



Análise da distribuição de dose em tratamentos de Radioterapia no Carcinoma da próstata, em pacientes com próteses femorais.

PATRÍCIA ARAÚJO PEIXOTO

novembro de 2022

Análise da distribuição de dose em tratamentos de Radioterapia no Carcinoma da Próstata, em pacientes com próteses femorais.

Patrícia Araújo Peixoto

Mestrado em Engenharia Biomédica do Instituto Superior de Engenharia do Porto, do
Instituto Politécnico do Porto

“Dissertação apresentada no Instituto Superior de Engenharia do Porto para a obtenção
de grau de Mestre em Engenharia Biomédica”

Orientador: Prof. Doutor Jorge Belinha

Co-orientador: Dr. Gabriel Farinha

Outubro de 2022

“A única revolução realmente digna de tal nome seria a revolução da paz, aquela que transformaria o homem treinado para a guerra em homem educado para a paz porque pela paz haveria sido educado. Essa, sim, seria a grande revolução mental, e portanto cultural, da Humanidade. Esse seria, finalmente, o tão falado homem novo.”

José Saramago

Resumo

A radioterapia é uma das modalidades mais usadas para o tratamento do cancro da próstata, apresentando bons resultados quer em termos de controlo tumoral, quer em termos de sobrevida livre de doença. No entanto, pacientes portadores de próteses femorais representam um desafio para a radioterapia.

Numa primeira fase, a prótese metálica gera artefacto nas imagens de TC que servem de base para o planeamento do tratamento de radioterapia. Nesse sentido, os scanners de TC devem ser portadores de uma profundidade de bits abrangente para a variação de densidade dos materiais presentes na imagem. As definições do equipamento aliadas a uma curva de calibração adequada permitem gerar imagens com mais qualidade e definição, cujos voxels apresentam valores de densidade fidedignos.

Estas estratégias suportam uma correta delimitação de volumes e o cálculo da distribuição de dose, que é objeto do presente estudo.

Para o cálculo da distribuição de dose na presença de materiais de alta densidade, é necessária a aplicação de um algoritmo de cálculo que contabilize todas as interações da radiação com a matéria.

Este trabalho consistiu na avaliação da distribuição de dose de um tratamento de radioterapia para o cancro da próstata em um paciente com prótese femoral.

Para essa avaliação, foram testados três materiais de diferentes densidades, aplicados no formato de próteses sólidas, ocas ou combinação de materiais.

O paciente alvo do estudo não possuía prótese femoral, de forma a reduzir imprecisões associadas ao artefacto gerado pelo implante, pelo que as densidades dos materiais da prótese foram impostas manualmente.

Foram desenvolvidos dois planos de tratamento, aplicados ao paciente em estudo e os mesmos planos simulados para o esse paciente na presença de diferentes próteses femorais. Um dos planos consistiu numa irradiação ao longo de 360°, enquanto o plano alternativo possuía uma secção de bloqueio de irradiação, com o intuito de evitar a irradiação direta da prótese.

Das simulações geradas foi avaliado o prejuízo em termos de cobertura do volume alvo, bem como o impacto na dose recebida pelas estruturas saudáveis circundantes.

Adicionalmente ao foco deste estudo foi feita uma simulação do comportamento da radiação na interface tecido-implante, através de um campo direto à prótese femoral. Para esta avaliação foram definidos três pontos anteriores à prótese e três pontos posteriores, nos quais foi registada a dose detetada.

Palavras-chave: Artroplastia da anca, cancro da próstata, prótese, radioterapia.

Abstract

Radiotherapy is one of the modalities more frequently used to treat the prostate cancer, showing good results as tumor control, but also as free survival lifetime. Nonetheless, patients carrying femoral prosthesis represents a challenge for radiotherapy.

In a first approach, metallic prosthesis produce artefacts on CT images that are the base for a radiotherapy treatment planning. According to that, the CT scanner must be carrier of a comprehensive bit depth to the variation of materials density, presents in the image. The definitions of the equipment associated with a proper calibration curve, allows generate images with more quality and definition, whose voxels present density values reliable.

These strategies support a correct volumes delineation and the dose distribution calculation, which is the object of the present study.

To calculate the dose distribution in the presence of highly dense materials, it is necessary to apply a calculation algorithm the take into account all the interactions of the radiation with the material.

This work consisted of the evaluation of dose distribution of a radiotherapy treatment for prostate cancer, in a patient wearing a femoral prosthesis.

To this evaluation, three different density materials were tested, in the form of solid prosthesis, hollow or combining materials.

The target patient of this study didn't have a femoral prosthesis, to reduce the imprecisions associated to the artefact produced by the metallic implant, so the material densities were imposed manually.

Two treatment plans were developed, applied to the same patient, in the presence of different kind of prosthesis. One of the plans were composed by a 360° degree irradiation, while the second one had a lock section, avoid the prosthesis direct irradiation.

From de produced simulations, it was accessed de target cover prejudice and the dose received by the healthy structures.

Additionally, it was simulated the radiation behavior in the tissue-implant interface, through a straight beam to the femoral prosthesis. For this evaluation three points

before the prothesis and three points in the back were defined and the detected dose recorded.

Key words: hip arthroplasty, prostate cancer, prothesis, radiotherapy.

Índice

1. Conteúdo

RESUMO	III
ABSTRACT	V
ÍNDICE	VII
LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS	1
LISTA DE ABREVIATURAS	1
1. INTRODUÇÃO	5
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	5
1.2. OBJETIVOS.....	6
1.3. ORGANIZAÇÃO DO RELATÓRIO	7
2. FÉMUR	11
2.1. FUNÇÃO E COMPLICAÇÕES	15
2.1.1. <i>Fratura do fémur</i>	16
2.1.2. <i>Sarcomas ósseos</i>	16
2.1.3. <i>Osteoporose</i>	20
2.2. ARTROPLASTIA TOTAL DA ANCA.....	23
2.2.1. <i>Materiais usados</i>	29
2.3. BIOMATERIAIS	30
2.3.1. <i>Classificação</i>	31
2.3.2. <i>Tipos de biomateriais</i>	33
2.4. PRÓTESES.....	38
2.4.1. <i>Ação sobre o tecido hospedeiro e sistema imunitário</i>	38
2.4.2. <i>Propriedades mecânicas do osso da prótese</i>	39
2.4.3. <i>Prótese da anca</i>	42
2.4.4. <i>Novas Ligas</i>	42
3. PRÓSTATA	47
3.1. COMPLICAÇÕES	50
4. RADIOTERAPIA - EVOLUÇÃO	59
4.1.1. <i>Produção de radiação</i>	60
4.2. RADIOTERAPIA EXTERNA VS BRAQUITERAPIA.....	62

4.2.1.	<i>Radioterapia externa</i>	62
4.2.2.	<i>Braquiterapia</i>	63
4.3.	RADIAÇÃO- MODO DE ATUAÇÃO.....	65
4.4.	TRATAMENTOS DE RADIOTERAPIA	68
4.5.	RADIOTERAPIA E O CANCRO DA PRÓSTATA	70
4.5.1.	<i>VMAT</i>	73
4.5.2.	<i>Braquiterapia</i>	75
4.5.3.	<i>Protões</i>	76
4.6.	IMPACTO DOSIMÉTRICO.....	77
4.6.1.	<i>Sistemas de planeamento</i>	77
4.6.2.	<i>Evolução dos algoritmos</i>	78
4.6.3.	<i>Cálculo de dose</i>	79
4.6.4.	<i>Curva de Calibração</i>	87
5.	ESTADO DA ARTE	93
5.1.	PRÓTESE: ESCOLHA DO MATERIAL.....	99
5.2.	ALGORITMO: AAA VS ACUROS	101
6.	MÉTODOS	105
6.1.	CURVA DE CALIBRAÇÃO	106
6.2.	ECLIPSE	109
6.3.	VOLUMES DE INTERESSE	109
6.4.	PROTOCOLO CHHIP	116
6.5.	CONFIGURAÇÃO DO TRATAMENTO.....	117
6.6.	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DO PLANO DE TRATAMENTO.....	118
7.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	123
8.	CONCLUSÃO	135
	REFERÊNCIAS	139

Lista de Figuras

Figura 1- Anatomia do fémur [8].	14
Figura 2- Sarcoma ósseo [8].	17
Figura 3- Diagrama da relação tensão-deformação [36]	41
Figura 4- Classificação McNeal da próstata [41].	48
Figura 5- Esquema da cabeça de tratamento de um acelerador linear.....	61
Figura 6- Mitose [41].	65
Figura 7- Braquiterapia na próstata [41].	75
Figura 8- Comparação entre radioterapia convencional e terapia de prótons....	76
Figura 9- Perfis de dose em profundidade para diferentes energias.	79
Figura 10- Caracterização do feixe para cálculos de dose absorvida.	82
Figura 11- Representação esquemática de corte anatómico de TC e exibição da imagem correspondente, apresentando pixéis (2D) e voxéis (3D) na imagem de TC. Espectro de TC que ilustra a variação do ar (-1000HU) a densidades não biológicas (metais, +1000HU).[80]	93
Figura 12- Artefacto na imagem de TC [41].	94
Figura 13- Suporte de imobilização de pernas [96].....	106
Figura 14- Curva de Calibração [98].	108
Figura 15- Volumes de interesse: CTV e PTV.....	111
Figura 16- Órgãos de risco: reto e bexiga.....	112
Figura 17- Representação de prótese oca.	113
Figura 18- Representação de prótese combinada.	114
Figura 19- Representação de sub-volumes (bexiga-PTV).....	115
Figura 20- Representação dos <i>rings</i>	115
Figura 21- Tabela de <i>constrains</i> aplicadas para o processo de otimização.	118
Figura 22- Distribuição de dose (irradiação contínua)	129
Figura 23- Distribuição de dose (secção de bloqueio)	130
Figura 24- Projecção de campo AP.	131

Lista de Tabelas

Tabela 1- Densidades atribuídas aos <i>inserts</i> [98].	108
Tabela 2- Descrição dos estudos de TC.....	112
Tabela 3- Densidades dos materiais testados.....	113
Tabela 4- Restrições de dose dos tecidos normais. [103]	119
Tabela 5- Cobertura do PTV por 95% da dose prescrita.	124
Tabela 6- V(68%) para OAR (reto, bexiga e bulbo), irradiação contínua.....	125
Tabela 7- Dose máxima recebida pela prótese femoral.	126
Tabela 8- Dose nos pontos de interesse.	132

Lista de Abreviaturas

- AAA – Algoritmo anisotrópico analítico
- AAPM – Association of Physicists in Medicine
- AP – Antero-posterior
- APID – Dispositivos de imagem portal eletrônicos
- BTE – Equação de transporte de Boltzmann
- CBCT – Cone beam computed tomography
- CF/PEEK – Fibra de carbono polieterecetona reforçada
- CT-to-ED – Densidade eletrônica relativa à água
- CTV – Clinical target volume
- D – Desidroespiandrosterona
- DMO – Densidade mineral ossea
- E.coli – Escherichia coli
- FSU – Subunidade funcional
- GBBS – Grid based boltzmann solvers
- GTV – Gross tumor volume
- HA – Hidroxapatite
- HBP – Hiperplasia benigna da próstata
- HDR – Alta taxa de dose
- HDV – Histograma dose-volume
- HT – Tomoterapia helicoidal
- HU – Unidade de Hounsfield
- IGRT – Radioterapia guiada por imagem
- IMRT – Radioterapia de intensidade modulada

LBTE – Equação linear de transporte de Boltzmann

LDR – Baixa taxa de dose

LINAC – Acelerador linear

MAR – Redução de artefacto metálico

MC – Monte Carlo

MMA – Metacrilico de metilo

OAR – Órgãos de risco

OMS – Organização Mundial de Saúde

PB – Pencil beam

PDD – Percentagem de dose em profundidade

PDR – Taxa de dose pulsada

PE – Polietileno

PSA – Antígeno específico da próstata

PTFE – Politetrafluoretileno

PTV – Volume alvo de interesse

RM – Ressonância magnética

RT – Radioterapia

SRS – Radiocirurgia estereotáxica

SSD – Distância da superfície à fonte

T – Testosterona

TC – Tomografia computadorizada

TPS – Treatment planning system

UHMWPE – Polietileno de ultra-alto peso molecular

VMAT – Terapia em arco de volumetria modulada

2D – Bidimensional

3DCRT – Radioterapia tridimensional conformacionada

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1. Introdução

A evolução tecnológica tem permitido a administração de tratamentos de doses elevadas com alta conformação ao alvo, que carecem de um cálculo de dose e controlo de qualidade rigorosos.

Uma vez que a exposição a radiações ionizantes possui caracter cumulativo, imprecisões associadas a um tratamento de radioterapia podem dar lugar a consequências irreversíveis.

O presente documento aborda um dos desafios da radioterapia: a presença de próteses na proximidade do volume alvo de tratamento. Esta apresentação clínica implica incertezas em termos de conteúdo imagiológico, que comprometem a delimitação de volumes alvo e estruturas circundantes, mas também um cálculo da distribuição de dose rigoroso. A proximidade do volume alvo a estruturas saudáveis limita a dose que este poderá receber pela ocorrência de complicações clínicas decorrentes da sua irradiação, podendo haver uma sub ou sobredosagem do alvo.

Adicionalmente a esta problemática, a presença de artefacto na imagem, resultante da irradiação de implantes metálicos, gera voxels cuja densidade atribuída não corresponde à densidade real, comprometendo o cálculo de dose de campos de irradiação que atravessem esta região.

Como exemplo deste desafio, a irradiação da próstata em pacientes com prótese femoral será analisada em detalhe ao longo deste documento, com base na literatura existente, sendo ainda desenvolvida uma simulação do comportamento da distribuição de dose, na presença de próteses de diferentes materiais e design.

Segue-se uma breve contextualização da temática abordada, seguida dos objetivos do estudo e da apresentação da estrutura do relatório.

1.1. Contextualização

O envelhecimento da população é um fenómeno incontornável que se faz acompanhar de uma série de complicações clínicas. A artroplastia da anca é uma das

cirurgias realizadas com mais frequência, ajudando à manutenção da mobilidade e qualidade de vida dos pacientes.

Paralelamente à degradação óssea, a nível celular surgem cada vez mais malformações, sendo o carcinoma da próstata a neoplasia com maior ocorrência no sexo masculino.

Para o tratamento do cancro da próstata, a radioterapia constitui uma arma terapêutica com excelentes resultados tanto a curto como longo prazo. Contudo, a presença de próteses, nomeadamente próteses femorais, condiciona a configuração e eficácia do tratamento, comprometendo o controlo tumoral.

No que diz respeito à prótese femoral, a procura do material ideal continua a ser um dos tópicos mais relevantes de investigação, pretendendo-se um material que se aproxime das propriedades mecânicas do osso e ofereça a resistência e robustez necessárias às cargas a que esta estrutura óssea está sujeita. O material ideal deve apresentar uma longevidade adequada à esperança média de vida dos pacientes, ser um material seguro, evitando a contaminação das estruturas envolventes, para além dos fatores económicos.

Do ponto de vista da radioterapia, a presença de próteses na proximidade do volume a tratar está associada a uma série de condicionantes que podem levar a imprecisões impactantes no cálculo do tratamento.

Vários trabalhos têm sido desenvolvidos com vista a reduzir o impacto da presença de implantes metálicos na distribuição de dose. Como fruto desses trabalhos têm sido reportadas medidas que visam minimizar essas imprecisões, tanto a nível da aquisição das imagens que servem de base ao planeamento do tratamento, como em termos de estratégias e métodos de cálculo propriamente ditos.

1.2. Objetivos

O objetivo deste estudo centra-se na análise dos fatores que afetam a acuidade do cálculo da distribuição de dose de um tratamento de radioterapia, na presença de próteses. Adicionalmente a esta análise será realizada uma simulação de um tratamento de radioterapia para o cancro da próstata, na proximidade de próteses femorais de diferentes

materiais. Com esta simulação será avaliado o impacto produzido pela densidade do material na cobertura do volume alvo, na dose recebida pelos órgãos de risco e a atenuação que a própria prótese oferece

Será ainda testado o comportamento da dose na interface tecido-implante quando um campo de radiação atravessa uma prótese, verificando a influência do material constituinte da prótese.

1.3. Organização do relatório

Para a compreensão dos conceitos e fundamentos abordados na análise experimental são primeiramente apresentados conceitos teóricos base. Apelando à coerência e sequência dos vários conceitos abordados, este relatório está dividido em 8 capítulos.

O primeiro capítulo é dedicado à contextualização do estudo e o formato segundo o qual está organizado.

O segundo capítulo foca-se na estrutura fêmur, descrevendo detalhadamente a sua anatomia e vertente funcional. São apresentadas as principais complicações associadas a esta estrutura óssea, que convergem com regularidade para a necessidade de realização de uma artroplastia total da anca. Esta abordagem cirúrgica implica a substituição de estruturas ósseas por implantes, sendo que a escolha do material constituinte do implante deve responder a uma série de requisitos físicos e funcionais que o tornem apto para substituir a estrutura a que se propõe. Atendendo a este propósito são descritas as classes dos biomateriais, quais os materiais mais usados atualmente em próteses femorais e em quais as direções e tendências que a investigação segue na procura do biomaterial ideal.

O terceiro capítulo aborda a próstata: anatomia, enquadramento estrutural, funcional e principais complicações associadas. Entre as complicações apontadas é dada especial ênfase ao cancro da próstata, já que é sobre o tratamento desta patologia que assenta a análise experimental deste trabalho.

O cancro da próstata estabelece a ponte de ligação para o quarto capítulo: a radioterapia. Nesta secção, é apresentada a evolução histórica desta modalidade terapêutica, fontes de radiação e processo de produção da mesma. Em termos de cálculo é abordada a curva de calibração, são descritos os algoritmos de cálculo e de que forma

estes dão resposta às necessidades de planeamentos cada vez mais complexos. Com especial destaque ao carcinoma da próstata são indicadas as principais técnicas de tratamento.

O quinto capítulo dedica-se ao estado da arte, onde são apresentados os métodos e resultados de autores que têm dedicado as suas investigações às temáticas abordadas neste trabalho, nomeadamente, formas de reduzir o artefacto gerado nas imagens de tomografia computadorizada, escolha do algoritmo adequado ao cálculo da distribuição de dose e materiais utilizados na constituição de próteses femorais.

O procedimento experimental é exposto no sexto capítulo, descrevendo detalhadamente as etapas que precedem o cálculo de dose, como a aquisição e preparação das imagens que servem de base ao planeamento do tratamento, o processo iterativo de otimização e a análise dos critérios que influenciam a aprovação do plano de tratamento.

O sétimo capítulo engloba a apresentação e discussão dos resultados obtidos na simulação experimental, com especial foco para os principais objetivos deste trabalho.

O oitavo capítulo encerra este trabalho com a conclusão e limitações do estudo, sugerindo direções futuras no sentido de o complementar.

CAPÍTULO 2 - FÉMUR

2. Fémur

Os avanços desenvolvidos ao nível da medicina permitiram um aumento significativo na esperança média de vida a nível mundial, que se refletiu positivamente no crescente número de idosos [1].

De entre os problemas de saúde relacionados com o envelhecimento da população, destacam-se as fraturas, em particular a fratura da extremidade superior do fémur.

Este tipo de fratura está associado a uma elevada taxa de mortalidade, mas também a perda de mobilidade e incapacidade funcional no desempenho das atividades da vida diária. Os indicadores estatísticos deste tipo de fratura indicam uma mortalidade estimada entre 20% e 30% no ano seguinte à ocorrência da fratura, sendo que apenas 15% destes doentes recuperam a capacidade funcional prévia. Cerca de 40% destes doentes apresentam incapacidade funcional do tipo grave [2].

O fémur é considerado o osso mais longo e volumoso do corpo humano, mas também o mais robusto e pesado, o que o torna apto para exercer a sua maior função: a sustentação [3][4].

Divide-se em cabeça do fémur, colo do fémur, trocânter maior, trocânter menor, linha áspera e côndilos femorais. Consiste na diáfise da epífise proximal que se prolonga através de um pescoço até uma cabeça esférica que o articula com o osso da anca ou osso coxal e da epífise distal que se divide em dois côndilos, que se ligam à tibia e à patela.[3]

Proximalmente, o fémur articula-se com o osso pélvico e distalmente com a patela e a tibia.

A extremidade proximal do fémur inclui a cabeça do fémur, colo, trocânteres, crista intertrocantérica e linha intertrocantérica. A cabeça do fémur é uma estrutura aproximadamente esférica que se situa superomedialmente e se projeta anteriormente do cólo do fémur. Possui uma convexidade lisa que é interrompida na face postero-inferior por uma depressão denominada de fôvea do ligamento da cabeça, facilitando a fixação do ligamento da cabeça do fémur. A cabeça do fémur localiza-se dentro da cápsula articular, sendo revestida por uma membrana sinovial.

O cólo do fémur possui cerca de 5 centímetros de comprimento e pode ser dividido em três regiões. A porção basocervical constitui a base do colo e é a parte mais larga. A

porção médio-cervical é atribuída ao segmento médio e é a parte mais estreita do colo do fêmur. A parte mais supero-medial é a porção subcapital, que em termos de dimensões apresenta-se como a porção intermédia entre a basocervical e a médio-cervical.

A cabeça e a diáfise estão situadas num ângulo de aproximadamente 130 graus, o ângulo colodiáfise (ângulo de inclinação). Este ângulo é maior em crianças e vai diminuindo de forma gradual, permitindo a oscilação do membro sem colisão com a pelve.

O ângulo de inclinação apresenta diferenças relacionadas com a idade, mas também referentes ao dimorfismo sexual, as fêmeas genotípicas tendem a ter um ângulo de inclinação maior do que os machos genotípicos, contribuindo para a diferença na marcha para os dois sexos.

O bordo superior do colo do fêmur é quase horizontal, com uma concavidade próxima da junção com o trocânter maior. Já o bordo inferior possui uma orientação mais oblíqua e projeta-se póstero-inferiormente e lateralmente, em direção ao trocânter menor. A face posterior do colo do fêmur dirige-se postero-superiormene e é caracterizada por uma concavidade longitudinal e uma convexidade transversal, com uma componente distal localizada fora da cápsula articular. A face anterior é achatada, localizada dentro da cápsula articular, cuja extremidade proximal da diáfise femoral está na linha intertrocantérica.

Relativamente às apófises femorais, protuberâncias proeminentes, o trocânter maior é a apófise lateral maior. Em termos de aspeto é aproximadamente quadrangular e está associado a uma depressão áspera conhecida como fossa trocantérica, que se encontra na face medial da apófise [5].

O trocânter maior liga-se aos tendões que se conectam aos músculos do glúteo mínimo e glúteo médio. Estes músculos puxam a perna, auxiliando na marcha [6].

A apófise medial é menor e mais cônica, estendendo-se no plano póstero-medial. É chamada de trocânter menor e embora o ápice e a face anterior do trocânter menor sejam ásperos ao toque, as restantes porções são lisas [5].

O trocânter menor é a parte do fêmur ligada ao par de músculos que ajudam a fletir a coxa [6].

Os trocânteres maior e menor ligam-se por duas linhas, na face anterior e posterior do fêmur proximal. A linha intertrocantérica encontra-se anteriormente e a crista intertrocantérica, posteriormente. A linha intertrocantérica tem início num tubérculo situado no ápice do grande trocânter, junto à inserção entre o colo e a diáfise do fêmur, seguindo infero-medialmente para um tubérculo no ponto inferior do trocânter menor. Esta linha tem continuidade como a linha espiral do fêmur no aspeto inferior da linha intertrocantérica e continua até ao lábio medial da linha áspera na diáfise femoral.

A crista intertrocantérica é mais pronunciada do que a linha e tem como ponto de partida a interseção do colo do fêmur, estendendo-se infero-medialmente do trocânter maior para o menor. Forma uma cavidade profunda com a superfície superior do colo, onde se encontra a fossa intertrocantérica. Todas as cristas e proeminências servem de inserção para os vários músculos que controlam os movimentos da anca [5][7].

A diáfise femoral é uma estrutura cilíndrica com significativa variabilidade. Apresenta-se relativamente larga na extremidade proximal, tornando-se progressivamente mais estreita em direção ao meio. É curva anteriormente, contribuindo para a capacidade de suporte do osso. À medida que se aproxima da extremidade distal sofre uma expansão acentuada. Anteriormente a diáfise é uma estrutura suave, no entanto a superfície posterior é mais acidentada, permitindo a fixação dos grandes músculos da coxa.

O fêmur distal representa a parte mais larga do osso e estabelece comunicação com a tíbia proximal e a patela. É composto pelos côndilos medial e lateral, pela fossa intercondilar e pela face patelar. Embora o côndilo medial seja menor do que o côndilo lateral, este é mais facilmente palpável. Ambos os côndilos estão conectados anteriormente e separados no sentido caudal pela fossa intercondilar. Esta fossa é limitada anteriormente pela face patelar e posteriormente pela linha intercondilar. É uma área rugosa, composta por numerosos buracos, capazes de alojar vasos vasculares [5].

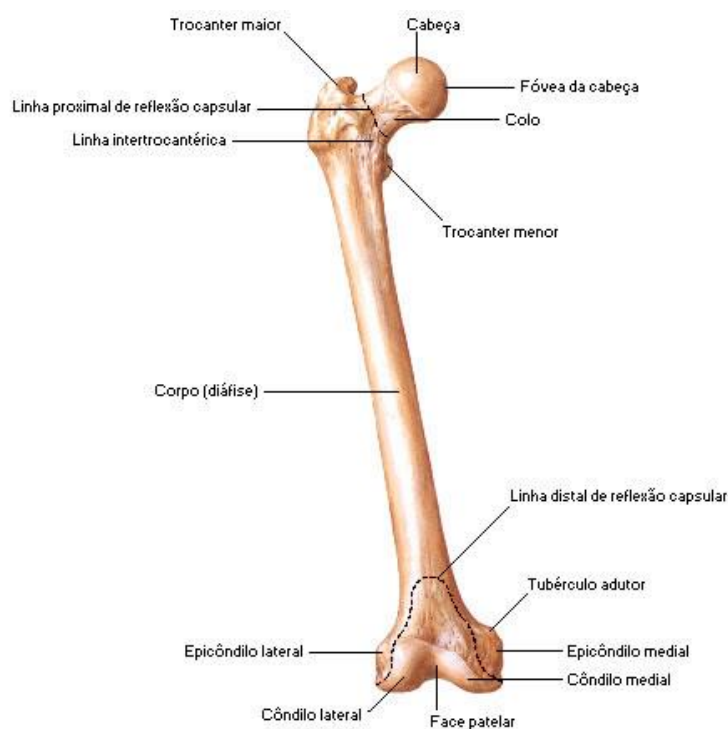


Figura 1- Anatomia do fémur [8].

Dentro do corpo do fémur está a cavidade medular, que contém a medula óssea. A cavidade medular contém medula óssea vermelha, envolvida na produção de glóbulos vermelhos, que com o tempo é substituída pela medula óssea amarela, associada ao armazenamento de gordura.

Nas extremidades do fémur estão localizadas áreas de osso compacto, sólido ausentes de medula. Em torno do osso compacto está o osso esponjoso, que possui imensas pequenas cavidades. Tanto o pescoço como a cabeça do fémur possuem osso esponjoso [6].

Dada a capacidade de sustentação atribuída ao fémur, a sua relação com as articulações proximais e distais tem particular importância para a manutenção desta função. O colo do fémur angula-se supero-medialmente para se encaixar no acetábulo. A angulação ideal entre o bordo inferior do colo do fémur e a face medial da diáfise femoral deve ter entre 120 e 130 graus. Este angulo de inclinação garante que o peso da parte superior do corpo passa ao longo do eixo mecânico do fémur [5].

2.1. Função e complicações

O fêmur suporta o peso do corpo na perna, sendo capaz de carregar 30 vezes o peso do corpo. As fraturas representam a condição mais comum associada ao fêmur. É necessária a aplicação de forças muito elevadas para garantir um dano catastrófico (fratura) no fêmur, no entanto, algumas áreas são mais suscetíveis do que outras. O colo do fêmur é a porção mais vulnerável à fratura.

O envelhecimento é um processo dinâmico e progressivo que sofre alterações morfológicas, funcionais e bioquímicas, com redução na capacidade de adaptação homeostática às situações de sobrecarga funcional. Perante este cenário há uma alteração progressiva do organismo, que se torna mais suscetível a agressões intrínsecas e extrínsecas. Verifica-se, por exemplo, perda da densidade óssea que leva ao aumento da probabilidade de fraturas, nomeadamente nos idosos [6][9].

A fratura do fêmur é uma das consequências mais importantes de quedas ocorridas em idosos. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), as quedas correspondem a 40% de todas as mortes relacionadas com ferimentos. Os índices de quedas fatais aumentam de forma exponencial com a idade, para ambos os sexos, apresentando valores mais elevados para a faixa etária acima dos 85 anos. Relativamente à diferença entre os sexos, no sexo masculino os índices de queda são superiores, independentemente da idade. Esta diferença atribui uma maior ocorrência para os homens que reflete a presença de um maior número de comorbilidades.

As fraturas proximais do fêmur são as mais graves e as que ocorrem com maior frequência. São também as que provocam mais complicações de saúde com possibilidade de incapacidade funcional, tendo associados tratamentos de custos elevados [9].

A luxação da anca acontece quando há um afastamento da cabeça do fêmur em relação ao acetábulo. É difícil identificar a diferença entre fratura ou luxação, sendo o raio-X o método de eleição para o estabelecimento do diagnóstico.

A doença de Pethes é uma doença rara que afeta a articulação da anca. Caracteriza-se pela perda de fluxo sanguíneo para a cabeça do fêmur, conduzindo à morte do tecido ósseo. Este fenómeno é conhecido como osteonecrose [6].

2.1.1. Fratura do fémur

As fraturas do fémur variam com base no tipo de lesão sofrida, a forma como o osso foi fraturado e a localização da fratura. Tendo por base a divisão do fémur em três partes, a localização das lesões pode incluir fraturas proximais do fémur, que envolvem a porção superior do osso, próxima à articulação da anca; fraturas da diáfise femoral, relacionadas com a porção média do osso e que por norma representam lesões muito graves; e fraturas supracondilianas do fémur, que envolvem a área acima do joelho e normalmente são menos frequentes.

Relativamente ao tipo de lesão, as fraturas do fémur podem ainda ser caracterizadas como uma fratura transversal, linha reta que atravessa a diáfise do fémur; fratura oblíqua, linha ou quebra angular; fratura espiral, fratura que circunda a diáfise do fémur; fratura cominutiva, quando o osso parte em vários pedaços; fratura deslocada, desalinhamento dos fragmentos ósseos em cada lado; fratura aberta ou composta, possibilidade de perfuração da pele por parte dos fragmentos ósseos, danificando músculos e tendões circundantes [10].

Os principais fatores de risco para fratura proximal do fémur são a osteoporose, o risco de queda e fracos mecanismos de proteção, como baixo peso corporal. História familiar de fratura, peso, medicação sedativa, baixos níveis de exercício diário, saúde frágil e pobre perceção visual de profundidade, constituem fatores de risco adicionais [11].

2.1.2. Sarcomas ósseos

No passado, a amputação era o procedimento mais utilizado para o controlo local de tumores ósseos. Com o avanço da medicina, verificou-se uma preservação na ordem dos 80% dos membros de doentes com tumores ósseos de alto grau de malignidade, contribuindo para a obtenção de resultados funcionais mais satisfatórios [12].

Sarcomas ósseos incluem uma variedade de neoplasias malignas primárias, não epiteliais, com origem em células ósseas e os seus precursores. Alguns sarcomas são puramente osteolíticos, enquanto outros produzem uma matriz calcificada, matriz cartilaginosa ou uma matriz combinada osteolítica/osteoblástica [13].

Em doentes com sarcomas ósseos primários, as fraturas patológicas apresentam-se como uma complicação que altera a abordagem e prognóstico da doença. A fratura

resultante de um sarcoma ósseo primário resulta na formação de um hematoma que se pode espalhar e contaminar tecidos moles adjacentes, nervos e vasos, e junções adjacentes. Quando os danos atingem a microcirculação, aumenta a probabilidade de disseminação hematogénica do tumor.

Os sarcomas ósseos são caracterizados pela elevada concentração de células, destruição do osso cortical, baixa diferenciação e perda de matriz óssea (**Figura 2**). Como consequência, fraturas ósseas podem ocorrer de forma espontânea ou após trauma. A fragilidade mecânica do osso pode ainda resultar em necrose tumoral pós-quimioterapia [14].



Figura 2- Sarcoma ósseo [8].

Alguns eventos estão diretamente relacionados com o desenvolvimento de sarcomas ósseos, tais como: lesões ósseas anteriores (benignas ou malignas), história familiar e radioterapia prévia.

A definição do diagnóstico recorre comumente a exames imagiológicos, como raios-X, tomografia computadorizada e ressonância magnética. A radiografia *standard* com recurso a dois planos ortogonais é o primeiro exame eleito, no qual a presença de um sarcoma ósseo é facilmente identificável.

A tomografia computadorizada deve ser usada em caso de dúvida ou dificuldade em estabelecer um diagnóstico e permite visualizar com maior acuidade a presença de calcificações, formação de osso periosteal, destruição cortical ou envolvimento de tecidos moles.

A ressonância magnética é a modalidade de imagem de eleição para avaliar a exata localização do osso, extensão do osso e tecidos moles e proximidade de estruturas neurovasculares de sarcomas ósseos. Segundo esta modalidade de imagem a lesão óssea pode ser caracterizada como “determinada” ou “indeterminada”. Lesões determinadas por imagem são aquelas que podem ser classificadas com precisão como benignas ou malignas. Lesões indeterminadas são aquelas cujos achados imagiológicos não são consistentes com um diagnóstico isolado, podendo surgir a necessidade de confirmação por biopsia [13].

O osteossarcoma e o sarcoma de Ewing são os tumores ósseos primários malignos mais comuns na infância e adolescência. Em 75% dos casos ocorre predominância pela metáfise dos ossos longos adjacente à placa epifisária, com predileção pela extremidade distal do fêmur e proximal da tíbia, comprometendo muitas vezes a articulação do joelho, levando a cirurgias preservadoras com substituição dos segmentos afetados por endopróteses [12][15].

Por não interferir com a taxa de sobrevida dos pacientes, a utilização da endoprótese nas cirurgias de ressecção do tumor, apresenta-se como uma alternativa à amputação, passando a ser utilizada como método de reconstrução que visa a preservação dos membros dos pacientes [12].

O osteossarcoma corresponde a 50% dos sarcomas ósseos. É uma neoplasia maligna produtora de tecido ósseo, através da qual, células mesenquimais neoplásicas produzem tecido osteoide ou osso imaturo. Em termos de distribuição etária, o primeiro e maior pico de incidência ocorre na segunda década de vida e o segundo pico após os 50 anos de idade. O quadro clínico manifesta-se pelo aumento do volume e dor, acompanhados de sinais flogísticos e perda funcional [13][14].

