

Editorial

Esta edição da Newsletter da Divisão de Física Médica traz um artigo de colaboração da área da biotecnologia entre Universidades e Indústria no desenvolvimento de novos materiais para utilização em implantes médicos, ainda em fase de desenvolvimento mas que prometem vantajosas aplicações neste setor.

Ainda na secção de artigos de divulgação, contamos com um artigo da área da Radioterapia, colaboração entre a Universidade de Lisboa e o Fox Chase Cancer Center (EUA), onde se propõe a utilização complementar do histograma Dose-Massa para a avaliação da dose em doentes de cabeça e pescoço.

Como testemunhos de participações em eventos, contamos com o relato do workshop da ACCIRAD, cujo propósito foi definir directivas para a avaliação do risco de exposição accidental e não intencional em radioterapia, assim como propor a implementação de medidas para a redução da probabilidade destas indesejadas exposições.

O outro testemunho vem do workshop "Mathways into Cancer II", encontro com a finalidade de promover a troca de ideias entre investigadores de métodos quantitativos para prever o crescimento tumoral e a modelação dos processos envolvidos no desenvolvimento tumoral.

Adicionámos também a este número a notícia-destaque para o 1º Encontro Nacional de Física Médica e Engenharia Biomédica, assim como uma pequena crónica literária ao novo livro "Ouvindo Ondas e Vibrações - aspectos Físicos e Biomédicos". Finalizamos com a habitual secção de FlashNews, com referência aos passados e futuros eventos, assim como a indicação de algumas publicações na área da Física Médica.

Comissão Editorial



Conteúdos

Implantes reabsorvíveis à base de quitosano

Nuno G. Oliveira, A. Rodrigues, L. Reis, L. Pinto

Effect of stat. uncertainty on DVH and DMH

G. Mora, J. Li, J. Fan, C. Ma

Notícias

Testemunho 1: ACCIRAD Workshop

Maria do Carmo Lopes

Testemunho 2: Mathways into Cancer II

Rui Travasso

Flash News

Implantes reabsorvíveis à base de quitosano

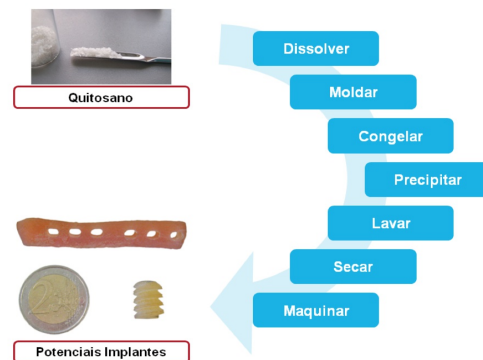
nguítian@mit.edu

O corpo humano é composto por 206 ossos que dão estrutura, ajudam ao movimento e protegem os órgãos internos do corpo. As fraturas ósseas são provocadas por qualquer traumatismo ou movimento brusco que exerça sobre um osso um esforço superior ao que o mesmo pode suportar. As causas mais comuns para tais fraturas são as quedas e todo o tipo de traumatismos externos, que tanto podem atuar por mecanismos diretos (golpes ou impactos violentos) ou por mecanismos indiretos (exemplo: torção do tornozelo que provoque a fratura de um osso da perna). Para além disso, a brusca contração dos músculos unidos a um osso também pode provocar uma rutura óssea sem que haja a necessidade de existir um traumatismo externo [1].

No ano 2000, só nos Estados Unidos, registaram-se aproximadamente 6 milhões de fraturas ósseas. Em cerca de 15% dos casos os pacientes foram sujeitos a, pelo menos, uma cirurgia e a utilização de dispositivos de fixação interna (implantes). Os dispositivos metálicos, tanto de titânio como os de aço inoxidável, têm sido os mais utilizados na imobilização deste tipo de fraturas. No entanto, existem alguns riscos e desvantagens associados a estes dispositivos metálicos, como a possibilidade de corrosão e consequente libertação de produtos metálicos, enfraquecimento ósseo e perda de densidade óssea, translocação e a necessidade de uma segunda cirurgia para remover o respetivo implante e consequente prolongamento do tempo de hospitalização e respetivos custos associados [2,3]. Tendo em conta as desvantagens descritas, diferentes polímeros têm vindo a ser usados na produção de implantes reabsorvíveis nomeadamente para aplicações biomédicas. Estes implantes podem ter diferentes tamanhos e geometrias, dependendo da aplicação, tendo como aplicações mais comuns a união de tecidos moles ao osso, o reparo de ligamentos e tendões e a fixação de pequenos ossos [4].

