oriatron são bem maiores

do que as de um linac comum (da ordem de 10^4 vezes maior).

O pulso de elétrons é extraído do cátodo por efeito termiônico e acelerado por uma voltagem assim como no acelerador convencional. Mas o Oriatron eRT6 opera com uma corrente de pico máxima de aproximadamente 300 mA, com um valor médio de 30 μ A, que é bem maior do que a corrente dos aceleradores convencionais, cuja corrente de pico máxima costuma ser da ordem de 1 mA e a corrente média por volta de 0,1 μ A. A partir da tabela 4 pode-se observar a diferença entre os parâmetros de funcionamento do acelerador no modo FLASH, em contraste com o modo convencional.

Parâmetro	FLASH	Convencional
GT (V)	300	100
w(μ s)	2,2	1
f(Hz)	200	10
\dot{D}_m (Gy/s)	200	0,05
\dot{D}_p (Gy/s)	$4,5 \cdot 10^5$	$4,9 \cdot 10^3$

Tabela 4 – Parâmetros do acelerador Oriatron eRT6 nas configurações para radioterapia FLASH e convencional. Sendo GT a tensão de aceleração dos elétrons no gerador, w o comprimento do pulso, f a frequência de repetição do pulso, \dot{D}_m a taxa de dose média e \dot{D}_p a taxa de dose média por pulso. Fonte: (JACCARD et al., 2017).

2.2.1.1 Adaptação de um linac convencional

Neste ano, 2025, um grupo de pesquisadores da Alemanha conseguiu adaptar o acelerador linear clínico Synergy, da Elekta, para atingir taxas de dose referentes à radioterapia FLASH, de forma reversível, ou seja, o acelerador é capaz de emitir feixes de elétrons tanto no modo convencional como no modo FLASH (SCHNEIDER et al., 2025).

Para controlar o pulso da entrega de dose, foi criado um sistema externo. Foi utilizado um detector de cintilação de plástico para detecção de pulsos individuais de radiação. O sinal adquirido foi enviado a um circuito de transistor, usado como um interruptor para controlar a frequência de repetição de pulso.

Foi adicionado um novo modo de elétrons chamado FLASH. E da máquina foram retirados elementos que aumentam o espalhamento do feixe, as únicas estruturas que se mantiveram no caminho do feixe foram a janela de elétrons, a câmara de ionização, o espelho do sistema óptico e a folha de Mylar com fios cruzados (que são estruturas que não têm tantos efeitos no feixe quanto as que foram retiradas). Além disso, a câmara de ionização foi desconectada do sistema eletrônico, no caso da corrente elétrica que chega à câmara de ionização ser alta o suficiente para gerar dano ao circuito.

O tempo total para conversão do acelerador do modo convencional para FLASH foi, segundo os autores do estudo, menor do que 30 minutos e, enfim, após processos

de otimização, foram utilizados quatro métodos de dosimetria distintos e independentes; uma câmara de ionização avançada Markus, um dosímetro de diamante específico para medição de FLASH, filmes radiocrômicos e um detector de cintilação, os resultados obtidos para medidas da dose por pulso com os diferentes métodos, às distâncias da fonte até a superfície (SSD) de 56 cm e 100 cm podem ser observados na tabela 5.

Através dos valores da tabela pode-se concluir que, em uma SSD de 56cm, a dose por pulso foi de $1,69 \pm 0,02$ Gy, correspondendo a uma taxa de dose de 676 ± 8 Gy/s, já para SSD de 100 cm, a dose por pulso foi de $0,53 \pm 0,01$ Gy, o que corresponde a taxa de dose de 213 ± 4 Gy/s.

SSD	Dose por pulso (AM) [Gy]	Dose por pulso (FD) [Gy]	Dose por pulso (RF) [Gy]	Dose por pulso (SD) [Gy]
56 cm	$1,68 \pm 0,02$	$1,70 \pm 0,02$	$1,74 \pm 0,04$	$1,75 \pm 0,04$
100 cm	$0,53 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,01$	-	$0,54 \pm 0,02$

Tabela 5 – Valores obtidos para a dose por pulso à SSDs de 56 e 100 cm. Com os detectores: câmara de ionização avançada de Markus (AM), detector de diamante flashdiamond (FD), filme radiocrômico (RF) e detector de cintilação (SD). Fonte: (SCHNEIDER et al., 2025)

Após desfazer as alterações no acelerador, que o permitiram operar no modo FLASH, não foram observadas mudanças em seu modo de funcionamento na modalidade de radioterapia convencional. Esse resultado demonstra a viabilidade de utilizar esse acelerador linear para ambos os modos FLASH e convencional.

