

Obtenção de sementes de braquiterapia pelo processo de selagem com polímero

Obtention of brachytherapy seeds by sealing process using polymer

Diogo Alberto P. D. Lana¹, Luiz Cláudio F. M. Garcia Carvalho², Wilmar B. Ferraz¹ e Ana Maria M. Santos¹

¹Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN – MG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Resumo

A braquiterapia é uma técnica avançada para tratamento de câncer em que sementes ou fontes radioativas são colocadas próximas ou inseridas diretamente no tumor, reduzindo a exposição de tecidos sadios à radiação. Vários tipos de sementes têm sido desenvolvidos com objetivos de melhorar a distribuição de dose e reduzir o custo de produção. Essas sementes consistem de um encapsulamento (tubos de titânio ou aço inoxidável), de carregador de radionuclídeo e de marcador de raios-X. A selagem a laser é um processo usual utilizado na fabricação das sementes; porém, além de ter elevado custo, ela pode promover a volatilização do radionuclídeo. Neste trabalho apresentamos um novo processo de selagem com uso de polímero (resina epóxi) e caracterizações realizadas em dois tipos de resinas epóxis. Essas resinas foram caracterizadas por espectroscopia nas regiões do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), do ultravioleta-visível (UV-vis) e por calorimetria diferencial de varredura (DSC). Interações das resinas e das sementes seladas em contato com uma solução simuladora do fluido corporal (SBF) foram avaliadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), por energia dispersiva de raios-X (EDS) e por contagens de radiação gama.

Palavras-chave: braquiterapia, semente, resina epóxi.

Abstract

Brachytherapy is an advanced cancer treatment where radioactive seeds or sources are placed near or directly into the tumor thus reducing the radiation exposure in the surrounding healthy tissues. Several kinds of seeds have been developed in order to obtain a better dose distribution around them and with a lower cost manufacturing. These seeds consist of an encapsulation (titanium or stainless steel tube), a radionuclide carrier, and X-ray marker. The usual sealing process of the seeds is done with laser welding, but this process can promote radionuclide volatilization. In this paper, we present a new sealing process using epoxy resin and characterizations of two epoxy resins. These resins were characterized by Fourier transform infrared spectroscopic (FTIR), ultraviolet-visible spectroscopy (UV-vis) and differential scanning calorimetry (DSC). Interactions of the resins and of the sealed seeds in a simulated body fluid (SBF) were evaluated by scanning electron microscopy (SEM), energy dispersive X-ray spectroscopy (EDS), and by a counting gamma-rays.

Keywords: brachytherapy, seed, epoxy resin.

Introdução

A braquiterapia intersticial é uma modalidade de tratamento in situ de cânceres em diferentes regiões do corpo, como cérebro, próstata, glóbulo ocular etc., em que pequenas sementes radioativas são utilizadas¹⁻³. A vantagem de implantes intersticiais dessas sementes é a oportunidade de concentrar a radiação na região tumoral, minimizando a exposição da radiação em tecidos com células sadias.

As sementes de braquiterapia são cilíndricas, do tamanho aproximado ao de um grão de arroz, e são constituídas de um material opaco aos raios-X, de um material carregador de radionuclídeo e de encapsulamento (tubo de titânio

ou aço inoxidável), em geral, selado com solda a laser^{1,2}. A Figura 1 mostra uma semente típica de iodo-125.

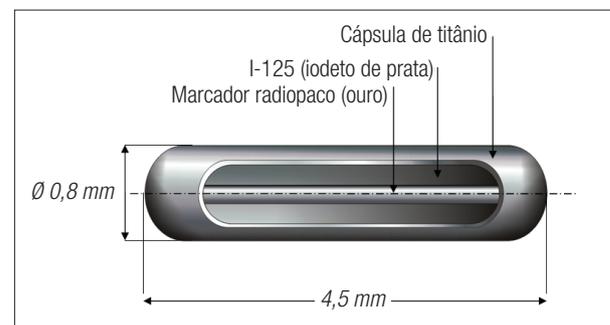


Figura 1. Semente comercial (Amersham 6711-Oncoseed®).