Depois do entusiasmo inicial acerca destes novos implantes, alguns problemas e complicações foram reportados, nomeadamente quebra prematura do implante quando utilizado para fixações ósseas. Em particular, parafusos feitos à base de polímeros biodegradáveis (ácido polilático (PLA), ácido poliglicólico (PGA), entre outros) provaram ter sido erradamente conceptualizados no que diz respeito às suas propriedades biomecânicas [3]. Além disso, os dispositivos reabsorvíveis que têm sido utilizados na fixação de fraturas ósseas, podem causar dor aos pacientes (entre outras complicações) devido à degradação ácida dos produtos associados [2].

A quitina, mas especialmente o quitosano, tem sido objeto de estudo, tanto para aplicações médicas como farmacêuticas, devido às propriedades interessantes que apresentam nomeadamente a sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e pelo facto de não serem tóxicos [5–9]. Por estes motivos os problemas associados aos polímeros sintéticos, como as reações inflamatórias crónicas e toxicidade, não se verificam. Embora estes polissacarídeos não façam parte da constituição biológica dos mamíferos, estes podem ser degradados in vivo através da atuação de algumas proteases, nomeadamente a lisozima [10]. Os implantes à base de quitosano, um biopolímero natural, podem ser uma alternativa muito válida aos atuais implantes reabsorvíveis à base de polímeros sintéticos pelas diversas vantagens descritas. No entanto, produtos tridimensionais e densos à base de quitosano não podem ser produzidos utilizando as técnicas convencionalmente utilizadas. A temperatura de fusão do quitosano é superior à sua temperatura de decomposição, tornando a técnica de extrusão térmica impossível de ser utilizada. Neste sentido, são altamente desejáveis métodos alternativos de produção de produtos tridimensionais, rígidos, densos e reabsorvíveis, à base de quitosano. A presente investigação pretende suprimir essa necessidade e apresentar um método simples, económico e eficaz para a obtenção desses produtos (esquema).



Dado que o quitosano é um material insolúvel a valores de pH fisiológico (pH ~7.4), uma vez formada a estrutura do implante, esta manter-se-á intacta depois de implantada. Além disso, a sua unidade monomérica, a N-glucosamina, é não tóxica sendo por isso os resíduos resultantes da biodegradação não tóxicos. Tanto estas como as outras propriedades anteriormente descritas fazem do quitosano um sério candidato a ser utilizado em implantes reabsorvíveis.

Com o objetivo de criar produtos tridimensionais rígidos e densos à base de quitosano, utilizou-se um método de precipitação do polímero usando, pelo menos, um agente precipitante. Algumas fases do processo são comuns a métodos anteriormente descritos, nomeadamente a dissolução do polímero em solvente (ex: solução aquosa de ácido acético; ácido fórmico; ácido láctico; ácido succínico; entre outros) e posterior precipitação na presença de substâncias que aumentem o pH da solução, nomeadamente na presença de sais básicos (ex. hidróxido de sódio), carbonatos, hidrogenocarbonatos, hidrogenofostatos, entre outros [11–14]. O método consiste na dissolução da matéria-prima – quitosano – em soluções aquosas apropriadas, seguindo-se a congelação das soluções obtidas em moldes e posterior colocação destas, já congeladas, numa solução precipitante apropriada com o intuito de as precipitar, conferindo-lhes um aspeto sólido. Os últimos passos incluem lavagem e secagem do produto resultante. Este pode ser maquinado de forma a conferir-lhe a geometria adequada ao implante, ou seja, a peça tridimensional.

De entre as diversas potenciais aplicações biomédicas que podem ser exploradas utilizando o método inovador apresentado, destacam-se os dispositivos de fixação interna reabsorvíveis utilizados para a união de fraturas ósseas.