2.2.2 Feixe de fótons

O maior desafio ao gerar raios X de tratamento, é a baixa eficácia do processo de produção, já que grande parte da energia envolvida no processo se transforma em calor. Para alcançar a taxa de dose necessária para o efeito FLASH, seria preciso que a corrente do feixe de elétrons fosse da ordem de 100 vezes maior do que as produzidas por linacs convencionais. Porém, ao alcançar correntes tão altas, os métodos que temos atualmente para resfriamento do alvo de conversão de raios X se tornam inadequados (VOZENIN et al., 2024).

Sendo assim, foi necessário utilizar uma forma de produzir feixes de raios X que não incluísse um alvo de conversão físico. Desse modo, o primeiro artigo a demonstrar o efeito FLASH, com fótons utilizou como fonte um síncrotron na linha ID17 (a utilizada para biomedicina) da ESRF, na França (MONTAY-GRUEL et al., 2018).

Esse é um equipamento que produz feixes de raios X de 25 a 185 keV (ESRF, a), com correntes de elétrons de até 200 mA, que passam por um aparato que consiste de 20 ímãs com polaridade alternada. O campo magnético gerado pode ter valores até 1,62 T.

Após interação com o campo magnético, os elétrons oscilam, gerando raios X, que seguem em uma trajetória de aproximadamente 37 m até a entrada da área onde são realizados os experimentos (MANICI et al., 2024). Entretanto, o síncrotron em questão tem 844 metros de circunferência, o que impossibilita seu uso em ambiente clínico (ESRF, b).

Uma das principais características que faz do síncrotron uma boa fonte de feixes de fótons para a radioterapia FLASH é o alto brilho. O brilho de uma fonte de radiação é uma indicação da quantidade de fótons emitidos por segundo, por unidade de ângulo sólido, por unidade de área. Ou seja, uma grandeza que expressa a intensidade e colimação de um feixe de radiação (KIM; HUANG; LINDBERG, 2017). Isso implica que o alto brilho do síncrotron permite irradiação de alvos com feixes de fótons de alta fluência, tornando viável a entrega de dose em um tempo muito curto (da ordem de milissegundos), como necessário para a técnica FLASH (VOZENIN et al., 2024).

Para geração de feixes de fótons na faixa da megavoltagem, existem estudos que tentam adaptar o alvo de conversão para a produção de fótons com ultra-alta taxa de dose. O estudo (LIU et al., 2023) desenvolveu um acelerador linear com a capacidade de produzir feixes de raios X com a taxa de dose necessária para o efeito FLASH.

O linac foi construído com um alvo de conversão de tungstênio e cobre, que foi otimizado a partir de simulações de Monte Carlo. Produziu uma corrente por pulso de 300 mA, com feixes de elétrons de 11 MeV. Foi encontrado, como resultado do estudo, que o linac excedeu uma taxa de dose de 80 Gy/s a uma distância fonte-superfície de 50 cm e 45 Gy/s a 67,9 cm. Porém, também concluiu-se que o alvo de conversão suportou essa alta corrente por uma duração de irradiação máxima de 0,75 s.

2.2.3 Feixe de prótons

Já na radioterapia com prótons, a dificuldade se apresenta especificamente no pico de Bragg expandido. O feixe de prótons tem a característica de depositar um pico de dose em uma profundidade específica, enquanto outras profundidades recebem uma dose muito menor. Quanto maior for a energia do feixe, mais profundo será esse pico de deposição de dose, e, portanto, o pico de Bragg expandido se refere à utilização de diferentes energias, obtendo picos de dose em diferentes profundidades, criando assim, uma dose total bem distribuída ao longo de um volume determinado, sem oferecer muita toxicidade a tecidos adjacentes, o que pode ser observado na figura 34.

Por esse motivo, apesar de as máquinas existentes já serem capazes de alcançar a taxa de dose correspondente à radioterapia FLASH para cada pico de Bragg, ao se considerar o tratamento relativo ao pico de Bragg expandido, a taxa de dose média é menor do que 40 Gy/s. Para contornar essa questão, alguns dos estudos pré-clínicos com feixe de prótons têm utilizado um único feixe monoenergético, na região de platô da curva

de Bragg ([VOZENIN et al., 2024](#)).

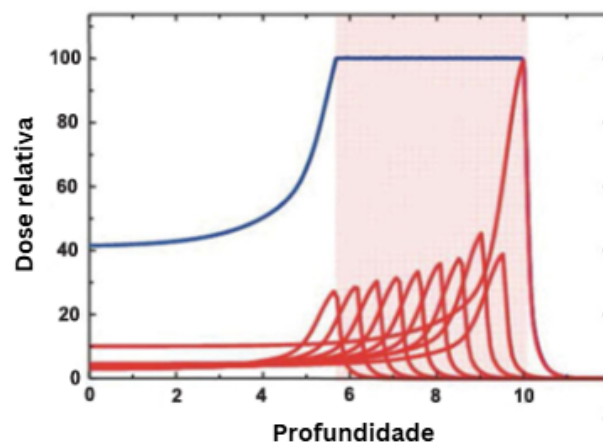


Figura 34 – Esquema ilustrativo de uma curva de dose relativa por profundidade do pico de Bragg expandido. As curvas em vermelho representam os feixes de prótons individuais, com diferentes energias e a curva em azul representa o feixe resultante. Adaptado de: ([BATTISTONI; I.MATTEI; S.MURARO, 2016](#)).