O tumor de Ewing, com origem na medula óssea, é um tumor de células pequenas e redondas que ocorre predominantemente em ossos longos de pacientes com esqueleto imaturo. Representa até 12% do total de tumores malignos e tem prevalência na faixa etária mais jovem, até 15 anos de idade, sem predileção pelo sexo. Caracteriza-se por uma lesão muito agressiva, tendo como principais queixas a dor de forte intensidade acompanhada de aumento de volume do segmento acometido, sinais flogísticos locais e sinais sistêmicos como perda de peso, adinamia e febre.

O quadro radiológico de um tumor de Ewing é o de uma lesão permeativa e mal definida, localizada na diáfise dos ossos longos, que induz uma reação periosteal típica em “casca de cebola” e que produz grandes massas de partes moles sem pontos de calcificação e radiotransparentes [14].

A cirurgia representa uma das principais modalidades de tratamento. Há 3 componentes a ter em consideração na poupança dos membros em sarcomas ósseos. A primeira é a ressecção do tumor, à qual se segue a reconstrução do defeito ósseo. Por norma este defeito inclui o segmento ósseo afetado e a junção adjacente. A terceira componente remete para o uso do tecido mole adequado, retalhos musculares, ou ambos, de forma a proporcionar uma boa cobertura e restabelecimento da função motora e estabilidade [16].

No caso dos sarcomas ósseos, o principal objetivo da recessão da lesão é a remoção completa do tumor com margens macroscópicas negativas [13].

No que diz respeito às endoproteses comercializadas destacam-se as articuladas fixas, rotatórias e as do tipo artrodese. Algumas utilizam cimento para fixação femoral e outras são fixadas pelo método *press-fit* [15].

Em pacientes que necessitam de reconstrução do fémur distal com endoprótese não convencional, pode ser utilizada endoprótese parcial ou total do joelho. A endoprótese parcial é especialmente indicada para pacientes com imaturidade esquelética, pois preserva a cartilagem de crescimento da tíbia, minimizando discrepâncias futuras no comprimento dos membros. Neste grupo de doentes, com tumores da extremidade distal do fémur onde a articulação não é viável pelo tumor ou não há margem oncológica de segurança, a endoprótese total é a opção a considerar.

A reconstrução do membro inferior com recurso a endoprótese não convencional do joelho permite deambulação precoce, rápida recuperação funcional e reintegração social, contudo, a durabilidade da endoprótese não convencional varia de 5 a 10 anos. Para além da assimetria no comprimento dos membros, podem ainda surgir complicações inerentes ao implante ortopédico, como infeções, desintegração asséptica, desgaste, quebra e degeneração articular [12].

Muitos centros hospitalares têm vindo adotar o uso de endoproteses metálicas para reconstrução do esqueleto após ressecção segmentada do osso. As endoproteses metálicas apresentam várias vantagens, tais como, durabilidade do implante, capacidade de coincidir com a falha no momento da cirurgia e resultados funcionais promissores, tanto

a curto como longo prazo. Para além destes aspetos, a incidência de infeções e complicações associadas ao implante são baixas, quando comparadas com reconstruções que envolvem aloenxertos.

A reconstrução por endoprótese é extremamente segura para o fémur distal, fémur proximal, úmero proximal e omoplata. As áreas cuja reconstrução apresenta mais dificuldades para a reconstrução, independentemente da técnica, é a tíbia proximal e o acetábulo.

A recessão do fémur proximal pode resultar em instabilidade da junção da articulação da anca, devido à perda da cápsula forte nativa da anca e da força do abdutor da anca. Apesar da elevada carga mecânica à qual o fémur proximal está sujeito, a falha do implante, quer seja metálico ou aloenxerto, ocorre com menor frequência do que em outras localizações, daí a sua utilização crescente nesta localização [16].

2.1.3. Osteoporose

Em 2001, a osteoporose foi definida como a “epidemia do Século 21”, pela alteração do perfil demográfico mundial, consequência do aumento da longevidade e diminuição das taxas de natalidade [17].

A osteoporose é uma doença predominante nos idosos, implicando um risco acrescido de fratura após traumatismo de baixa energia. A fratura do fémur proximal é uma das consequências mais graves da osteoporose, assumindo um lugar de destaque na saúde pública [18].

Esta doença, de carácter sistémico, é caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitECTURA do tecido ósseo, tornando o osso mais frágil e suscetível a fraturas. A sua avaliação tem por base a densidade mineral óssea (DMO), através da densitometria óssea, tendo como valor de referência para a presença da doença um valor de pelo menos 2.5 desvios padrão abaixo do valor médio encontrado em indivíduos jovens e saudáveis.

O tecido ósseo contribui para a manutenção anatómica e funcional do esqueleto, e consequentemente da homeostasia mineral. A manutenção deste sistema está apoiada em dois processos que ocorrem em simultâneo. Um dos processos é a formação incessante do osteóide pelos osteoblastos, que fixando cálcio e fosfato, constituem o osso jovem,

compensando as suas perdas. Em paralelo, ocorre a reabsorção do osso adulto pelos osteoclastos e osteócitos, fornecendo cálcio e fósforo, necessários à manutenção da homeostasia mineral.

A remodelação óssea é promovida pelo equilíbrio constante dos processos mencionados anteriormente, sofrendo influência de fatores sistêmicos e locais. Quando este equilíbrio é comprometido surgem doenças osteometabólicas, das quais a osteoporose assume 80% dos casos [19].

A resistência do osso reflete a integração entre duas componentes: a densidade óssea mineral e as propriedades biológicas e físicas que determinam a qualidade óssea.

A densidade mineral óssea representa a quantidade de mineral quantificada numa área do esqueleto e é expressa em gramas pela área de volume medidos. A qualidade óssea diz respeito à arquitetura macro e microscópica do osso, ao metabolismo, à capacidade de acumulação de danos e ao conteúdo mineral [17].

A anatomia do osso vivo não é uma condição estática, sofrendo modificações ao longo da vida do indivíduo, segundo um processo conhecido como remodelação. Neste processo intervêm diversos fatores, mas a ação das forças da matriz mineralizada é essencial para a promoção das modificações necessárias ao bom desempenho do esqueleto [20].

A resistência óssea às forças mecânicas não depende apenas da densidade do esqueleto, mas também da sua arquitetura. Apesar de partilharem a mesma composição química, osso cortical e osso esponjoso apresentam diferentes propriedades físicas, devido às diferenças na sua arquitetura e densidade. O osso cortical é mais denso que o esponjoso (porosidade: 10% vs 50%-90%), o que acarreta maior elasticidade e limiar de fratura mais baixo. O osso cortical representa cerca de 80% do esqueleto, é desenvolvido nas diáfises dos ossos longos e é particularmente importante na resistência mecânica à aplicação de forças de inclinação e torção [21].

Apesar de ambos os tipos de osso sofrerem os efeitos da diminuição óssea com o passar da idade, a perda de osso esponjoso é mais precoce e intensa, devido à alta taxa de remodelação [20].

Relativamente à sua etiologia, a osteoporose pode ser classificada como primária ou secundária, dependendo da existência ou não de uma condição clínica associada que provoque perda óssea.

A osteoporose involutiva, forma primária comum, tem início na meia-idade e torna-se mais comum com o avançar da idade, podendo ser dividida em tipo I, pós-menopausa, e tipo II ou senil.

Quanto à epidemiologia, a avaliação da densidade mineral óssea demonstrou que 13% a 18% das mulheres acima dos 50 anos têm osteoporose e 37% a 50% têm osteopenia. No sexo masculino, para a mesma faixa etária, 3% a 6% têm osteoporose e 28% a 47% têm osteopenia. Estima-se que, acima dos 50 anos, 1 em cada 4 mulheres e 1 em cada 8 homens apresentem osteoporose.

A manifestação clínica da doença é caracterizada por dorsalgia, perda de altura, deformidade da coluna e fraturas das vértebras, do fêmur, dos punhos e outras estruturas ósseas. Este quadro evolui de forma lenta, durante anos, com curtos surtos agudos, relacionados maioritariamente com colapsos vertebrais [19].

A fratura é a consequência clínica da osteoporose, que em mais de 85% dos casos é causada por quedas. As fraturas vertebrais podem ocorrer sem sintomas, mas o seu aumento, quer em número, quer em intensidade, implica um grau significativo de morbidade. Quando se manifestam de forma assintomática, a diminuição da altura do paciente e deformidade vertebral são as formas mais comuns de identificação da lesão. As fraturas da anca e região proximal do fêmur, são as que apresentam maior impacto pela elevada morbimortalidade [17][19].

Exames laboratoriais são uma prática comum na avaliação da osteoporose, sendo alvo de análise a função tiroideana, metabólitos da vitamina D e eletroforeses de proteínas. Testes bioquímicos na urina são também alvo de análise.

O exame radiográfico convencional tem aplicação limitada, sendo difícil reconhecer a osteoporose sem a ocorrência de nenhuma fratura.

A densitometria óssea, de dupla energia baseada em raios-X, é a técnica de diagnóstico mais eficaz e é especialmente indicada para mulheres com deficiência de estrogénios e com fatores de risco para osteoporose, indivíduos com terapêutica prolongada com glicocorticoides, indivíduos com anomalias na coluna vertebral, indivíduos com hiperparatireoidismo primário e para o controlo de tratamento da osteoporose.

A biopsia óssea é também uma possibilidade e é utilizada pela necessidade de elucidação de determinada perturbação do metabolismo ósseo.

As implicações socioeconómicas da doença são incontestáveis. Com referencia ao ano de 1995, mais de 13 bilhões de dólares foram gastos com 400000 fraturas, das quais os pacientes foram alvo de internamento e 180000 fraturas tratadas ambulatoriamente [17].

Os gastos elevados, em parte referentes a fraturas do fémur, englobam internamentos hospitalares, consultas médicas, contratações de enfermeiras particulares, já para não falar de gastos com cuidados ao domicílio a longo prazo [22].

Para além das consequências físicas e funcionais, a osteoporose traz consigo sequelas sociais. Os pacientes afetados acabam por adotar um estilo de vida sedentário e isolado, não só pela dor, mas também pelo medo de fraturas subsequentes. O medo associado à deformidade progressiva, dor, inatividade e alteração do equilíbrio, contribui para a instalação de um quadro depressivo e declínio da função [23].

2.2. Artroplastia total da anca

A artroplastia total da anca evolui de um procedimento de resgate com maus resultados a longo prazo, destinado a doentes com mau prognóstico, para uma das cirurgias eletivas mais bem-sucedidas e frequentemente realizável. Este procedimento corresponde a uma cirurgia de substituição da articulação da anca por componentes metálicos, poliméricos ou cerâmicos. Apresenta alta complexidade e tem como principais objetivos eliminar a dor, corrigir uma deformação e restituir a função articular [24][25].

Existem dois tipos de artroplastias. artroplastia primária e artroplastia de revisão, cuja necessidade é justificada pela falência da primeira [26].

A artroplastia total da anca é um procedimento ortopédico que envolve a excisão da cabeça e porção proximal do fémur e remoção da cartilagem acetabular e osso subcondral. É formado um canal artificial na região proximal medular do fémur, na qual, uma prótese femoral metálica composta por tronco e cabeça de pequeno diâmetro é inserida. Na região próxima ao espaço acetabular aumentado é inserido um componente acetabular composto por uma superfície articulada de polietileno de elevado peso molecular. Esta cirurgia tem como objetivo restaurar a articulação, a sua forma e funcionalidade, permitindo um alívio da dor [26][27].

Para uma cicatrização bem sucedida, os componentes da artroplastia devem ser fixos ao osso, quer seja com cimento polimetilmetacrilato ou por designs não cimentados mais recentes, pelo crescimento ósseo num revestimento poroso do implante, que resulta numa fixação biológica [27].

A primeira substituição total da anca teve lugar em Londres por Phillip Wiles em 1938. O procedimento foi alvo de consecutivos desenvolvimentos na década de 1950 por pioneiros como McKee e Farrar. Estes desenvolvimentos contribuíram para estudos inovadores que abordavam a temática do design artificial da articulação da anca tendo por base princípios biomecânicos [24].

Vários ensaios e testes com diferentes materiais e designs de próteses culminaram na criação da artroplastia de baixa fricção de Charnley. As inovações da artroplastia de Charnley incluem a combinação de uma cabeça do fémur de pequeno diâmetro, 22 mm, com um componente acetabular de polietileno de alta densidade, para reduzir a fricção e fixação dos componentes da prótese ao osso, com cimento polimetilmetacrilato [27].

Várias variantes à metodologia de Charnley têm surgido nos últimos anos, sem que seja provada superioridade clínica em nenhuma delas. Apesar da vantagem teórica de um maior diâmetro da cabeça do fémur, com possibilidade de mais movimento, gerando menor stress e deslocamento com menor facilidade, em termos de longevidade, a prótese de Charnley com menor diâmetro reduz a fricção e quantidade de detritos de desgaste produzidos, resultando numa menor incidência desintegração acetabular. A prótese de Charnley apresenta uma sobrevida do implante acima dos 80%, para um *follow-up* de mais de 20 anos e de 78% para um período de vigilância de 35 anos [24][27].

A artroplastia total da anca de revisão tem lugar quando ocorre falência de uma prótese previamente implantada. Nestas situações, todos os elementos da prótese e cimento usados são removidos cuidadosamente, de forma a evitar penetração ou fratura do osso. Novos componentes são depois implantados com recurso a uma técnica cimentada, não cimentada ou híbrida [25][27].

A técnica cimentada teve uma grande contribuição da descoberta do metacrílico de metilo (MMA), um material que permite a fixação da componente femoral e acetabular, com aparente biocompatibilidade. O cimento envolve toda a superfície da prótese implantada no osso e garante uma estabilidade primária mais eficaz, possibilitando a transferência de carga entre a prótese e o osso envolvente [26][28].

A utilização de cimento ósseo apresenta a vantagem de exigir uma menor precisão na abertura do canal, compensando pequenas imperfeições que possam existir, e a possibilidade de mobilização imediata após a cirurgia [28].

Como desvantagens surgem a necrose criada pela polimerização do cimento nos tecidos ósseos circundantes e consequente impedimento de vascularização sanguínea, fissuração do cimento consequente de tensões, diferenças de rigidez entre o osso cortical, esponjoso e o cimento, que podem proporcionar deslocamento da prótese e posterior laxação. Assim, devido a estes aspetos colaterais associados a próteses cimentadas, houve um investimento nas próteses não cimentadas [26][28].

Nas próteses não cimentadas os implantes são fixos diretamente ao osso através de um alojamento aberto para o efeito e sem recurso a cimento. Numa primeira fase estabelece-se uma ligação mecânica, que é seguida de uma ligação biológica. A fixação mecânica é assegurada pela pressão que as paredes do osso exercem sobre o implante, desenvolvendo-se posteriormente um processo de osteointegração que ajuda a estabilizar a prótese, processo biológico. Esta abordagem implica grande precisão na abertura do canal, que permita uma colocação do implante firme e segura, não sendo possível a existência de folgas superiores a 1 mm [26][28].

Na artroplastia não cimentada utilizavam na componente femoral ligas de titânio e na componente acetabular plástico, sendo que estas foram posteriormente substituídas por ligas de cobalto-crómio. Esta substituição não se mostrou adequada, já que, eram libertadas partículas metálicas responsáveis por reações biológicas no tecido ósseo. Para a componente acetabular seguiu-se a utilização de polietileno [26].

A técnica não cimentada evita problemas relacionados com o uso do cimento, nomeadamente necrose dos tecidos circundantes, mas como desvantagens apresenta um maior tempo de recuperação pós cirurgia, a prevalência de persistência de dor, maior risco de ocorrência de fraturas do fémur durante a cirurgia e maior risco de embolia provocado pelo processo de raspagem e impactação no momento de colocação do implante [28].

A técnica híbrida possui a componente acetabular não cimentada, fixa com recurso a parafusos ou impactação, e a componente femoral é fixa com recurso a cimento [25].

Uma vez aperfeiçoadas as próteses, surgem novos problemas, como o *stress-shielding*, que consiste na perda de massa óssea, resultante da diferença de rigidez entre a prótese e o osso.

O efeito *stress-shielding*, também conhecido como tensão de boqueio, consiste na redistribuição da carga no osso, pela colocação de uma prótese. Como consequência surge a perda de massa óssea, atrofia óssea e migração da prótese. Na artroplastia da anca, com a introdução da prótese verifica-se uma redução das tensões no osso cortical, região proximal do fêmur, sendo a carga transferida diretamente do acetábulo para a zona mais distal do fêmur [26].

A instabilidade e luxação são as razões mais comuns para uma cirurgia de revisão e a segunda causa mais comum de falência de uma revisão de artroplastia total da anca. A prevalência de luxação varia 0-3% e 10% para a abordagem primária e 28% para artroplastia de revisão.

A instabilidade é uma consequência do mau posicionamento dos componentes e deficiência do abdutor, porém, outras condicionantes como a idade, fratura prévia, volume e abordagem cirúrgica, dimensões dos componentes, revestimento em polietileno e colaboração do paciente, contribuem para a sua manifestação [24].

As indicações cirúrgicas para uma artroplastia de revisão incluem perda dos componentes da prótese, osteólise de desgaste provocada pelo atrito entre a superfície dos componentes, infecção profunda aguda ou crônica, rotura ou falência mecânica dos componentes da prótese e deslocamento sistémico da articulação [27][28].

A cirurgia de revisão é tecnicamente mais complicada do que a artroplastia total da anca primária já que, a quantidade de osso existente é menor, decorrente da preparação do canal femoral onde anteriormente existia a prótese e a remoção de partículas de cimento agarradas às paredes do osso, bem como dos componentes da prótese podem resultar em fratura e perfuração do osso. As revisões sucessivas de uma artroplastia total da anca aumentam substancialmente o risco de infecção pós-operatória e laxação do implante [27][28].

A osteoartrite severa da anca é apontada como a causa mais comum para a artroplastia total, correspondendo a 70% dos casos. A dor severa e o seu impacto limitativo no desempenho das atividades diárias constituem a indicação primária para este procedimento cirúrgico. Esta abordagem sucede a aplicação de tratamentos conservadores que não foram capazes de solucionar o problema, tais como, medicação anti-inflamatória, redução do peso, restrição da atividade física e uso de suportes como bengala.

O principal público-alvo deste procedimento cirúrgico são pacientes com mais de 60 anos, já que as necessidades físicas nesta faixa etária tendem a ser menores e a longevidade da operação se aproxima da esperança média de vida dos pacientes.

Outras condições que predisõem ao desenvolvimento de osteoartrite secundária e para as quais o procedimento cirúrgico pode ser indicado são displasia da anca, doença de Paget, trauma e osteonecrose da cabeça femoral. São beneficiários pacientes com artrite reumatoide e outras doenças do colagénio, como lúpus eritematoso e espondilite anquilosante [27].

A diminuição da tensão asséptica é uma falha tardia da artroplastia total da anca, consequente da mediação da reabsorção óssea na interface osso-implante, por parte dos osteoclastos. Esta interação pode levar à diminuição da tensão, migração do implante, falha ou fratura periprotética. Um mau posicionamento dos componentes da prótese é uma das principais causas de desgaste severo e osteólise, com contribuição adicional do nível de atividade e material e design dos componentes. Esta complicação pode ser tratada através da reposição dos componentes soltos e correção de eventual desalinhamento.

Os resultados obtidos após cirurgia de revisão são geralmente bons, apresentando taxas de falhas mecânicas inferiores a 5%.

A fratura periprotética é uma complicação que está diretamente associada à morbidade e mortalidade. Entre os fatores de risco apontados destaca-se cirurgia de revisão, desalinhamento dos componentes, idade, osteoporose, fratura prévia e trauma menor. A taxa de mortalidade é semelhante à da fratura da anca e a incidência destas fraturas tem sido sujeita a aumento.

As fraturas periprotéticas podem ser intra-operatórias ou pós-operatórias, e a sua frequência varia com o método de fixação. A cirurgia de revisão foi associada a um risco de fratura periprotética dez vezes superior para componentes cimentados e quatro vezes superior para componentes não cimentados.

Por norma, o tratamento destas fraturas é cirúrgico e dependendo do padrão da fratura, as opções de tratamento incluem fixação interna de abertura reduzida, com ou sem aloenxertos de haste cortical, hastes femorais longas ou aumentos na configuração de fraturas acetabulares ou próteses tumorais.

A infeção periprotética é uma complicação devastadora da artroplastia total da anca e a sua incidência reflete o aumento do número de artroplastias executadas. Os

fatores de risco para infecção incluem a idade, obesidade e outras comorbilidades. O aumento do tempo de cirurgia, re-operação em 90 dias e o uso de fluxo laminar nas salas de cirurgia são apontados como condicionantes que predisõem para o risco de infecção.

Os organismos mais comuns na presença de infecção são *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* [24].

Apesar dos materiais usados atualmente para o fabrico de implantes apresentarem um comportamento adequado para o design e acabamento superficial, o desgaste das partículas libertadas limita a durabilidade do implante e a sua fixação a longo prazo [28].

Os desafios futuros apresentam foco em pacientes cada vez mais jovens e ativos, que carecem de outras soluções, novos implantes com melhores propriedades de desgaste, posicionamento ideal e consistente dos componentes e a aplicação de técnicas cirúrgicas que preservem os tecidos moles [24].

A busca por novos materiais foca-se não só na sua biocompatibilidade, mas também na presença de melhores propriedades físicas. Devem apresentar comportamentos idênticos ao osso e produzirem um menor desgaste, eliminando as partículas de desgaste indutoras de osteólise. Deverão ainda permitir uma melhor integração com o osso, pela otimização da geometria e características intrínsecas, que possibilitem o aumento do crescimento ósseo, promovendo a osteointegração e por conseguinte, melhoria da fixação primária e a longo prazo.

O fabrico de próteses por medida também representa um desenvolvimento futuro, possibilitando um ajuste perfeito entre o implante e o osso, melhorando o desconforto pós-operatório e a taxa de sucesso de médio e longo prazo.

Respeitante à técnica cirúrgica, a cirurgia assistida por robot é uma área em foco que tem registado crescentes desenvolvimentos. Particularmente na preparação do canal femoral, a utilização de sistemas robotizados permite obter um maior rigor geométrico e maior precisão dimensional, comparativamente com a realização dos mesmos manualmente. Uma maior precisão na abertura do canal femoral garante um melhor contacto entre a superfície do osso e a prótese, conduzindo a uma melhor fixação da mesma, particularmente vantajoso na utilização de próteses não cimentadas [28].

Numa perspetiva distante, Phillip Nelson em “The Future of Hip Joint Replacement”(1991) propõe a substituição da anca sem recurso a cirurgia, sugerindo que a destruição da cartilagem que não tenha sido evitada pela prevenção ou profilaxia, poderá

ser reconstruída com recurso a injeção de células vivas ou injeção *in situ* de um material artificial capaz de revestir as superfícies da articulação danificada [29].

2.2.1. Materiais usados

O resultado clínico favorável de uma substituição artificial da articulação depende de propriedades mecânicas como alta resistência, módulo de elasticidade, resistência à fratura e ao desgaste, fadiga e deformação.

Para a substituição da anca o politetrafluoretileno (PTFE) foi inicialmente usado, mas logo descontinuado devido ao elevado desgaste e distorção, resultando em granuloma. Materiais poliméricos como fibra de carbono polieteretercetona reforçada (CF/PEEK) têm sido usados na produção de componentes acetabulares.

O desempenho funcional a curto prazo dos copos acetabulares em polietileno de ultra-alto peso molecular (UHMWPE) provou ser satisfatória, no entanto, a mesma *performace* a longo prazo permanece um desafio. Fenómenos como a formação de partículas de desgaste de polietileno e degradação do material causada por stress oxidativo têm sido combatidos por melhorias aplicadas aos métodos de produção e esterilização. Mais recentemente, a associação de UHMWPE com vitamina E tem proporcionada uma diminuição do stress oxidativo, melhoria da biocompatibilidade e diminuição da adesão bacteriana.

CF/PEEK para revestimentos de ancas artificiais com designs de superfícies bioativos têm contribuído para uma proteção mínima do stress [30].

A maioria das próteses da anca consistem num copo acetabular de polietileno de elevado peso molecular e uma liga metálica para a componente femoral.

Em técnicas cimentadas, o cimento polimetilmetacrilato é usado para fixar a componente femoral no osso, enquanto nas artroplastias não cimentadas, a prótese interage diretamente com o osso. Atualmente, os componentes acetabulares raramente são cimentados, mesmo que haja cimentação da componente femoral. A fixação acetabular á pélvis é por crescimento ósseo, numa concha externa porosa metálica que envolve o copo de polietileno [27].

2.3. Biomateriais

O termo biomaterial foi definido na Conferência do Instituto Nacional de Desenvolvimento de Consenso em Saúde como “Qualquer substância (outra que não droga) ou combinação de substâncias, sintética ou natural em origem, que possa ser usada por um período de tempo, completa ou parcialmente como parte de um sistema que trate, aumente ou substitua qualquer tecido, órgão ou função do corpo”.

Aplicados a dispositivos médicos, estes materiais diferenciam-se de outros por conterem uma combinação de propriedades mecânicas, físicas e biológicas que torna viável a sua utilização no corpo humano. Nesse sentido, o biomaterial deve ter a capacidade de apresentar uma resposta adequada a uma situação específica, para além de ser biocompatível, ou seja, ser aceite pelos tecidos que estão próximos e pelas demais partes do corpo. Se o material não for adequado, haverá uma rejeição por parte do organismo, através de dois tipos de resposta: resposta local e resposta remota. A resposta local é a primeira reação, produzida nas imediações do implante e manifesta-se através de uma inflamação dos tecidos adjacentes, como hematomas e dores fortes. A resposta remota reproduz-se a outras partes do corpo, ocasionando infeções.

O meio biológico, pelo desempenho de uma elevada atividade química pode ser bastante agressivo, apresentando reações contrárias ao material implantado do ponto de vista físico-químico, molecular e celular [31].

Um dos critérios para a escolha de um material é a sua biocompatibilidade. O conceito de biocompatibilidade tem vindo a sofrer alterações ao longo dos últimos anos. Inicialmente, a comunidade médica assumiu que um material biocompatível fosse totalmente inerte ao corpo humano, contudo, com a prática, observou-se que a presença de qualquer tipo de material desencadeia sempre alguma resposta do organismo, podendo variar em função do tipo de aplicação e das características dos pacientes [31][30].

A biocompatibilidade sublinha três aspetos importantes de um biomaterial: apresentar desempenho funcional e não apenas existir no tecido hospedeiro, a resposta deve ser apropriada para a aplicação desejada e a sua natureza pode ser variável, dependendo da aplicação específica. A falta de biocompatibilidade pode resultar no desenvolvimento de complicações das próteses implantadas [30].

A biodegradabilidade corresponde à propriedade que um material ou dispositivo tem de gradualmente desaparecer após ser introduzido no organismo e está associada a quatro diferentes termos: biodegradação, bioerosão, bioabsorção e bioreabsorção.

A busca por materiais biodegradáveis prende-se com o desenvolvimento de materiais biocompatíveis com as devidas características de resistência e degradação, que permitam o seu uso regular no tratamento de problemas ortopédicos em pacientes humanos [31].

2.3.1. Classificação

Para a introdução de um material na classe dos biomateriais este deve apresentar propriedades coerentes com a função específica do implante, ser avaliada a ação do ambiente orgânico no material e o seu efeito no organismo.

A interação dos tecidos vivos com o biomaterial é a que apresenta mais desafios e depende fundamentalmente do tipo de material, podendo ser dividida como tóxica ou não tóxica.

Por não haver uma classificação específica dos biomateriais, estes podem ser classificados segundo alguns aspetos fundamentais. O problema apresentado é um desses aspetos e remete para a substituição de partes danificadas, melhoria de uma função ou ruturas ósseas. Podem ser classificados em função do uso em órgãos ou sistemas do corpo, ou ainda de acordo com a natureza do material: metal, cerâmico, polimérico ou compósito.

A American Society for Testing Materials (ASTM) sugere uma classificação que agrupa os materiais em dispositivos externos, com comunicação com o exterior e implantados ao longo do tempo. Os materiais em dispositivos externos são aqueles que estão em contato com as superfícies do corpo, como é o caso dos elétrodos e próteses externas. Materiais com comunicação exterior são aqueles que estabelecem comunicação com canais naturais internos, tecidos e fluidos ou em contacto com o sangue. Por último, os materiais implantados ao longo do tempo representam aqueles que têm contacto com o osso, mas também tecidos e fluidos tissulares e sangue.

No contexto da ortopedia, a engenharia tem como objetivo permitir uma correta integração entre a prótese e o sistema ósseo remanescente, assegurando a manutenção da

integridade funcional. A introdução de implantes, geralmente associados ao esqueleto humano assume com maior frequência a forma de dispositivos como parafusos e articulações, para a correção de deformidades ou restabelecimento de funções, que são expostos às características bioquímicas e dinâmicas do corpo humano.

Assim sendo, os materiais utilizados para produzir esses implantes devem suportar as características agressivas do meio e as solicitações de carga que lhe são impostas.

As ligas metálicas, que por norma combinam elementos metálicos, possuem um número grande de elementos não-localizados, ou seja, os seus elétrons não estão ligados a qualquer átomo em particular. Estes elétrons conferem aos metais muitas das suas propriedades, como o facto de serem bons condutores de calor e eletricidade, não serem transparentes à luz e serem resistentes, mas ao mesmo tempo deformáveis.

Nem todos os metais são biologicamente aceites pelos tecidos do corpo humano, sendo fundamental um estudo de biocompatibilidade antes da implantação de um novo biomaterial metálico. A característica prioritária que o metal deve apresentar é a resistência à corrosão. Ao ocorrer oxidação do metal no corpo humano, há libertação de produtos de corrosão aos tecidos circundantes, que desencadeia uma série de efeitos indesejáveis ao organismo. Os materiais que cumprem essa exigência são os aços inoxidáveis, ligas à base de cobalto, titânio, ouro e platina.

Tendo em conta as propriedades que os caracterizam, os metais e suas ligas encontram muitas aplicações em ortopedia, especialmente como materiais estruturais, em dispositivos para fixação de fraturas, na substituição parcial ou total de articulações e ainda para o fabrico de instrumentação cirúrgica.

Atualmente, os materiais metálicos mais usados em ortopedia são o aço inoxidável (316L), ligas de cromo-cobalto (Cr-Co-Mo e Cr-Co-W-Ni), titânio puro e as suas ligas (Ti-6Al-4V). O tântalo é um metal que tem vindo a ser utilizado, principalmente como revestimento, com o objetivo de melhorar a adesão óssea e resistência à corrosão.

A artroplastia da anca constitui um dos procedimentos mais realizados, evoluindo com a introdução de técnicas cirúrgicas avançadas e a utilização de novos materiais, especialmente a introdução do conceito da moderna artroplastia total da anca, realizada por John Charnley. Os materiais escolhidos por Charnley (aço inoxidável, polietileno e polimetilmetacrilato) passaram a ser considerados como um padrão para a comparação e introdução de novos materiais utilizados nas artroplastias.

Apesar do baixo custo do aço inoxidável, este tem sido pouco utilizado em projetos de novas próteses de articulações. As ligas de Cromo-Cobalto são mais resistentes e menos passíveis de corrosão, em comparação com o aço inoxidável.

Em função do seu alto módulo de elasticidade (200-250GPa), a fixação de próteses de ligas de cromo-cobalto e aço inoxidável é feita com recurso a cimento ósseo, para minimizar os efeitos da má distribuição de tensões na região do implante.

As ligas de titânio são os materiais metálicos mais utilizados recentemente na artroplastia, pois apresentam algumas características que os destacam entre os demais materiais metálicos utilizados, como a resistência à corrosão, resistência mecânica e menor módulo de elasticidade. Apesar destas vantagens, e apesar de apresentarem uma maior resistência ao desgaste, as ligas de titânio são mais suscetíveis a falhas. Há também indícios de que tanto o titânio como as suas ligas favorecem uma melhor interação entre o metal e o osso, do que ligas de cromo-cobalto.

O tântalo vem sendo bastante utilizado em aplicações biomédicas, devido à sua biocompatibilidade e alta resistência à corrosão. Este material pode ser usado sob a forma sólida ou porosa. O tântalo sólido é pelo menos dez vezes mais rígido que o osso, mas por outro lado, a sua forma porosa apresenta propriedades mecânicas muito semelhantes ao osso vivo, daí a sua principal aplicação ser em implantes ortopédicos. O tântalo poroso destaca-se de outros materiais porosos por apresentar uniformidade e continuidade estrutural, boa resistência, baixa dureza, grande volume de porosidade e alto coeficiente de atrito [31].

Os implantes metálicos usados com maior frequência possuem módulo de elasticidade 7 a 14 vezes superior ao do osso cortical e 200 a 400 vezes maior que o osso esponjoso [32].

2.3.2. Tipos de biomateriais

Os polímeros são materiais constituídos por macromoléculas orgânicas, sintéticas ou naturais. Na maioria dos polímeros, essas moléculas encontram-se na forma de cadeias longas e flexíveis, que têm como elemento principal uma série de átomos de carbono. As longas moléculas são compostas por entidades estruturais denominadas de mero, que se

repetem sucessivamente ao longo da cadeia. Um único mero é chamado de monômero e um polímero representa muitos meros.

Por norma os materiais poliméricos são leves, isolantes elétricos e térmicos, flexíveis e apresentam boa resistência à corrosão e baixa resistência ao calor.

Durantes milênios foram usados polímeros naturais de origem animal e vegetal. A partir de 1900 verificou-se o desenvolvimento de plásticos modernos.

Os polímeros são alvo de diversas classificações: o seu comportamento em função da temperatura, o tipo de química envolvida na síntese do material ou em função da estrutura das cadeias formadas a partir da polimerização. Em função do efeito da temperatura no comportamento, os polímeros podem ser classificados em termoplásticos, termorrígidos e elastômeros. Os termoplásticos são polímeros solúveis, que se fundem ao serem aquecidos e solidificam pela diminuição da temperatura. Sempre que são aquecidos, voltam a tornar-se plásticos, podendo adquirir novas formas. Polímeros termorrígidos são aqueles que, uma vez moldados, adquirem a forma do molde, mas não podem ser novamente aquecidos para assumir outro formato. São infusíveis, insolúveis e estáveis com a variação da temperatura. Relativamente aos termoplásticos, apresentam maior dureza, estabilidade térmica, resistência à fluência, mas mais frágeis. Os elastômeros ou borrachas, são materiais elásticos à temperatura ambiente, ou seja, de forma indefinida. A propriedade que mais os caracteriza é a elasticidade e a flexibilidade, o que lhes permite passar por uma grande deformação até atingir a rutura.