Referências:

- [1] Midipédia, Midipédia Conteúdos de Saúde (2008).
- [2] Andersson, Patent No.: US 2009/0022770 A1, U.S. Patent 0022770 A1, 2009.
- [3] K.C. Yerit, S. Hainich, D. Turhani, C. Klug, G. Wittwer, M. Ckher, O. Ploder, G. Undt, A. Baumann, R. Ewers, *Plast Reconstr Surg* 115 (2005) 1863–1870.
- [4] D. Mukherjee, W. Pietrzak, *J Craniofac Surg* 22 (2011) 679–689.
- [5] T.D. Campbell, W.P. Wiesmann, S.J. McCarthy, Patent No.: US 2008/0146984 A1, 2008.
- [6] J.X. Guo, K.W. Gregory, Patent No.: US 2011/0274726 A1, 2011.
- [7] C.H. Kim, S.J. Lee, J.I. Lim, Y. Son, Patent No.: US 2008/0242850 A1, 2008.
- [8] J.L. Lacomba, J.M. Cantalejo, J. V Casado, V.M. Ramos, Patent No.: US 2003/0124172 A1, 2003.
- [9] K.D. Nelson, A.A. Sanchez, G.M. Smith, N. Alikacem, Patent No.: US 2003/0203003 A1, 2003.
- [10] A. Di Martino, M. Sittinger, M. V Risbud, *Biomaterials* 26 (2005) 5983–90.
- [11] Z. Wang, Q. Hu, L. Cai, *Int J Polym Sci* 2010 (2010) 1–7.
- [12] B. Xie, J. Smay, W. Warren, R. Parkhill, Patent No.: US 2008/0111282 A1, 2008.
- [13] A. Heilemann, J. Holzer, A. Sander, G. Schaefer, Patent No.: US 2005/0272922 A1, 2005.
- [14] W.-C. Hsieh, C.-P. Chang, S.-M. Lin, *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces* 57 (2007) 250–5.

Nuno Guitian Oliveira^{1,2,3}, Alexandra Rodrigues^{1,4},
Luís Reis¹, Luís Pinto²
1 ICEMS, Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa;
2 Altakitín S.A.; 3 MIT Portugal Program;
4 Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, ISEL

Effect of statistic uncertainty on DVH and Dose Mass Histogram derived Dose Indices for Head and Neck IMRT-Monte Carlo Treatments

grisel@cii.fc.ul.pt

The use of Dose Mass Histogram (DMH) as an alternative method to validate the treatment plans of the head and neck (HN) region has been investigated [1]. The dose delivered to air is clinically irrelevant but it makes a target DVH less clinically representative if the target volume contains air cavities and hence may affect the validation of the treatment plan (2,3). Previous studies reported that DMH is less affected by the statistical uncertainty than DVH (4). But the authors did not verify the differences between Dose Indices (DIs) derived from DVH and DMH. In the present work we compare the DIs derived from DVHs and DMHs calculated using the Monte Carlo (MC) method and different levels of statistical precision (5).

Head and neck plans including large air cavities inside the target were selected for this study and MC geometries were built from the CT data of the real patients (Fig.1).



Fig 1: MC geometries. Patient 1.

Several IMRT plans were calculated using the EGS4 based code. DVHs and DMHs were built from dose distributions calculated with different statistical uncertainty (Figures 2 and 3). The DIs were derived from the DVHs and DMHs for target and critical structures (chord, chiasm, larynx, brainstem and parotid).

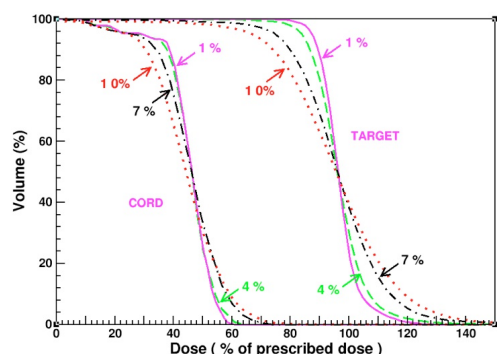


Fig 2: Effect of statistical uncertainty on DVH of target and cord.

Comparing the values (averaged over 25 patients) of target DMH (0.5%) and DMH (2%) we found that all DIs (D05, D95, Mp, Dmax) do not differ in more than 0.7%. By comparison of target DVH (0.5%) and target DVH (2%) we observed differences of about 14% on the value of Dmax and V95 changes in more than 3%. We verified that the statistical effect is not significant (less than 1%) for the DVH of critical structures.