Essa foi a estratégia utilizada no primeiro estudo em humanos com radioterapia FLASH, com feixe de prótons ([MASCIA et al., 2022](#)). Foi utilizada a entrada da curva do pico de Bragg, de forma que a região tratada estivesse dentro do platô dessa curva. Entretanto, a terapia com feixes de prótons já exige equipamentos caros, grandes e complicados, o que dificulta o uso clínico dessa modalidade em centros de tratamento ao redor do mundo.

2.3 Principais modelos biológicos

Como discutido previamente, o oxigênio fixa o dano da radiação, deixando assim, as células mais radiosensíveis. Portanto, é fácil imaginar que tecidos com pouca concentração de oxigênio estão mais protegidos de danos radioinduzidos.

O primeiro modelo biológico utilizado para explicar a proteção de tecidos saudáveis pela radioterapia FLASH é o modelo de depleção de oxigênio, que descreve que o consumo de oxigênio pela radiação a ultra-alta taxa de dose é mais rápido do que o tempo necessário para reoxigenação das células irradiadas, criando uma situação de hipóxia transitória em um tecido, que se torna mais radiorresistente.

No entanto, a depleção de oxigênio aumenta a resistência à radiação tanto de tecidos tumorais, quanto de tecidos saudáveis. Porém a concentração de oxigênio em tecidos saudáveis é consideravelmente maior do que em tumorais, dessa forma, a diminuição da concentração de oxigênio é mais acentuada em tecidos sadios do que em tecidos tumo-

rais, implicando em maior radiorresistência das células normais ([SCARMELOTTO et al., 2024](#)).

Apesar de estudos experimentais mostrarem que existe diferença entre a depleção de oxigênio na radioterapia convencional em relação à FLASH e que ela é mais pronunciada em tecidos normais do que em tumorais, recentemente estudos têm demonstrado que a depleção de oxigênio causada pela radioterapia FLASH em tecidos saudáveis, a doses relevantes para tratamentos clínicos, é insuficiente para justificar completamente o efeito de proteção de tecidos normais.

O trabalho ([SPITZ et al., 2019](#)) propõe que tecidos normais têm maior capacidade de remoção de compostos peroxidados. Portanto, se a taxa de dose utilizada para a radioterapia FLASH, for capaz de converter todo o O_2 disponível em compostos peroxidados, esses compostos serão aniquilados mais rapidamente nos tecidos saudáveis do que nos tumores, o que explicaria a diferença entre a resposta dessa modalidade nos dois tecidos.

Além disso, foi proposto também um modelo de recombinação molecular de radicais, que modela matematicamente (a partir de um sistema de resoluções de equações diferenciais ordinárias - EDOs), a dinâmica da natureza da reação de algumas espécies químicas, com a finalidade de prever a mudança de suas concentrações ao longo do tempo, após interação da radiação com o corpo.

Os radicais orgânicos, após serem quebrados por efeito da radiação, podem se recombinar entre si ou se combinar com moléculas de oxigênio, formando espécies reativas de oxigênio, que podem causar danos ao DNA. De acordo com o modelo proposto a concentração de radicais livres produzidos é proporcional à taxa de reação com o oxigênio, enquanto a taxa de recombinação entre esses radicais é proporcional ao quadrado da concentração de radicais livres.

Ou seja, como a alta taxa de dose causa uma maior concentração de radicais em menos tempo, comparado com a taxa de dose de radioterapia convencional, a taxa de recombinação entre os radicais orgânicos cresce mais rapidamente do que a taxa de reação com o oxigênio. Ao resolver o sistema de EDOs, foi possível concluir que, no contexto da radioterapia FLASH, o processo de recombinação dos radicais orgânicos acontece com mais intensidade do que o processo de reação com oxigênio ([FAVAUDON; LABARBE; LIMOLI, 2021](#)).

É importante explicitar que esse modelo também apresenta limitações. As constantes utilizadas nos cálculos, disponíveis em literatura, foram medidas em solução homogênea e seus valores para algumas estruturas inhomogêneas são incertos. Além disso, só considera o comportamento de uma quantidade limitada de reações bioquímicas, pela falta de dados para outros tipos de reações, e não faz distinção entre diferentes proteínas, o que afeta a afinidade dos radicais considerados a diferentes estruturas. Enfim, o

modelo também não considera a variação de concentração de moléculas em diferentes compartimentos celulares, fato que tem impacto na difusão de espécies químicas.