A diferença entre as sementes está no tipo de selagem do tubo de titânio e na sua estrutura interna, onde existem vários tipos de materiais responsáveis pela opacidade e carregamento do radionuclídeo, como também diferentes opções de radionuclídeo⁴.

Resinas do tipo epóxi podem ter potencial para uso na selagem de sementes de braquiterapia em substituição ao processo de selagem a laser. Essa possibilidade permite que o processo de fabricação da semente tenha menores custos de produção e uma melhor distribuição de dose⁵. Como as sementes ficam em contato direto com os fluidos corporais, essas resinas devem ser biocompatíveis.

Neste trabalho é apresentado um processo de obtenção de sementes de braquiterapia pelo processo de selagem de tubos de titânio com resina epóxi. São ainda apresentados resultados de caracterização de dois tipos de resinas epóxi para uso no processo de selagem pelas técnicas de espectroscopias na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), na região do ultravioleta-visível (UV-vis) e de calorimetria diferencial de varredura (DSC). Interações da resina com solução simuladora do fluido do corpo humano (SBF) foram avaliadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e por energia dispersiva de raios-X (EDS). Também sementes seladas foram colocadas em solução SBF para verificação da estanqueidade das sementes com o novo processo de selagem.

Materiais e Métodos

Foram investigados dois tipos de resinas epóxi biocompatíveis com estruturas químicas diferentes e referidas como EPOX-01 e EPOX-02.

Inicialmente a resina e respectivo endurecedor foram homogeneizados durante 5 min, a mistura foi colocada sob vácuo e, em seguida, vertida em moldes de plástico, originando amostras com tamanhos aproximados de 10 mm de diâmetro.

As amostras foram tratadas termicamente na faixa de temperatura de 40 a 100°C por 10 minutos e analisadas por FTIR com o acessório ATR (Thermo Scientific, Nicolet 6700), por UV-Vis (Shimadzu, UV-2401PC) e DSC analysis (TA Instruments, Q20).

Para a investigação *in vitro*, amostras ficaram em contato com a solução SBF, simuladora do plasma sanguíneo⁶, à temperatura de 36,5°C durante 1, 7, 14, 30 e 60 dias. A solução foi preparada com as seguintes concentrações: 59,64 g de KCl/L, 116,88 g de NaCl/L, 45,37 g de NaHCO₃/L, 49,30 g de (MgSO₄ 7H₂O)/L, 121,16 g de tris-hidroximetil-aminometano/L, 100 g de NaN₃/L e 27,22 g de KH₂PO₄/L. Todos os reagentes foram adicionados sequencialmente em água destilada com o pH final da solução ajustado em 7,25.

Após os ensaios na solução SBF, a presença de precipitados foi avaliada por MEV (equipamento JEOL, modelo JSM-5310) e por EDS (equipamento Thermo Electron Corporation, modelo Noran System Six).

A partir dos resultados de caracterização das resinas, uma delas foi escolhida para os testes de selagem das sementes. Esses testes foram realizados colocando-se a resina em contato com tubos de titânio com 4 mm de comprimento, contendo em seu interior uma cerâmica em formato cilíndrico impregnada com iodo-125. Foi utilizado um sistema de vácuo para a entrada da resina nas extremidades dos tubos de titânio. Optou-se por sementes com baixa atividade de iodo-125 para facilitar os cuidados de radioproteção.

As sementes seladas foram lixadas com lixas de carvão de silício e polidas com pastas de diamante para observação de sua estrutura interna.

Algumas sementes foram colocadas em contato com solução SBF nas mesmas condições das resinas. As estanqueidades das sementes foram avaliadas medindo-se suas atividades antes e após contato com a solução SBF durante sete dias com espectrômetro gama (PerkinElmer Wallac WIZARD 3 Automatic Gamma Counter).