Ao contrário dos metais, os polímeros são utilizados numa vasta gama de aplicações em biomateriais. A sua disponibilidade numa grande variedade de composições, propriedades e formas torna propícia essa aplicabilidade. Em implantes ortopédicos, os polímeros pecam nas demandas mecânicas já que são muito flexíveis e fracos. Para além disso, têm a capacidade de absorver líquidos e se dilatarem, dependendo do seu uso e aplicação.

Os polímeros mais utilizados em aplicações biomédicas são: polietileno (PE), poliuretano (PU), politetraflúoretileno (PTFE), poliacetato (PA), polimetilmetacrilato (PMMA), polietilenotereftalato (PET), borracha de silicone (SR) e polisulfona (PS). Em ortopedia, os mais usados são o polietileno, em particular o polietileno de ultra-alto peso molecular (UHMWPE) e o polimetilmetacrilato (PMMA). O UHMWPE tem sido extensivamente utilizado em articulações, principalmente nas artroplastias da anca, pois

possui amortecimento de impacto eficaz e baixo coeficiente de atrito, mas em contrapartida, uma taxa de desgaste relativamente significativa.

O PMMA é muito usado em ortopedia como cimento ósseo para a fixação de próteses da anca e joelho, correção de deformações do crânio e cirurgias da coluna.

Os polímeros sofrem degradação no ambiente biológico, que pode ser atribuída a causas físicas ou químicas. Essa degradação leva a uma modificação estrutural do polímero, que se pode traduzir em modificações das propriedades do material. Quando a degradação ocorre de forma não controlada e não prevista, é comprometido o desempenho do biomaterial, ocorrendo: aumento da duração dos processos inflamatórios, alteração dimensional dos dispositivos e redução das propriedades mecânicas. A biodegradabilidade pode ser uma ação prevista do material e por isso exibir alterações controladas no que diz respeito à sua estrutura, acabando por haver uma redução da massa do material.

Os materiais biodegradáveis destacam-se quando o objetivo da sua aplicação é a substituição de um tecido danificado por um certo período, durante o qual é promovido o processo natural de reparação da área afetada. Idealmente, o material aplicado, para além de ser biodegradável, estimularia a regeneração do tecido matriz e teria uma cinética de degradação das propriedades mecânica compatível com a de reparação do tecido.

Em ortopedia, os polímeros podem ser aplicados a equipamentos e instrumentos cirúrgicos, aplicações temporárias e aplicações permanentes dentro do organismo.

Os materiais cerâmicos inserem-se entre os elementos metálicos e não-metálicos. São frequentemente óxidos, nitretos e carbetos. Os materiais que se enquadram nesta classificação podem ser compostos por materiais argilosos, cimento e vidro. São materiais tipicamente isolantes à passagem de corrente elétrica e calor e são mais resistentes a temperaturas elevadas e ambientes abrasivos, do que materiais metálicos e poliméricos. As cerâmicas são duras, apresentam alta resistência à compressão, mas são muito quebradiças, difíceis de produzir, possuem baixa confiabilidade mecânica e alta densidade.

Estruturalmente podem ser classificadas em sólidos cristalinos, sólidos amorfos como os vidros e sólidos amorfos com núcleos de cristalização, no caso das vidro-cerâmicas.

Os materiais biocerâmicos são especialmente projetados para serem usados na produção de implantes cirúrgicos, próteses e órgãos artificiais, e desempenho de determinada função fisiológica no corpo humano. Possuem uma boa biocompatibilidade e apresentam-se como o material que melhor favorece a integração óssea, para além da sua semelhança com o componente mineral do osso.

O seu carácter rígido e frágil limita o seu emprego a aplicações que não exigem o suporte de carga, como o preenchimento de defeitos ósseos. Aplicações como a produção de cimentos de fosfato de cálcio e misturas bifásicas para obtenção de componentes minerais do osso mais semelhantes às apatitas biológicas estão ainda em desenvolvimento.

Do ponto de vista teórico, os biomateriais cerâmicos oferecem muitas vantagens na sua utilização como implantes musculoesqueléticos e em interações com o tecido ósseo.

Em termos gerais, as cerâmicas podem ser constituídas de elementos que são normais ao ambiente biológico, permitem a obtenção de estruturas controladas para influenciar interações locais, permitem condutividade térmica e elétrica controladas, podem ser utilizadas como interfaces inertes ou como barreira entre materiais estranhos e tecidos, permitem densidades e cores que são similares ao osso, assim como módulo de elasticidade semelhante.

As cerâmicas podem ser agrupadas em função da sua resposta na interface tecido-implante. Podem ser bio-inertes ou quase inertes, quando apresentam a formação de uma fina cápsula fibrosa em torno do implante. A alumina (Al_2O_3) é um exemplo deste tipo de material, com excelente resistência à corrosão, alta resistência ao desgaste, alta biocompatibilidade, raras reações eletromecânicas e sem degradação biológica.

Classificam-se como porosos quando têm a capacidade de permitir uma melhor interação entre o tecido e o material, pelo crescimento tecidular que ocorre dentro dos poros, proporcionando um ganho mecânico. O grande problema associado aos implantes porosos é a falha por fadiga devido à concentração de tensões entre os poros do material.

Quando induzem uma resposta específica na interface do material que resulta na formação de uma ligação específica, são considerados bioativos. Por apresentarem baixa tenacidade e altos módulos de elasticidade, a utilização de cerâmicas em aplicações biomédicas é limitada. De forma a produzir materiais bioativos com propriedades

mecânicas mais atrativas e comparáveis às de tecidos como o osso cortical surge a produção de compósitos com uma fase bioativa, correspondente à cerâmica, e um segundo componente.

Tendo em conta a capacidade de reabsorção, as cerâmicas podem ser ainda bioabsorvíveis ou biodegradáveis. É uma característica desejada para um biomaterial em alguns tipos de implantes em que se espera que o processo de degradação seja concomitante com a reposição do osso em formação.

A hidroxiapatita assume o papel de material com maior versatilidade no que diz respeito à sua utilização em implantes. Para além de ser muito similar ao osso e aderir facilmente a este tecido, apresenta ainda uma solubilidade que lhe permite circundar rapidamente o osso ou tecido, formando uma adesão direta ao implante. Esta solubilidade permite ainda a gradual degradação e absorção do material por parte do tecido circundado, estimulando o crescimento ósseo entre os poros do material, com possibilidade de substituição gradual do material pelo tecido.

Os compósitos resultam da combinação de dois ou mais materiais, com o objetivo de aproveitar as características desejadas de cada material. Nessa combinação, os constituintes retêm as suas identidades, não se dissolvem nem se descaracterizam, atuando em conjunto. As propriedades do conjunto são superiores às dos constituintes individualmente.

Em ortopedia, os materiais compósitos são aplicados em dois grupos: fabrico de aparelhos diversos em confeção de próteses internas e externas. Com exemplos de implantes internos que resultam da aplicação de compósitos temos componentes femorais de baixa dureza para a artroplastia da anca e dispositivos biodegradáveis de fixação de fraturas e desgaste.

Na sua utilização como biomaterial, cada componente do material compósito deve ser biocompatível, de modo a evitar degradação entre as interfaces dos seus constituintes [31].

2.4.Próteses

As próteses são consideradas dispositivos permanentes ou transitórios que substituem de forma total ou parcial um membro ou outras estruturas do corpo humano. Podem ser implantáveis, com recurso a cirurgia, e não implantáveis, quando dispensa esse tipo de intervenção.

A confecção de próteses implantáveis envolve o uso de várias classes de materiais, como cerâmicas, metais e polímeros. Os biomateriais poliméricos oferecem a vantagem de poderem ser sintetizados ou processados por diferentes composições e estruturas, o que lhes confere características químicas, físicas e biológicas controláveis, de forma a dar resposta a requisitos específicos [30].

2.4.1. Ação sobre o tecido hospedeiro e sistema imunitário

A implantação de uma prótese pode ativar o mecanismo de coagulação do sangue do hospedeiro, desencadeando reações imunológicas ou introduzir organismos estranhos que resultam em complicações como trombose, formação de hiperplasia fibrótica e infeção bacteriana.

A implantação de um dispositivo está associada a uma sequência de eventos biológicos. Após a lesão do tecido as proteínas plasmáticas são absorvidas na superfície do dispositivo, através de ligações eletrostáticas e não covalentes e forças de Van der Waals não específicas. A formação de sequências de proteínas direciona eventos subsequentes, como ativação de complementos, formação de fibrina, cascata de coagulação e recrutamento de células inflamatórias.

A hemorragia provocada por vasos sanguíneos lesados pode ser interrompida pela ativação do mecanismo hemostático. Contudo, o contacto entre um dispositivo artificial e o sangue pode perturbar o equilíbrio deste mecanismo. A coagulação excessiva com consequente risco aumentado de embolização pode ocorrer devido à adesão de plaquetas e leucócitos à superfície do dispositivo e formação de uma rede de fibrina. As complicações só ocorrem se este processo se tornar patológico pela proliferação excessiva dos fibroblastos, resultando na contração das cápsulas fibrosas.

Pacientes que recebem próteses implantadas também têm um maior risco de infeção causada por microorganismos colonizadores da superfície do implante. Danos na

pele são a fonte de acesso principal dos micróbios ao aparelho implantado. As bactérias transferidas da pele ou arredores para a superfície protética pode formar rapidamente microcolônias dentro de um biofilme aderente que reveste o exterior do dispositivo. De uma forma geral, a presença de um objeto implantado aumenta significativamente o risco de infecção e limita a migração de fagócitos, interferindo no mecanismo fagocitário, permitindo que as bactérias persistam junto ao implante. Os micróbios colonizadores podem ainda estimular reações imunes significativas do hospedeiro, resultando em infecção sistêmica.

Apesar das terapias com antibióticos convencionais serem uma boa opção para aliviar sintomas da infecção, pode não ser suficientes e a infecção persistir. Neste caso, a remoção cirúrgica do dispositivo é a única opção para interromper a infecção.

Para além da interação do sangue com o dispositivo e da infecção microbiana, as próteses implantáveis podem desencadear outras respostas biológicas como reações imunológicas específicas, ativação do complemento, toxicidade sistêmica, hipersensibilidade e formação tumoral [30].

2.4.2. Propriedades mecânicas do osso da prótese

Os materiais usados atualmente para a produção de implantes têm apresentado um comportamento adequado no que diz respeito à forma e acabamento superficial, no entanto o desgaste e as partículas libertadas limitam a durabilidade e fixação do implante a longo prazo.

Os projetos de desenvolvimento de novas próteses, com a utilização de novos materiais, devem basear-se na biocompatibilidade, mas também apresentar melhores propriedades físicas, nomeadamente comportamentos semelhantes ao osso de forma a produzir um menor desgaste, eliminando as partículas de desgaste indutoras da osteólise. Adicionalmente, deverão permitir uma melhor integração com o osso, pela otimização das geometrias e características do implante, permitindo um aumento do crescimento ósseo, promovendo a osteointegração e consequente melhoria da fixação primária e a longo prazo.[33]

A densidade dos tecidos ósseos no corpo humano varia dependendo da zona, dividindo-se em dois grupos: osso trabecular e osso cortical. As imagens de tomografia computadorizada apresentam informação relativa à densidade dos tecidos através da Unidade de Hounsfield (HU), que é uma escala quantitativa que descreve a

radiodensidade e representa a unidade de medida de um quadrado elementar (pixel) em imagens médicas. A partir destes valores é possível chegar ao módulo de elasticidade do tecido.

A partir do valor médio de HU por zona, é possível calcular a densidade dos tecidos (ρ) através da seguinte equação:

$$\rho = 4.64 \times 10^{-4} \cdot HU + 1 \quad (1)$$

A relação entre a densidade do tecido ósseo com o módulo de elasticidade para o osso cortical (E_c) e osso trabecular (E_t), é feita com recurso às equações abaixo [34]:

$$E_c = 2065 \cdot \rho^{3.09} \quad (2)$$

$$E_t = 1904 \cdot \rho^{1.64} \quad (3)$$

As componentes ósseas podem ser caracterizadas segundo duas formas, um sólido denso como o osso cortical e uma rede porosa de placas, o osso esponjoso (trabecular) [35].

Em geral as simulações numéricas que envolvem osso cortical e osso esponjoso, consideram-no como um osso homogéneo, isotrópico e de material linearmente elástico.

A escolha de um material para determinada aplicação baseia-se nas características e combinações desejáveis, como por exemplo a resistência mecânica, a durabilidade e a rigidez. Para isso, devem ser determinadas as tensões e as distribuições das mesmas, através de técnicas experimentais ou análises teóricas e matemáticas de tensão, baseadas no conhecimento dos módulos elásticos. Tendo por base este princípio, os materiais devem dar resposta às exigências da aplicação a que se propõem, previstas pela análise de tensões. Para isso é indispensável um conhecimento das propriedades mecânicas dos materiais, tais como o módulo de elasticidade, o coeficiente de Poisson, e as tensões de rutura e cedência.

O módulo de elasticidade é a rigidez ou a resistência do material à deformação elástica. Quanto maior for este módulo, mais rígido será o material e menor será a deformação elástica resultante da aplicação de uma tensão.

Em termos estruturais, o módulo de elasticidade pode ser determinado pelas forças de ligação entre os átomos de um metal. Uma vez que essas forças são constantes, o módulo de elasticidade é considerado uma propriedade também constante nos materiais, apesar de ser levemente afetado por fatores como: adições de elementos à liga, variações alotrópicas, tratamentos térmicos ou trabalho a frio, capazes de alterar a estrutura metálica.[36]

Segundo a lei de Hooke, o módulo de elasticidade é a razão entre a tensão e a deformação relativa: $E = (\sigma_f - \sigma_i)/(\varepsilon_f - \varepsilon_i)$, dentro do limite elástico, no qual a deformação é proporcional à tensão, representado pelo ângulo θ , como ilustra a **Figura 3** [36]:

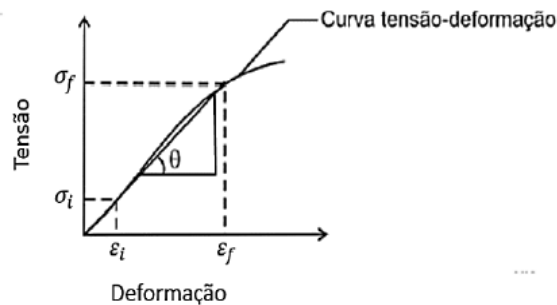


Figura 3- Diagrama da relação tensão-deformação [36]

Apesar das ligas de cromo cobalto e titânio serem correntemente utilizadas para produzir próteses femorais, novas ligas têm surgido, nomeadamente ligas porosas de titânio, cujas propriedades dependem da densidade relativa da espuma ρ^* , que se relaciona com a porosidade p_t pela equação:

$$\rho^* = \frac{\rho_f}{\rho_a} = 1 - p_t \quad (4)$$

Onde ρ_f corresponde à densidade da espuma e ρ_a é a densidade do titânio sólido.

Segundo o estudo de Gibson e Ashby, o módulo de elasticidade de uma liga de espuma, E_f , e a sua resistência ao escoamento σ_{Yf} , podem ser previstos pelas equações:

$$E_f = C_1 E_a (\rho^*)^2 \quad (5)$$

$$\sigma_{Yf} = C_2 \sigma_{Ya} (\rho^*)^{3/2} \quad (6)$$

Onde E_a e σ_{Ya} são o módulo de elasticidade e a tensão de resistência da liga sólida, respetivamente. C_1 e C_2 são constantes, sendo sugeridos os valores 0.1 para C_1 e 0.3 para C_2 [35].

2.4.3. Prótese da anca

A prótese da anca é composta por três peças: haste, acetábulo e esfera. A haste encontra-se dentro do fémur e pode ser constituída por ligas de titânio, ligas de Cr-Co ou aço inoxidável. O acetábulo é fixo à bacia e geralmente é feito de metal com a parte interna de polietileno de ultra peso molecular e a esfera pode ser metálica ou cerâmica. Para que haja uma reprodução dos movimentos da articulação e necessária uma correta interação entre as três componentes [37].

2.4.4. Novas Ligas

A procura por novas ligas metálicas continua, com o objetivo de obter ligas com propriedades mecânicas, como o módulo de elasticidade, mais adequadas às do osso e resistência à corrosão semelhante á liga Ti-6Al-4V, que já vem sendo utilizada em implantes ortopédicos.

As ligas de titânio estão envoltas em estudos importantes, nomeadamente a sua combinação com molibdênio (Ti-Mo), que para além de ser biocompatível, não é toxico e a sua adição ao titânio CP confere à liga propriedades mecânicas superiores e maior compatibilidade com o organismo do que as ligas convencionais de titânio, alumínio e vanádio [25].

Materiais porosos têm-se mostrado bastante atrativos para implantes de artroplastia como método de redução de incompatibilidades de rigidez para alcançar uma fixação estável a longo prazo.

Uma das principais preocupações relativamente ao uso de implantes porosos reside no efeito que a matriz porosa pode exercer na resistência à fadiga. Estudos têm

revelado que ligas de Co-Cr e Ti-6Al-4V sofrem reduções na resistência à fadiga quando fabricadas como revestimentos porosos em estruturas sólidas. A resistência à fadiga de um revestimento poroso de liga Ti-6Al-4V é aproximadamente um terço da liga sólida equivalente.

Os locais de ligação entre os revestimentos e implantes possuem geometrias irregulares que podem atuar como concentrações de tensão, que é chamado de efeito de entalhe. Este efeito é uma condição localizada que afeta a resistência do implante na região do revestimento dos poros. Para obter um implante funcional forte, o implante poroso deve ter em consideração estas perdas de força do material.

Em ligas de titânio já são adotadas algumas medidas, como evitar revestimentos porosos em superfícies que serão sujeitas a tensões de tração significativas *in vivo*, ou utilização de tratamentos térmicos pós-sinterização que produzem microestruturas que são mais resistentes à iniciação de fissuras e propagação.

As propriedades mecânicas de materiais porosos podem ser alteradas e otimizadas pelo controle da porosidade, tamanho e forma dos poros e a sua distribuição.

No que diz respeito à substituição de articulações, os produtos resultantes da degradação do metal e conseqüente toxicidade tem sido alvo de particular interesse. A corrosão é um fator limitante da fadiga e resistência do material, conduzindo à falha mecânica do implante.

Áreas de superfície aumentadas, como em implantes porosos, em testes *in vitro*, apresentam maior taxa de corrosão quando comparados com implantes de revestimento poroso não convencionais. Uma melhoria na libertação de íons metálicos pode aumentar a probabilidade de sensibilização do metal e desencadear respostas alérgicas no indivíduo, aumentando a sensibilidade à formação de tumores.

Vários estudos têm sido desenvolvidos no sentido de compreender de que forma varia a corrosão. O principal achado foi de que a resistência à corrosão diminui com a diminuição da porosidade, que é atribuída à pequena morfologia isolada dos poros que retêm espécies iônicas e restringem o acesso a oxigênio. Esta restrição limita o oxigênio disponível para a formação de camadas passivas importantes, resistentes à corrosão [38].

Em compactos de alta porosidade, com uma morfologia dos poros abertos e interconectados, o fluxo livre de espécies resulta numa maior resistência do material à corrosão.

A principal classificação atribuída a metais porosos, ou espumas metálicas é a de célula aberta ou célula fechada. Em espumas de célula fechada cada célula é completamente envolvida numa parede fina ou membrana de metal. Em espumas de célula aberta, as células individuais estão interligadas, o que permite que o tecido se infiltre na espuma e se fixe.

Os metais porosos de célula fechada resultam de um processo aleatório de formação de espuma, onde o tamanho, forma e localização dos poros é variável, como consequência dos parâmetros do método de produção. O resultado é normalmente um material poroso com porosidade limitada e significativa variação no tamanho e forma do poro, embora uma seleção cuidadosa dos parâmetros da espuma contribua para um aumento da homogeneidade.

Existem três tipos de implantes porosos: revestimento de substratos sólidos parcialmente ou totalmente porosos, materiais totalmente porosos, segmento de metal poroso unido a uma peça metálica sólida.

Quanto ao método de produção de implantes metálicos de célula aberta, pode ser dividido em três categorias, que são classificadas de acordo com o estado segundo o qual o metal é processado, ou seja, estado sólido em pó ou em forma de fibra, metal líquido e vapor metálico ou compostos metálicos gasosos.

A aplicação de diferentes processos, apresenta complexidade variável de preparação e variação do tipo de material poroso produzido. Processos como fundição e técnicas de deposição de calor tendem a permitir um maior controlo em relação ao tamanho dos poros, distribuição e interconetividade. Outros processos como decomposição de agentes espumantes em matrizes de metal fundidas ou em pó, fornecem porosidades mais baixas e distribuição e interconetividade dos poros menos previsível [38].

CAPÍTULO 3 - PRÓSTATA

3. Próstata

A próstata é a principal glândula reprodutiva masculina, envolvida na fertilidade masculina. Localiza-se logo abaixo da bexiga, junto ao ápex do diafragma urogenital e atrás da sínfise púbica. A próstata e as vesículas seminais são separadas por uma camada fina de tecido conjuntivo, a fásia Denonvilliers. O seu peso normal é de 20 g, com 2,5 cm de comprimento e tem como suporte estrutural anterior os ligamentos puboprostáticos e o diafragma urogenital, como suporte inferior [2][3].

A divisão da próstata foi alvo de alterações ao longo dos anos, sendo que a classificação de McNeal é atualmente a mais aceite. Segundo esta classificação a próstata é dividida em várias zonas e não apenas lobos. McNeal (1981) dividiu a próstata em quatro zonas: periférica, central, transicional e fibromuscular anterior (**Figura 4**). A zona periférica compreende não só o tecido glandular prostático no ápex, mas também o tecido localizado posteriormente, junto à cápsula. O desenvolvimento de carcinomas, prostatite crónica e atrofia pós-inflamatória são mais comuns nesta zona. A zona central, de forma cónica quando a glândula atinge uma fase adulta, cujo ápex converge para os ductos ejaculatórios e a uretra prostática. A zona de transição é composta por duas porções de tecido glandular lateral à uretra, na glândula média. Nesta localização é mais comum o desenvolvimento de hiperplasia benigna da próstata (HBP), e menos comum o adenocarcinoma. A zona fibromuscular anterior forma a convexidade da superfície externa anterior. A porção apical desta zona é rica em músculo estriado que se funde com a glândula e o músculo do diafragma pélvico. A porção distal na zona fibromuscular é importante para a função esfínteriana voluntária, enquanto a porção proximal está associada à função involuntária do esfíncter [2][3].

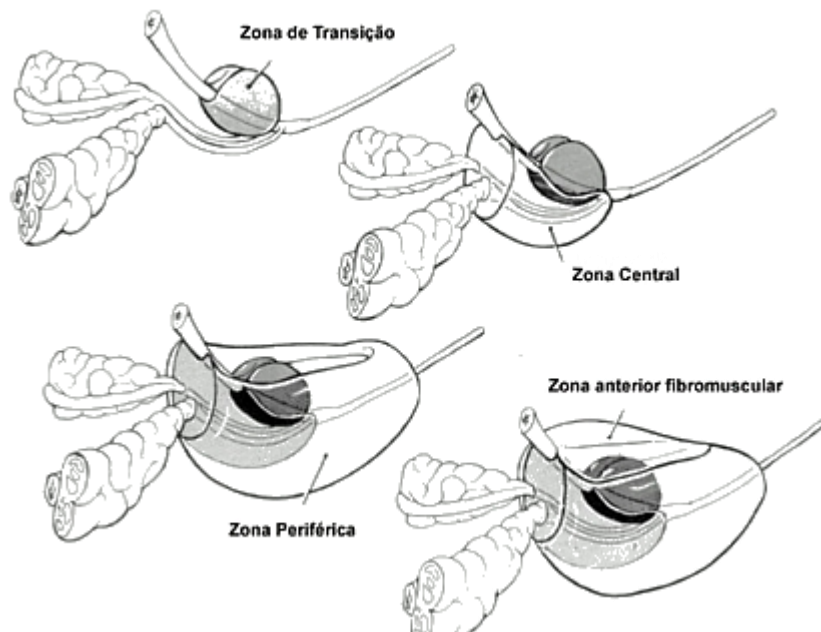


Figura 4- Classificação McNeal da próstata [41].

Estruturalmente, a próstata consiste num conjunto de fibras musculares lisas orientadas circularmente e tecido colagénio que circunda a uretra, envolvidos por uma fina camada fibrosa [39].

As vesículas seminais localizam-se na parte superior da base da próstata e comunicam com os canais deferentes para formar os ductos ejaculatórios. Os ductos ejaculatórios seguem caudalmente da base da próstata ao verumontanum, pelo plano da uretra distal [40] [42].

Por norma, as vesículas seminais são estruturas resistentes a quase todos os processos patológicos que envolvem a próstata, no entanto, o seu envolvimento por carcinoma é um forte preditor da progressão da doença.

A próstata é um órgão de enervação extremamente rica, com dois feixes neurovasculares localizados posterolateralmente, adjacentes à glândula. Estes nervos desempenham um papel importante na regulação fisiológica, morfológica, maturação e crescimento da glândula. Este órgão recebe enervação parassimpática, dos nervos hipogástrico e pélvico, e simpática, de um gânglio hipogástrico periférico [40].

A enervação autonómica da próstata é da responsabilidade dos nervos cavernosos, que seguem o curso das artérias capsulares. Os nervos aferentes viajam através da próstata para o plexo pélvico, com transmissão posterior direcionada para os segmentos toracolombar e espinhais pélvicos. A formação do plexo prostático resulta da combinação de múltiplos gânglios localizados na base da próstata e da bexiga.

O sistema linfático da próstata drena principalmente para o obturador, ilíaco interno, ilíaco externo, ilíaco comum e nódulos linfáticos pré-sagrados. A drenagem para gânglios linfáticos periprostáticos é menos comum.

A irrigação arterial da próstata é altamente variável, podendo obedecer a um padrão comum, dos vários padrões já descritos, ou assumir outro padrão incomum [43].

O avançar da idade é um fator determinante para alterações hormonais. No sexo masculino, para além da intervariabilidade inerente, há um declínio progressivo em várias hormonas circundantes, incluindo a testosterona (T) e a desidroepiandrosterona (DHEA).

O tamanho médio de uma próstata sem comprometimento patológico é de 28-47 cm², podendo variar com a idade. A sua função primária prende-se com a secreção de um fluido alcalino que é parte integrante do processo ejaculatório, auxiliando na motilidade e nutrição do esperma. O PSA (antigénio específico da próstata), serina protéase da família Kallikrein, é um dos componentes do fluido seminal. A sua concentração tem sido largamente investigada, tendo sido demonstrado um impacto significativo na deteção precoce do cancro da próstata.

Apesar do forte contributo do teste ao PSA, este teste é imperfeito pois existem outros fenómenos que não o processo carcinogénico, que elevam a concentração do PSA, tais como: hiperplasia benigna da próstata, trauma, ejaculação no prazo de 48 horas após a avaliação do soro e a idade. Existem ainda fenómenos que propiciam a diminuição do PSA, terapia de privação de andrógenos, castração, cirurgia à próstata e radioterapia.

Os valores normais de PSA variam entre 0 a 4,0 ng/mL, carecendo de caracterização pela idade e etnia. Valores de PSA superiores a 4,0ng/mL podem justificar acompanhamento, no entanto fatores como idade, etnia, história familiar e características

físicas, devem ser considerados na avaliação. Para efetuar um diagnóstico de cancro da próstata devem ainda ser incluídos aspetos como a velocidade do PSA, bem como infeções e sintomas urinários [44].

A determinação do volume da próstata é também um componente de avaliação e manutenção no que diz respeito a patologias que envolvem a próstata. O volume da próstata também é um parâmetro tido em consideração na escolha da abordagem cirúrgica referente a procedimentos ablativos, receção transuretral, cirurgia minimamente invasiva e prostatectomia [45].

A próstata é responsável pela criação de um conjunto de condições necessárias para a fertilidade masculina, mas em contrapartida é um alvo direto para uma série de doenças benignas e malignas [46].

3.1. Complicações

Processos patológicos como a hiperplasia benigna da próstata (HBP) ou cancro da próstata, estão relacionados a alterações de fertilidade. Para além do impacto dos processos patológicos mencionados, também os tratamentos médicos e cirúrgicos aplicados levam ao comprometimento do *status* de fertilidade no sexo masculino [46].

Atualmente sabe-se que o processo inflamatório está presente em aproximadamente 17% de todos os casos de cancro. Estudos biológicos têm fornecido evidências de que radicais ativos de oxigénio e nitrogénio, produzidos pelo processo inflamatório, estão associados a um aumento do risco de cancro, por suprimirem a atividade antitumoral e estimular a carcinogénese [47].

A prostatite, inflamação da próstata, pode ser classificada como: bacteriana aguda, bacteriana crónica, inflamatória, não inflamatória e assintomática. Esta patologia tem uma taxa de prevalência de 5-9%, sendo responsável por mais de 2 milhões de visitas hospitalares anuais, nos EUA [48].

Em média, 5-10% dos casos de prostatite estão associados a bactérias detetadas microbiologicamente. Os casos de prostatite bacteriana em última instância resultam em prejuízo da fertilidade masculina.

A infecção por *Escherichia coli* (*E. coli*) apresenta uma série de efeitos em esperma humano, tais como: alterações mitocondriais e alterações de membrana em células espermáticas, redução da porcentagem de esperma com membrana mitocondrial intacta, imobilização de espermatozoides e prejuízo da função cromossômica, diminuição da viabilidade do esperma e mortalidade.

Os mecanismos que provocam a redução da qualidade do esperma em pacientes com prostatite crônica podem ser divididos em três categorias: patógenos que causam danos diretos nos espermatozoides, danos imunomediados e disfunção indireta do esperma, pela redução da qualidade das secreções da próstata.

A *E. coli* uropatogênica pode secretar vários fatores de virulência, entre os quais a hemolisina, que é capaz de atuar de forma destrutiva nas células genitourinárias. Além do efeito destrutivo, esta bactéria pode atenuar respostas inflamatórias por parte do hospedeiro nas células testiculares, suprimindo a produção de citocinas o que pode promover o dano a nível tecidual. Pode ainda aderir rapidamente aos espermatozoides humanos, resultando na aglutinação dos mesmos, que provoca um declínio da motilidade e morfologia dos espermatozoides.

Relativamente aos danos imunomediados, mesmo após terapia antibiótica bem-sucedida, podem persistir condições crônicas inflamatórias do trato genitourinário, que podem alterar de forma irreversível a quantidade e qualidade do esperma.

A disfunção indireta do esperma tem como principal causa a redução de secreções por parte da próstata, que funciona como um mecanismo de redução da qualidade do esperma que pode ocorrer na sequência de prostatite bacteriana crônica. Uma vez que a próstata secreta vários fatores intrínsecos à fisiologia do esperma, a sua inflamação ou obstrução consequente são mecanismos que afetam negativamente a função do esperma.

Os tratamentos para a prostatite devem atuar diretamente na remoção do agente etiopatogénico. A ação de antibióticos nem sempre é eficaz, havendo necessidade de aplicação de outros tratamentos.

Vários estudos têm enfatizado a associação entre a inflamação prostática e a hiperplasia benigna da próstata. Como fundamento para esta associação está o facto de a próstata ser um órgão imunocompetente, constituído por um pequeno número de células inflamatórias. Na próstata adulta, infiltrados de células inflamatórias na HBP são diferentes, comparativamente com tecido saudável. Entre os infiltrados mais comuns estão linfócitos T CD4, linfócitos B CD19⁺ ou CD20⁺ e macrófagos. A combinação de linfócitos T, macrófagos e linfócitos B, presentes na próstata adulta, podem causar danos nas células epiteliais e estromais, estimulando a libertação de citocina e aumentando a produção de fatores de crescimento, favorecendo um processo de remodelação anormal caracterizado pelo crescimento fibromuscular.

Assim sendo, a inflamação crónica da próstata parece desempenhar um papel determinante na patogénese e progressão da HBP, já que, uma lesão inflamatória pode promover mudanças estruturais comumente associadas a doença benigna.

A resposta inflamatória pode ser resultante de estímulos como: alterações hormonais, infeções, respostas autoimunes, refluxo urinário dentro da próstata e inflamação sistémica associada a síndrome metabólico.

Tanto as interleucinas como os fatores de crescimento induzem um mecanismo de auto-estimulação caracterizado pela ativação contínua de células inflamatórias e por conseguinte, aumento da próstata devido à secreção de fatores de crescimento. As libertações de espécies de oxigénio reativo promovem a neovascularização e posterior libertação de fatores de crescimento. Este mecanismo promove o estabelecimento de um ciclo vicioso que leva ao aumento progressivo do volume da próstata.

A carcinogénese da próstata pode advir de um complexo processo de degeneração da próstata resultante da inflamação da mesma. As mudanças estruturais resultantes de uma lesão inflamatória podem conduzir tanto a doenças benignas como malignas.

A análise de tecido da próstata recolhido para biópsia e resultante de prostatectomia radical geralmente mostra a presença de um infiltrado inflamatório. A presença de DNA viral ou bacteriano nas células de cancro da próstata sugerem a sua atividade potencial como indutor de stress oxidativo que pode levar a atividade genotóxica.

Shah et al. estudaram a distribuição das áreas de atrofia inflamatória proliferativa em espécimes de prostatectomia radical, de homens com adenocarcinoma da próstata clinicamente localizado, e descobriram que a atrofia inflamatória proliferativa era mais comum na zona periférica, próxima das áreas de carcinoma da próstata.

O envelhecimento do sistema reprodutor masculino é caracterizado por mudanças no sistema endócrino e alterações proliferativas da glândula da próstata. Associadas à idade estão alterações nos níveis e rácios de fatores endócrinos, como androgénios, estrogénios, gonadotrofinas e prolactina, mudanças no equilíbrio dos fatores de crescimento e inibição da sinalização autócrina e parácrina, fatores de crescimento epidérmicos, fatores de crescimento do nervo, proteínas de ligação IGF e fator de crescimento transformador β , que são considerados responsáveis pelo crescimento anormal da próstata.

Estudos têm demonstrado que prostatite, HBP e o cancro da próstata não induzem a formação de anticorpos, antigénios específicos de espermatozoides e componentes de plasma seminal [49].

Cerca de 85% dos casos de cancro da próstata são diagnosticados em homens com idades superiores a 65 anos. A sua incidência varia consideravelmente com a etnia e a distribuição geográfica. As taxas mais baixas de cancro da próstata encontram-se na Ásia, em particular na China, Índia e Japão. Os Estados Unidos assumem a taxa anual de incidência mais alta, com 272 novos casos por 100,000 habitantes. Apesar destas evidências, estudos de migração têm reportado um aumento do número de casos de cancro da próstata em japoneses que se mudaram para os Estados Unidos. Esta alteração vem apoiar a teoria de que fatores externos também contribuem para o desenvolvimento de cancro da próstata.