3 Metodologia

A metodologia utilizada neste trabalho foi a da Pesquisa Bibliográfica. Para isso, foi feita uma busca sistemática sobre a técnica FLASH nas revistas científicas de Física Médica, Medicina Nuclear, Física, Medicina e Biologia. Foram incluídos os artigos que caracterizam a área, os que apresentam os resultados mais recentes e os que indicam as perspectivas que surgem com essa técnica. Foram também consultados livros sobre Física Médica e acessado sites de relevantes instituições que tem a Radioterapia FLASH como um de seus objetos de pesquisa.

4 Perspectivas futuras

Considerando que essa é uma técnica que está sendo estudada com mais afinco há pouco tempo, ainda existem muitas investigações a serem feitas, portanto, existem muitas pesquisas atuais cujo objetivo é determinar quais são as possíveis consequências e vantagens do uso dessa modalidade no cenário clínico.

4.1 Na radioterapia FLASH

Após estabelecer a viabilidade do tratamento de radioterapia FLASH com feixe de prótons, o grupo de pesquisa do estudo FAST-01, está estudando novamente os efeitos da irradiação com feixe de prótons a taxa de dose correspondente a FLASH, entretanto com o objetivo de analisar mais especificamente a eficácia e as toxicidades relacionadas ao tratamento com FLASH. Está sendo utilizado o mesmo equipamento do estudo original e essa nova pesquisa, nomeada FAST-02, conta com a participação de 10 pacientes (cada um tratando entre 1 e 3 locais), com metástases ósseas doloridas no tórax. Assim como o primeiro estudo com feixe de prótons, serão utilizados campos de transmissão de 250 MeV e a prescrição é de 8 Gy em fração única ([DAUGHERTY et al., 2024](#)). A data estimada para os resultados desse estudo é em 2027.

Além disso, o Instituto Curie, na França, está desenvolvendo o projeto FRATHEA (*Flash RAdiation THerapy Electron Acceleration*), um acelerador que visa combinar a técnica de radioterapia FLASH com feixes de elétrons de energia muito alta (entre 100 e 250 MeV, comparado com a energia de feixes de elétrons usuais, que é por volta de 10 MeV) com a finalidade de realizar o tratamento de tumores profundos, o que não pode ser alcançado por radioterapia com feixe de elétrons com energias da ordem das utilizadas nos tratamentos atualmente.

A perspectiva de conclusão da construção do acelerador é para o ano de 2028, após a construção, o objetivo é que ele seja utilizado para pesquisas clínicas nessa área, tendo como principais alvos os tumores de pâncreas, cérebro, pulmão, pediátricos e casos de reirradiação, visto que são neoplasias muito radorresistentes, ou cujo tratamento com radioterapia convencional causa toxicidade considerável ([Institut Curie, s.d.](#)).

Além dos estudos discutidos acima, ainda existe a perspectiva dos estudos de registro NCT04986696 e NCT05724875. O primeiro é um estudo de fase 1, com escalonamento de dose em pacientes com metástases de melanoma, que é um tumor usualmente radorresistente, o que justifica o uso da técnica FLASH. O estudo irá utilizar feixes de elétrons para tratar tumores de pele superficiais com sete níveis diferentes de dose entre 22 e 34

Gy ([National Library of Medicine, 2023](#)).

Já o estudo NCT05724875, que teve início em 2023, pretende comparar os efeitos da radioterapia FLASH em contraste com a convencional em tratamento de carcinomas. O objetivo é comparar a eficácia e a toxicidade das duas modalidades, utilizando em ambos os casos, uma prescrição de 22 Gy em fração única para lesões pequenas e 5 frações de 6 Gy para lesões maiores. Estima-se que o estudo terminará em 2026 ([National Library of Medicine, 2025](#)).

Para radioterapia FLASH com feixe de fótons, foi desenvolvido o projeto do sistema PHASER (*Pluridirectional High-energy Agile Scanning Electronic Radiotherapy*). O sistema consiste em um equipamento capaz de distribuir sinais de radiofrequência, amplificados por 16 klystrinos (klystrons compactos), para diferentes aceleradores estacionários de feixes de elétrons, que produzem feixes de fótons simultâneos em 16 sentidos diferentes. Cada feixe individual de fótons é criado em um local diferente do alvo de conversão, o que reduz o aquecimento local do alvo. O conjunto desses feixes individuais forma, dentro do paciente, uma distribuição de dose bem conformada e que é entregue em um tempo curto, de forma que a taxa de dose média do tratamento corresponde à técnica FLASH ([MAXIMA; TANTAWI; JR., 2019](#)). Uma ilustração desse sistema pode ser observada na figura 35.

É importante explicitar também que o sistema PHASER possui um detector de tomografia computadorizada, que tem o mesmo isocentro dos feixes de tratamento e permite o acompanhamento do tratamento com imagens que permitem maior precisão no posicionamento do paciente.