Resultados

A resina EPOX-01 curou na temperatura de 60°C, enquanto a resina EPOX-02 não curou nessa temperatura, mesmo num tempo maior de permanência.

As Figuras 2 e 3 mostram os resultados de FTIR para diferentes temperaturas de cura das resinas, e as Figuras 4 e 5 apresentam os espectros obtidos por UV-vis. Os termogramas obtidos por DSC não são mostrados aqui.

Micrografias das superfícies das resinas obtidas no MEV após contato com solução SBF são mostradas na Figura 6. Já os resultados de análise química dos precipitados por EDS são apresentados na Figura 7 e na Tabela 1.

Na Figura 8, são mostradas as estruturas internas das sementes após o processo de selagem.

A Tabela 2 mostra as atividades das sementes medidas antes e após o contato com a solução SBF durante 7 dias.

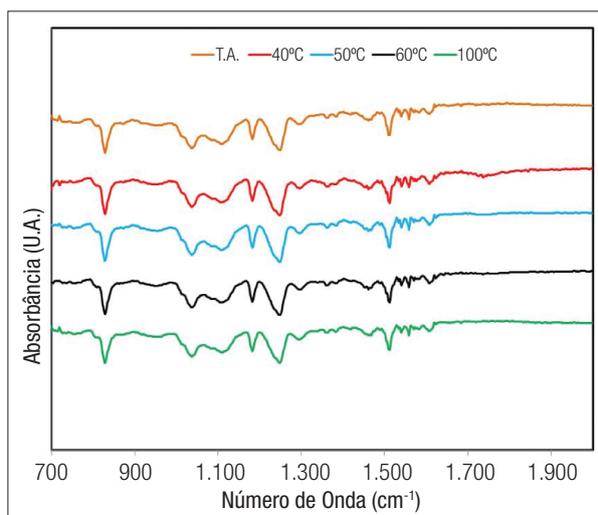


Figura 2. Espectros FTIR da resina EPOX-01.

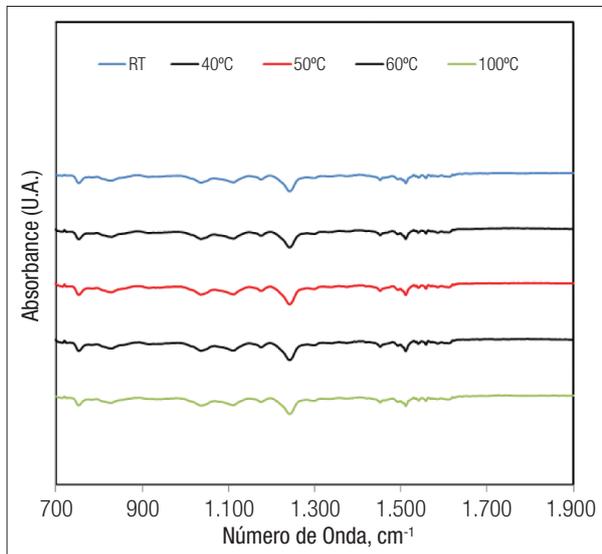


Figura 3. Espectros FTIR da resina EPOX-02.

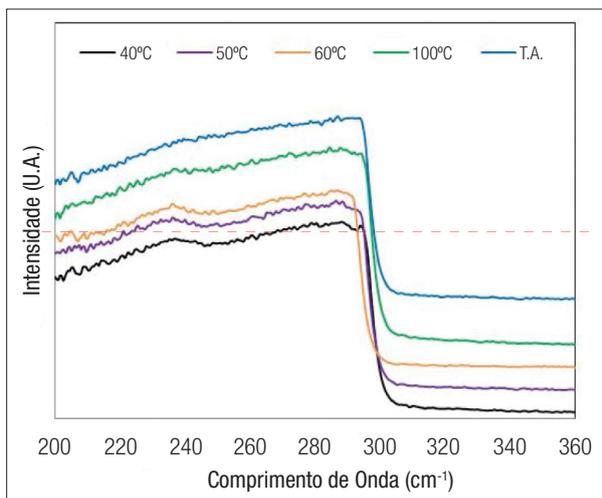


Figura 4. Espectros UV-Vis da resina EPOX-01.