A história familiar é também considerada como um fator de risco para o cancro da próstata. Segundo esta abordagem, o cancro da próstata pode ser classificado segundo três fenótipos: esporádico, familiar ou hereditário. O cancro da próstata familiar é definido como cancro que afeta o homem com um ou mais parentes em primeiro grau também afetados. Cancro da próstata hereditário refere-se a um subconjunto de cancros da próstata familiares que apresentam um padrão de distribuição consistente com a herança mendeliana da suscetibilidade genética. Cancro da próstata esporádico representa 85% de todos os cancros da próstata, enquanto o hereditário assume 43% dos casos de estágio inicial.

A análise da segregação complexa tem identificado vários genes suscetíveis ao cancro da próstata, sendo que a maioria assume um modo de herança dominante. O primeiro gene identificado através da análise do genoma de pacientes com cancro da próstata familiar foi RNASEL, que codifica a ribonuclease dependente 2-5A. Esta enzima desempenha um papel importante na mediação de efeitos biológicos dos interferões, em particular na resposta a infeções virais. Outros genes têm sido identificados como intervenientes no desenvolvimento de cancro da próstata, mas como menor frequência, tais como: ELAC2, MSR1, OGG1, CHEK2, BRCA2, PON1 e GDF15.

Uma vez que a próstata está exposta a agentes infecciosos através da urina e atividade sexual, a ação destes agentes pode desencadear processos inflamatórios que podem levar ao processo carcinogénico. Doenças sexualmente transmissíveis apresentam uma associação estatisticamente significativa com o cancro da próstata e a prostatite.

O processo inflamatório assume a forma de infiltrados inflamatórios e atrofia inflamatória proliferativa, que representam um espectro de lesões caracterizadas pela atrofia epitelial, à qual se segue uma lesão degenerativa, como resultado de infeções e trauma, oriundos de danos oxidativos, hipoxia ou auto-imunidade. Um estado de hiperproliferação ao nível da atrofia inflamatória proliferativa pode resultar em mutações em células de rápida divisão, podendo levar a cancro. Tanto a atrofia inflamatória proliferativa, como a neoplasia prostática intra-epitelial e tecidos de cancro da próstata, têm baixos níveis de citoplasma p27, que atua como inibidor na progressão do ciclo celular.

Oncogenes virais, espécies moleculares altamente reativas e outros mecanismos patogénicos podem desencadear danos ao nível do DNA, resultando na morte celular. Existem ainda genes conhecidos, no cancro da próstata, pela defesa celular contra infeções e stress oxidativo, cuja atividade, quando comprometida, implica a ineficácia na prevenção de formação tumoral.

Os andrógenos são conhecidos pelo seu papel ao nível do desenvolvimento, maturação e manutenção da próstata, influenciando a proliferação e diferenciação no epitélio luminal. Os andrógenos mais conhecidos no sexo masculino são a testosterona e a dihidrotestosterona, sendo que o primeiro é o principal andrógeno masculino circulante e o segundo o principal andrógeno presente nos tecidos. Mutações em genes associados à biossíntese e degradação da testosterona tem sido implicadas no desenvolvimento do cancro da próstata [50].

CAPÍTULO 4 – RADIOTERAPIA

4. Radioterapia - Evolução

A Radioterapia (RT) surgiu no final do século XIX como uma alternativa clínica fiável aplicada a doenças oncológicas. Com o advento do planeamento 3D e a irradiação conformada é possível depositar doses elevadas em alvos selecionados, poupando ao mesmo tempo tecidos saudáveis, aumentando a probabilidade de controlo tumoral sem aumentar a morbilidade [51][52].

Os primeiros tratamentos de radioterapia foram realizados após a descoberta da radiação por Wihelm Röntgen (1885) e Henri Becquerel (1896) e da descoberta do rádio por Pierre e Marie Curie (1898) [53].

As primeiras terapias com recurso a radiação baseavam-se em baixa energia com poder de penetração significativamente baixo. Não havia um conceito de dose de radiação propriamente dito, nem de localização do tumor ou planeamento do tratamento.

Entre 1950 e 1960, fontes de Co-60, com emissão de raios gama de megavoltagem, foram o tratamento mais comum, representando o primeiro período da radioterapia [54].

Durante a segunda metade do século XX, a inovação tecnológica da imagem de diagnóstico e ciências informáticas modificou de forma radical a rotina da RT, com melhorias substanciais tanto ao nível do tratamento como do resultado clínico [51].

Os sistemas de dosimetria foram desenvolvidos apenas na segunda metade do século vinte [54].

O objetivo da Radioterapia é a entrega de uma dose de radiação a um volume previamente definido, com máxima precisão, evitando afetar tecidos vizinhos saudáveis, produzindo uma melhoria na qualidade de vida do paciente [55].

Com a utilização de campos de tratamento cada vez mais pequenos, a imobilização do paciente tornou-se um elemento crucial no que diz respeito a uma terapia de irradiação conformacionada.

O avanço tecnológico tem permitido uma melhor compreensão da relação espacial entre o tumor e tecidos saudáveis e da distribuição de dose no volume a tratar. Estes desenvolvimentos têm permitido uma maior conformação ao volume de interesse e se

necessário permitir o uso de campos de irradiação não-coplanares ao plano axial do paciente. O recurso a colimadores multifolhas (MLC) tem permitido a aplicação de técnicas de tratamento complexas [52].

Se a intensidade da radiação pode ser modulada ao longo de um campo de radiação, o aumento de graus de liberdade permite moldar o volume a altas doses, para uma conformação do alvo superior à técnica de radioterapia tridimensional conformacionada (3DCRT). Surgem técnicas como radioterapia de intensidade modulada (IMRT) que alcança uma alta conformação de dose ao tumor, enquanto separa tecidos saudáveis de estruturas sensíveis [56].

A IMRT pode gerar distribuições de dose absorvida em diversas localizações anatômicas, assim como volumes côncavos ou volume alvo de interesse (PTV) com múltiplos órgãos de risco (OAR) em redor. Um conjunto de campos de intensidade modulada com várias direções pode ser usado para uma distribuição de dose homogênea no PTV, semelhante à obtida na técnica 3DCRT, mas com conformação superior. Além disso, a IMRT permite ainda obter distribuições de dose absorvida não-uniformes num determinado volume, como é o caso de *boost* (dose adicional) concomitante ou *boost* integrado simultâneo (SIB) [51].

4.1.1. Produção de radiação

Um acelerador linear (LINAC) é um dispositivo que acelera partículas carregadas (elétrões), geradas pelo canhão de elétrões a velocidades próximas da velocidade da luz, através de campos elétricos oscilantes que empurram os elétrões através de uma série de cavidades. Os elétrões são acelerados a energias que variam tipicamente entre 4 e 18 MeV. Os campos elétricos e magnéticos focam e direcionam os elétrões de alta energia, para que estes atinjam um alvo metálico de tungsténio, que interrompe o feixe de elétrões, uma fração da energia de elétrões é dissipada sob a forma de calor e outra convertida em fótons, pelo processo de *bremstrahlung* [57][58].

Os fótons de *bremstrahlung*, chamados de raios-X, movem-se na mesma direção dos elétrões e têm um espectro energético que varia de alguns keV até à energia máxima dos elétrões iniciais. O campo de fótons resultante não possui formato definido, sendo necessário delinear-lo. Passa então por uma série de filtros e modeladores do feixe, como

colimadores multifolhas (MLC de “*Multi-Leaf Collimator*”), blocos, cunhas ou compensadores, que aplanam e definem os limites do feixe [59][57][58].

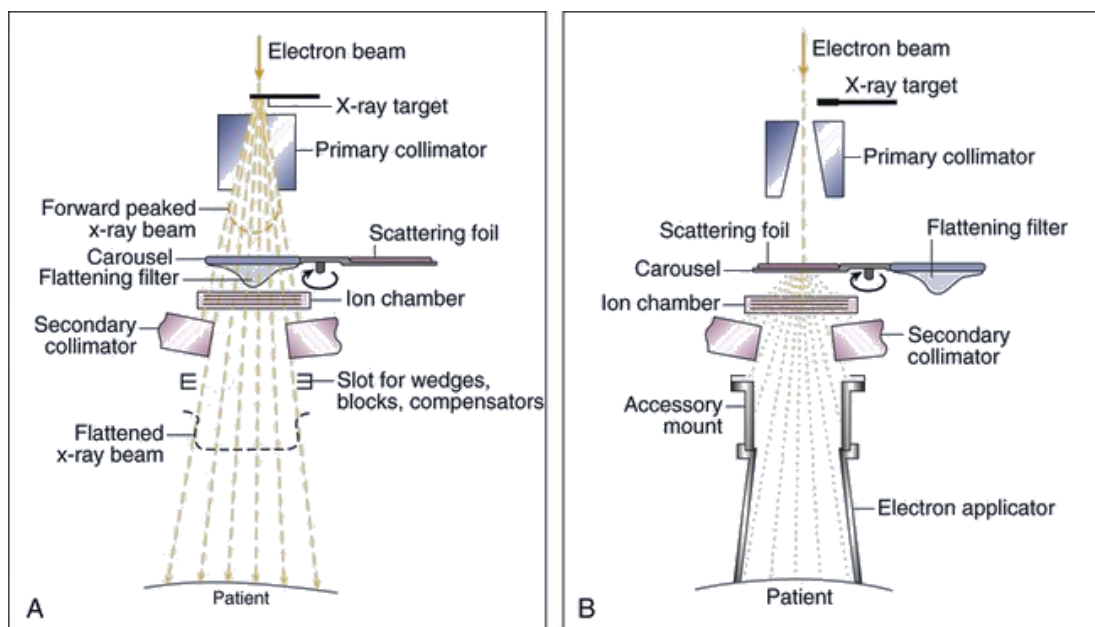


Figura 5- Esquema da cabeça de tratamento de um acelerador linear [57].

A dose de um feixe de fótons reflete a sua intensidade e é definida como o número de fótons por unidade de área. De forma a diminuir a intensidade de um feixe de fótons, podem ser usados dois efeitos principais. A intensidade do feixe diminui com o aumento da distância da fonte e pela atenuação do feixe resultante do efeito de dispersão e absorção.

Embora a intensidade do fóton diminua ao atravessar um material, a energia libertada, como consequência da interação dos fótons é espalhada por alguns centímetros à medida que os elétrons espalhados pelos fótons perdem gradualmente a sua energia, conforme atravessam o material.

LINACS projetados para produzir feixes de fótons podem ser configurados para produzir elétrons, para fins terapêuticos. Para isso é necessário remover o alvo gerador de fótons e substituí-lo por uma folha de dispersão de elétrons.

Os elétrons perdem a sua energia gradualmente e a uma taxa relativamente constante, até que toda a energia cinética do elétron seja gasta e as partículas parem simplesmente [57].

Os raios gama são produzidos através de fontes de cobalto (Co), radioisótopo cobalto-60, que assim como o LINAC contêm uma gantry giratória, que permite a emissão de feixes de radiação ao longo de vários ângulos. A fonte de cobalto-60 é uma fonte selada, duplamente encapsulada e localiza-se na gantry do equipamento, protegida por um sistema de colimadores primários e secundários, que quando abertos permitem a emissão de radiação gama.

O cobalto-60 apresenta um decaimento radioativo para níquel-60 (Ni), pela desintegração β . Deste decaimento resulta a emissão de dois fótons gama em cascata, com energias de 1,17 MeV e de 1,33 MeV.

O tempo de meia-vida do Co-60 é de 5,26 anos, período a partir do qual a fonte deve ser substituída. Na prática e por questões económicas isso não acontece e as fontes são usadas mais tempo, o que implica um aumento do tempo de tratamento [59].

4.2. Radioterapia externa vs Braquiterapia

Atendendo à localização da fonte de radiação, a radioterapia pode ser classificada em dois tipos: radioterapia externa ou teleterapia, onde a fonte de radiação é externa ao paciente, e radioterapia interna ou braquiterapia, onde a fonte de radiação é colocada no interior do paciente, de forma temporária ou permanente, ou é aplicada diretamente na superfície do corpo a ser tratada.

A escolha da técnica a aplicar requer a avaliação de vários parâmetros, como a localização e tamanho do volume tumoral, a condição do paciente e a praticabilidade do procedimento.

Em termos gerais, 80% dos pacientes indicados para um tratamento com radiação são tratados com radioterapia externa e 10-20% com braquiterapia.[59]

4.2.1. Radioterapia externa

Em oncologia, a modalidade com recurso a radiação mais usada é a Radioterapia externa. Embora alguns tratamentos de radioterapia utilizem fontes radioativas como o Cobalto-60, a grande maioria recorre a radiação eletromagnética gerada por um acelerador linear (LINAC): raios-X, raios gama e elétrons [59][57].

Tendo em consideração a sua gama energética, os raios-X podem ser divididos em superficiais (energia entre os 10-100 kV), ortovoltagem (energia entre os 100-500kV) e megavoltagem (energia superior a 1 MV). Tanto os raios-X superficiais como os de ortovoltagem são produzidos por tubos de raios-X e utilizados para o tratamento de lesões superficiais ou regiões internas pouco profundas. Nestes equipamentos, o feixe de radiação atinge a área a ser irradiada em apenas uma direção.

Quanto aos raios-X de megavoltagem, são normalmente produzidos em aceleradores lineares. No acelerador linear a fonte de radiação localiza-se na cabeça do acelerador, montada numa estrutura denominada de gantry, que durante o tratamento roda em torno do paciente. Esta mobilidade permite a deposição de dose de radiação segundo vários ângulos, levando a uma maior cobertura do volume tumoral.[59]

4.2.2. Braquiterapia

A Braquiterapia representa um tratamento tumoral segundo o qual as fontes radioativas se encontram em contato direto ou na proximidade do tumor. A dose de radiação é depositada de forma contínua no volume alvo, durante um curto período de tempo, com recurso a implantes temporários ou implantes permanentes, durante todo o decaimento radioativo das fontes.

Os implantes utilizados em braquiterapia podem ser divididos em intracavitário, intersticial, superficial, intraluminal, intraoperatório e intravascular, atendendo ao local onde as fontes são implantadas.

Os radionuclídeos mais usados atualmente, de caráter temporário são o irídio-192 e o cobalto-60. Para uso permanente, o ouro-198 e o iodo-125 são os mais utilizados.

As fontes radioativas encontram-se encapsuladas e podem apresentar-se sob a forma de tubos, agulhas, sementes ou esferas. O encapsulamento previne eventuais fugas de material radioativo e absorve radiações não penetrantes, como a radiação beta, alfa e fótons de baixa energia, que poderiam aumentar de dose à superfície da região a ser tratada, não contribuindo para o efeito terapêutico.

A escolha do radionuclídeo a usar deve obedecer a características físicas e dosimétricas, como o tempo de meia-vida, que traduz o tempo decorrido até ao

decaimento de metade dos núcleos da amostra, a energia dos fótons emitidos, o poder de penetração, a espessura semi-redutora, a atividade e intensidade da fonte.

O Ir-192 é a fonte mais utilizada pois apresenta um valor energético dos raios gama intermédio e um valor de atividade elevado, 10-20 Ci ou 370-740 GBq, contudo, o seu tempo de meia-vida é curto, o que implica uma substituição frequente.

Quando as fontes são colocadas temporariamente no interior do volume alvo, o seu carregamento pode assentar em dois métodos: *hot loading* e *afterloading*. No *hot loading* o aplicador é pré-carregado de forma manual ou com recurso a uma máquina. As fontes radioativas encontram-se no interior do aplicador quando este é colocado dentro do paciente.

No *afterloading*, o aplicador é colocado em posição, no interior do paciente, e só depois é que as fontes são carregadas, quer seja de forma manual ou também com recurso a uma máquina. A principal desvantagem do método *afterloading* manual é a exposição de todos os profissionais envolvidos, enquanto através do carregamento remoto esta situação já não se aplica.

O carregamento remoto implica uma unidade de controlo exterior à sala de tratamento, denominada de consola. A consola permite programar tratamentos, que canais utilizar, bem como tempos e posições de repouso da fonte.

Os aparelhos usados para *afterloading* remoto podem ser de baixa taxa de dose (LDR), alta taxa de dose (HDR) e os de taxa de dose pulsada (PDR).

Equipamentos LDR utilizam fontes múltiplas que em combinação com separadores inativos permitem alcançar índices de dose de tratamento entre os 0,4-2Gy/h.

Os aparelhos HDR apenas dispõem de uma fonte, como o Ir-192, que devido à sua atividade (10-20Ci) permite atingir índices de dose de tratamento superiores a 12Gy/h. Esta técnica permite um curto tempo de tratamento, excluindo a necessidade de internamento, o que não acontece com os aparelhos LDR.

Os aparelhos PDR também utilizam uma única fonte, mas a administração do tratamento é efetuada por pulsos, tratamentos de HDR de curta duração, por norma de hora a hora, que simula um tratamento LDR contínuo [59].

4.3. Radiação- modo de atuação

A radiação corresponde à energia transportada por ondas ou um fluxo de partículas e que tem a capacidade de danificar genes e algumas moléculas de uma célula.

Uma vez que os genes controlam o crescimento e divisão celular, quando a radiação danifica os genes de uma célula cancerígena, compromete o crescimento e divisão da mesma. Nesse sentido, a radiação pode ser usada para matar células cancerígenas e atuar ao nível do crescimento tumoral.

A interação da radiação com a matéria tem por base o ciclo de vida de uma célula. O ciclo celular compreende 5 fases, sendo que uma delas é a divisão celular e o processo através do qual uma célula se divide é chamado de mitose (**Figura 6**).

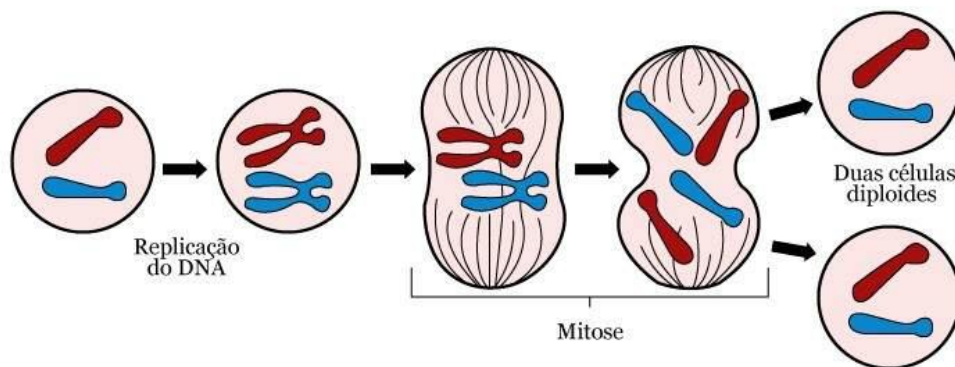


Figura 6- Mitose [41].

É importante saber a fase do ciclo celular quando administrada radiação, pois geralmente esta destrói primeiro as células que estão em divisão ou que se dividem rapidamente, não atuando tão rapidamente em células que se encontram em repouso ou se dividem lentamente. Tanto a quantidade e tipo de radiação que atinge a célula, como a velocidade de crescimento celular afetam a rapidez com a qual a célula irá morrer ou sofrer danos.

Quando se fala em radiosensibilidade, refere-se ao comportamento de uma célula alvo de radiação, nomeadamente a probabilidade de ser danificada.

Uma vez que as células tumorais se caracterizam por uma rápida divisão e crescimento descontrolado, a radioterapia mata as células cancerígenas que se estão a

dividir, com a inconveniência de afetar células em divisão de tecidos normais, causando efeitos colaterais indesejados.

Um tratamento com radiação pode ter efeitos a longo prazo, pois o seu efeito sobre as células pode não ser imediato, podendo levar dias, semanas ou continuar a surtir efeito meses após o fim do tratamento. Tecidos que crescem rapidamente, como a pele, medula óssea e revestimento dos intestinos por norma são afetados imediatamente. Em tecidos como a mama e osso, os seus efeitos são apresentados posteriormente. Tendo em conta este princípio e da mesma forma que o tratamento pode produzir efeitos a longo prazo, também os efeitos colaterais resultantes da irradiação de tecidos saudáveis podem apresentar repercussões após o fim do tratamento [60].

Os órgãos de risco correspondem a tecidos saudáveis que se encontram na periferia do volume-alvo e possuem determinada dose de tolerância, o que condiciona o volume a ser irradiado bem como a dose a ser administrada.

Os efeitos que a radiação produz em tecidos saudáveis depende do volume irradiado, mas também da arquitetura da estrutura. Do ponto de vista da organização tecidular, os órgãos podem ser classificados como série, paralelo e combinação série-paralelo.

Órgãos em paralelo são menos radiosensíveis do que órgãos em série, devido à organização das suas FSU's (subunidades funcionais). Consistem em unidades funcionais que se comportam de forma independente umas das outras e para afetar a atividade funcional de um órgão em paralelo é necessário que várias subunidades funcionais sejam letalmente afetadas, havendo assim um limiar a partir do qual a atividade funcional do órgão é comprometida. Os danos numa porção desse órgão vão afetar apenas essa parte, não alterando ou comprometendo significativamente a sua função, como é o caso do fígado e do pulmão. O efeito associado ao volume é muito mais pronunciado nos órgãos em paralelo [61][62][63].

Em contraste, nos órgãos em série o volume-efeito é praticamente ausente, uma vez que, um dano letal numa FSU pode comprometer a totalidade do órgão, não sendo aplicável um limiar para o número de FSU's afetadas. Esquemáticamente, consistem numa cadeia de unidades que necessitam de ser preservadas para garantir a integridade funcional do tecido. Nos órgãos com esta arquitetura basta um ponto exceder o limiar de

dose, como a medula, nervo ótico e quiasma. A destruição de um curto segmento da coluna vertebral pode resultar em perda da função distal ao ponto de lesão [61][62][63].

Pode ainda existir uma combinação dos dois modelos, um órgão série-paralelo, como o coração, em que as artérias coronárias são estruturas em paralelo, enquanto o miocárdio é definido como uma estrutura em série.

Um tratamento de Radioterapia tem como objetivo o controlo loco-regional do tumor com uma procura paralela no sentido de minimizar os efeitos agudos e tardios provocados pela radiação. Na busca do melhor resultado de tratamento é fundamental compreender o conceito de rácio terapêutico, já que a concretização dos objetivos do tratamento é alcançada com prejuízo de danos causados em tecidos normais, tentando assegurar que os efeitos agudos e tardios sejam toleráveis. A presença de tecidos normais contidos no campo de tratamento e a sua sensibilidade limitam a dose total de radiação administrada ao tumor.

Surge então o conceito de tolerância dos tecidos normais, o valor máximo de dose que corresponde a uma incidência ou probabilidade de complicações aceitável. Este efeito depende de vários fatores como a radiosensibilidade do órgão de risco ou tecido normal, mas também o efeito dos danos nesta estrutura e de que forma afetam o desempenho funcional do paciente.

A tolerância de diferentes tecidos e órgãos varia com alguma frequência, sendo que a sua incidência e magnitude está relacionada com alguns fatores de risco.

Alguns destes fatores de risco estão relacionados com o tratamento, como a dose total, dose por fração, relação dose-volume, taxa de dose, duração da administração do tratamento, energia, volume de tratamento, técnica utilizada, quimioterapia concomitante radiosensibilizante, protetores da radiação ou outros modificadores biológicos e intervalos entre frações e tratamentos, como é o caso das re-irradiações.

Podem estar relacionados com o doente, como a presença de comorbilidades que influenciam a forma como este vai responder ao tratamento, bem como a idade do mesmo.

O órgão é também um fator de risco, no que diz respeito ao seu funcionamento base, radiosensibilidade específica, comprometimento ou perda funcional pré-irradiação, variação regional da radiosensibilidade e organização hierárquica e presença de mais do que um tipo de toxicidade tardia, à qual podem estar associadas diferentes doses de tolerância.

O tumor é também um elemento influenciador, o tipo de tumor tratado, a sua extensão e influencia no funcionamento de órgãos adjacentes, situação patente quando o tumor se encontra próximo ou invade uma porção de tecidos normais, podendo comprometer o funcionamento do órgão e probabilidade de desencadear sequelas tardias.

Os efeitos produzidos nos tecidos normais podem ser definidos em relação à probabilidade de ocorrência e à severidade dos mesmos na altura do seu desenvolvimento, como consequência da desregulação do mecanismo de reparação dos danos provocados pela radiação.

Em termos temporais, os danos podem ser expressos durante ou logo depois do tratamento. Os efeitos agudos geralmente ocorrem nos tecidos de resposta precoce. Se forem desencadeados após 6 meses ou anos após a conclusão da radioterapia, são considerados efeitos tardios, característicos de tecidos de resposta tardia.[62]

4.4.Tratamentos de Radioterapia

A radiação usada em tratamentos oncológicos é denominada de radiação ionizante pois à sua passagem pelas células de um determinado tecido desencadeia a formação de iões. As radiações ionizantes podem ser divididas em dois grandes tipos: fótons e partículas da radiação.

As partículas da radiação podem ser eletrões, prótons, neutrões, partículas alfa e beta. Algumas destas partículas têm maior poder energético do que outras e esta propriedade está diretamente relacionada com a sua capacidade de penetração nos tecidos [60].

Os primeiros planeamentos do tratamento eram realizados através de implantes padrões ou pela sobreposição manual de curvas de isodose 2D e do contorno do paciente, obtidos manualmente [53].

Em 1960, começaram os planos de tratamento com recurso a imagens, mas os planeamentos a duas dimensões foram realizados por um curto período de tempo.[54]

Com o desenvolvimento de sistemas de planeamento computadorizados e a associação de modalidades de imagem como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), foi alcançada uma localização e avaliação mais fiável da

extensão das lesões tridimensionalmente, bem como o cálculo e distribuição de dose 3D [51][53].

Estes avanços permitiram a evolução da Radioterapia convencional bidimensional (2D) para a utilização de técnicas de planeamento 3D e sistemas de modelação dos campos de tratamento que possibilitassem a redução da irradiação dos órgãos de risco (OAR). Comparando a técnica convencional, a abordagem 3DCRT por norma utiliza um número superior de feixes, para reduzir a dose absorvida contígua ao PTV, com a desvantagem de aumentar o volume de tecido irradiado.

A técnica 3DCRT utiliza campos de tratamento com intensidade uniforme ou com pequenas variações ao longo do feixe. Para alterar essa uniformidade é possível a utilização de cunhas ou compensadores, blocos de ligas metálicas pesadas (chumbo) ou colimadores multifolhas (MLC) [51].

Dado o rigor associado a um tratamento de Radioterapia, todas as fontes de incerteza do tratamento devem ser alvo de especial consideração.

Tendo presente a heterogeneidade do corpo humano, tecidos de densidade variável, a presença de implantes metálicos de número atómico elevado, contribuem de forma significativa para alterações na distribuição de dose.

Como o cancro da próstata é mais comum na população idosa, o número de pacientes sujeitos a radioterapia com próteses metálicas no fémur tornou-se cada vez mais frequente, dando destaque a esta condição.

Alterações na distribuição de dose têm sido reportadas, aumento de dose na interface osso-metal, bem como a ocorrência de complicações como necrose óssea e enfraquecimento da fixação do implante.

De forma a minimizar o impacto da irradiação de implantes metálicos algumas instituições têm adotado medidas como a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), uma técnica de radioterapia que permite a entrega de altas doses de radiação ao volume alvo, com preservação dos tecidos circundantes, através de uma modulação dos campos de radiação alcançada pelo movimento dos colimadores multifolhas que conformam os campos de tratamento durante a irradiação [55].

O cálculo do padrão de fluência requerida para cada feixe carece de calculo computacional que com recurso a algoritmos é capaz de estabelecer uma abordagem

interativa de otimização e cálculo de dose, conhecida como “planeamento inverso”. O termo “inverso” deste método de cálculo reflete uma função matemática baseada em técnicas inversas que partem do objetivo ou resultado pretendido para obter um modo de atuação que permita a resolução do problema. É definido um objetivo e o processo de planeamento inverso calcula interactivamente para determinar a configuração e o padrão de fluência de cada feixe, que permita obter uma distribuição de dose aceitável ou ótima [51].

Em tumores de cabeça e pescoço, a dose ao tumor é limitada pela presença de estruturas críticas em seu redor, como é o caso da medula espinal. Gradientes de dose apertados à volta do volume alvo, possibilitam a administração de doses elevadas ao tumor, com uma redução significativa da dose nos órgãos críticos e tecidos radiosensíveis como as glândulas salivares, quiasma e hipocampo.

O aumento no número de angulação dos campos contribui para uma dose mais homogénea no tumor e menor dose nas estruturas sensíveis [64].

4.5. Radioterapia e o Cancro da Próstata

Aplicada ao cancro da próstata, a radioterapia pode ser utilizada como radiação externa, convencional e técnicas especiais, ou braquiterapia, de baixa ou alta taxa de dose [65].

A radioterapia externa convencional para o cancro da próstata consistia em campos de tratamento não conformados obtidos com base em radiografias ortogonais e referencias anatómicas. A inclusão de margens nos campos de tratamento pode ser guiada pela utilização de contraste vesical de um cateter urinário e contraste retal.

Este método bidimensional não permite a determinação da posição interna ou forma da próstata, assim como a sua relação com órgãos normais circundantes, como é o caso do reto e bexiga. Esta incerteza resulta em volumes de tratamento maiores e doses excessivas no reto ou bexiga.

As taxas de complicações associadas ao tratamento aumentam quando a dose de radiação também aumenta. Utilizando técnicas convencionais de radioterapia externa, a incidência global de efeitos colaterais aumentou de 6% para 11%, quando a dose total do tratamento excede os 65Gy.

Estudos específicos registaram que quando a parede anterior do reto excede os 65Gy, com um planeamento convencional, a incidência de prostatite/hemorragia de grau 2 ou superior, aumenta de forma substancial, de menos de 20% a cerca de 60%.

De forma a evitar imprecisões geográficas e separar a irradiação desnecessária de estruturas normais adjacentes, é necessário o auxílio de uma visualização melhorada da região tumoral e estruturas anatómicas circundantes. Nesse sentido, a utilização de sistemas de planeamento computacionais que incorporam informação contida em imagens seccionais contribuiu para uma definição de maior acuidade dos volumes de tratamento. Imagens detalhadas da região pélvica a duas dimensões permitiram criar modelos tridimensionais que exibiam a relação espacial da glândula prostática e vesículas seminais com órgãos e tecidos pélvicos normais.

Através da combinação de diferentes campos de tratamento conformados, ao longo de diferentes ângulos em torno do corpo do paciente é possível alcançar uma região de alta dose no volume prostático. Adicionalmente, a utilização de imagens de TC permite o cálculo das distribuições de dose, pois através dos valores da escala de Hounsfield associados a diferentes densidades encontradas no meio biológico, os algoritmos dos sistemas de planeamento podem efetuar os cálculos para a estimação dos valores de radiação que cada órgão e volume tumoral irá receber durante o tratamento. A avaliação do plano de tratamento pode ser com base em dados estatísticos, histogramas dose-volume (HDV) ou pelo uso de modelos preditivos de probabilidade de complicações de tecidos normais. Esta técnica de planeamento conformacional pode reduzir a irradiação desnecessária de estruturas normais adjacentes, como o reto, intestino e bexiga, que limitam a dose prescrita.

Como em qualquer outra modalidade terapêutica deve ser minimizada a possibilidade de complicações sempre que possível. Os avanços tecnológicos têm contribuído para essa diminuição, nomeadamente a utilização de colimadores multifolhas, que permitem uma conformação automática do campo de tratamento, ou o uso de dispositivos de imagem portal eletrónicos (APID), que permitem a verificação diária dos campos de tratamento. Estes dispositivos associados a uma computação tridimensional sofisticada, como a implementação de algoritmos de planeamento inverso conduziram a um refinamento das técnicas de planeamento conformacional que deu lugar a um novo paradigma denominado radioterapia de intensidade modulada (IMRT).

A IMRT é um conceito estendido da radioterapia conformacional pela possibilidade de regiões de altas doses moldadas em torno de um alvo concavo e não apenas ao perfil do alvo na projeção bidimensional do campo de tratamento. Esta nova técnica é capaz de produzir distribuições de dose heterogêneas de forma intencional, como regiões do tumor definidas pela ressonância magnética como elegíveis para *boost* ou regiões a evitar pela proximidade a estruturas saudáveis. Comparativamente com a radioterapia conformacional, na qual a fluência do campo de tratamento é constante, com IMRT a fluência é variável para cada campo. A IMRT traduz-se em séries de pequenos campos para cada campo, cada um dos quais controlado individualmente de forma a produzir diferentes fluências de dose, formando no seu conjunto a distribuição de dose final desejada.

O efeito da IMRT pode ser alcançado através de várias formas: adicionando diferentes campos sub-MLC a cada campo, alterando o tempo de permanência para cada folha MLC durante o campo de tratamento, efeito criado pelo movimento das folhas com a radiação, e utilizando irradiação em arco ou tomoterapia, método com colimador dinâmico [66].

O processo de IMRT pode ser dividido em etapas como: a definição dos campos de tratamento, que consiste na escolha dos ângulos de entrada e número de feixes que serão utilizados no tratamento; a prescrição que define o objetivo do plano através de parâmetros de dose e volume para o alvo e estruturas críticas envolvidas; a otimização das fluências realizadas através do algoritmo de otimização do sistema de planeamento; o cálculo de dose final aplicando as limitações do MLC, transformando a fluência ótima em atual e possibilitando a entrega de dose [67].

A radioterapia de intensidade modulada apresenta-se como uma técnica específica que permite a aplicação de doses mais elevadas, capazes de lesar os clones mais radioresistentes [65].

Deve-se considerar que a IMRT também apresenta algumas desvantagens, assim como o aumento da região que recebe baixas doses, o aumento do tempo de tratamento e o aumento do custo do tratamento.

A técnica de IMRT possui duas principais vertentes, *step-and-shoot*, ou IMRT segmentado, e *sliding window*, IMRT dinâmico.

Na vertente segmentada, o mesmo campo é dividido em vários segmentos. Para cada posição estática da gantry, o feixe é ligado quando as lâminas estiverem na posição para conformar o primeiro segmento e é desligado para que as lâminas se possam mover para conformar o segundo segmento, e assim sucessivamente. A fluência de dose resulta da soma ponderada dos padrões de intensidade dos segmentos.