The DIs derived from DMHs are not strong dependent on the statistical uncertainty of the dose values as those derived from DVHs. Our results confirmed that DMH is a better parameter than DVH for evaluating treatment plans calculated by MC simulations in sites including low density regions.

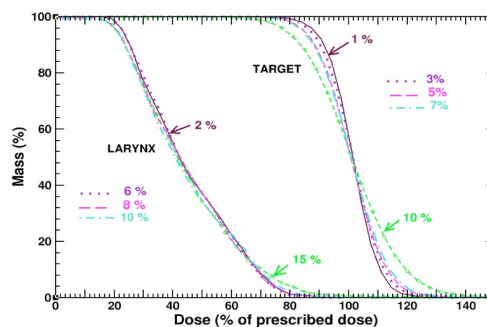


Fig 3: Effect of statistical uncertainty on DMH of target and cord.

Referências:

- [1] G.Mora et al 2009. Using DMH for validation of HN IMRT-MC treatments, 2nd European Workshop on MCTP. <http://mctp2009.org>.
- [2] Reynaert N et al 2007. Monte Carlo treatment planning for photon and electron beams, Radiat. Phys. Chem. 76 643–86.
- [3] Batista V, Malveiro R and G. Mora 2011. The effect of air cavities on the optimization of HN Monaco IMRT treatments, Rad and Onc 99 Supplement 1, Page S507.
- [4] DG Mora et al 2011. Voxel size effect on DMH of HN IMRT-MC treatments, Med.Phys. 37/6.
- [5] G. Mora et al 2013. Effect of statistic uncertainty on DVH and DMH derived DIs for HN IMRT-Monte Carlo Treatments, Accepted for Presentation at AAPM 55th Annual Meeting. Indiana, USA. <http://www.aapm.org/meetings/2013AM>.

G. Mora¹, J. Li², J. Fan², C. Ma²
1 Universidade de Lisboa, Lisboa;
2 Fox Chase Cancer Center, Philadelphia

Notícia: 1º Encontro Nacional de Física Médica e Engenharia Biomédica

Lisboa; 7, 8 e 9 Novembro 2013

No âmbito das comemorações do dia da Física Médica, dia 7 de Novembro, a DFM presta homenagem aos pioneiros da Física Médica em Portugal em Lisboa, Porto e Coimbra. Esta homenagem será enquadrada na realização do 1º Encontro Nacional de Física Médica e Engenharia Biomédica.

Programa preliminar:

Dia 7

Tarde 15h00

- Sessão de abertura e de homenagem aos sócios honorários.
- A DFM e o papel da FM no mundo
- A Física Médica em Portugal
- O papel do Físico no hospital
- Atribuição das medalhas aos homenageados e recepção

Dia 8

manhã 9h00- 12h30 Física Médica

- Plenárias com oradores convidados

tarde 14h00 - 17h30 Engenharia Biomédica

- Plenárias com oradores convidados

18h00 Sessão de posters

Dia 9

Manhã

- Formação, Educação e Legislação em Física Médica e Engenharia Biomédica
- Acidentes radiológicos
- Outros temas
- Encerramento

Notícia: Ouvido, Ondas e Vibrações - Aspectos Físicos e Biofísicos

Autor: J. J. Pedroso Lima

O livro recentemente publicado por J.J. Pedroso Lima é mais um valioso meio de estudo para profissionais e alunos de física e engenharia biomédica. Não é um texto descritivo, mas sim profundamente baseado nas teorias físicas relevantes para a área em apreço, abordando a problemática da acústica de uma forma quantitativa. A não perder por quem tenha interesse neste domínio da Física Médica.



Luís Peralta, Conceição Abreu

Departamento de Física, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

Testemunho 1:

ACCIRAD Workshop

Poznan; 4, 5 e 6 Junho 2013

Decorreu em Poznan (Polónia), entre 4 e 6 de Junho, a segunda workshop do projeto europeu ACCIRAD (<http://accirad-workshop.eu>). Estive presente em representação da DFM. O principal objetivo deste projeto é encorajar os países europeus a implementar medidas concretas que contribuam para a redução da probabilidade e da severidade de exposições não intencionais, principalmente na área da radioterapia, tal como é exigido no Artº 11 da Directiva Euratom 97/43. Um dos resultados concretos do ACCIRAD será a emissão de recomendações no sentido da promoção de condições para a melhoria da segurança dos doentes sujeitos a radioterapia, através do desenvolvimento de metodologias de avaliação de risco e análise de situações de exposição não intencional e também quasi-falhas. Na workshop foi amplamente discutido um primeiro rascunho do documento cuja segunda versão será brevemente colocada on-line, na página do projeto. Estiveram presentes representantes de várias instâncias europeias e internacionais, tais como EU, EFOMP, WHO, IAEA, ICRP, AAPM, FORO e IRPA. Foi muito interessante toda a discussão sobre terminologia e novas taxonomias. O conceito de severidade continua a ser aquele que levanta mais controvérsia. Se, por um lado, a severidade está necessariamente ligada à questão da dose – seja ela traduzida em sobredosagem ou em subdosagem – também é verdade que a complexidade crescente dos tratamentos em radioterapia conduz a que o estabelecimento de um dado nível de dose acima (ou abaixo) do qual se pode considerar uma exposição com um grau de severidade elevado seja muito difícil e por vezes mesmo inviável. Daí que seja muito importante o registo mas também a análise subsequente que possa conduzir a uma descrição de todos os detalhes do incidente de forma a estabelecer medidas corretivas (quando

possível) e/ou procedimentos que reduzam a probabilidade de repetição do ocorrido. Por tudo isto, nos novos sistemas on-line de registo de incidentes, como por exemplo o SAFRON da IAEA, (<https://rpop.iaea.org/SAFRON/>) o conceito de registo evoluiu no sentido de este tipo de sistemas ser também uma ferramenta de aprendizagem. Daí que se fale agora de “Incident Reporting and Learning Systems”.



Esperamos pois que as novas recomendações possam despertar a consciência da necessidade de, a nível nacional, se criarem as condições para o estabelecimento de metodologias de registo de incidentes e de avaliação de risco, com o objetivo de garantir a segurança dos doentes e dos profissionais, o que passa também pela formação e treino de todos os grupos profissionais – radioncologistas, técnicos e físicos médicos.

Maria do Carmo Lopes

Serviço de Física Médica, IPOCFG, E.P.E.

Testemunho 2:

Mathways into Cancer II

Carmona; 27 a 30 Maio 2013

Entre os dias 27 e 30 de Maio passado participei na workshop Mathways into Cancer II que se teve lugar em Carmona, perto de Sevilha. Esta workshop reuniu investigadores interessados no desenvolvimento de métodos quantitativos para prever o crescimento tumoral. A característica destes encontros terem lugar em pequenas cidades históricas espanholas (o primeiro foi em Almagro, Castilla la Mancha) torna estas workshops uma excelente oportunidade para trocar ideias e estabelecer contactos.

A workshop reuniu mais de 70 investigadores da área, conseguindo atrair tanto investigadores europeus como americanos e asiáticos. Apesar da maioria destes investigadores possuírem formação em matemática aplicada, também estiveram presentes físicos, médicos, biólogos e informáticos.

Vários trabalhos apresentados analisaram o desenvolvimento de glioblastomas. Em particular, foram apresentados modelos que relacionam a extensão deste tipo de tumores com a morfologia do cérebro do paciente e com as informações obtidas a partir de

imagens obtidas por RMN da colónia tumoral. Estas informações podem ser utilizadas para minimizar o dano feito no cérebro de um paciente durante uma operação ao tumor.

Para além deste tema, foram apresentados avanços na modelação de processos que estão associados ao desenvolvimento tumoral, como por exemplo o crescimento de vasos sanguíneos, a dinâmica



de populações de células que competem pelo mesmo nutriente, o efeito do pH e da adesão celular na progressão tumoral, e a formação de calcificações no caso de cancro da mama.

Apesar de muito recente, a tentativa de prever quantitativamente o desenvolvimento de patologias como o crescimento tumoral, resulta do recente acumular de conhecimentos sobre sistemas biológicos complexos. Os resultados que os correntes modelos produzem são promissores, esperando-se que no futuro o tratamento de pacientes poderá ir ser definido por médicos aconselhados por modelos computacionais.

Ficamos assim à espera da próxima Mathways into Cancer III que está programada para Toledo. Esperamos um ainda maior envolvimento das várias disciplinas científicas e mais novidades na modelação destes complexos sistemas biológicos.