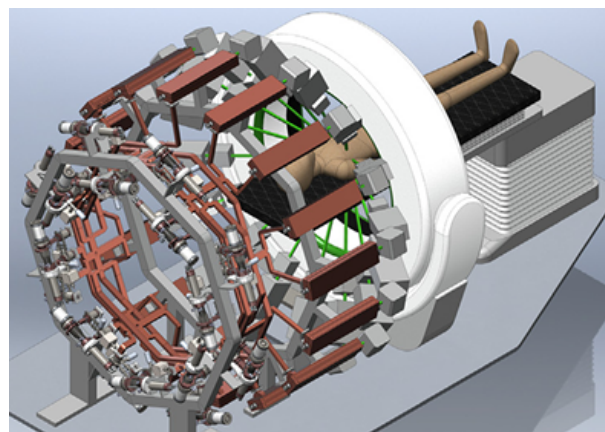


Figura 35 – Esquema ilustrativo do funcionamento do sistema PHASER. Fonte: ([MAXIMA; TANTAWI; JR., 2019](#)).

4.2 Na radioterapia

A radioterapia, como um todo, é uma área em constante evolução, visto que novas tecnologias são utilizadas a todo tempo com a finalidade de aumentar a eficácia dos tratamentos de câncer. Sendo assim, com o aumento e popularização do uso de inteligência artificial, é fácil compreender o impulso em estudar a possibilidade de inclusão dessa tecnologia na radioterapia.

O uso de IA para análise de imagens médicas já é uma realidade, o diagnóstico de doenças feito por uma combinação de inteligência artificial com os conhecimentos de um médico experiente faz do processo mais eficiente, como demonstrado pelo estudo ([ANNARUMMA et al., 2019](#)), que reportou que o tempo necessário para obtenção de laudos feitos baseados em imagens radiográficas foi reduzido de 11,2 para 2,7 dias com a adição de IA no processo.

Além disso, essa tecnologia pode ser usada em outras etapas do processo de tratamento da radioterapia, como no contorno de estruturas ou planejamento. Entretanto, é de grande importância que os profissionais da área tenham um olhar crítico em relação às informações fornecidas por IA, e que os dados obtidos sejam analisados por profissionais que possam garantir a veracidade dos mesmos ([HOSKIN, 2025](#)).

Em relação especificamente ao planejamento, existem muitas pesquisas sobre a automação desse processo. O uso de modelos de inteligência artificial para essa etapa exige confiança de médicos, dosimetristas, pacientes e físicos, o que é difícil, visto que as especificações do processo por trás da construção desses modelos geralmente são mal compreendidas por esses grupos, o que se torna uma barreira em seu uso clínico.

Entretanto, caso haja o uso de modelos de IA para planejamentos de tratamentos, é preciso compreender que o julgamento crítico de profissionais da área acerca dos dados obtidos do modelo é uma parte do processo que deve ser aplicado. Ou seja, para que a aplicação dessa ferramenta seja bem utilizada será necessário um nível ótimo de confiança, que faça com que seja possível a escolha de planejamentos criados por inteligência artificial, sem uma confiança cega, considerando que a IA não tem a capacidade de análise crítica de um ser humano e, por esse motivo, pode cometer erros que implicariam em riscos aos pacientes. Ou seja, é possível que o uso de inteligência artificial auxilie na criação de planejamentos de alta qualidade. No entanto, os pontos citados devem ser levados em consideração, para garantir a segurança dos pacientes ([CONROY et al., 2025](#)).

Conclusão

A técnica FLASH de radioterapia tem se mostrado uma modalidade de grande interesse para o futuro da radioterapia. Estudos pré-clínicos têm demonstrado que essa técnica consegue atingir o mesmo controle tumoral da convencional, enquanto causa menos toxicidade a tecidos saudáveis. Esse fato é de grande importância, pois permitiria o tratamento de tumores muito radiorresistentes, visto que seria possível aumentar a dose de tratamento, sem causar danos tão profundos aos órgãos sadios. Esse efeito incentivou a continuação de pesquisas acerca da técnica e, atualmente, já existem estudos clínicos em andamento que pretendem avaliar a viabilidade do uso dessa modalidade em tratamentos.

Atualmente, existem poucos estudos clínicos finalizados, porém, há alguns em andamento. Já existem estudos feitos com feixes de elétrons e com prótons, mas nenhum dos estudos clínicos encerrados conseguiu encontrar diferenças significativas entre a resposta dos pacientes à radioterapia FLASH e à convencional. Isso se deve a alguns motivos, o primeiro é o fato do efeito FLASH ter sido observado previamente, em estudos pré-clínicos, mais expressamente para doses mais altas do que as utilizadas nos estudos clínicos em questão.

Além disso, o número de participantes nos estudos foi baixo, o que dificulta a generalização dos resultados obtidos. Entretanto, os estudos clínicos existentes são de enorme importância para atestar a viabilidade do uso da técnica para pesquisas em humanos, visto que a parte técnica funcionou bem e o uso da radioterapia FLASH não causou efeitos adversos graves em nenhum participante.