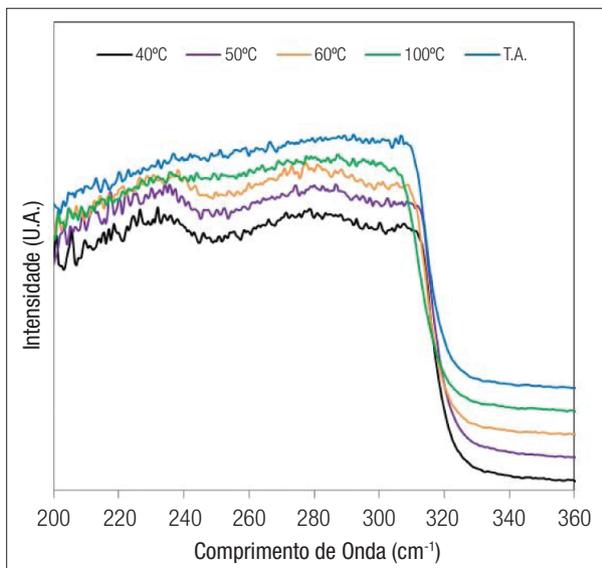


Figura 5. Espectros UV-Vis da resina EPOX-02.

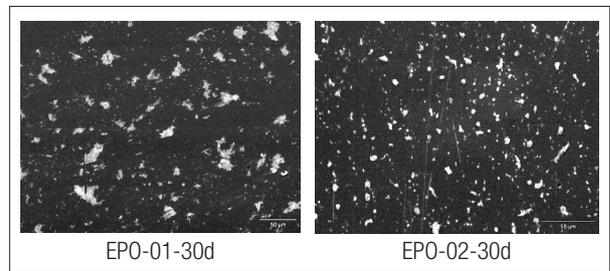


Figura 6. Micrografias obtidas no MEV das resinas após 30 dias em solução SBF.

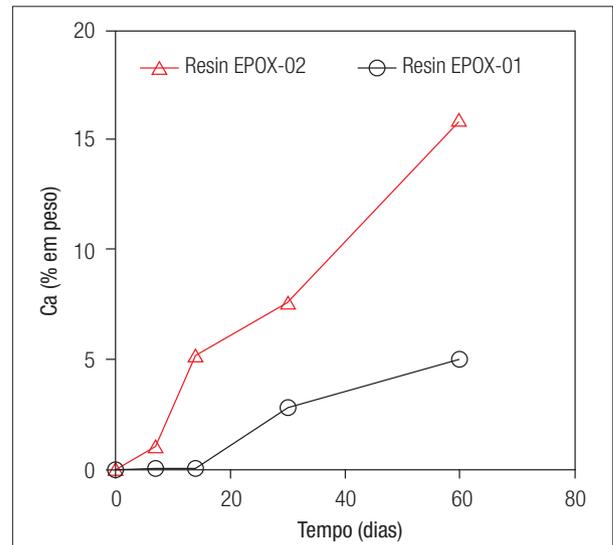


Figura 7. Evolução dos teores de cálcio nas resinas após contato com solução SBF.