Rui D.M. Travasso

Centro de Física Computacional, Universidade de Coimbra

Flash News

Eventos

- No passado dia 17 de Maio, no Auditório do Hospital Pediátrico de Coimbra, decorreu o 18º Encontro de Medicina Nuclear organizado pelo Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HUC-CHUC). O encontro teve por objectivo debater a aplicação clínica de técnicas de medicina nuclear em pediatria.

- A 26 de Maio, o Hospital Universitário de Gran Canária Doctor Negrín organizou um simpósio internacional sobre avanços em braquiterapia ginecológica, que reuniu especialistas de Radioterapia e Física Médica de toda Espanha.

- Decorreu de 18 a 21 de Junho o III Congresso Conjunto da Sociedade Espanhola física Médica e da Sociedade Espanhola Protecção radiológica (SEFM-SEPR) em Cáceres, Espanha.

- De 13 a 14 de Junho decorreu a conferência "Prostate Brachytherapy UK & Ireland Conference", organizada pelo Royal Surrey & St Luke's Cancer Centre Guildford, Surrey. Mais detalhes em <http://www.prostatebrachytherapy.org.uk>.

- Dias 17 e 18 de Junho em Vigo, A Escola Espanhola de Radioterapia Oncológica realizou a terceira edição do "Curso De Fisica Aplicada En Radioterapia Clinica", previamente ao XVII Congresso da SEOR.

- De 25 de Novembro a 6 Dezembro de 2013, o Abdus Salam International Centre for Theoretical Physics (ICTP) vai organizar o curso: "Training Course On Medical Physics For Radiation Therapy Dosimetry And Treatment Planning For Basic And Advanced Applications", em Miramare, Trieste, Italia.

- De 5 a 7 de Dezembro, o Centro de Congressos da Fundação Dr. António Cupertino de Miranda, Porto, vai receber o XIV Congresso da Sociedade Portuguesa de Medicina Nuclear. É esperada a participação do Prof. Michael G. Stabin que realizará um workshop pré-congresso de dosimetria interna utilizando o software OLINDA/EXM no dia 5 de Dezembro. (<http://www.skyros-congressos.pt/spmn/index.html>).

- Realiza-se a 23 e 24 de Setembro a confêrencia do NCT (National Center for Tumor Diseases), intitulada "New Cancer Targets", em Heidelberg, Alemanha.

Publicações

- Novo livro de Monte Carlo na área da radioterapia da autoria do João Seco de Massachusetts General Hospital, Boston, USA, e Frank Verhaegen de Maastricht Clinic, Maastricht, the Netherlands: "Monte Carlo techniques in radiation therapy".

- Nova publicação da Sociedade Espanhola de física Médica: 4º volume da colecção de "Fundamentos de Física Médica", centrado em Dosimetria clínica, algoritmos de cálculo e sistemas de planeamento. Mais informação em: <http://www.sefm.es/fisica-medica/es/tablon-anuncios/12/noticias/57/publicado-volumen-4-coleccion-fundamentos-fisica-medica/154>.

- Publicado 1º volume do Jornal da Organização IOMP - International Organization for Medical Physics; <http://mpijournal.org/pdf/2013-01/MPI-2013-01.pdf>.

- Novo despacho do Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde estabelece disposições relativas ao reconhecimento como Especialista em Física Médica: Despacho n.º 4606/2013. D.R. n.º 64, Série II de 2013-04-02.

- IAEA report 7: "Record and Verify Systems for Radiation Treatment of Cancer: acceptance testing, commissioning and quality control. Ver em: <http://www-pub.iaea.org/>.

Breves

- EFOMP divulga: Ministério da Saúde do Governo de Malta oferece estágios de formação clínica a estagiários de física médica, em instituições de formação estabelecidos no exterior, ou seja, em departamentos de física médica de grandes hospitais de ensino académicos com um programa de treino clínico já bem estabelecido em todas as três especialidades de física médicas: Radiologia, Radioterapia e Medicina Nuclear. Mais detalhes podem ser encontrados no seguinte link: <http://gov.mt/en/Government/Government%20Gazette/Tenders/Pages/Ministry-for-Health.aspx>.

- Estão abertas as inscrições até 30 de Setembro para o Mestrado Online "Advanced Physical Methods in Radiotherapy". Outras datas possíveis na modalidade de Pós-graduação. Ver: <http://masteronline.ukhd.de>.