Outro ponto importante é que, apesar das dificuldades existentes em utilizar a técnica pela complexidade, custo e tamanho das máquinas necessárias, já foram desenvolvidos equipamentos capazes de produzir taxas de dose correspondentes à técnica FLASH de forma satisfatória. Além de um estudo que conseguiu alterar o modo de funcionamento de um linac convencional para que operasse em ambos os modos.

Sobre o motivo biológico para a proteção de tecidos saudáveis, já existem alguns modelos sugeridos, como o de depleção de oxigênio e da recombinação de radicais livres. No entanto, essa questão continua sendo alvo de muitas investigações.

Referências

- ABFM - Associação Brasileira de Física Médica. *Conheça a Física Médica*. s.d. Acessado em: 1 fev. 2025. Disponível em: <<https://www.abfm.org.br/paginas/conheca-a-fisica-medica.php>>. Citado na página 23.
- Academia de Radiologia. *Radiações Ionizantes e Não Ionizantes*. 2019. Acessado em: 5 jan. 2025. Disponível em: <<https://academiaderadiologia.com/radiacoes-ionizantes-e-nao-ionizantes/>>. Citado na página 29.
- A.C.Camargo Cancer Center. *Saiba tudo sobre a radioterapia*. s.d. Acessado em: 1 fev. 2025. Disponível em: <<https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tratamento-oncologico/saiba-tudo-sobre-radioterapia>>. Citado na página 44.
- ANNARUMMA, M. et al. Automated triaging of adult chest radiographs with deep artificial neural networks. *Radiology*, RSNA, v. 291, 2019. Citado na página 81.
- ANTUNES, M.; BIALA, G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive Processing*, Springer, v. 13, p. 93–110, 2012. Citado na página 59.
- AZZAM, E. I.; JAY-GERIN, J.-P.; PAIN, D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.*, 2012. Citado na página 46.
- BATTISTONI, G.; I.MATTEI; S.MURARO. Nuclear physics and particle therapy. *ADVANCES IN PHYSICS*, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 74.
- BOURHIS, J. et al. Clinical translation of flash radiotherapy: Why and how? *Radiotherapy and Oncology*, Elsevier, v. 139, p. 11–17, 2019. Citado na página 55.
- BOURHIS, J. et al. Treatment of a first patient with flash-radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, Elsevier, v. 139, p. 18–22, 2019. Citado 3 vezes nas páginas 12, 65 e 66.
- CAMPISI, J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annual review of physiology*, Annual Reviews, v. 75, n. 1, p. 685–705, 2013. Citado na página 56.
- CARVALHO, A. C. d. IGRT Radioterapia Guiada por Imagem: A Relevância da tecnologia para os Tratamentos Radioterápicos. 2022. Citado na página 50.
- COMPRACO Soluções e Tecnologias. *EDS exposto: explorando a estrutura e os usos da espectroscopia de raios X*. 2024. Acessado em: 8 jun. 2025. Disponível em: <<https://compraco.com.br/blogs/industria/eds-exposto-explorando-a-estrutura-e-os-usos-da-espectroscopia-de-raios-x>>. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 34.
- CONROY, L. et al. Artificial intelligence for radiation treatment planning: Bridging gaps from retrospective promise to clinical reality. *Clinical Oncology*, Elsevier, 2025. Citado na página 81.

CRANE, A. M.; BHATTACHARYA, S. K. The use of bromodeoxyuridine incorporation assays to assess corneal stem cell proliferation. *Methods Mol Biol.*, v. 1014, p. 65–70, 2013. Citado na página 59.

DAUGHERTY, E. et al. Flash radiotherapy for the treatment of symptomatic bone metastases in the thorax (fast-02): protocol for a prospective study of a novel radiotherapy approach. *Radiation Oncology*, 2024. Citado na página 79.

DIFFENDERFER, E. S. et al. Design, implementation, and in vivo validation of a novel proton flash radiation therapy system. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Elsevier, v. 106, p. 440–448, 2020. Citado 4 vezes nas páginas 12, 62, 63 e 64.

DUNLAP, R. A. An introduction to the physics of nuclei and particles. In: _____. [S.l.]: IOP Publishing, 2023. p. 1–2. Citado na página 25.

ESRF. *ID17 - Biomedical Beamline*. Acessado em: 4 jul. 2025. Disponível em: <<https://www.esrf.fr/UsersAndScience/Experiments/CBS/ID17>>. Citado na página 72.

ESRF. *Synchrotron science*. Acessado em: 4 jul. 2025. Disponível em: <<https://www.esrf.fr/cms/live/live/en/sites/www/home/about/synchrotron-science.html>>. Citado na página 73.

FAVAUDON, V.; LABARBE, R.; LIMOLI, C. L. Model studies of the role of oxygen in the flash effect. *Medical Physics*, 2021. Citado na página 75.