Por sua vez, na IMRT dinâmica as lâminas movem-se continuamente com o feixe de radiação ligado. O movimento das lâminas produz uma janela de irradiação que segue o padrão determinado a partir da fluência otimizada pelo sistema de planeamento. O acelerador linear é detentor de um sistema de controlo da posição de cada lâmina a cada intervalo de tempo, de forma a assegurar que elas estejam na posição correta, já que cada uma se movimenta de maneira independente. Caso se verifique um desvio superior à tolerância estipulada pelo usuário, o sistema faz com que a taxa de dose se torne zero e interrompe o feixe até que a posição desejada seja atingida [67].

O avanço tecnológico permitiu a aplicação de radioterapia 3D, com recurso a colimadores multifolhas e sistemas de planeamento em 3D sofisticados. Mas o sucesso da terapêutica não depende exclusivamente da alta tecnologia, fatores como a seleção e delimitação de volumes alvo e órgãos em risco, margens de segurança à volta do tumor, dependentes da clínica e comportamento biológico, movimentos dos órgãos e erros de “*set up*”, desempenham um papel decisivo no sucesso da terapêutica [65].

O planeamento 3D e IMRT apresentam como principais diferenças o facto de na abordagem 3D, após a delimitação do volume de tratamento e órgãos de risco, a prescrição de dose possibilitar feixes de radiação simples conformados ao volume tumoral, com as respetivas margens de forma a abranger possíveis variações. Na abordagem IMRT existe uma necessidade de planear estruturas, ou seja, determinar para cada estrutura o valor de dose que irá receber, tanto para o volume de tratamento como para os órgãos que devem ser preservados. Após receber a informação sobre as doses limitantes para cada estrutura, o sistema de planeamento apresenta, através de vários algoritmos, a melhor conformação possível resultando numa maior entrega de dose de radiação no tumor, com poupança dos demais órgãos [68].

4.5.1. VMAT

Em 1993, Mackie et al., propôs uma nova forma de IMRT usando um feixe fino (*fan*) rotacional, a tomoterapia. A modulação de intensidade é obtida por um colimador

binário que abre e fecha, controlado computacionalmente, enquanto o feixe em “leque” roda continuamente em torno do paciente, à medida que a mesa de tratamento avança a um ritmo pré-determinado [51][56].

A tomoterapia helicoidal (HT) permite alcançar maior resolução espacial para a modulação do que a IMRT *step-and-shoot*, mas requer um tempo de entrega mais longo e mais unidades monitoras (MUs) durante o tratamento [69].

Outra abordagem é a chamada terapia em arco de volumetria modulada (VMAT), uma forma de administração de IMRT através de um ou mais arcos modulados dinâmicos, que tira partido de um intervalo de 360° para a angulação dos campos de tratamento. Esta tecnologia coordena simultaneamente a rotação da gantry, movimento do MLC e modulação da taxa de dose, promovendo um tratamento altamente conformado através de um procedimento contínuo e uma separação satisfatória das estruturas críticas em torno do alvo [69][70].

Apesar de ter um conceito semelhante à IMRT, a otimização da técnica VMAT é mais complexa pois apresenta mais graus de liberdade. A rotação da gantry em torno do seu eixo utiliza a variação do posicionamento das lâminas do MLC enquanto o feixe é libertado continuamente [67].

Técnicas como VMAT, IMRT *step-and-shoot* e HT são capazes de criar isodoses conformadas, com redução significativa do volume de tecidos próximos e conseqüentemente da toxicidade aos tecidos normais. Apesar das três técnicas apresentarem cobertura semelhante, VMAT requer menos MUs e um tempo de tratamento mais curto. Por outro lado, apesar de HT alcançar melhor conformidade de dose do alvo e separação rectal, carece de um maior número de unidades monitoras e maior tempo de tratamento.

A variação da rotação da gantry e taxa de dose inerentes à técnica de VMAT não só melhoram a modulação da intensidade ao longo de um arco como também aceleram a entrega de dose. Esta técnica alia a redução do tempo total de tratamento a um menor espalhamento de dose no corpo, contribuindo para a sua eficiência.

Um menor tempo de tratamento reduz o risco de deslocamentos em termos de posicionamento durante o período de emissão de radiação. Para além deste aspeto, o risco de desenvolver uma segunda neoplasia é dependente da dose de dispersão, número de MUs e volume de tecidos saudáveis que recebem baixas doses [69].

4.5.2. Braquiterapia

A braquiterapia no cancro da próstata é vista como uma técnica elegível para pacientes com cancro da próstata que procuram um tratamento que garanta uma rápida cura, com poucas sessões de tratamento e sem comprometer os órgãos e tecidos sãos. Permite que o tratamento seja mais rápido devido à alta concentração de radiações na estrutura alvo. A radiação ionizante aplicada pode ser de baixa e alta taxa de dose, através de pequenas cápsulas que se assemelham a uma semente. Essas cápsulas são implantadas com o auxílio de agulhas não cirúrgicas, guiadas por imagem, sob orientação ecográfica, através do reto e escroto, implantadas em contato direto com a glândula prostática (**Figura 7**). As cápsulas transportam material radioativo, normalmente o radiofármaco iodo 125, e por isso a sua confeção apresenta uma rigorosa exigência de controlo de segurança. Uma vez que não podem haver fugas de radiação, as cápsulas são encapsuladas por titânio, uma material inerte que não causa rejeição quando em contato com o tecido humano [71][65].

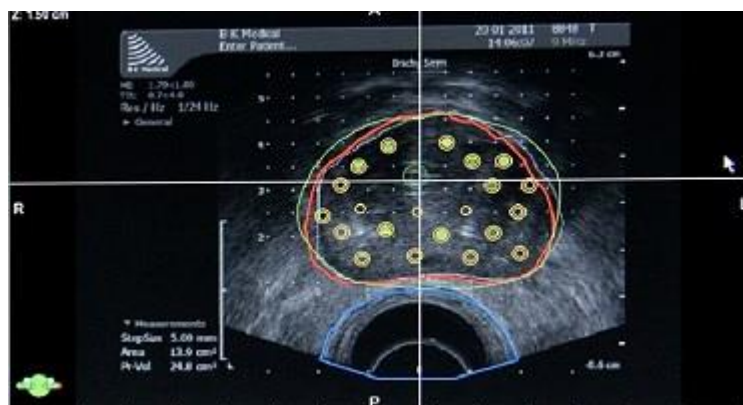


Figura 7- Braquiterapia na próstata [41].

Na aplicação de BT de alta taxa, a potência terapêutica aumenta para 14,5 cGy, que corresponde a cerca de 10 semanas de tratamento, convertida numa única sessão de tratamento. Apesar das altas doses administradas, as aplicações de radiações ionizantes através de sementes causam pouco impacto, sendo considerado um tratamento semi-cirúrgico, já que os pacientes estão aptos para retornar a casa em 3 a 4 dias, sem complicações de rejeição pelo material radioativo instalado no organismo. Mesmo sendo um procedimento invasivo, a recuperação é rápida [71].

4.5.3. Protões

Adicionalmente à braquiterapia e radioterapia externa convencional, a terapia com partículas pesadas como protões tem ganho popularidade com o passar das décadas.

Para aplicação de terapia de protões é necessária uma grande estrutura física para gerar feixes de protões de elevadas energias, o que acarreta elevados custos.

A principal vantagem da terapia de protões está relacionada com o pico de *Bragg*, o protão é muito rápido quando entra no corpo do paciente e deposita apenas uma pequena dose no caminho. A dose absorvida aumenta gradualmente com a maior profundidade e menor velocidade, subindo subitamente para um pico, quando o protão é finalmente interrompido.

Ao contrário da radioterapia convencional, a dose não é depositada de forma homogénea. Na terapia de protões ocorre o processo de modulação de dose, através da justaposição de picos em diferentes profundidades, método que possibilita a homogeneização da dose no volume tumoral.

A **Figura 8** ilustra a comparação entre a terapia de protões e radioterapia convencional, e as energias necessárias para produzir o feixe de protões. A profundidade de interação máxima do feixe de protões com o tecido varia de acordo com a energia do feixe, permitindo que esta técnica seja usada em tumores mais profundos.

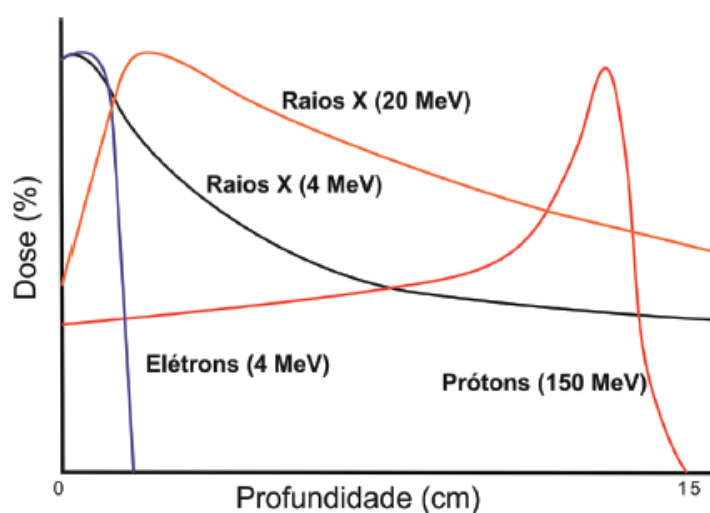


Figura 8- Comparação entre radioterapia convencional e terapia de protões.

O tratamento para o cancro da próstata utilizando terapia de protões traz vários benefícios para os pacientes, alguns dos quais relacionados com a não invasão dos tecidos,

consequência de uma maior precisão. Proporciona uma maior dose no tumor e menor risco para efeitos colaterais causados pelo uso de radiações ionizantes [68].

4.6. Impacto dosimétrico

A Radioterapia é uma das principais armas terapêuticas no tratamento do cancro da próstata. Contudo, a presença de próteses pélvicas representa um fator limitante no tratamento, levando ao aumento da complexidade do planeamento do mesmo. A presença de próteses introduz incertezas no cálculo de dose no volume sendo recomendado evitar entradas de campo e deposições de dose próximas ao material de alta densidade. Os algoritmos de cálculo atuais apresentam alta precisão na correção de heterogeneidades e dependem de curvas que relacionam o número de TC ou unidades de Hounsfield (HU) e a densidade eletrónica relativa à água (CT-to-ED) [72].

Ao longo de décadas vários autores (Hudson et al., Biggs and Russel) têm estudado a perturbação na distribuição de dose causada pela presença de próteses. A extensão da perturbação é dependente do modelo e material da prótese, e da energia de radiação usada.

Os implantes podem variar em tamanho e apresentar cabeças do fémur sólidas ou ocas. Quanto ao material usado, as três classes de metais mais usados são: aço inoxidável, crómio-cobalto e ligas de titânio.

A maioria das próteses da anca são compostas por ligas crómio-cobalto já que são reconhecidas as suas vantagens no que diz respeito à corrosão, resistência à fadiga e força mecânica [73].

4.6.1. Sistemas de planeamento

Para combater um tumor através de radiação é necessária uma dose específica que será absorvida pelo tumor. De forma a garantir que o tumor recebe a dose prescrita é necessário desempenhar o cálculo de dose resultante da combinação de campos de tratamento e das suas características intrínsecas. Este processo é chamado de planeamento do tratamento e atualmente é levado a cabo por software computacional, que parte de

imagens do paciente para identificar e localizar estruturas anatómicas e simular o tratamento [74].

Os métodos de cálculo estão em constante desenvolvimento, com uma evolução considerável nas últimas duas décadas. Os principais softwares da atualidade são capazes de realizar cálculos complexos, tendo em consideração a composição dos tecidos e a combinação de diversos campos de tratamento, com ou sem modulação.

Existem diversos sistemas comerciais para o planejamento de radioterapia externa: iPlan RT (BrainLAB A.G., Heimstetten, Germany), XiO (Elekta AB, Stockholm, Sweden), Monaco (Elekta AB, Stockholm, Sweden), Pinnacle (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, WI), Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA), Raystation e Panther 3D [53].

O algoritmo *pencil beam* calcula a dose como uma convulsão da fluência do feixe de radiação, com *kernels* de deposição de dose de um feixe de fótons estreito *pencil beam* na água. Pela aplicação do método modificado de *Batho* são feitas as correções para heterogeneidades [75].

Os algoritmos baseados em *pencil beam* (PB) apresentam algumas limitações, principalmente no que diz respeito ao cálculo de dose de tumores do pulmão, o que impulsionou o desenvolvimento de novos métodos de cálculo com algoritmos de sobreposição, convolução e baseados no método Monte Carlo (MC) [53].

4.6.2. Evolução dos algoritmos

Os algoritmos para o planejamento de tratamento para distribuições de dose de fótons evoluíram de duas dimensões (2D) para algoritmos tridimensionais (3D). No que diz respeito aos motores de cálculo desenvolvidos, duas abordagens fundamentais têm sido usadas nas últimas décadas e implementadas em sistemas de planejamento comerciais. Uma dessas abordagens é o método de integração Clarkson-Cunningham, no qual o feixe é dividido numa componente primária e outra de dispersão. A componente de dispersão é calculada a partir de uma função de dispersão, derivada de rácios num fantoma tecidual experimental.

A segunda abordagem, cálculos de dose de dispersão kernel, a dose é calculada como uma sobreposição de contribuições de dispersão geradas pela interação de kernels

com o tecido. Idealmente os kernels de dispersão devem ser funções de espalhamento pontuais 3D que representam a interação de feixe de fótons em cada voxel.[76]

4.6.3. Cálculo de dose

Quando um feixe de radiação incide num paciente ou fantoma, a dose absorvida varia à medida que o feixe penetra em profundidade. Esta variação é influenciada por parâmetros como energia do feixe, profundidade, tamanho do campo, distância à fonte de radiação, colimação do feixe, entre outros.

A dose recebida pelos pacientes resulta de uma extrapolação de medidas efetuadas em um meio homogéneo regular, como o fantoma de água, já que a água se assemelha tanto em absorção como em dispersão, ao músculo e a outro tipo de tecidos moles. Outra razão da escolha da água é o facto de ser um meio facilmente disponível e com propriedades reprodutivas onde quer que esteja.

O perfil de dose em profundidade é uma das características que ajuda a prever o cálculo de dose. Analisando o perfil de dose em profundidade para diferentes energias, **Figura 9** verifica-se que para energias mais altas, o perfil de dose se prolonga e sobrepõem às de menor energia. A zona inicial da curva apresenta um crescimento até ao máximo, a partir do qual se impõe uma atenuação exponencial em profundidade. Esta zona é conhecida como *build-up* e a sua extensão aumenta quanto mais elevada for a energia, proporcionando um efeito de preservação da pele (*skin sparing effect*).[77]

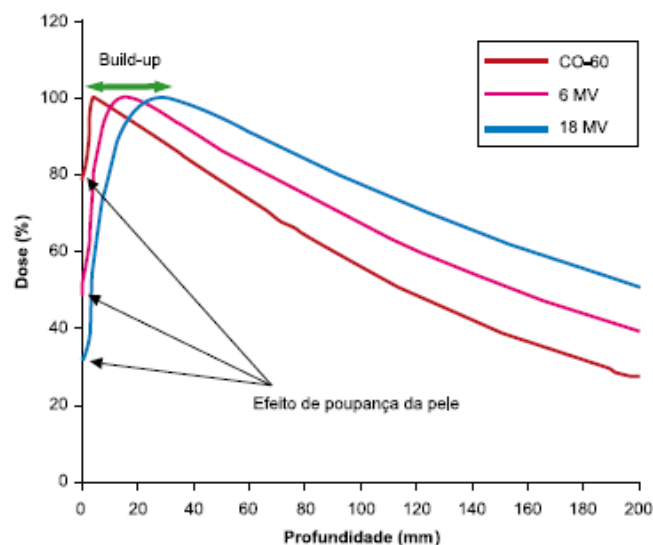


Figura 9- Perfis de dose em profundidade para diferentes energias.

Uma vez que a dose se distribui tridimensionalmente no meio, ao perfil de dose em profundidade é necessário adicionar a descrição da variação de dose ao longo de planos perpendiculares ao eixo central, a várias profundidades, são os perfis x-y de dose. A partir destes dados é possível calcular linhas que passam por pontos de igual dose, descrevendo a distribuição planar/volumétrica da dose absorvida no meio, as isodoses.[77]

O corpo do paciente é heterogéneo e irregular, por isso a distribuição de dose poderá diferir significativamente da distribuição obtida no fantoma. São aplicados métodos de correção, correção do contorno do paciente e da heterogeneidade dos tecidos, para obter distribuições de dose. É nos sistemas de planeamento que através da inclusão de algoritmos de cálculo específicos para cada correção, são obtidas as distribuições de dose correspondentes a cada caso concreto [51][77].

Estes algoritmos são denominados de “*correction-based*”, baseiam-se em medidas genéricas de dose e são muito rápidos. É um cálculo de dose empírico, o qual interpola ou extrapola dose de medidas básicas em água, como percentagem de dose em profundidade (PDD) para diferentes tamanhos de campo a determinada distância da superfície à fonte (SSD). Para além disso não necessitam de distinguir o feixe obtido no acelerador linear e o subsequente transporte de energia dos fotões e eletrões no paciente [51][74].

Para um sistema heterogéneo como o corpo humano, aplicando o comprimento e trajetória do campo equivalente é possível corrigir parte do efeito heterogéneo, mas a precisão não é suficiente, uma vez que não leva em consideração o espalhamento lateral resultante do transporte do feixe no meio [74].

Quando se pretende um algoritmo que tenha em consideração o processo físico subjacente responsável pela deposição de dose no paciente, é necessário introduzir modelos que descrevam o transporte de energia. Os algoritmos “*model-based*” fornecem uma descrição mais realista da dose absorvida de acordo com as heterogeneidades anatómicas, com base nas unidades de Hounsfield da TC do paciente [51].

Segundo este processo físico, uma partícula do feixe interage com o meio em um ponto, liberta energia e depois é depositada ou espalhada para longe do local de interação. Durante este processo pode criar fotões e eletrões, libertando energia ao longo do

espalhamento. Este processo físico é simplificado pela aplicação de uma equação de convulsão que envolve a fluência de energia do fóton primário com um *kernel* que descreve a contribuição da dispersão de fótons e elétrons, pelo método algoritmo convulsão [74].

A introdução do conceito de “*kernels* de dose”, descreve os diferentes níveis de transporte e deposição de energia na água, causados por um conjunto de interações dos fótons primários no meio. Os *kernels* surgem a partir de simulações MC em água, que para geometrias heterogêneas os “*kernels* de dose” sofrem ajustes de dimensões de acordo com as densidades locais.

Apesar dos desenvolvimentos e adaptações dos modelos nos últimos anos, que contribuíram para uma melhoria na predição do cálculo de dose em meios heterogêneos, os algoritmos “*model-based*” continuam a depender de aproximações e apenas descrevem parcialmente o processo físico envolvido na deposição de dose nos tecidos.

A equação de transporte de Boltzmann (BTE) é a equação principal que descreve o comportamento a nível macroscópico das partículas de um feixe de radiação ao longo do seu percurso, à medida que interagem com a matéria.

A descrição exata de dose num determinado volume é obtida pela aplicação da equação linear de transporte de Boltzmann (LBTE), que é a forma linearizada da BTE para um volume de matéria sujeito a uma fonte de radiação. A resolução da LBTE pode ser obtida segundo duas abordagens. A primeira abordagem é o método Monte Carlo, que não resolve de forma explícita LBTE mas obtém indiretamente a solução através de técnicas estatísticas de amostragem que simulam a propagação da radiação no meio. A segunda abordagem utiliza métodos numéricos que são geralmente referidos como “*Grid-Based Boltzmann Solvers-GBBS*”. [51]

Os algoritmos “*correction-based*” ou “*model-based*”, assim como o *pencil-beam* ou o *collapsed cone convolution* apenas convergentes nas condições exatas em que os “*kernels* de dose” foram gerados (**Figura 10**). No *pencil-beam*, o espalhamento lateral é considerado homogêneo e a correção de heterogeneidade apenas ocorre na direção longitudinal, que é contabilizada pelo uso de comprimento de trajetória equivalente convertido da atenuação da massa. Os métodos MC e a resolução explícita da LBTE são convergentes e portanto, mediante os devidos ajustes possuem a capacidade de convergir

para a mesma solução da LBTE, apresentando a mesma predição da dose obtida, limitada por incertezas nos dados das interações das partículas e no problema em análise [51][74].

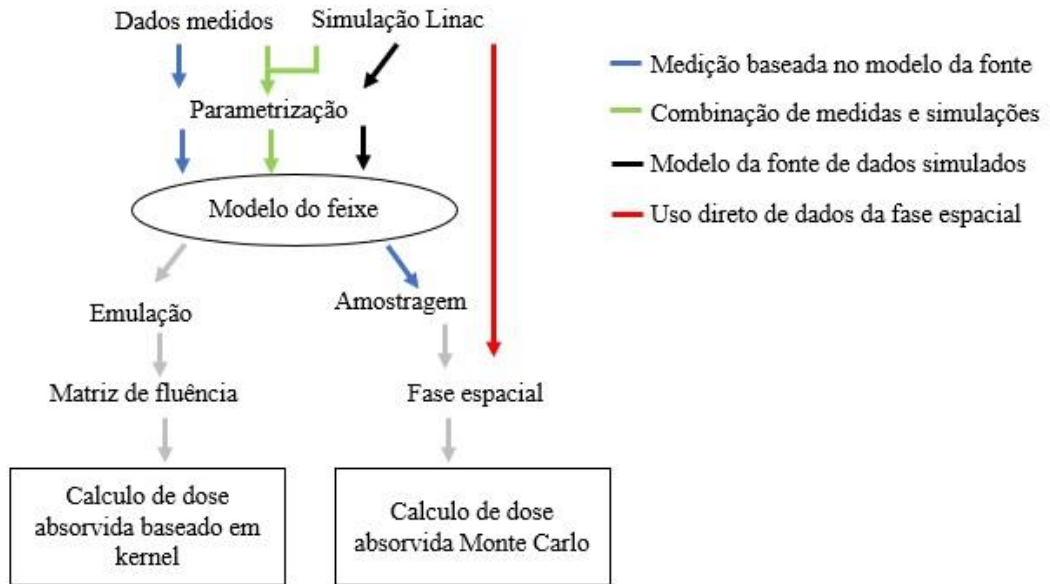


Figura 10- Caracterização do feixe para cálculos de dose absorvida.

Ambos os métodos apresentam erros, aleatórios e sistemáticos. No método MC os erros aleatórios resultam da simulação de um número finito de partículas e o seguimento do seu percurso à medida que interagem com o meio. Os erros sistemáticos surgem quando este modelo usa métodos para acelerar a convergência dos resultados ou reduzir o ruído estatístico.

Na resolução explícita da LBTE, os erros são essencialmente sistemáticos e resultam da discretização das variáveis no espaço, ângulo e energia. Apesar do resultado obtido ser mais rápido, é menos preciso. Há um compromisso entre a velocidade e a precisão do cálculo.[51]

Existe uma procura de métodos capazes de oferecer a precisão do método MC mas significativamente mais rápidos. Uma alternativa é o método de resolução explícita da LBTE, utilizado no algoritmo Acuros.

Comparativamente ao algoritmo *model-based* para uso clínico de dose existente no TPS Eclipse, o algoritmo analítico anisotrópico (AAA), para poucos feixes é mais rápido do que o Acuros. O tempo de cálculo para o Acuros é pouco dependente do número

de feixes de tratamento. Para uma técnica de tratamento com um elevado número de feixes como o VMAT, a solução é calculada para os fótons dispersos e a fluência de elétrons de uma única vez para todos os feixes e explora a adaptação espacial com o incremento da velocidade nas áreas de baixa dose e baixo gradiente, o que se traduz numa redução do tempo de cálculo [51].

O mesmo sistema de planeamento pode ter à sua disposição diferentes métodos de cálculo, permitindo a seleção, por parte do usuário, do algoritmo mais adequado, dependendo do tipo e da complexidade do tratamento.

O método Monte Carlo é considerado o padrão-ouro para cálculo de dose, pois combina a simulação detalhada da interação da radiação com a matéria, inclusive o espalhamento, com o modelo escrupuloso do paciente, obtido através de imagens médicas. Apesar das vantagens apresentadas por este modelo, a sua implementação clínica é limitada já que carece de altos requisitos computacionais e consequente tempo de cálculo.

Alguns sistemas comerciais passaram a incorporar algoritmos de cálculo baseados no método MC. Para essa implementação clínica são necessárias placas gráficas e/ou simplificações do método de cálculo. Os resultados obtidos são muito superiores ao PB em regiões de interface entre diferentes materiais, penumbra, baixas densidades ou implantes.

Os sistemas de planeamento atuais mostram uma tendência no desenvolvimento de recursos para deformação e fusão de imagens. Estes recursos são necessários para acompanhar o avanço e uso crescente de imagens médicas como TC, TC de duas energias, TC 4D, *cone beam computed tomography* (CBCT), adquiridos antes do tratamento, PET (positron emission tomography) ecografia e ressonância magnética.

Um modelo de cálculo mais preciso aliado à disponibilidade de imagens médicas de alta resolução, ou mesmo imagens funcionais, permitiram a implementação de modelos radiobiológicos para uma otimização do efeito do tratamento.

Métodos cada vez mais precisos no cálculo de dose procuram o equilíbrio em termos de exatidão e tempo de cálculo, cuja implementação clínica necessita de requisitos computacionais específicos, nem sempre disponíveis. Apesar do método MC ser a melhor ferramenta em cálculo de dose, pode não ser a opção mais viável pois dependendo da

complexidade do planeamento, o tempo necessário para o mesmo pode variar de minutos até horas [53].

4.6.3.1. AAA

O algoritmo anisotrópico analítico (AAA) foi implementado no sistema de planeamento *Eclipse Varian Medical Systems*, em meados de 2005, para substituir o algoritmo *pencil beam*, para o cálculo de distribuições de dose para feixes de fótons. Esta alteração visa melhorar o cálculo e precisão de dose, especialmente em meios heterogêneos, como o pulmão. Para o AAA, a deposição de dose é calculada como a sobreposição da dose depositada por duas fontes de fótons, primária e secundária, e por uma fonte de contaminação de elétrons. A dose de fótons é calculada como uma convulsão tridimensional Monte-Carlo de *kernels* de dispersão pré calculados, dimensionados de acordo com a matriz de densidade eletrônica. Na configuração AAA, um algoritmo de otimização determina os parâmetros que caracterizam os múltiplos modelos de fonte, otimizando a concordância entre as curvas de dose em profundidade e perfis para dados de feixes básicos [51][76].

A implementação do algoritmo anisotrópico analítico para o cálculo da distribuição de dose consiste em duas partes, o módulo de configuração e o módulo de cálculo de dose.

No módulo de configuração, cada fonte é modelada pela otimização de uma série de parâmetros e curvas de correção, com o intuito de obter a melhor concordância entre os valores calculados e dados básicos de feixes medidos.

Na fonte primária de fótons, os espectros iniciais de fótons que resultam da interação *bremsstrahlung* entre o feixe de elétrons e o alvo são pré-calculados pelo método MC. Para ter em consideração o endurecimento do feixe causado pelo filtro aplanador, uma curva radial de energia média é introduzida, a energia média do feixe de fótons diminui com o aumento da distância ao eixo central. A variação da fluência do feixe, abaixo do filtro aplanador, requer a introdução de um perfil de intensidade radial. A otimização da energia média da curva radial e do perfil de intensidade radial devem gerar curvas de dose em profundidade corretas, abaixo da dose máxima em profundidade e perfis precisos entre o eixo do feixe e a região de penumbra.

A fonte secundária ou fonte de fótons focal extra, corresponde aos fótons adicionais gerados no filtro aplanador, no colimador primário e secundário. É modelada como uma fonte virtual de largura finita localizada no plano inferior do filtro aplanador. Uma vez que a fonte secundária se encontra mais próxima do isocentro do que a fonte primária, é produzido um feixe mais amplo.

Em termos práticos, a fluência da segunda fonte é calculada como uma convulsão da fluência primária e uma curva gaussiana com uma curva proporcional à fonte finita. O modelo empiricamente deriva a energia média e intensidade relativa do espectro de fótons extra focal.

A fonte de contaminação eletrônica modela os elétrons, efeito criado principalmente pela interação de Compton, na cabeça da unidade de tratamento e no ar. A fonte de contaminação eletrônica é vista como uma fonte de tamanho finito localizada no plano do alvo. A energia total depositada por essa contaminação em função da profundidade na água é modelada por uma curva empírica determinada a partir da diferença entre a dose em profundidade medida e a dose em profundidade calculada sem contaminação de elétrons para o maior tamanho de campo.

A modelação precisa dos parâmetros de contaminação eletrônica deve contribuir para uma melhoria do cálculo de dose na região de *build-up* do campo.

Para o cálculo da distribuição de dose em um volume, o feixe é dividido em pequenos feixes e o corpo do paciente em uma matriz de voxels de cálculo 3D ao longo desses feixes. As dimensões dos voxels depende da grelha de cálculo selecionada, cujo valor mínimo é de 2 milímetros.

Cada voxel de cálculo está associado a uma densidade eletrônica média, obtida a partir das imagens de TC do paciente, de acordo com uma curva de calibração definida pelo usuário.

O feixe é representado por duas dimensões de fluências de distribuição que descrevem o fluxo de fótons incidentes e contaminação de elétrons, através de parâmetros que derivam do modo de configuração do algoritmo.

A distribuição de dose final é calculada como uma sobreposição da dose depositada pelos fótons primários e secundários, bem como a contaminação de elétrons para cada feixe [76].

4.6.3.2. Monte Carlo

Ao contrário dos métodos determinísticos, que resolvem o problema de transporte baseado no comportamento das partículas, o método de Monte Carlo apresenta uma solução através da simulação individual das partículas, gravando alguns aspetos do seu comportamento médio. Os eventos probabilísticos individuais para cada partícula são simulados de forma sequencial, de modo a produzir o percurso da partícula através do problema geométrico. O seguimento da partícula é efetuado até que ocorra um dos seguintes fenómenos: escaparem, serem absorvidas ou outro evento terminal. São obtidas amostragens aleatórias de distribuições das probabilidades, para cada interação de partículas, envolvidas no transporte.

Após correr colisão, o núcleo colisional é identificado através da probabilidade proporcional de cada material existente no volume. A amostragem do tipo de colisão é baseada nas secções eficazes obtidas na base de dados de secções eficazes dos vários materiais.

O método Monte Carlo requer um tempo de cálculo prolongado de forma a obter resultados com incertezas estatísticas suficientemente baixas para volumes de grande dimensão, para isso um elevado número de partículas e seus percursos têm de ser simulados. Para o seguimento de eletrões, é necessário um período de tempo alto já que o transporte destas partículas é dominado por forças de Coulomb, forças de curto alcance que resultam num elevado número de eventos de dispersão.

Este método por norma não fornece dados abrangentes acerca do fluxo de dose, este tipo de informação foca-se em pontos específicos ou volumes definidos pelo utilizador.

O método Monte Carlo tem ganho grande destaque ao longo dos anos, em grande parte devido á crescente capacidade de computação. A simulação através deste método serve ainda como meio de comparação e validação para outros métodos [51].

4.6.3.3. Acuros

O Acuros é um algoritmo de cálculo avançado que utiliza métodos determinísticos para a resolução da LBTE. Estes métodos são conhecidos como “*Grid-Based Boltzmann Solvers-GBBS*” e resolvem a LBTE pela discretização em espaço, ângulo e energia, cujo

resultado tem por base um processo iterativo. O Acuros resolve de modo acoplado as equações de transporte de Boltzmann para partículas neutras e carregadas através de uma grelha local adaptativa, descrevendo o comportamento das mesmas ao longo do seu percurso e interação com a matéria [51][78].

Vários estudos estabelecem comparações entre o algoritmo Acuros e o método Monte Carlo, ambos os métodos são convergentes e fornecem soluções mais próximas das medidas. À semelhança do algoritmo Monte Carlo, o Acuros tenta simular o processo que envolve as partículas do feixe, em vez de gerar partícula a partícula no processo de simulação.

A melhor forma de testar e comparar a precisão do cálculo de dose de um algoritmo é efetuar medições e comparar esses resultados com a dose calculada em meios homogêneos e heterogêneos [74].

Para meios não homogêneos, o algoritmo Acuros apresenta um melhor desempenho do que o algoritmo AAA.

Relativamente ao tempo de cálculo, o Acuros é mais rápido que MC, mas comparativamente com AAA é relativamente menor, para planos de tratamento mais complexos que envolvem um maior número de campos de tratamento.[78]

4.6.4. Curva de Calibração

Sendo a Radioterapia uma das principais modalidades de tratamento do cancro, o avanço tecnológico que a tem acompanhado vem associado a uma necessidade crescente de minimizar eventuais imprecisões. A aquisição de imagens de tomografia e planeamento constituem duas etapas fundamentais no tratamento de radioterapia, que permitem a definição de volumes alvo e órgãos de risco a serem poupados e o cálculo de dose a partir dos sistemas de planeamento [72].

A introdução de imagens de tomografia computadorizada para o tratamento permitiu aprimorar o cálculo de dose com correções de heterogeneidades. A TC é realizada com feixes finos, conhecidos como *fan beam* (feixes em leque) que são reconstruídos numa imagem volumétrica pela junção de múltiplos cortes. A produção da imagem resulta da combinação de vários feixes recolhidos por detetores diametralmente opostos ao tubo de

raios-X que recebe o feixe transmitido após este atravessar o corpo do paciente. A imagem reconstruída representa um mapa de atenuação do feixe [72][79].

Os pixéis da imagem são formados por tons de cinza dentro de uma escala que vai do preto ao branco, onde o preto significa baixa densidade e o branco alta densidade. Esta escala é associada a valores de unidades de Hounsfield (HU), atribuídos pelo próprio equipamento. As unidades de Hounsfield vêm padronizar as medições de densidade, segundo as quais à água é atribuído o valor zero, o osso é associado a +1000 e ar a -1000, e a maioria dos tecidos moles encontram-se na faixa de +0 a +100.

As unidades de Hounsfield são associadas ao coeficiente de atenuação pela seguinte fórmula [79]:

$$HU_{Tecido} = [(\mu_{Tecido} - \mu_{agua}) / \mu_{agua}] \times 1000 \quad (7)$$

HU descrevem o número de fótons incidentes por unidade de espessura e é proporcional à resistência física da densidade do material absorvente [80].

Para além de se verificar uma variação que pode chegar aos 3% na medida de valores de HU em materiais homogêneos, também parâmetros específicos do aparelho de tomografia podem alterar a quantificação das unidades em análise, daí a precisão do sistema de planeamento ser altamente dependente da TC.

A qualidade das imagens influencia o reconhecimento e delimitação dos volumes, podendo comprometer por omissão ou sobre inclusão uma porção de volume do órgão saudável.