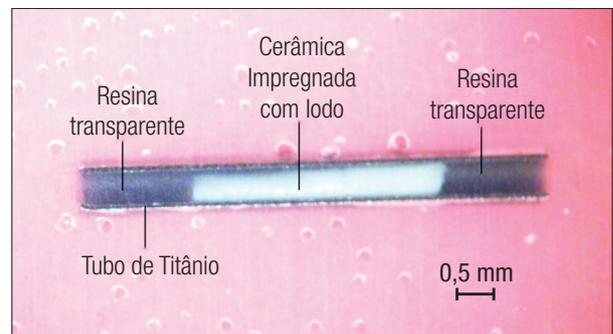


Figura 8. Estrutura interna das sementes.

Tabela 1. Teores de cálcio analisados por EDS.

Resina EPOX-01	
Tempo	Ca (% em peso)
7	0,05
14	0,07
30	2,8
60	5,0
Resina EPOX-02	
Tempo	Ca (% em peso)
7	1,1
14	5,2
30	7,6
60	16

Tabela 2. Atividades das sementes (nCi).

	Início (0 dias)	Final (7 dias)
Semente-1	6,4	6,3
Semente-2	11,3	11,1
Semente-3	8,4	8,1
Semente-4	10,5	10,5
Semente-5	8,0	8,0
Semente-6	9,7	9,7

Discussão e Conclusões

Resultados de FTIR para diferentes temperaturas de cura das resinas mostram que nenhuma alteração significativa ocorreu nas bandas de absorbância. Já nas Figuras 4 e 5, para os espectros UV-vis, observou-se um pequeno deslocamento na direção de menores comprimentos de onda para ambas as resinas.

Os termogramas de DSC mostraram que as temperaturas de transição vítrea permaneceram constantes em 64 e 60°C, respectivamente, para as resinas EPOX-01 e EPOX-02.

Precipitados foram observados no MEV nas superfícies das resinas (Figura 6) como regiões brancas que, quando analisadas por EDS, se revelaram ricas em cálcio (Figura 7). Os maiores precipitados apareceram na resina EPOX-02 com teores de cálcio mais elevados.

Através de inspeções visuais com microscopia óptica observou-se a ausência de bolhas de ar nas extremidades das sementes após o processo de selagem.

Observa-se na Figura 8 que a cerâmica interna impregnada com iodo-125 deslocou-se do centro do tubo de titânio para uma das extremidades. Isso indica que melhorias são necessárias no processo de selagem para manter uma geometria mais simétrica no interior das sementes.

Os resultados apresentados na Tabela 2 demonstram que as sementes possuem uma excelente estanqueidade com pequenas variações nos valores observados.

A resina do EPOX-01 apresentou um tempo de cura com melhor desempenho e uma boa estabilidade térmica. Os resultados de selagem de sementes com esse tipo de resina mostram que esse processo de selagem é viável, podendo futuramente substituir o processo de selagem com solda a laser.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro ao projeto.

Referências

1. Godden TJ. Physical aspects of brachytherapy. Bristol: Adam Hilger; 1998. (Medical Physics Handbooks 19).
2. Suntharalingam N, Podgorsak EB, Tölli H. Brachytherapy: physical and clinical aspects. In: Podgorsak EB. Radiation Oncology Physics: a handbook for teachers and students. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2005. p. 451-84.
3. Shields CL, Mashayekhi A, Sun H, Uysal Y, Friere J, Komarnicky L, et al. Iodine 125 plaque radiotherapy as salvage treatment for retinoblastoma recurrence after chemoreduction in 84 tumors. *Ophthalmology*. 2006;113:2087-92.
4. Rostelato MECM. Estudo e desenvolvimento de uma nova metodologia para confecção de sementes de iodo-125 para aplicação em braquiterapia. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Universidade de São Paulo; 2005.
5. Paixão L, Facure A, Santos AM, dos Santos AM, Grynberg SE. Monte Carlo study of a new I-125 brachytherapy prototype seed with a ceramic radionuclide carrier and radiographic marker. *J Appl Clin Med Phys*. 2012;13:3741.
6. Kokubo T. Apatite formation on surfaces of ceramics, metals and polymers in body environment. *Acta Materialia*. 1998;46(7):2519-27.