FONSECA, V. G. da. A física da protonterapia. *Instituto de Física, UnB*, p. 42–47, 2023. Citado na página 54.

FRIEDL, A. A. et al. Radiobiology of the flash effect. *Medical Physics*, Wiley Online Library, v. 49, n. 3, p. 1993–2013, 2022. Citado na página 55.

GAIDE, O. et al. Comparison of ultra-high versus conventional dose rate radiotherapy in a patient with cutaneous lymphoma. *Radiotherapy and Oncology*, Elsevier, v. 174, p. 87–91, 2022. Citado na página 66.

HALL, E. J.; GIACCIA, A. J. Radiobiology for the radiologist. In: _____. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. v. 7, p. 12–17, 86–103. Citado 4 vezes nas páginas 11, 44, 46 e 47.

HOSKIN, P. The use of artificial intelligence technologies in cancer care. *Clinical Oncology*, Elsevier, 2025. Citado na página 81.

IAEA - Internacional Atomic Energy Agency. *What Are Particle Accelerators?* 2023. Acessado em: 11 mai. 2025. Disponível em: <<https://www.iaea.org/newscenter/news/what-are-particle-accelerators>>. Citado na página 51.

Institut Curie. *FRATHEA, FLASH radiotherapy at Institut Curie*. s.d. Acessado em: 10 jul. 2025. Disponível em: <<https://institut-curie.org/frathea-flash-radiotherapy-institut-curie>>. Citado na página 79.

- Instituto da Próstata. *Tudo o que precisa de saber sobre a Braquiterapia: o que é, fases e efeitos*. s.d. Acessado em: 1 fev. 2025. Disponível em: <<https://www.institutodaprostata.com/pt/blog/tudo-o-que-precisa-de-saber-sobre-a-braquiterapia-o-que-e-fases-e-efeitos>>. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 51.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Como surge o câncer*. 2022. Acessado em: 5 jan. 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>>. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 42.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Radiações*. 2022. Acessado em: 5 jan. 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/radiacoes>>. Citado na página 29.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Cirurgia*. 2023. Acessado em: 5 jan. 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/cirurgia>>. Citado na página 43.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Quimioterapia*. 2023. Acessado em: 5 jan. 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/quimioterapia>>. Citado na página 43.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Radioterapia*. 2023. Acessado em: 5 jan. 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/radioterapia>>. Citado na página 43.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). *Câncer na América Central e do Sul – uma análise abrangente*. 2016. Acessado em: 21 jan. 2025. Citado na página 42.
- JACCARD, M. et al. High dose-per-pulse electron beam dosimetry: Commissioning of the oriatron ert6 prototype linear accelerator for preclinical use. 2017. Citado 4 vezes nas páginas 13, 15, 70 e 71.
- KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. Khan's the physics of radiation therapy. In: _____. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. p. 32–37, 40–50, 58–69, 75–80, 525. Citado 9 vezes nas páginas 11, 12, 30, 34, 36, 38, 41, 51 e 52.
- KIM, K.-J.; HUANG, Z.; LINDBERG, R. Synchrotron radiation and free-electron lasers - principles of coherent x-ray generation. In: _____. [S.l.]: Cambridge University Press, 2017. p. 18. Citado na página 73.
- KRANE, K. S. Introductory nuclear physics. In: _____. [S.l.]: John Wiley & Sons, 1991. p. 2–7. Citado na página 25.
- LIU, F. et al. Development of a compact linear accelerator to generate ultrahigh dose rate high-energy x-rays for flash radiotherapy applications. *Med Phys.*, 2023. Citado na página 73.
- LUIZ, L.; BRANDÃO, D.; BATISTA, R. Avaliação de um grupo de profissionais de saúde sobre os conceitos físicos e toxicológicos dos radiofármacos que utilizam os radioisótopos ¹²³I e ¹³¹I. *Physicae*, v. 10, p. 13–19, 03 2013. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 53.

MANICI, I. D. et al. Synchrotron x-ray spectra characterisation for radiation therapy applications at the esrf - id17 biomedical beamline. IOP Science, 2024. Citado na página 73.

MASCIA, A. E. et al. Proton flash radiotherapy for the treatment of symptomatic bone metastases - the fast-01 nonrandomized trial. *JAMA Oncology*, v. 9, 2022. Citado 4 vezes nas páginas 13, 67, 69 e 74.

MAXIMA, P. G.; TANTAWI, S. G.; JR., B. W. L. Phaser: A platform for clinical translation of flash cancer radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, Elsevier, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 80.

MEHTA, S. et al. Radiotherapy : Basic concepts and recent advances. *Medical Journal Armed Forces India (MJAFI)*, v. 66, n. 2, 2010. Citado na página 47.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Instituto Nacional de Câncer (INCA). *ESTIMATIVA 2023 - Incidência de Câncer no Brasil*. 2023. Acessado em: 21 jan. 2025. Citado na página 42.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Abc do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. In: _____. [S.l.: s.n.], 2020. p. 13–26. Citado na página 41.