Assim sendo, a precisão do cálculo de dose, ao ter em linha de conta o efeito das densidades dos tecidos, baseia-se nos dados da TC e da correta calibração das unidades de Hounsfield relativas à densidade eletrónica [79].

O Report NO. 85 da AAPM (*Association of Physicists in Medicine*) realça a importância da correção de heterogeneidades como forma de reduzir as incertezas associadas ao cálculo de dose. Atualmente, a maioria dos algoritmos de cálculo corrigem as diferenças de heterogeneidade, porém apresentam algumas limitações para materiais de baixo e alto número atómico (Z). A presença de materiais de alto número atómico, como é o caso de próteses e implantes, aumentam a complexidade do cálculo de dose de tratamento, pois atenuam mais o feixe de radiação, provocando artefactos nas imagens.

As curvas que relacionam as unidades de Hounsfield com a densidade eletrônica do material (*CT-to-ED*) são fortemente influenciadas pelas características do equipamento de tomografia. Cada aparelho de TC possui um determinado número de bits que está associado à quantidade de níveis de diferentes tons de cinza que um voxel da imagem pode assumir. A relação é feita da seguinte forma: a quantidade de níveis de cinza de um voxel aumenta em 2^n , sendo n o número de bits. Os aparelhos de TC mais comuns encontram-se entre os 8 ou 12 bits, o que corresponde a 256 e 4096 níveis de cinzento, respetivamente. Para um equipamento de 12 bits, o intervalo de atuação é de -1024 a 3071 HU, que abrange a maioria dos tecidos humanos e o ar, mas é insuficiente para materiais de elevado número atómico (Z). Equipamentos mais recentes, cuja tecnologia permite a aquisição de imagens em 16 bits, com 65536 níveis de cinza, já são capazes de resolver as limitações associadas a materiais de elevado número atómico, permitindo a construção de curvas *CT-to-ED* mais complexas [72].

Para que uma correção de heterogeneidade seja precisa é de extrema importância ter uma curva de calibração adequada e que contemple uma boa quantidade de materiais.

Equipamentos de TC mais recentes dispõem de um método de aquisição de HU estendido, que usa uma escala de números de HU mais extensa. Na aquisição de imagens de materiais de elevada densidade em modo normal, não há diferenciação do HU, pois a escala não contempla valores de HU superiores a 3071.

A grande vantagem do método estendido prende-se com a possibilidade de diferenciação de materiais de alta densidade, criando uma curva de calibração de HU que permita ao sistema de planeamento estabelecer uma diferenciação em termos de absorção de dose para materiais com estas características, proporcionando um aumento da precisão do cálculo de dose [81].

Para além dos erros de cálculo relacionados com artefactos na imagem, surgem erros que resultam da capacidade limitada de modelação do transporte de radiação na proximidade de implantes metálicos, por parte dos algoritmos de cálculo.

Algoritmos do tipo *pencil-beam* não são os mais apropriados na presença de materiais de elevado número atómico, já que subestimam o aumento da dispersão de dose na interface proximal e sobrevaloriza a dose medida após atravessar o implante.

Embora este tipo de erros esteja confinado às regiões na proximidade do implante, o seu impacto é variável, dependendo da energia de fótons e do metal em causa [82].

CAPÍTULO 5 – ESTADO DA ARTE

5. Estado da Arte

Tendo em conta o envelhecimento da população e o aumento do número de artroplastias da anca, a presença de pacientes com implantes metálicos sujeitos a radioterapia na zona pélvica tem aumentado ao longo das décadas [83].

A aplicação de imagens de TC em radioterapia parte da replicação da geometria óssea associada aos números de TC, definidos como unidades de Hounsfield (Figura 7). De acordo com Misch et al., para um osso adulto a classificação recorrendo às unidades de Hounsfield pode ser dividida em cinco categorias: osso cortical denso, $HU > 1250$, osso cortical denso poroso, HU entre 850 e 1250, osso cortical fino poroso, HU varia de 350 a 850, osso esponjoso fino, cujas HU estão entre 150 e 350 e por fim, osso não mineralizado, $HU < 150$. Esta variação pode ser observada na presença do fémur de um adulto, que incluiu regiões cortical, esponjosa e medular [80].

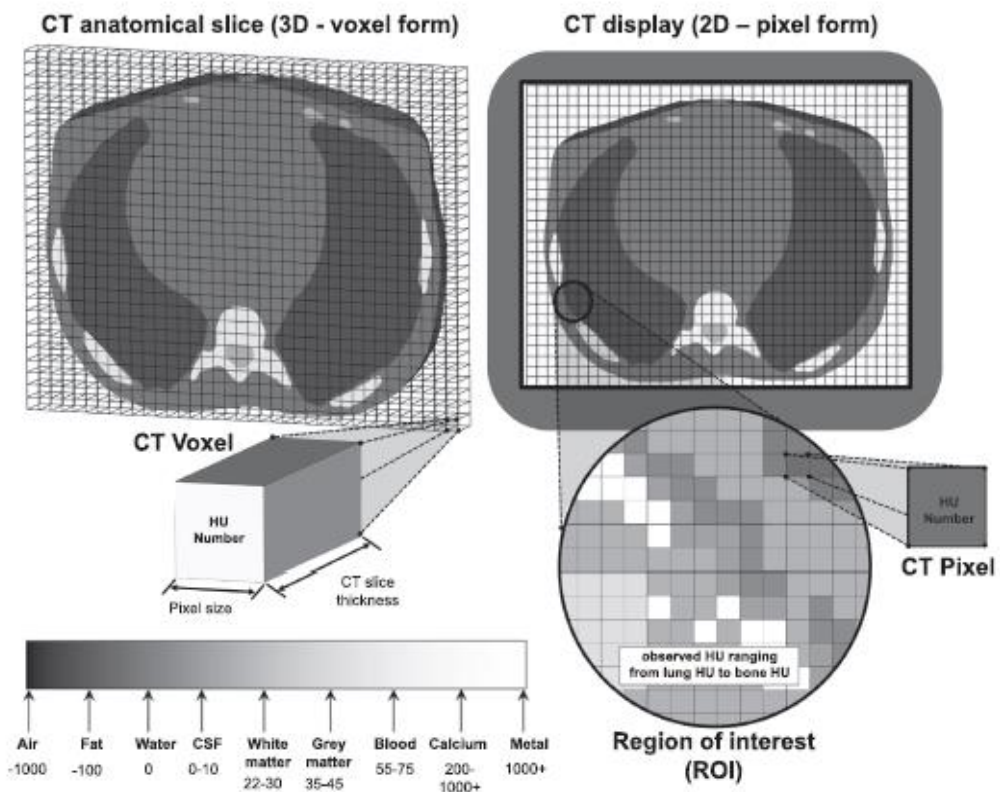


Figura 11- Representação esquemática de corte anatômico de TC e exibição da imagem correspondente, apresentando pixels (2D) e voxels (3D) na imagem de TC. Espectro de TC que ilustra a variação do ar (-1000HU) a densidades não biológicas (metais, +1000HU).[80]

Os implantes metálicos representam uma situação desafiante na radioterapia pélvica, pelos artefactos apresentados nas imagens de TC, heterogeneidades na distribuição de dose e erros de cálculo de dose [83].

A proximidade a um objeto metálico causa artefactos na imagem de tomografia computadorizada, comprometendo a qualidade do diagnóstico e a correta delimitação de estruturas como órgãos de risco e tumores. Para além disso, a perda de informação relacionada com as imagens de TC também provoca erros no cálculo dos coeficientes de atenuação, culminando com erros no cálculo de dose das áreas afetadas [84].

Além dos erros devido à presença de artefactos, causados por imprecisões de projeção ligadas ao endurecimento do feixe de fótons, aumento do ruído, dispersão e efeito do volume parcial, há também dúvidas em relação à precisão da dose calculada na presença de materiais de elevada densidade. Estes elementos metálicos são sujeitos a elevada atenuação dos campos de tratamento e apresentam um fenómeno na interface causado pelo espalhamento da radiação [84][85].

A combinação do endurecimento do feixe, ou seja, a absorção dos componentes de baixa energia do feixe tornando-o mais penetrante, com a dispersão da radiação resulta em faixas escuras ao longo do eixo de maior atenuação, enquanto o metal surge a branco (**Figura 12**), o que degrada a capacidade das imagens de TC apresentarem a informação correta acerca dos HUs e da densidade eletrónica das estruturas [86].

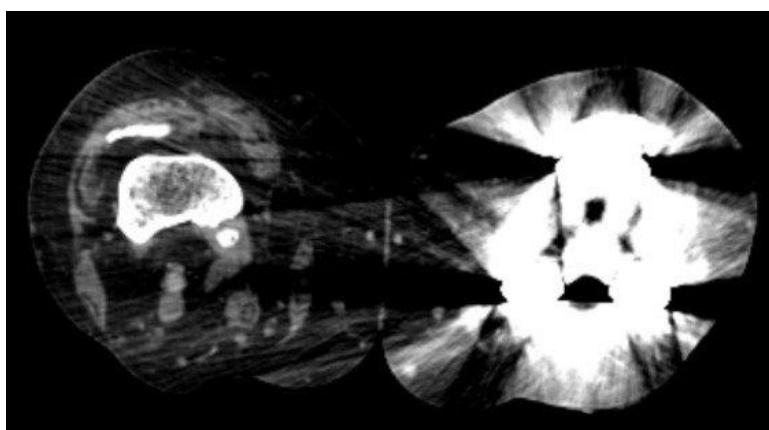


Figura 12- Artefacto na imagem de TC [41].

Alguns trabalhos desenvolvidos na área têm demonstrado que os sistemas de planejamento (*treatment planning system*, TPS) não contabilizam com rigor feixes que atravessam implantes metálicos e fazem uma má estimativa do decaimento de dose.

A presença de materiais de elevada densidade no corpo do paciente pode propiciar diferenças na interação dos fótons incidentes, onde a energia de absorção dos fótons é superior à energia de penetração. Este efeito torna-se mais relevante na aplicação de técnicas de tratamento mais complexas, como é o caso da IMRT e radiocirurgia estereotáxica (SRS), que envolvem campos de tratamento altamente conformacionados a um volume alvo [87].

Quando um campo de radiação atravessa um implante metálico é observada uma atenuação do feixe na sombra do implante, juntamente com um aumento local da dose nos primeiros milímetros na interface tecido-implante. Alguns estudos têm reportado um aumento de 15% a 25% da dose nos primeiros milímetros da interface tecido-implante, em frente ao implante, e uma diminuição de 10% a 64% da dose na sombra do implante, o que pode implicar consequências clínicas.

Muitas vezes a curva de correção aplicada, que estabelece a correlação entre os HU e a densidade eletrônica ou densidade de massa, não é a mais adequada pois resulta de uma janela restrita de HU, que se torna incapaz de caracterizar o objeto metálico com precisão [85].

A profundidade de bits é um parâmetro interno do scanner de TC que mostra os tons de cinzento utilizados para delinear cada pixel numa matriz e é um dos fatores cruciais para a caracterização de materiais de alta densidade, pelos seus elevados coeficientes de atenuação.

Os scanners de TC atuais no mercado são detentores de uma profundidade de 12 bits, já os scanners mais avançados podem apresentar uma profundidade de 16 bits. De entre os scanners de 12 bits, avanços tecnológicos têm permitido a extensão da faixa de 12 bits através de algoritmos de reconstrução que inclui informação sobre materiais de elevada densidade.

Scanners com imagens de DICOM completas de 16 bits apresentam em média 65535 valores, variando de -32768 a 32767 HU, que é uma escala maior comparativamente com a fornecida pelo algoritmo reconstruído aplicado a um sistema de

12 bits. Imagens com uma maior profundidade de bits indicam um maior número de tons de cinza e um tamanho maior do ficheiro de imagens [87].

A Associação Americana de Físicos em Medicina (AAPM) recomenda a criação de secções de desvio, para evitar que o feixe de tratamento atravesse o implante metálico. Embora alguns erros dosimétricos possam ser evitados com estas secções de desvio/poupança, os planos de tratamento tornam-se mais complexos para alcançar um tratamento de qualidade aceitável, tanto em termos de homogeneidade de dose no PTV como na separação aos órgãos de risco.

As técnicas rotacionais são aquelas que à partida reduzem o impacto dos implantes metálicos na produção de erros de cálculo, já que há uma diminuição da irradiação que é entregue através do implante [83].

Outra abordagem consiste na obtenção de imagens de TC através de megavoltagem (MVCT). Este tipo de imagens é menos suscetível a artefactos metálicos, no entanto, o uso de MVCT está associado a baixo contraste dos tecidos moles e dose adicional ao paciente.

Imagens de tomografia computadorizada de dupla energia fornecem um método de redução do artefacto pelo endurecimento do feixe. Os dados da TC são adquiridos a partir de duas energias diferentes e é feita uma extrapolação mono-energética. O resultado desta extrapolação é um conjunto de dados virtualmente monocromático que à partida é livre dos artefactos do endurecimento do feixe.[88]

Diferentes técnicas têm sido propostas para a redução do artefacto produzido por implantes metálicos. Algumas técnicas sugerem a substituição dos implantes metálicos por materiais com menor atenuação ou a utilização de raios-X de alta energia para prevenir artefactos metálicos. A utilização de técnicas de janela de imagem também têm sido proposta como forma de redução do artefacto presente na imagem, contudo, nenhuma destas técnicas é ideal para a maioria das aplicações clínicas.

Métodos aplicados à projeção dos dados obtidos a partir da TC, como a matriz de atenuação, constituem uma ferramenta eficiente. Através de métodos de reconstrução iterativa, os dados projetados associados a objetos metálicos são desconsiderados e é aplicada uma reconstrução apenas aos dados não-corrompidos. Numa fase inicial é feita uma sugestão da imagem reconstruída, e posteriormente essa previsão é comparada com os dados brutos da projeção. Pela razão da reconstrução iterativa e pela aplicação de um

adequado algoritmo de correção à imagem inicial é possível melhorar a imagem estimada obtida. Embora estes algoritmos sejam confiáveis para projeções de dados com ruído ou incompletos, deparam-se com problemas de convergência e são computacionalmente caros para scanners de TC clínicos.

Em métodos baseados na interpolação, os dados projetados correspondentes aos raios que atravessam o objeto metálico são considerados como dados perdidos. Segundo os autores Kalendar et al. e Klotz et al., os dados perdidos são identificados manualmente e depois substituídos pela interpolação de projeções vizinhas não ausentes. Para além deste método, para substituição dos dados perdidos, podem ainda ser utilizados métodos baseados na previsão linear ou técnicas de interpolação polinomial.

Embora estes métodos não aumentem significativamente o custo computacional, eles apresentam graus de sucesso variáveis e são dependentes da complexidade das estruturas em análise, podendo apresentar ainda artefactos na reconstrução final [89].

Métodos de correção simples, como a atribuição manual de HU apropriado ao volume de tecido saudável afetado pelo artefacto dentro ou em redor de volume alvo, melhoram o acordo dosimétrico. No entanto, este tipo de abordagem depende fortemente das competências e experiência do utilizador, sendo alvo de inconsistências que carecem de verificação de medidas de dose, para garantir a qualidade do tratamento [86].

A diminuição do controlo tumoral como consequência da redução de dose no alvo pelo “sombreado” de uma prótese, ou um aumento da taxa de complicações devido à perturbação de dose gerada pela presença de implantes metálicos, são preocupações atuais.

Com a escala de dose no tratamento de tumores pélvicos, a diminuição de dose no tumor e o aumento de dose na interface osso-implante, podem representar fatores associados ao controlo tumoral e complicações como necrose óssea e enfraquecimento da fixação do implante.

Na interface entre o osso e o implante é verificada uma perturbação da dose cuja magnitude e extensão diminuem à medida que o número atómico dos dois materiais se aproxima.

A perturbação de dose depende da energia do fóton incidente, diferenças nos coeficientes de transferência energética do fóton, o número atómico Z , a densidade de

massa e espessura da heterogeneidade, e diferenças na dispersão múltipla dos elétrons secundários.

Para energias acima de 10MV pode haver um aumento da dose distal ao material de elevado número atômico, atribuída a interações de produção de pares no metal.

Lateralmente à heterogeneidade, a fluência eletrônica aumenta devido ao aumento da dispersão lateral do material, que conseqüentemente produz um aumento de dose no tecido circundante.

Para obter um planeamento de tratamento que tenha em consideração a correção das heterogeneidades, pode ser feita uma correção voxel a voxel através dos números de TC. O problema surge quando os números de TC da conversão de densidade eletrônica não contabilizam heterogeneidades de elevado número atômico e estão presentes artefactos na imagem. Por norma, o sistema permite o auto-contorno pela pesquisa de densidades diferentes entre as estruturas, princípio esse que estará comprometido pela presença de artefacto na imagem. Utilizando o contorno manual, a precisão pode aumentar pelo ajuste do contraste da imagem, contudo, este ajuste não altera os números de TC nem a densidade eletrônica captada pelo algoritmo do sistema de planeamento.

Quando é escolhida a opção de correção das heterogeneidades do tecido, o algoritmo pode corrigir a presença de todas as regiões cujo número de TC é diferente do da água, ou apenas aquelas assinaladas pelo utilizador [90].

Dependendo da localização do tratamento e do método de administração, o efeito dosimétrico em artefactos metálicos é mais significativo em tratamentos de radioterapia conformacionada 3D, onde um menor número de campos de tratamento é usado, comparativamente com técnicas mais complexas como a IMRT e VMAT.

Em situações onde o campo de tratamento atravessa implantes feitos de materiais de elevado número atômico, o artefacto produzido representa um desafio no que diz respeito à segmentação do alvo e órgãos de risco, bem como para o sistema de planeamento, ao nível da redistribuição dos HU's na proximidade do implante.

Metais de elevada densidade apresentam um baixo número de TC devido ao reduzido número de fótons que atravessam o metal e causam endurecimento do feixe e artefacto na imagem.

Na presença de implantes metálicos de elevada densidade ou grande tamanho, como próteses da anca no tratamento do carcinoma da próstata, erros dosimétricos até 25% têm sido verificados, para feixes de fótons de 6 MV. Este efeito é reduzido com o aumento do número de campos de tratamento e energia de fótons superior [86].

Alguns métodos para limitar a influência de artefactos têm sido implementados na prática clínica, como a implementação de métodos de redução de artefactos metálicos (MAR), combinação de modalidades de imagem (ressonância magnética e PET-TC) e utilização de megavoltagem para a aquisição de imagens de TC.

No que toca à distribuição de dose, a imposição manual de uma densidade ao artefacto representa uma prática comum que otimiza a previsão da dose calculada [82].

O desenvolvimento de um método de redução de artefacto universal, que combine protocolos de aquisição melhorados, correções físicas e algoritmos de reconstrução, requer a colaboração de uma equipa multidisciplinar [86].

5.1.Prótese: escolha do material

Os implantes ortopédicos tradicionais são constituídos por materiais de elevado número atómico como o aço inoxidável e titânio [91].

Apesar do titânio ser o material de escolha de várias aplicações ortopédicas, pela sua força mecânica, resistência à corrosão e biocompatibilidade, apresenta duas grandes desvantagens: *stress shielding* significativo e migração. A primeira desvantagem resulta da acentuada diferença entre o módulo de elasticidade da prótese e do osso. A migração resulta de pequenos micromovimentos na interface osso-implante contribuindo para condições de superfície indesejáveis. Ambas as desvantagens levam a perda do implante e reabsorção óssea do osso femoral circundante, limitando a longevidade *in vivo* da substituição da anca [92].

Em alternativa, materiais carbonáceos, ricos em carbono, possuem baixo número atómico, boa biocompatibilidade, estabilidade química, boas propriedades mecânicas e módulo de elasticidade semelhante ao osso humano.

De entre os materiais disponíveis para implantes artificiais, todos possuem desvantagens que limitam a sua aplicação. Os metais estão associados à eletrólise, fadiga, desgaste, corrosão, perda de fixação e absorção óssea. Materiais poliméricos têm

problemas de envelhecimento, baixa resistência e reações tóxicas. Os cerâmicos não têm elasticidade e são fáceis de quebrar.

Dadas todas estas limitações, materiais carbonáceos têm sido alvo de interesse e investigações têm sido desenvolvidas para a sua aplicação clínica, devido à sua estabilidade química e biológica, boas propriedades mecânicas e módulo de elasticidade semelhante ao osso.

Os implantes de carbono parecem ainda ser uma boa solução para o problema da perturbação de dose gerada pelos implantes metálicos tradicionais, constituindo uma alternativa para pacientes que necessitem de tratamentos de radioterapia após a inserção de implantes ortopédicos. No entanto, os implantes com base em fibras de carbono não são tão bons como os metálicos em termos de maleabilidade e dureza ao impacto. Sobre grande pressão, a fibra de carbono pode fraturar, causando a rutura do implante.

Meister et al. e Pryor et al. descobriram que com o desgaste, os tecidos em torno do implante de carbono podem sofrer contaminação e apresentar partículas de carbono. Uma possível solução para esta deficiência prende-se com a possibilidade de envolver uma camada de metal e materiais capacitivos biológicos de carbono espesso ao redor do implante de fibra de carbono, evitando a libertação de partículas de carbono [91].

Materiais compósitos de fibra longa para próteses femorais têm sido desenvolvidos como alternativa às ligas metálicas rígidas como forma de ultrapassar problemas relacionados com a blindagem de tensão e melhorar a transferência de carga ao osso.

De uma forma geral, estes biomateriais compostos apresentam-se como uma solução atrativa no que diz respeito aos implantes ortopédicos, tanto pelas suas propriedades mecânicas como pela anisotropia, confiabilidade mecânica, estabilidade ambiental e biocompatibilidade melhorada.

Atualmente, a maioria dos materiais compósitos desenvolvidos são produzidos a partir de laminados compósitos reforçados com fibra.

Christel et al. desenvolveram próteses da anca feitas de carbono reforçado com fibra de carbono (CF/CF). De entre os fenómenos observados destacou-se a diminuição da tensão asséptica precoce, em especial devido a inconsistências do design e pela baixa resistência ao cisalhamento dos materiais na superfície da haste, que contribuem para

micromovimentos indesejáveis, favorecendo a migração. Esta questão tem levado à interrupção da implementação das próteses CF/CF.

Surgem ainda as próteses biomiméticas, que são inspiradas na estrutura do osso do fêmur. Um exemplo desse tipo de prótese baseia-se numa camada de 3 mm de espessura de um novo compósito polimérico, com núcleo interno macio baseado num polímero, imitando o osso natural. A região proximal da prótese é pulverizada por plasma com um revestimento ativo de hidroxapatite (HA), de forma a promover a osteointegração.

Um estudo proposto por Bougherara et al., no qual se propuseram a testar próteses biomiméticas, entre outras, comparando a *performance* biomecânica e a influência de recursos relacionados com a arquitetura, concluiu que hastes da anca baseadas em HA-compósito biomimético, pela sua rigidez compatível com o osso, apresenta excelentes resultados no que diz respeito à adesão osso-implante e uma melhor transferência de carga e menos micromovimentos.

Quando uma haste biomimética é usada em vez de uma de titânio, a tensão aplicada na haste é menor e mais uniforme. As tensões aplicadas no osso femoral foram maiores e muito semelhantes às sujeitas a um osso femoral intacto, e os micromovimentos verificados foram mais baixos. Estes resultados sugerem a possibilidade de redução da proteção do *stress shielding* e migração, traduzindo-se numa menor reabsorção óssea e perda de fixação do implante, em substituições da anca com recurso a hastes biomiméticas baseadas em compósitos [92].

5.2. Algoritmo: AAA vs Acuros

Os algoritmos de cálculo utilizados pelos sistemas de planeamento de radioterapia, para a distribuição de dose, têm sofrido uma drástica evolução, passando de um cálculo simples a duas dimensões para abordagens sofisticadas 3D.

O algoritmo para o cálculo de dose Acuros resolve deterministicamente a equação de transporte linear Boltzmann para a fluência em qualquer ponto, dentro de um volume de interesse. Uma vez que este algoritmo dá resposta à mesma equação que o método Monte Carlo que a resolve de forma estocástica, é esperado que ambos os métodos

converjam para a mesma solução. Uma vez que o Acuros não tem em consideração a interação de cada partícula de forma explícita, o seu tempo de cálculo é mais rápido [93].

O algoritmo analítico anisotrópico (AAA) tem em consideração *kernels* dispersos espacialmente de forma invariável, através de cálculos pelo método Monte Carlo, e modela separadamente fótons primários e secundários extrafocais, e electrões contaminados. No entanto, não prevê o transporte de electrões secundários.

Na avaliação da heterogeneidade dos tecidos é contabilizado o efeito radiológico dos fótons primários e do *kernel* de dispersão dos fótons nas direções laterais, de acordo com a densidade electrónica local [94].

AAA usado comumente na prática clínica não avalia a dispersão de electrões associada a materiais de elevada densidade e por esse motivo não representa fielmente a perturbação de dose que ocorre na presença desses objetos [93].

O algoritmo Acuros é considerado uma boa opção para correção de heterogeneidades do tecido, em vez de correção de densidade metálica isoladamente [95].

Segundo o estudo de Pawalowski et al., no qual se propuseram a avaliar a precisão do cálculo de dose pelo sistema de planeamento Eclipse, na presença de elementos metálicos, o algoritmo Acuros apresenta-se como um método comparável ao Monte Carlo no que diz respeito ao cálculo de dose em regiões com presença de metais. Contudo, utilizando valores de TC estimados, o cálculo de dose pelo AAA nestas regiões sofre melhorias [84].

CAPÍTULO 6 - MÉTODOS

6. Métodos

A análise experimental deste estudo baseia-se na avaliação da distribuição de dose oriunda de um tratamento de radioterapia para o carcinoma da próstata, na presença de uma prótese femoral. Para isso foram desenvolvidos dois planos de tratamento para o carcinoma da próstata, em um paciente sem prótese femoral. Apesar do paciente com prótese ser efetivamente aquele que mais se aproxima da realidade, a literatura aponta várias questões que comprometem a precisão dos dados, nomeadamente o ruído da imagem, o rigor dos volumes delineados (tecidos saudáveis e volume alvo), aplicação de correção de heterogeneidades e algoritmo aplicado. Por estas razões foi testado um paciente sem prótese, no qual se considerou o fêmur do mesmo como estrutura “prótese” e foram efetuadas as devidas manipulações.

Com esta abordagem o fêmur do paciente é equiparado à “prótese perfeita”, uma vez que não sofre influência de diferentes designs nem está sujeito aos tamanhos disponíveis no mercado.

No que diz respeito à preparação para a aquisição do conjunto de imagens de TC, a bexiga do paciente deve estar confortavelmente cheia (cerca de 350 ml, 45 minutos antes da realização do TC) e o reto vazio, livre de fezes e gases.

O posicionamento/imobilização respeita o protocolo da instituição, com recurso a um suporte que proporciona apoio poplíteo (**Figura 13**) e almofadas para apoio da cabeça, de forma a permitir o conforto do paciente, dada a rigidez da mesa de aquisição do TC. O doente encontra-se em decúbito dorsal, com a região lombo-sagrada completamente apoiada na mesa, os joelhos fletidos e calcanhares apoiados no limite inferior do suporte. Os braços devem também estar fletidos, com as mãos apoiadas no peito, de forma a evitar que estas estruturas surjam na imagem e eventualmente possam ser abrangidas nos campos de tratamento.



Figura 13- Suporte de imobilização de pernas [96]

Os conjuntos de imagens adquiridos resultam da aplicação do protocolo de imagem implementado para esta patologia, no qual deve ser catalogada toda a sínfise púbica, desde a região lombo-sagrada até ao final da sínfise, com cortes de 3 mm.

O aparelho de tomografia computadorizado foi Somatom Confidense, da Siemens, de 16 bits, calibrado para 120kV.

6.1. Curva de Calibração

O corpo humano possui uma composição heterogénea, com a presença de vários tipos de tecidos e cavidades que divergem no que diz respeito às suas propriedades radiológicas, como por exemplo: osso, pulmões, dentes, cavidades oral e nasal.

Durante um tratamento de radioterapia, as características de um campo de tratamento ao longo de um caminho heterogéneo serão diferentes e os algoritmos de cálculo devem incorporar correções de heterogeneidade.

Para uma otimização do impacto da radioterapia é necessário corrigir a contribuição destas heterogeneidades, de forma que a dose absorvida seja calculada corretamente em todos os tecidos.

Com a chegada da radioterapia conformacional 3D e a implementação de técnicas como a IMRT, a correção de heterogeneidades ganhou mais destaque, sendo alvo de vários estudos.

A correção das heterogeneidades dos tecidos em conjuntos de imagens que servem de base para o planeamento do tratamento contribui para a precisão do cálculo de dose.

Para que seja possível aplicar essa correção de heterogeneidades é necessário estabelecer uma relação entre os números de TC e a densidade das estruturas. Os números de TC são expressos através das unidades de Hounsfield, que se traduzem num valor normalizado do coeficiente de atenuação linear de cada voxel da imagem de TC, no qual o número de TC -1000 corresponde ao ar e o zero à água.

Para relacionar os números de TC com a respetiva densidade é necessário implementar uma curva de calibração que tipicamente é obtida de imagens de TC de um fantoma de caracterização de tecidos que contém vários insertos de densidade equivalente a tecidos e materiais, cobrindo uma gama abrangente de densidades.

A curva de calibração é dependente do scanner e permite a conversão dos números de TC em densidades para o cálculo de dose. Inicialmente a curva de calibração era usada para contabilizar as heterogeneidades no cálculo de dose por algoritmos analíticos, onde os tecidos eram considerados como “água” de diferentes densidades. Como a correlação entre os fatores de correção de heterogeneidades e a densidade eletrónica conhecida, os scanners começaram a ser calibrados de acordo com essa grandeza. Para o planeamento de tratamentos que se baseiem no método Monte Carlo, a densidade é o parâmetro de interesse [97].

Dependendo do algoritmo utilizado é necessário converter os HU's obtidos das imagens de TC em densidade eletrónica relativa (EDens) ou em densidade relacionada a massa (MDens).

Para o sistema de planeamento Eclipse, apenas pode ser definida uma curva de calibração de cada tipo de densidade relativa a um scanner. Idealmente, para um cálculo de dose preciso, os números de TC devem ser independentes da energia, independentes de outras características do scanner (colimador, kernel de reconstrução, filtros de imagem), livres de artefactos, independentes do diâmetro da recolha de dados (FOV) e independentes do objeto em estudo.

A curva de calibração implementada para o desenvolvimento deste estudo baseou-se na literatura, em particular nos dados obtidos a partir do fantoma CIRS 062 (**Figura 14**). Este fantoma dispõe de duas partes, pélvis e cabeça, sendo que a informação recolhida foi referente à primeira parte, cujo diâmetro horizontal é de 33 cm.

Na configuração do sistema Eclipse, uma curva de calibração (EDens ou MDeans) é definida ponto a ponto.

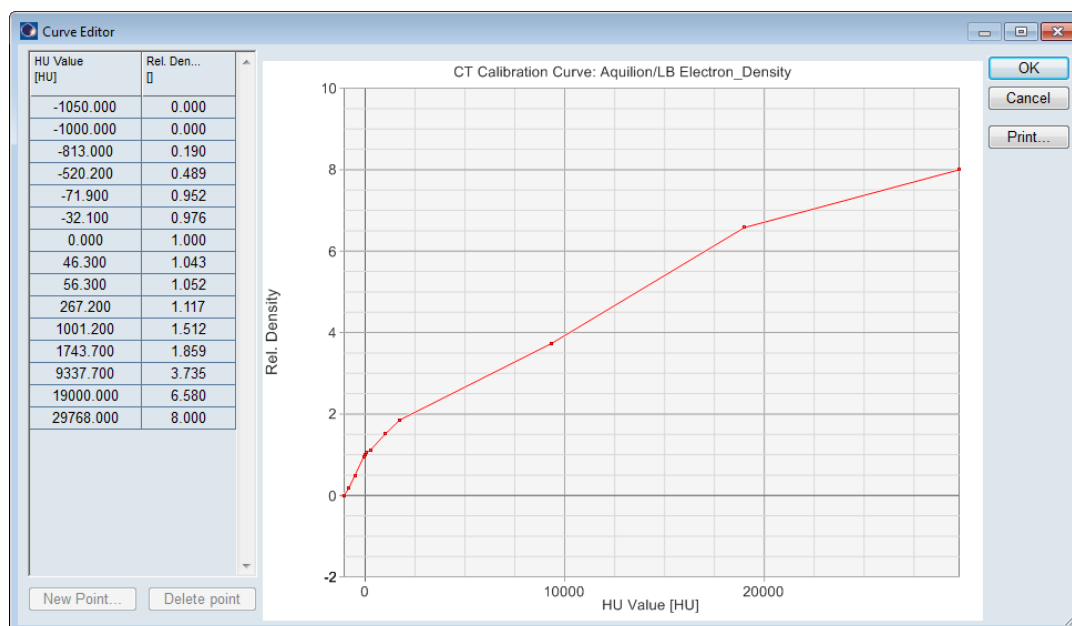


Figura 14- Curva de Calibração [98].

A tabela que se segue apresenta os valores de densidade eletrônica relativa e densidade de massa, para diferentes “*inserts*” medidos no fantoma [98].

Material	Densidade Eletrônica	Densidade de Massa
Pulmão inspiração	0.190	0.195
Pulmão expiração	0.489	0.495
Tecido Adiposo	0.952	0.967
Mama	0.976	0.991
Água	1.000	1.000
Músculo	1.043	1.062
Fígado	1.052	1.071
Osso 200	1.117	1.161
Osso 800	1.512	1.609
Osso 1500	1.859	2.000
Titânio	3.735	4.507

Tabela 1- Densidades atribuídas aos *inserts* [98].

Existem materiais cujo valor de HU se situa fora do intervalo da curva de calibração. O valor da densidade eletrónica do valor de HU mais alto definido na curva de calibração é usado para todos os valores de HU superiores.[98]

6.2.Eclipse

O software Eclipse da Varian é um sistema de planeamento integrado e abrangente que permite a otimização de um plano de tratamento de Radioterapia tendo por base instruções de prescrição de dose, informações sobre o tamanho, forma e localização do tumor a ser tratado com radiação. Suporta uma variedade de opções de tratamento que inclui protões, eletrões, feixes externos, braquiterapia de baixa taxa de dose e terapia de cobalto. O plano de tratamento constitui a base para as instruções eletrónicas que suportam a administração do tratamento para o acelerador, nomeadamente ângulos a usar, dose a administrar a cada ângulo e modelação do feixe de tratamento, em concordância com o formato do tumor [99][100].

Este software permite o planeamento de tratamentos complexos como radioterapia de intensidade modulada (IMRT), radioterapia guiada por imagem (IGRT) e radioterapia em arco, que oferecem um conjunto de opções capazes de simplificar o processo de criação de um plano personalizado para cada paciente [99].

No caso particular de um tratamento de VMAT, o processo de otimização cria uma distribuição de dose altamente conformada pela modulação iterativa do movimento do MLC e dose correspondente por grau, até os objetivos de prescrição de dose para um plano ótimo serem cumpridos. O processo de otimização é interativo, permitindo alterar objetivos mediante os resultados apresentados.

Pode ser programado de forma automática, tendo como ponto de partida a definição dos objetivos, seguindo-se a otimização do plano, cálculo de dose intermédia, continuação da otimização e cálculo de dose final [101].

6.3.Volumes de interesse

A delimitação de volumes é uma etapa mandatária no processo de planeamento, já que a avaliação de um plano de tratamento deve respeitar restrições de dose respeitantes

ao volume alvo e órgãos de risco. Também é através destes volumes que é possível comparar e reproduzir resultados clínicos [63].

É prática comum na delimitação de regiões com artefactos atribuir-lhes uma densidade semelhante à da água, obtendo assim uma aproximação da realidade. A limitação deste método é a variabilidade inter-observador da delimitação do artefacto.

Quando as características do implante são conhecidas, a densidade eletrônica atribuída será calculada com base na curva de calibração que relaciona HU com a densidade eletrônica [85].

A estrutura “Body” deve ser definida em todos os cortes do conjunto de imagens pois o seu contorno define os limites do modelo 3D do paciente [101].

Neste estudo foram considerados: *gross tumor volume* (GTV), *clinical target volume* (CTV), *planning target volume* (PTV) e órgãos de risco (OAR).

O GTV, CTV e OAR correspondem a volumes de conhecimento (GTV) ou suspeita (CTV) de infiltração tumoral. Tanto o GTV como o CTV têm uma base anatômica/fisiológica, enquanto o PTV remete para uma estrutura que vem assegurar um determinado débito de dose, contabilizando margens de segurança [63].

Como a sigla indica, o GTV representa a extensão e localização comprovada do tumor. O CTV compreende a região atribuída ao GTV e a inclusão de áreas suspeitas de presença tumoral.

O conceito de PTV é uma ferramenta que garante, com uma probabilidade clínica aceitável, que a dose prescrita será recebida por todas as partes do CTV apesar das incertezas geométricas como o movimento dos órgãos e variações de *setup*. Os fatores que contribuem para incertezas de *setup* incluem métodos de posicionamento/imobilização do paciente, incertezas mecânicas do equipamento, incertezas mecânicas e de software na verificação de imagem, incertezas dosimétricas, erros do co-registro de imagens, erros de localização de TC e fatores humanos.

As margens de *setup* atribuídas ao PTV têm em consideração imprecisões relacionadas com o posicionamento do paciente e alinhamento dos campos terapêuticos durante o tratamento e ao longo das sessões de tratamento.

Em termos geométricos o PTV não respeita a anatomia, podendo até invadir OAR na vizinhança. Estas áreas de sobreposição representam um dilema, sendo muitas vezes

necessário estabelecer um compromisso entre reduzir a probabilidade de entregar a dose desejada ao CTV ou admitir um maior risco de complicações dos tecidos normais. De forma a alcançar esse compromisso podem ser criados sub-volumes do PTV, no entanto a avaliação do plano deve ter em consideração a estrutura PTV na sua totalidade.[63]

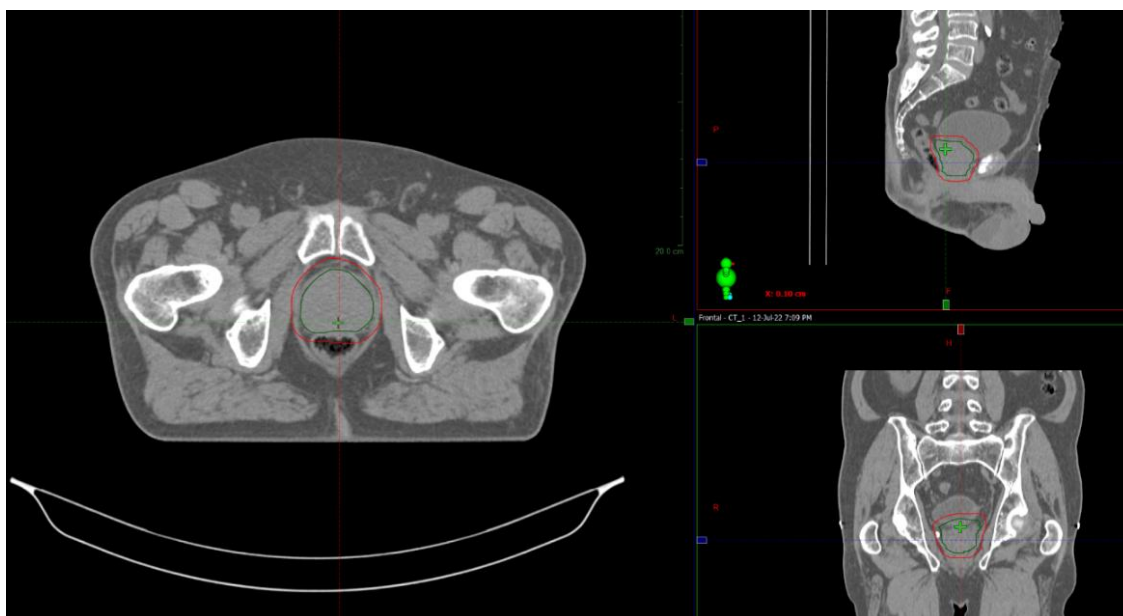


Figura 15- Volumes de interesse: CTV e PTV.

Os órgãos de risco correspondem a estruturas saudáveis que podem ser irradiadas e afetar a prescrição do tratamento. Quando irradiados, podem resultar em comorbidade significativa, influenciando o planejamento do tratamento. Embora qualquer estrutura que não seja considerada alvo deva ser poupada, os tecidos explicitamente delineados como tal serão dependentes da localização do PTV, técnica de tratamento e prescrição de dose.

Para o planejamento do tratamento do carcinoma da próstata foram considerados os seguintes órgãos de risco: bexiga, reto, fêmur direito, prótese e bulbo peniano.

A classificação dos órgãos de risco selecionados foi feita com recurso ao “banco de órgãos” do software, que já tem em consideração as características radiobiológicas da estrutura, bem como a codificação da mesma, ou seja, se se trata de um volume alvo ou uma estrutura saudável.

É possível atribuir uma densidade específica a uma estrutura em vez de considerar a densidade atribuída pelos números de Hounsfield da imagem de TC. Esta possibilidade permite definir uma densidade uniforme à estrutura para o cálculo de dose. Em alternativa à definição de uma densidade, pode ser atribuído um material, desde que o mesmo esteja introduzido no sistema e dessa forma a densidade é atribuída de forma automática.

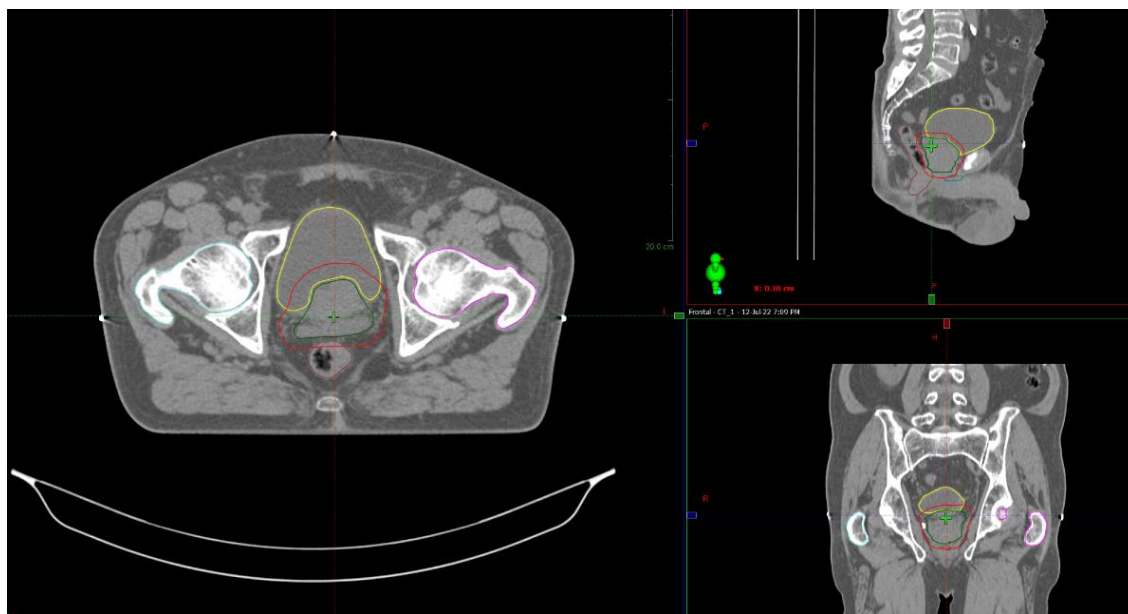


Figura 16- Órgãos de risco: reto e bexiga.

O conjunto de imagens de TC foi duplicado sete vezes, de forma a satisfazer as manipulações de densidades alvo deste estudo, como é demonstrado na tabela abaixo:

Estudo de TC	Descrição
TC1	Fémur com densidade adquirida pela TC
TC2	Prótese de aço inoxidável sólida
TC3	Prótese de aço inoxidável oca
TC4	Prótese de titânio sólida
TC5	Prótese de titânio oca
TC6	Prótese de fibra de carbono sólida
TC7	Prótese de fibra de carbono revestida por aço inoxidável
TC8	Prótese de fibra de carbono revestida por titânio

Tabela 2- Descrição dos estudos de TC.

A escolha dos materiais usados na simulação tem como base a literatura existente, os mais usados na atualidade e as perspectivas futuras, fazendo-se representar por um material de densidade elevada, intermédia e baixa, como descreve a tabela abaixo:

Material	Densidade massa g/cm ³
Aço inoxidável	8.0 [93]
Titânio	4.42 [93]
Fibra de Carbono	1.7 [91]

Tabela 3- Densidades dos materiais testados.

O primeiro estudo de TC representa o conjunto de imagens original, no qual foram desenvolvidos os planeamentos para o tratamento do carcinoma da próstata.

O segundo e terceiro TC são referentes à densidade do material aço inoxidável, com a prótese sólida e oca, respetivamente. A prótese oca baseia-se num revestimento de 5mm de aço inoxidável com o interior oco.



Figura 17- Representação de prótese oca.

O quarto e quinto conjunto de imagens, à semelhança dos dois anteriores, testa a diferença entre a prótese sólida e oca, mas com a densidade do titânio.

O sexto, sétimo e oitavo estudos são referentes à fibra de carbono: prótese sólida e prótese envolvida por uma película metálica de 3 mm. A combinação da fibra de carbono revestida pelo metal foi testada para o aço inoxidável e para o titânio.

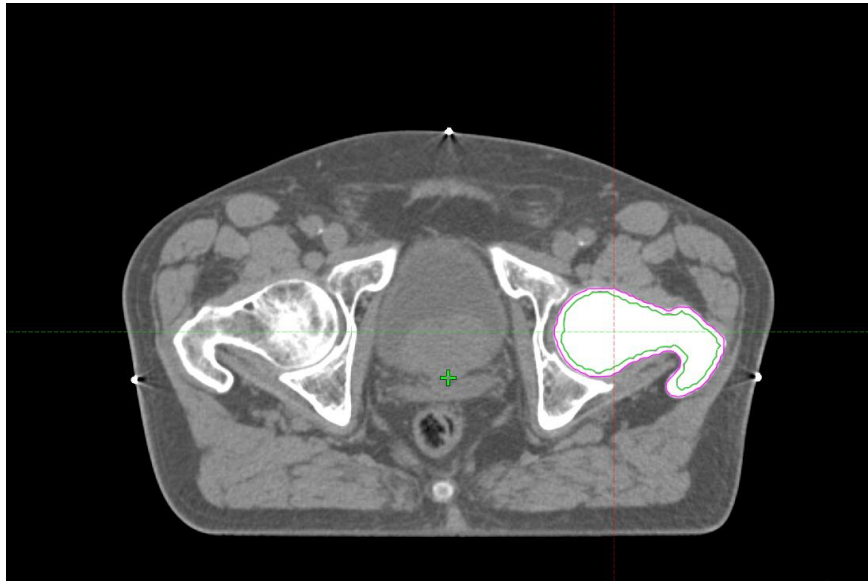


Figura 18- Representação de prótese combinada.

Para além dos órgãos de risco considerados, foram criadas estruturas auxiliares com o intuito de modelar a dose pretendida, ajudando ao decaimento de dose em torno do volume alvo e permitindo, por conseguinte, uma diminuição da dose recebida pelos órgãos de risco.

De entre as estruturas auxiliares foram criados sub-volumes de órgãos de risco, com particular cuidado nas zonas em que estes se intercetam com o PTV. Assim sendo, surgem as estruturas: bexiga-PTV e reto-PTV, com a adição de uma margem interna de acordo com a tolerância de dose de cada órgão.

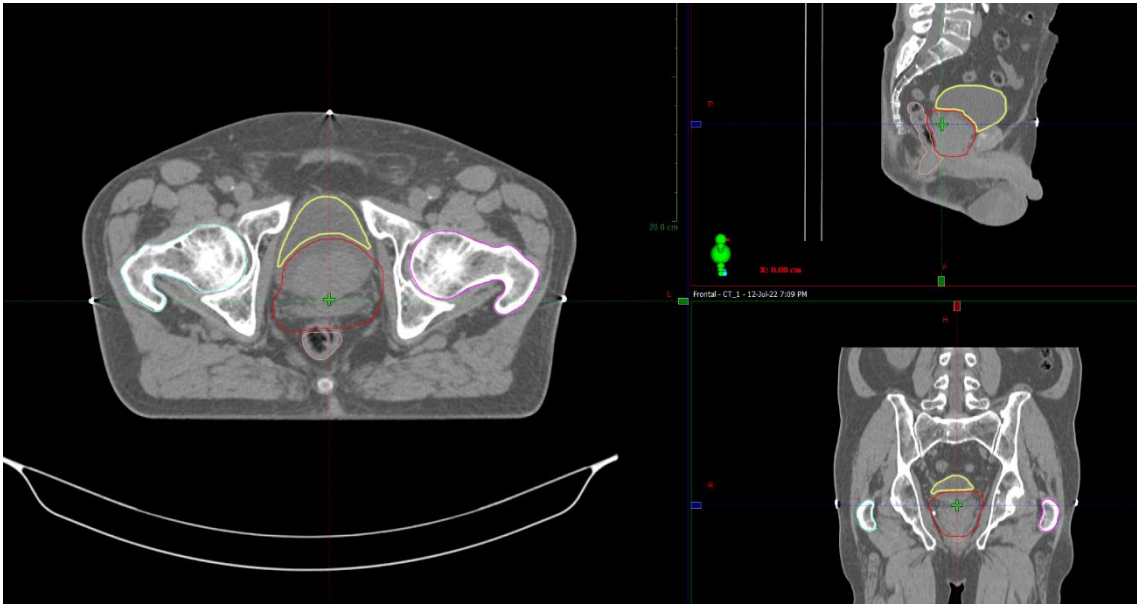


Figura 19- Representação de sub-volumes (bexiga-PTV).

Para além dos sub-volumes, foram ainda criados “rings” que funcionam como anéis em torno do volume alvo, de diferentes espessuras, cuja restrição de dose posteriormente imposta contribuirá para o decaimento de dose.

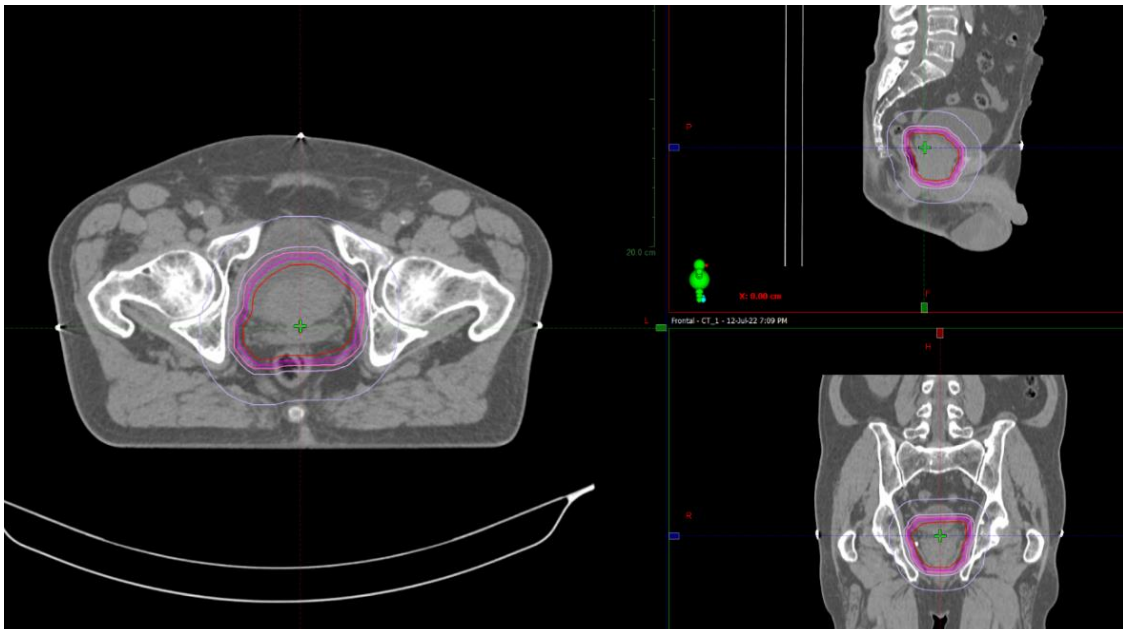


Figura 20- Representação dos rings.

Os volumes mencionados anteriormente: volumes alvo, órgãos de risco e estruturas auxiliares são todos considerados para o desenvolvimento do planeamento inverso.

Através do planeamento inverso, podem ser especificados o número e localização dos campos de tratamento e definidos os objetivos e restrições, tais como: dose prescrita, dose máxima no volume alvo, limites de dose nos órgãos e tecidos adjacentes. A partir destes parâmetros, o sistema determina a configuração das lâminas de MLC e o peso dos campos, executando a distribuição de dose e respetiva otimização. Cabe ao utilizador avaliar a distribuição de dose e reiniciar o processo de otimização caso o resultado obtido não seja satisfatório.

Numa primeira fase do planeamento do tratamento é seleccionada a prescrição de dose, os campos de tratamento e a orientação dos mesmos.

6.4. Protocolo CHHiP

Trata-se da irradiação da próstata através de uma terapia em arco, segundo o protocolo CHHiP, com uma dose total de 60 Gy durante 20 frações, resultando numa dose diária de 3 Gy. Este esquema de tratamento representa um hipofracionamento (fracionamento acelerado) que tem sido alvo de vários estudos, nomeadamente a sua comparação com o fracionamento convencional de 74 Gy em 37 frações.

Dearnaley et al. propuseram-se a comparar o fracionamento convencional com o hipofracionamento em tratamentos de alta dose em intensidade modulada no cancro da próstata, por um período de 5 anos, tendo por base a análise da evidência científica entre 1990 e 2002.

O interesse por novos esquemas de fracionamento reflete o modelo linear quadrático que utiliza as constantes α e β , e descrevem a associação entre a dose total isoefetiva e o número de frações. A razão α/β está inversamente relacionada com o efeito das alterações no número de frações em tecidos normais e malignos.

Os autores descobriram que o esquema de 60 Gy não é inferior ao fracionamento convencional de 74 Gy, em termos de falência clínica e bioquímica para pacientes com cancro da próstata localizado. Decorridos 5 anos do tratamento de radioterapia, a incidência de toxicidade de grau 2 ou superior para o intestino e bexiga, bem como

toxicidade sexual, apresentam valores semelhantes entre os esquemas de fracionamento avaliados [102].

Aparentemente, resultados mais favoráveis acerca da toxicidade da bexiga, relatados em estudos que abordam o protocolo CHHiP comparativamente com outros estudos, podem estar relacionados com uma dose total mais baixa, ou com a quantidade de bexiga ou trígono incluído no volume que recebe altas doses.

Para além das evidências clínicas, a mudança para um esquema de tratamento de 20 frações permite a redução do número de tratamentos, que em combinação com técnicas de tratamento de radioterapia de alta qualidade proporcionam um excelente controlo tumoral, baixos efeitos adversos e melhor comodidade para os pacientes comparando com o fracionamento convencional [102].

6.5. Configuração do tratamento

Para o débito de dose foram considerados dois arcos, um no sentido horário (*clockwise*), de 180° a 179° e outro no sentido anti-horário (*counterclockwise*), de 179° a 180°.

Atendendo às recomendações clínicas, no sentido de evitar a irradiação direta de próteses, em ambos os arcos foi criada uma secção na qual o débito de dose é interrompido. No primeiro arco essa secção vai de 50° a 120° e no segundo arco corresponde à mesma secção, mas no sentido contrário aos ponteiros do relógio (de 120° a 50°).

Apesar da literatura desaconselhar a irradiação direta de próteses, neste estudo foi gerado um plano de tratamento alternativo, onde ocorre a irradiação ao longo de 360°. Com este plano será possível avaliar o impacto direto da presença de próteses na distribuição de dose.

Seguiu-se a fase de otimização, na qual foram definidos os objetivos para o plano de tratamento, através de máximos e mínimos de dose, dose média e dose atribuída a uma fração volumétrica de determinada estrutura.

ID/Type	cm ³	Vol [%]	Dose[Gy]	Actual Dose[Gy]	Priority	gEUD a
<input checked="" type="checkbox"/> PTV_60	174.9					
Upper	0.0	0.0	61.00	62.59	300	x
Lower	174.9	100.0	57.00	49.32	170	x
Lower	173.1	99.0	60.00	56.27	120	x
<input checked="" type="checkbox"/> Bladder	249.4					
Upper	0.0	0.0	60.00	62.39	120	x
Upper	11.0	4.4	58.07	59.89	200	x
<input checked="" type="checkbox"/> Bladder-PTV	219.1					
Upper	0.0	0.0	57.00	57.89	100	x
Upper	51.8	23.7	16.85	20.35	100	x

Figura 21-Tabela de *constrains* aplicadas para o processo de otimização.

Ambos os planeamentos foram sujeitos ao algoritmo de cálculo AAA. Apesar da literatura apontar o algoritmo Acuros como uma boa opção para a correção de heterogeneidades na presença de implantes metálicos, à data deste estudo essa opção de cálculo não se encontrava disponível. Ainda assim, e uma vez que se trata de um conjunto de imagens livre de artefacto e as densidades dos materiais são conhecidas, o AAA satisfaz as necessidades de cálculo.

Após a otimização segue-se o cálculo da distribuição de dose propriamente dito, onde a modelação de dose resultante da fase de otimização apresenta valores “físicos” (a cada arco é atribuído um número de unidades monitoras).

6.6. Critérios de avaliação do plano de tratamento

Para que um plano de tratamento seja elegível a avançar para controlo de qualidade e por conseguinte ser administrado, é necessário que satisfaça critérios em relação ao volume alvo e tecidos saudáveis.

Segundo o protocolo CHHiP, o volume alvo (PTV) deve receber uma dose mínima e máxima, que correspondem a $\geq 99\%$ e a $\leq 1\%$ do seu volume. A cobertura mínima diz respeito a $\geq 95\%$ da dose prescrita e a dose máxima a $\leq 105\%$. Fora do PTV também nenhum ponto deve exceder 105% da dose prescrita.

Relativamente aos órgãos de risco e por se tratar de uma dose por fração superior ao fracionamento convencional, medidas mais conservadoras devem ser cumpridas, como descreve a tabela abaixo:

Estrutura	Dose (%)	Volume máximo (% ou cc)
Reto	41	80%
	54	70%
	68	60%
	81	50%
	88	30%
	95	15%
	100	3%
Bexiga	68	50%
	81	25%
	100	5%
Cabeça do fémur	68	50%
Espaço peritoneal	68	17 cc
Bulbo peniano	68	50%
	81	10%

Tabela 4-Restrições de dose dos tecidos normais. [103]

Uma vez que no processo de otimização não foi possível alcançar uma cobertura ótima ($\geq 99\%$ do volume a receber 95% da dose prescrita) onde fossem cumpridas todas as restrições de dose atribuídas aos órgãos de risco, estabeleceu-se um compromisso: baixar a cobertura mínima do PTV para 98% em prol do cumprimento dos objetivos impostos às estruturas saudáveis.

Esta cedência foi adotada para ambos os planeamentos: com rotação de 360° e com secção de interrupção de irradiação.

A estrutura espaço peritoneal não estava delineada e por isso não foi considerada no processo de otimização e avaliação do plano.

Para o plano com irradiação contínua ao longo de um arco de 360°, as *constraints* atribuídas à prótese foram semelhantes às do fémur direito. No segundo plano definiu-se como objetivo que a prótese recebesse a menor dose possível.

Em termos de visualização da distribuição de dose, o sistema solicita a escolha da normalização da mesma. Em ambos os planos, a dose foi normalizada de forma que 98% do volume recebesse 95% da dose prescrita.

Alcançados dois planos de tratamento satisfatórios, com e sem interrupção de irradiação, foram então submetidos aos conjuntos de imagens manipulados (TC2 a TC8), assegurando que eram mantidas todas as condições do plano original, tais como: prescrição, isocentro, configuração dos campos de tratamento, MU's de cada campo. Mantidas as condições do plano original é possível investigar o efeito de diferentes próteses na distribuição de dose e por conseguinte, o impacto na cobertura do volume alvo.

CAPÍTULO 7 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

7. Resultados e Discussão

No que concerne à cobertura do PTV pela isodose dos 95%, comparativamente com o plano de tratamento simulado no TC original do paciente (TC1), o plano com irradiação contínua foi aquele que apresentou mais diferenças, como está exposto no gráfico abaixo:

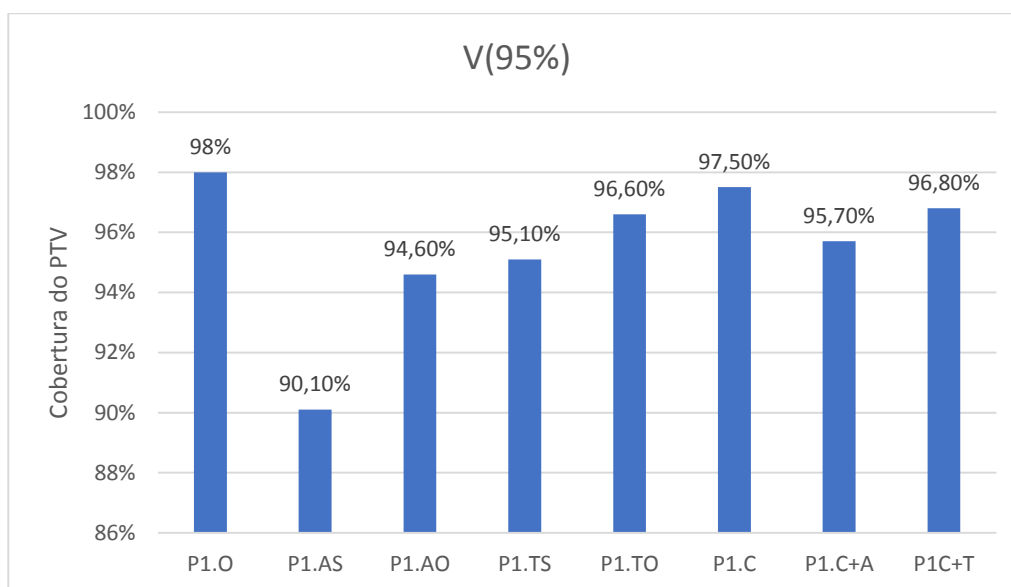


Gráfico 1- Cobertura do PTV por 95% da dose prescrita (irradiação contínua).

Legenda: P1.O-plano original sem prótese; P1.AS- prótese de aço inoxidável sólida; P1.AO- prótese aço inoxidável oca; P1.TS- prótese titânio sólida; P1.TO- prótese titânio oca; P1.C- prótese fibra de carbono; P1.C+A- prótese fibra de carbono revestida de aço inoxidável; P1.C+T- prótese fibra de carbono revestida de titânio.

O P1.AS, prótese de aço inoxidável sólida, foi aquele que apresentou um maior prejuízo em relação à cobertura do PTV, com uma diminuição de 7.9% comparativamente ao plano original. Já a prótese em fibra de carbono sólida (P1.C) foi aquela que apresentou menor impacto, com uma redução de 0.5% em termos de cobertura do volume alvo. Estes resultados estão em conformidade com o número atômico do material, o material com maior densidade, aço inoxidável, apresentou maior absorção de radiação, comprometendo a dose dirigida ao PTV. Pelo mesmo princípio, a prótese em fibra de carbono, menos densa, resultou numa cobertura do alvo próxima do plano original.

Dadas as limitações, em termos de robustez e probabilidade de contaminação dos tecidos envolventes, reportadas acerca da fibra de carbono, o seu revestimento por uma liga metálica constitui uma alternativa.

Os planos P1.C+A (fibra de carbono revestida a aço inoxidável) e P1.C+T (fibra de carbono revestida a titânio) ilustram essa associação, sendo a segunda combinação, cujo número atômico é inferior ao do aço inoxidável, a opção mais favorável.

Das próteses ocas avaliadas, aço inoxidável e titânio, verificou-se uma redução de 3.9% e 1.4% em termos de cobertura, respetivamente.

O segundo planeamento (P2.O) possui uma secção na qual o débito de dose é interrompido, entre os 50° e os 220°, seguindo as recomendações AAPM. Com esta restrição, a dose incidente na prótese femoral corresponde apenas à dose de saída das restantes incidências.

Pela ausência de campos de tratamento que atravessam de forma direta a prótese, não ocorre atenuação do feixe e, portanto, não se verifica uma redução significativa do volume de PTV que recebe 95% da dose prescrita (V95%), como indica a **Tabela 5**:

PLANO	V(95%)
P2.O	98%
P2.AS	97,90%
P2.AO	97,90%
P2.TS	98%
P2.TO	98%
P2.C	98%
P2.C+A	97,90%
P2.C+T	98%

Tabela 5- Cobertura do PTV por 95% da dose prescrita.

Apenas os planos P2.AS e P2.AO (próteses metálicas sólidas de elevada densidade) e o plano P2.C+A (fibra de carbono revestida a aço inoxidável), apresentam uma redução de 0.1% de cobertura do volume alvo. Os restantes planos apresentam resultados semelhantes ao original.

No que diz respeito às estruturas saudáveis próximas do volume alvo, e uma vez que o protocolo CHHiP faz alusão a várias restrições volumétricas dose dependentes, procedeu-se à análise de um parâmetro que é transversal a todas as estruturas, o volume que recebe 68% da dose prescrita (V(68%)), ou seja 40.8 Gy. Dependendo da estrutura avaliada, este parâmetro corresponderá a diferentes limites, resultantes da radiosensibilidade da mesma.

À semelhança dos resultados obtidos para o V(95%) do PTV, o V(68%) referente ao reto, bexiga e bulbo peniano, para o plano de tratamento com irradiação a 360°, apresenta valores mais baixos para a prótese sólida de aço inoxidável, enquanto que a prótese em fibra de carbono é aquela cujos resultados mais se aproximam do plano original (**Tabela 6**).

Na presença de uma prótese constituída por aço inoxidável sólida, o reto sofre uma redução de 1.03%, a bexiga de 0.5% e o bulbo de 1.33%, do volume da estrutura que é irradiada por 68% da dose prescrita.

Já na presença de uma prótese em fibra de carbono essa redução é de apenas 0.14% para o reto, 0.07% para a bexiga e 0.16% para o bulbo peniano.

	V(68%)					
	RETO	BEXIGA	BULBO	Dif RETO	Dif BEXIGA	Dif BULBO
P1.O	27,38%	15,76%	43,15%			
P1.AS	26,35%	15,26%	41,82%	1,03%	0,50%	1,33%
P1.AO	26,74%	15,44%	42,38%	0,64%	0,32%	0,76%
P1.TS	26,82%	15,49%	42,41%	0,56%	0,27%	0,74%
P1.TO	27,07%	15,61%	42,79%	0,31%	0,15%	0,35%
P1.C	27,24%	15,69%	42,98%	0,14%	0,07%	0,16%
P1.C+A	26,89%	15,52%	42,59%	0,49%	0,24%	0,56%
P1.C+T	27,11%	15,62%	42,82%	0,27%	0,14%	0,32%

Tabela 6- V(68%) para OAR (reto, bexiga e bulbo), irradiação contínua.

Uma vez que doses atribuídas a frações volumétricas de uma estrutura são dependentes do volume total da mesma, é espectável que a bexiga seja aquela que apresenta uma redução menos pronunciada.

Para o plano alternativo, com seção de bloqueio de irradiação, apenas o reto apresenta diferenças, ainda que significativamente baixas, com uma redução máxima de 0.09% na presença de prótese em aço inoxidável.

Tanto o fémur direito como a prótese femoral, para diferentes materiais, não recebem a isodose de 40.8 Gy (V(68%)), daí não serem mencionados juntamente com os órgãos de risco descritos anteriormente. Por este facto, foram registados os valores que refletem a dose máxima atribuída a todas as estruturas sãs delineadas, para os dois planos de tratamento.

Analisando de forma individualizada cada estrutura, a prótese femoral foi aquela cujos resultados apresentaram maiores diferenças (**Tabela 7**). As próteses constituídas por um material mais denso sofrem maior atenuação e por isso a dose máxima registada é inferior. A prótese em aço inoxidável sofreu uma redução de 26.1% para o Plano1 e de 22.7% para o Plano2.

Os valores mais próximos do plano original foram registados para a prótese em fibra de carbono, seguindo-se a prótese em fibra de carbono revestida por uma película de 3 mm de titânio. Mais uma vez, o plano que evita a irradiação direta da prótese regista uma menor variação em relação ao plano original.

PRÓTESE FÉMORAL				
	P1(Gy)	P2(Gy)	Dif P1(%)	Dif P2(%)
O	7,49	6,51		
AS	5,53	5,03	26,07	22,73
AO	6,36	5,73	15,04	11,98
TS	6,47	5,81	13,63	10,78
TO	6,97	6,20	6,95	4,79
C	7,24	6,37	3,26	2,12
C+A	6,68	5,99	10,74	8,08
C+T	7,02	6,24	6,21	4,12

Tabela 7- Dose máxima recebida pela prótese femoral.