MONTAY-GRUEL, P. et al. X-rays can trigger the flash effect: Ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice. *Radiotherapy and Oncology*, Elsevier, 2018. Citado 5 vezes nas páginas 12, 60, 61, 62 e 72.

MONTAY-GRUEL, P. et al. Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100 Gy/s. *Radiotherapy and Oncology*, Elsevier, v. 124, n. 3, p. 365–369, 2017. Citado 4 vezes nas páginas 12, 58, 59 e 60.

National Library of Medicine. *Irradiation of Melanoma in a Pulse (IMPulse)*. 2023. Acessado em: 11 jul. 2025. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04986696?term=FLASH%20radiotherapy&page=1&rank=4>>. Citado na página 80.

National Library of Medicine. *FLASH Radiotherapy for Skin Cancer (LANCET)*. 2025. Acessado em: 11 jul. 2025. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05724875?term=FLASH%20radiotherapy&page=1&rank=3>>. Citado na página 80.

OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. Física para ciências biológicas e biomédicas. In: _____. [S.l.]: Harbra, 1982. p. 2–10. Citado na página 29.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. M. Física das radiações. In: _____. [S.l.]: Oficina de textos, 2016. p. 73–83, 87–102, 183–197, 203–223. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 45.

PEACH, K.; WILSON, P.; JONES, B. Accelerator science in medical physics. *The British Journal of Radiology*, The British Institute of Radiology, v. 84, p. 4–10, 2011. Citado na página 54.

PODGORSK, E. B. Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. In: _____. [S.l.: s.n.], 2005. p. 25–43, 45–54, 123–152, 274–280. Citado 11 vezes nas páginas 11, 12, 32, 33, 34, 35, 37, 39, 40, 51 e 52.

PODGORSAK, E. B. Radiation physics for medical physicists. In: _____. 3. ed. [S.l.]: Springer, 2016. p. 19–21, 24. Citado 3 vezes nas páginas 11, 36 e 41.

SBRT - Sociedade Brasileira de Radioterapia. *Técnicas de radioterapia*. s.d. Acessado em: 1 fev. 2025. Disponível em: <<https://sbradioterapia.com.br/pacientes-e-leigos/evolucao-da-radioterapia/tecnicas-de-radioterapia/>>. Citado 4 vezes nas páginas 11, 12, 48 e 49.

SCARMELOTTO, A. et al. The oxygen puzzle in flash radiotherapy: A comprehensive review and experimental outlook. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, Elsevier, 2024. Citado na página 75.

SCHNEIDER, F. et al. Rapid and reversible adaptation of a clinical linear accelerator for electron flash radiotherapy. *Physica Medica*, Elsevier, 2025. Citado 3 vezes nas páginas 15, 71 e 72.

SOCIETY, A. C. *Cancer treatment & survivorship facts & figures 2022-2024*. [S.l.]: American Cancer Society Atlanta, 2022. Citado na página 43.

SPITZ, D. R. et al. An integrated physico-chemical approach for explaining the differential impact of flash versus conventional dose rate irradiation on cancer and normal tissue responses. *Radiother Oncol.*, 2019. Citado na página 75.

Star State of the Art Radiology. *Radiação: o que é, como é gerada e usada, tipos e riscos*. 2024. Acessado em: 5 jan. 2025. Disponível em: <<https://star.med.br/o-que-e-radiacao/>>. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 29.

TANG, R. et al. Flash radiotherapy: A new milestone in the field of cancer radiotherapy. *Cancer Letters*, Elsevier, p. 216651, 2024. Citado na página 23.

TAUHATA, L. et al. Radioproteção e dosimetria. In: _____. [S.l.: s.n.], 2003. v. 22783, p. 123–126. Citado na página 32.

VENUGOPAL, V.; BHAGDIKAR, P. de broglie wavelength and frequency of scattered electrons in the compton effect. *Physics Education*, v. 29, p. 35, 03 2013. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 37.

vou fazer radioterapia. *Radioterapia externa*. 2019. Acessado em: 1 fev. 2025. Disponível em: <<https://voufazerradioterapia.pt/radioterapia-externa/>>. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 49.

VOZENIN, M.-C. et al. The advantage of flash radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clinical Cancer Research*, AACR, v. 25, n. 1, p. 35–42, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 56 e 57.

VOZENIN, M.-C. et al. Flash: New intersection of physics, chemistry, biology, and cancer medicine. *Reviews of Modern Physics*, American Physical Society, v. 96, 2024. Citado 5 vezes nas páginas 55, 70, 72, 73 e 74.

ZEIDAN, M. Assessment of mean glandular dose in mammography. *University of Canterbury*, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 35.