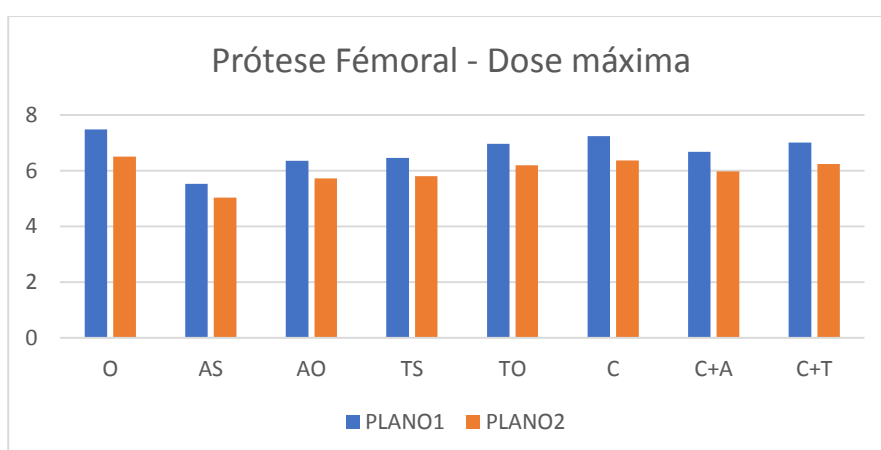


Gráfico 2- Dose máxima recebida pela prótese femoral.

Para o Plano2, tanto o reto, a bexiga, o fémur direito e o bulbo apresentam variações inferiores a 1% relativamente ao plano original, para a dose máxima recebida.

O presente estudo demonstra a perturbação que próteses de diferentes materiais implicam, quer em termos de dose dirigida ao volume alvo, quer em termos de órgãos de risco.

De forma a evitar os erros associados ao artefacto gerado por implantes metálicos, foi utilizada a TC de um paciente sem prótese.

Apesar da literatura desaconselhar a irradiação direta de próteses, um plano de irradiação contínua (Plano1) permitiu verificar a atenuação/absorção por parte da prótese. Quanto mais elevada a densidade do material constituinte da prótese, maior a absorção do feixe de radiação, que se traduz numa dose máxima detetável menor e também numa menor cobertura do PTV.

Privilegiando a cobertura do PTV, a prótese em fibra de carbono seria a opção mais favorável, contudo, várias limitações têm sido apontadas a este tipo de próteses. Como alternativa às limitações mecânicas propôs-se o seu revestimento por uma liga metálica. Foram testados para esse revestimento o aço inoxidável e o titânio, dos metais mais utilizados em próteses femorais, com uma espessura de 3 mm.

A prótese em fibra de carbono revestida por titânio representa a combinação mais atrativa, com 96.8% de cobertura do PTV por 95% da dose prescrita e um prejuízo de 0.7% em relação à prótese de fibra de carbono sólida. Esta opção é também mais favorável que as próteses de aço inoxidável e titânio ocas, que assumem uma cobertura de 94.6% e 95.1%, respetivamente.

Relativamente aos órgãos de risco, estes beneficiam da absorção de dose desempenhada pela prótese. A redução em termos de dose máxima e volume que recebe 68% da dose prescrita é proporcional à atenuação do feixe.

O Plano2, com secção de bloqueio, evitando a irradiação direta da prótese, é de facto uma medida que minimiza a ocorrência de erros no que toca à distribuição de dose. Com esta abordagem, a redução da cobertura do PTV obteve um valor máximo de 0.1% para a prótese sólida em aço inoxidável, prótese sólida em titânio e prótese de fibra de carbono revestida por aço inoxidável. As restantes simulações não apresentaram alterações.

Com respeito aos órgãos de risco (reto, bexiga, fêmur direito e bulbo peniano), as variações do volume do órgão que recebe 68% da dose, tendo por base o plano original (Plano2) foram inferiores a 0.1% para as três estruturas (**Gráfico 3**).

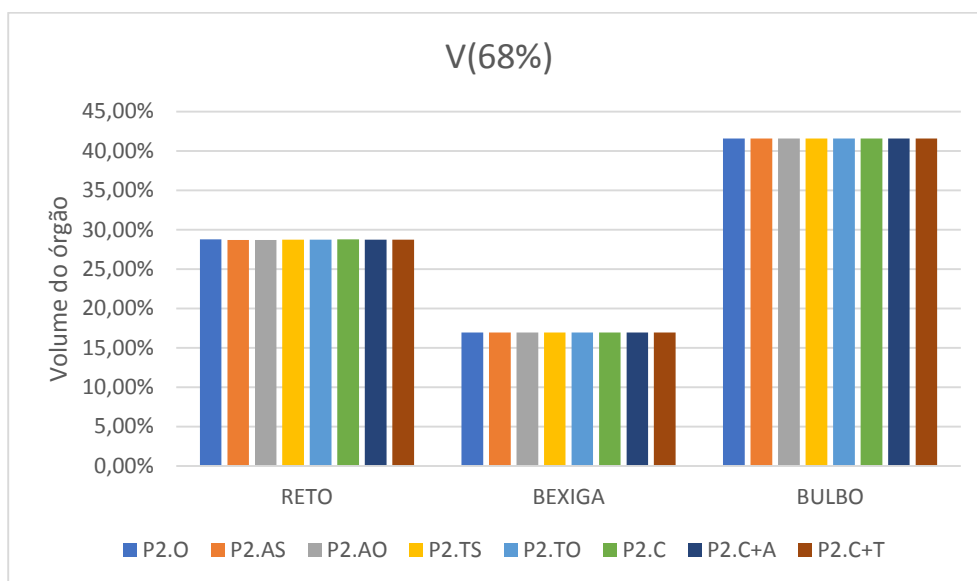
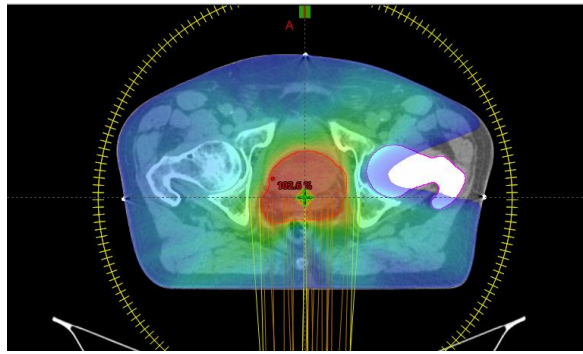
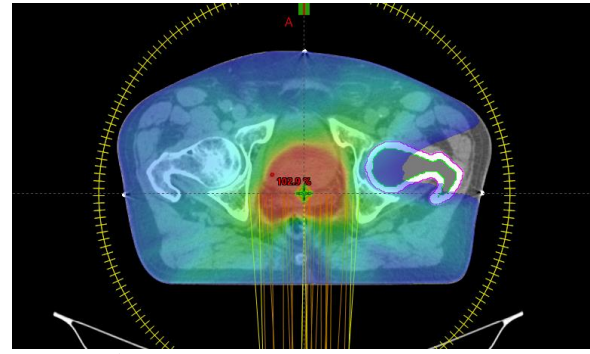


Gráfico 3- Volume das estruturas (reto, bexiga e bulbo) que recebem 68% da dose prescrita.

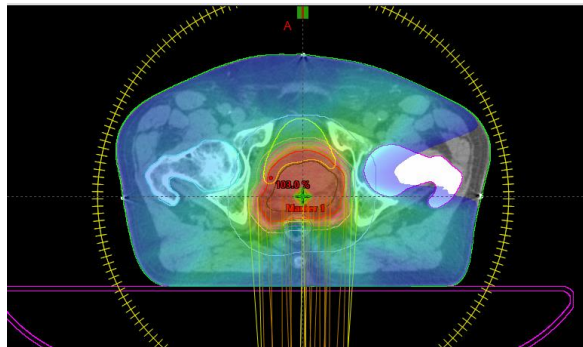
Como a prótese femoral é abrangida pela dose de saída das restantes incidências, os valores que apresenta sofrem maior impacto. A dose máxima que uma prótese em aço inoxidável recebe apresenta uma redução de 22.73%, mas se se tratar de uma prótese em fibra de carbono essa redução é de apenas 2.12%.



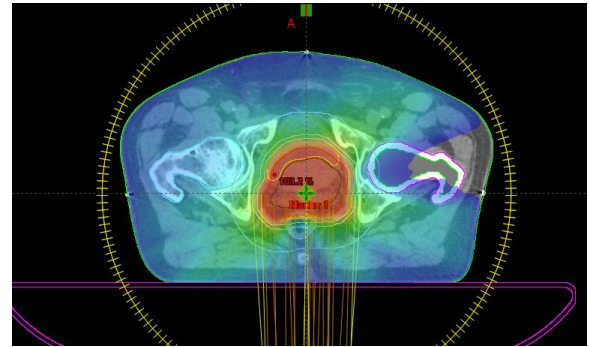
(a)



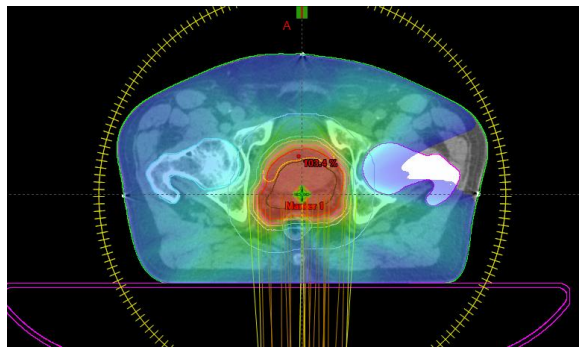
(b)



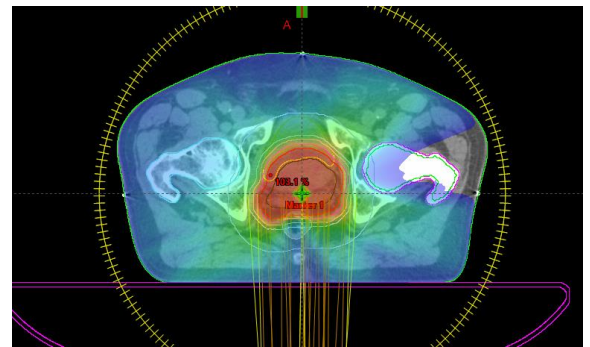
(c)



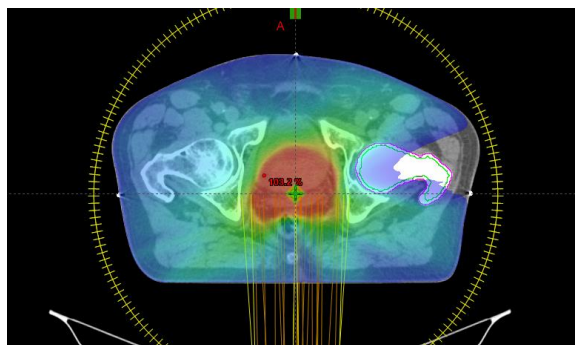
(d)



(e)



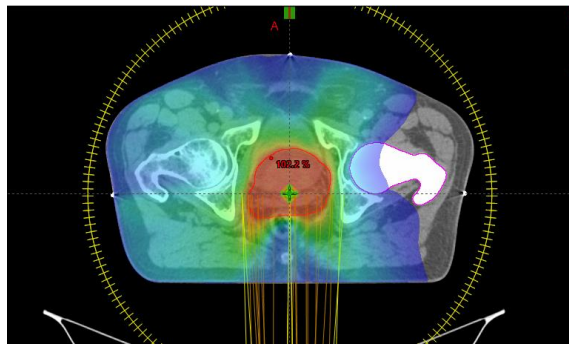
(f)



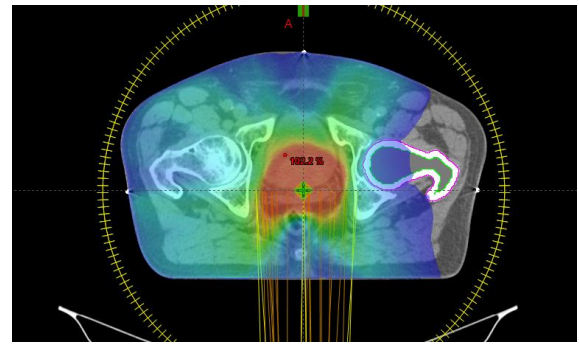
(g)

Figura 22- Distribuição de dose referente a tratamento de radioterapia para o carcinoma da próstata (irradiação contínua)

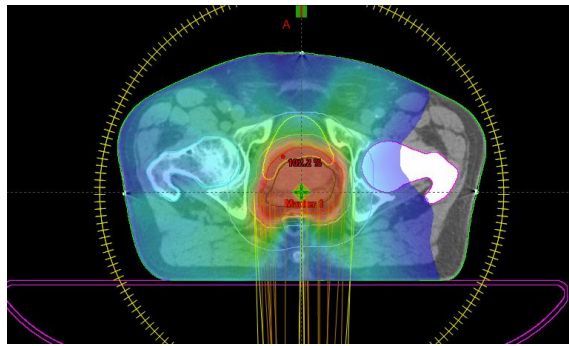
(a) P1.AS; (b) P1.AO; (c) P1.TS; (d) P1.TO; (e) P1.C; (f) P1.C+A; (g) P1.C+T



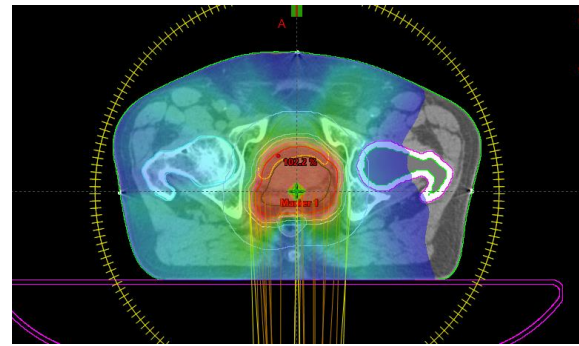
(a)



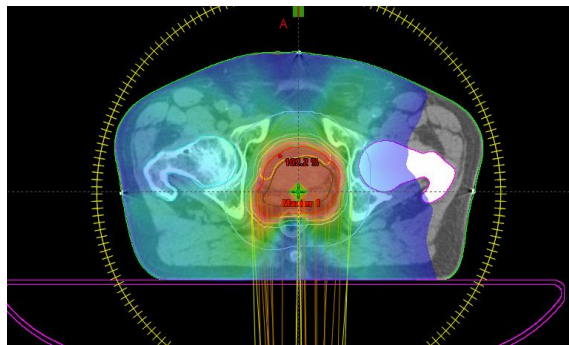
(b)



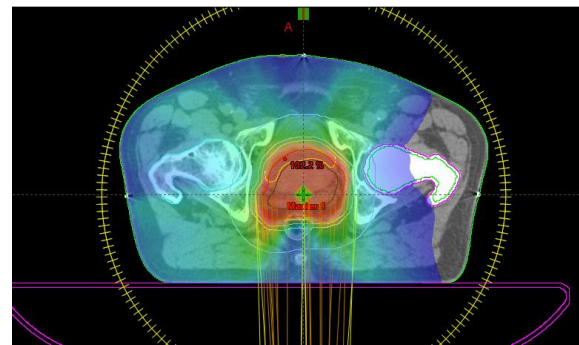
(c)



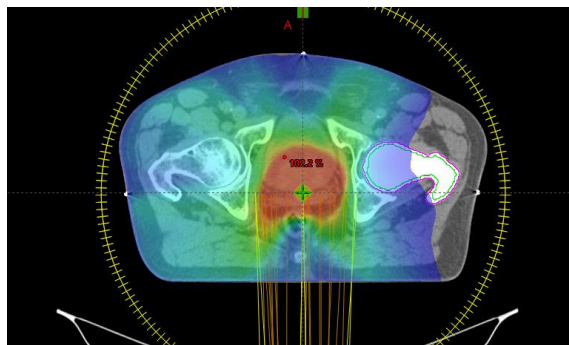
(d)



(e)



(f)



(g)

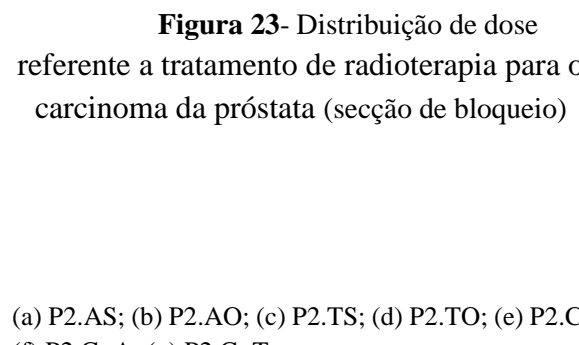


Figura 23- Distribuição de dose referente a tratamento de radioterapia para o carcinoma da próstata (secção de bloqueio)

(a) P2.AS; (b) P2.AO; (c) P2.TS; (d) P2.TO; (e) P2.C; (f) P2.C+A; (g) P2.C+T

Para além do impacto produzido pelo material constituinte da prótese femoral na distribuição de dose, este estudo pretende ainda investigar o efeito dessa mesma prótese na interface tecido-implante.

Para esta análise foi dirigido à prótese um campo de tratamento antero-posterior (AP), centrado e conformacionado a esta estrutura, com uma dose *standard* de 2 Gy, como se pode ver na **Figura 24**:



Figura 24- Projeção de campo AP.

De forma a testar o efeito da prótese na interface tecido-implante foram definidos três pontos anteriores à prótese e três pontos posteriores.

O mesmo campo de tratamento, com a mesma angulação, energia, número de MU's conformação, foi dirigido à estrutura prótese nos conjuntos de imagens manipulados (TC2 a TC8). Foram registadas as doses captadas nos 6 pontos previamente definidos, como se pode ver na tabela 6:

	Pontos de interesse anteriores				Pontos de interesse posteriores			
	A	B	C	Média	D	E	F	Média
P3.O	2,11	2,23	2,26	2,20	1,79	1,82	1,80	1,80
P3.AS	2,15	2,30	2,34	2,26	1,12	1,05	0,96	1,04
P3.AO	2,14	2,29	2,30	2,24	1,38	1,42	1,42	1,41
P3.TS	2,14	2,27	2,31	2,24	1,50	1,45	1,37	1,44
P3.TO	2,13	2,27	2,29	2,22	1,64	1,68	1,64	1,65
P3.C	2,12	2,24	2,27	2,21	1,75	1,75	1,70	1,73
P3.C+A	2,14	2,29	2,30	2,24	1,48	1,48	1,47	1,48
P3.C+T	2,13	2,27	2,28	2,23	1,66	1,67	1,62	1,65

Tabela 8- Dose nos pontos de interesse.

Na mesma linha da primeira simulação, o Plano P3.O corresponde à irradiação da prótese tendo por base a TC original do paciente e os seguintes refletem as alterações atribuídas à constituição da prótese: P3.AS- prótese de aço inoxidável sólida; P3.AO- prótese aço inoxidável oca; P3.TS- prótese titânio sólida; P3TO- prótese titânio oca; P3.C- prótese fibra de carbono; P3.C+A- prótese fibra de carbono revestida de aço inoxidável; P3.C+T- prótese fibra de carbono revestida de titânio.

Trabalhos publicados acerca da perturbação de dose na presença de implantes metálicos relatam um aumento de dose na interface tecido-implante. O presente estudo vai ao encontro desses resultados, estabelecendo ainda uma relação entre esse aumento e o número atômico do material do implante: quanto maior a densidade do material, maior é o aumento da dose recebida pelos pontos anteriores ao implante. Em contraponto, próteses mais densas traduzem-se numa maior absorção da radiação que as atravessa e por isso a dose detetada nos pontos posteriores é proporcionalmente menor.

CAPÍTULO 8 – CONCLUSÃO

8. Conclusão

Com o aumento da esperança média de vida da população, o seu envelhecimento traduz-se numa preocupação crescente acerca da melhoria dos cuidados de saúde prestados.

Por vezes, algumas abordagens terapêuticas são incompatíveis, criando um conflito entre o benefício clínico e as consequências geradas. O tratamento de radioterapia para o cancro da próstata na presença de prótese femoral é um exemplo desses desafios. A aplicação do tratamento implica a necessidade de controlo tumoral, que pode ser comprometida pelas imprecisões geradas na presença de uma prótese e pela possibilidade de degradação da mesma.

Um tratamento de radioterapia deve ser acompanhado de um rigor escrupuloso já que a administração de radiação provoca danos a nível celular irreversíveis. Assim sendo, todas as fontes de incerteza devem ser minimizadas.

A presença de uma prótese na proximidade do volume a tratar gera artefactos nas imagens que servem de base ao planeamento do tratamento. Algumas medidas devem ser adotadas para reduzir esta fonte de incerteza, como a utilização de um aparelho de tomografia computadorizada com uma profundidade de bits que permita a caracterização de materiais de um leque de densidades abrangente, ou a utilização de megavoltagem para a aquisição das imagens, com a desvantagem de aumentar a dose à qual o paciente está exposto.

Para além das características do aparelho de aquisição de imagem, a curva de calibração que estabelece a correspondência entre a densidade electrónica do material e os números de Hounsfield deve contemplar materiais de elevado número atómico, pois todas as estruturas cuja densidade seja acima do limite da curva de calibração apresentarão resultados semelhantes.

O artefacto gerado na imagem não só compromete os valores de Hounsfield atribuídos a cada voxel, como também contribui para a variabilidade inter-observador no que respeita à delimitação de volumes de interesse.

Às fontes de incerteza já mencionadas, acresce ainda a escolha do algoritmo para o cálculo da distribuição de dose do tratamento, que deve ter em consideração todas as interações que os fótons estabelecem com a matéria.

Ao nível do tratamento, a presença de próteses na proximidade do alvo produz repercussões no que toca à absorção da dose dirigida ao PTV, comprometendo a sua eficácia.

É sobre este aspeto que o presente trabalho recaiu, avaliando o impacto que próteses de diferentes constituições implicariam em termos de distribuição de dose.

Apesar da AAPM desaconselhar a irradiação direta de próteses, um tratamento com irradiação contínua ao longo de 360°, permitiria obter informações mais detalhadas acerca da atenuação gerada pela prótese.

O facto de terem sido testados materiais com densidades eletrónicas de diferentes níveis (alto, intermédio e baixo) permitiu estabelecer uma relação: a atenuação provocada pela prótese é inversamente proporcional ao número atómico do material que a constitui. A atenuação máxima registada traduz-se numa redução de 7,9% da cobertura do PTV pela isodose dos 95%, quando se trata de uma prótese de aço inoxidável sólida.

Para além da diminuição da cobertura do PTV, essa atenuação também se traduz numa redução da dose recebida pelas estruturas saudáveis, contudo, uma vez que estas já respeitavam os limites de dose impostos, este benefício não se sobrepõe à redução do controlo tumoral.

Foram ainda simuladas próteses ocas, numa tentativa de reduzir o efeito gerado pelo material, e próteses combinadas. Como prótese combinada aliaram-se as semelhanças entre as propriedades da fibra de carbono e o osso, atribuindo-lhe um revestimento metálico que impedisse a contaminação dos tecidos circundantes. Uma vez mais, o revestimento por uma liga de menor número atómico (titânio) apresentou resultados mais satisfatórios.

A análise da simulação de um tratamento com secção de bloqueio, evitando a irradiação direta da prótese, indica que apesar de haver um prejuízo no que toca à cobertura do volume alvo, na presença de próteses cujo material apresenta densidade elevada, essa diferença é significativamente baixa, suportando as orientações terapêuticas.

Relativamente ao comportamento da dose na interface tecido-implante, a análise efetuada neste estudo obteve resultados consistentes com a literatura, reforçando a necessidade de uma correta atribuição dos valores de HU gerados na imagem de TC, que comprometem a dose detetada à passagem de um campo de radiação através da prótese.

São, portanto, várias as fontes de incerteza que podem comprometer a acuidade de um tratamento de radioterapia, pelo que devem ser adotadas estratégias adequadas à complexidade do tratamento e aos materiais a ele afetados.

Este estudo sugere que na impossibilidade de eleger um material ideal para a constituição de próteses ortopédicas, o futuro pode passar pela combinação de materiais que mantendo em evidência as suas qualidades, combinados rematam eventuais limitações.

Para a simulação desenvolvida neste documento foi necessária a implementação de uma curva de calibração alargada, que contemplasse materiais de diferentes números atômicos. Dada a ausência de *inserts* de elevado número atômico que pudessem ser validados no fantoma da instituição, recorreu-se a dados publicados na literatura, com recurso ao fantoma CIRS 062, que serviram de base aos cálculos subsequentes.

Apesar dos estudos publicados sobre a aplicação de algoritmos de cálculo recomendarem o algoritmo Acuros, quando se trata de correção de heterogeneidades, em particular na presença de implantes metálicos, ao momento deste estudo, o algoritmo mencionado não se encontrava disponível no sistema de planeamento. No entanto, uma vez que foram atribuídas densidades específicas à prótese femoral, o algoritmo AAA já estabelece uma previsão fiável em termos de cálculo de dose.

Este trabalho inspira o desenvolvimento de outras simulações, nomeadamente a comparação dos cálculos desenvolvidos para o algoritmo Acuros e AAA, investigando se convergiam para a mesma solução.

Como perspetivas futuras, a dosimetria *in vivo* apresenta-se como uma ferramenta atrativa, já que permite verificar e monitorizar a dose recebida durante o tratamento, permitindo estabelecer uma comparação entre os dados fornecidos pelo planeamento do tratamento e os obtidos durante a execução do mesmo.

Referências

- [1] A. L. C. L. de A. Lima, S. C. Miranda, and H. F. O. de Vasconcelos, “Anatomia radiográfica do fêmur proximal: fratura de colo vs. fratura transtrocantérica,” *Rev. Bras. Ortop.*, vol. 52, no. 6, pp. 651–657, 2017, doi: 10.1016/j.rbo.2016.10.015.
- [2] R. Martins and M. Mesquita, “Fraturas da Extremidade Superior do Fêmur em Idosos,” *Millenium*, vol. 0, no. 50, pp. 239–252, 2016.
- [3] “Fêmur - eAnatomy.” <https://www.imaios.com/br/e-Anatomy/Estruturas-anatomicas/Femur> (accessed Feb. 21, 2022).
- [4] “Fêmur - Anatomia do maior osso do corpo humano.” <https://www.anatomiaemfoco.com.br/esqueleto-humano-ossos-do-corpo-humano/ossos-da-perna-femur-tibia-fibula/femur-anatomia-maior-osso-do-corpo-humano/> (accessed Feb. 21, 2022).
- [5] “Fêmur - Anatomia, trocânter maior, cabeça | Kenhub.” <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/femur-pt> (accessed Feb. 22, 2022).
- [6] “Femur: Anatomy, Function, and Treatment.” <https://www.verywellhealth.com/femur-anatomy-4587598> (accessed Feb. 24, 2022).
- [7] T. G. Faria, “Análise Morfométrica Do Fêmur Humano E Suas Implicações Morfometric Analyse of Human Femur and Your Morfofunctional,” vol. 05, pp. 165–170, 2003.
- [8] “Fêmur | Sistemas | Aula de Anatomia.” <https://www.auladeanatomia.com/sistemas/323/femur> (accessed Oct. 03, 2022).
- [9] S. Pinheiro, A. Silva, C. Cárdenas, and M. Silva, “The Post-fall Syndrome in Elderly Who Suffer Femoral Fracture,” *Cad. Estud. E Pesqui. - J. Stud. Res.*, vol. 19, no. 41, 2015.
- [10] “Femur Fracture | Orthopedic Medical Center.” <https://orthomedctr.com/femur-fracture.php> (accessed Feb. 28, 2022).
- [11] C. Austin, P. Lwason, R. Gibson, and I. Philp, “Proximal femoral fracture: achievements and prospects,” *Br. Geriatr. Soc.*, 1998.
- [12] S. M. H. De Mendonça, A. E. Cassone, and S. R. Brandalise, “Avaliação funcional

-
- dos pacientes portadores de sarcomas ósseos submetidos à tratamento cirúrgico utilizando a endoprótese total ou parcial, na substituição da extremidade distal do fêmur,” *Acta Ortop. Bras.*, vol. 16, no. 1, pp. 13–18, 2008, doi: 10.1590/S1413-78522008000100002.
- [13] A. F. Mavrogenis *et al.*, “State-of-the-art approach for bone sarcomas,” *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.*, vol. 25, no. 1, pp. 5–15, 2015, doi: 10.1007/s00590-014-1468-2.
- [14] F. A. Neto, M. J. D. Teixeira, L. H. do C. Araújo, and C. E. B. Ponte, “Tumores ósseos do joelho: Achados na radiologia convencional,” *Radiol. Bras.*, vol. 49, no. 3, pp. 182–189, 2016, doi: 10.1590/0100-3984.2013.0007.
- [15] V. Penna, E. A. Toller, C. Pinheiro, and R. G. Becker, “Uma nova abordagem para as endopróteses parciais de joelho em sarcomas primários ósseos,” *Rev. Bras. Ortop.*, vol. 44, no. 1, pp. 46–51, 2009, doi: 10.1590/s0102-36162009000100007.
- [16] F. M. Wodajo, J. Bickels, J. Wittig, and M. Malawer, “Complex reconstruction in the management of extremity sarcomas,” *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 15, no. 4, pp. 304–312, 2003, doi: 10.1097/00001622-200307000-00005.
- [17] R. Guarniero and L. G. Oliveira, “Osteoporose : atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento Osteoporosis : an update in diagnosis and basic treatment principles,” *Rev. Bras. Ortop.*, vol. 39, no. 11, pp. 477–485, 2004, [Online]. Available: http://www.rbo.org.br/PDF/39-8/2004_set_17.pdf.
- [18] J. Silva, D. Linhares, M. Ferreira, N. Amorim, N. Neves, and R. Pinto, “Epidemiological trends of proximal femoral fractures in the elderly population in Portugal,” *Acta Med. Port.*, vol. 31, no. 10, pp. 562–567, 2018, doi: 10.20344/amp.10464.
- [19] R. Riera, V. F. Moça Trevisani, and J. P. N. Ribeiro, “Osteoporose - A importância da prevenção de quedas,” *Rev. Bras. Reumatol.*, vol. 43, no. 6, pp. 364–368, 2003, doi: 10.1590/S0482-50042003000600008.
- [20] V. S. Salles, A. D.; Braz, “Osteoporose e a remodelação do osso,” *Rev. Fisio e Ter.*, vol. 25, no. 15–16, 2001.
- [21] D. C. Nieman, *Exercício e saúde. Como se prevenir de doenças usando o exercício como seu medicamento de David C. Nieman*, vol. 42. 1999.

-
- [22] D. Eddy et al, “Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis,” *Osteoporos. Int.*, vol. 8, no. 4, pp. 1–8, 1993.
- [23] P. Driusso et al, “Efeitos de um programa de atividade física na qualidade de vida de mulheres com osteoporose,” *Rev. Fisioter. da Univ. São Paulo*, vol. 7, no. 1/2, pp. 1–9, 2000.
- [24] R. Pivec, A. J. Johnson, S. C. Mears, and M. A. Mont, “Hip arthroplasty,” *Lancet*, vol. 380, no. 9855, pp. 1768–1777, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60607-2.
- [25] Maria Emilia Cavalca Corrêa, “Processamento e caracterização mecânica da liga à base de titânio (Ti-7,5Mo) para confecção de prótese ortoédica,” Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho,” 2014.
- [26] K. Magalhães, “Avaliação biomecânica do desempenho de prótese femoral com rigidez variável,” pp. 1–104, 2014.
- [27] S. Francisco and S. John, “Conferences and Reviews Total Hip Arthroplasty,” *West. J. Med.*, vol. 162, pp. 243–249, 1995.
- [28] C. A. M. Relvas, “Concepção e estudo de próteses de anca anatomicamente adaptadas por obtenção in situ da geometria do canal femoral,” Universidade de Aveiro, 2007.
- [29] P. Nelson, “The future of hip joint replacement,” *Joint Replacement Arthroplasty*, ed. Bernard F. Morrey, Churchill Livingstone.
- [30] T. T. Dang, M. Nikkhah, A. Memic, and A. Khademhosseini, *Polymeric Biomaterials for Implantable Prostheses*. Elsevier Inc., 2014.
- [31] L. B. Rodrigues, “Aplicações de biomateriais em ortopedia,” *Estud. Tecnológicos em Eng.*, vol. 9, no. 2, 2013, doi: 10.4013/ete.2013.92.02.
- [32] E. Honda, R. Aristide, N. Ono, and G. Polesello, “Prótese isoelástica: avaliação clínica e radiográfica *,” *Rev. Bras. Oncol.*, vol. 35, no. 3, 2000.
- [33] C. A. M. Relvas, “Concepção e estudo de próteses de anca anatomicamente adaptadas por obtenção,” Universidade de Aveiro, 2007.
- [34] S. Fernandes, “Avaliação Biomecânica de Prótese do Joelho sob Influência de Distribuição de Carga Assimétrica,” Instituto Politecnico de Bragança, 2016.

-
- [35] W. Yan, J. Berthe, and C. Wen, “Numerical investigation of the effect of porous titanium femoral prosthesis on bone remodeling,” *Mater. Des.*, vol. 32, no. 4, pp. 1776–1782, 2011, doi: 10.1016/j.matdes.2010.12.042.
- [36] M. H. Mezzomo and A. G. de Moraes, “Determination of the elasticity module in steels and aluminum through the natural frequency compared to the tension test,” *Rev. Mater.*, vol. 25, no. 2, pp. 1–13, 2020, doi: 10.1590/S1517-707620200002.1035.
- [37] R. Maria, T. Machado, and V. Redonda, “Realização de ensaios para a validação de novos materiais de prótese de quadril conforme agências regulatórias,” pp. 1–76, 2017.
- [38] G. Ryan, A. Pandit, and D. P. Apatsidis, “Fabrication methods of porous metals for use in orthopaedic applications,” *Biomaterials*, vol. 27, no. 13, pp. 2651–2670, 2006, doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.12.002.
- [39] E. Tanagho and T. Lue, “Anatomia do Sistema geniturinário,” 2019.
- [40] K. H. Hammerich, G. E. Ayala, and T. M. Wheeler, “Anatomy of the prostate gland and surgical pathology of prostate cancer,” *Prostate Cancer*, no. January, pp. 1–14, 2008, doi: 10.1017/CBO9780511551994.003.
- [41] “Anatomia da Próstata.” <https://www.institutodaprostata.com/pt/blog/anatomia-da-prostata> (accessed Oct. 03, 2022).
- [42] J. H. Yacoub and A. Oto, “MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy,” *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 56, no. 2, pp. 197–209, Mar. 2018, doi: 10.1016/J.RCL.2017.10.003.
- [43] J. H. Yacoub and A. Oto, “MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy,” *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 56, no. 2, pp. 197–209, 2018, doi: 10.1016/j.rcl.2017.10.003.
- [44] M. W. Dunn and M. W. Kazer, “Prostate cancer overview,” *Semin. Oncol. Nurs.*, vol. 27, no. 4, pp. 241–250, Nov. 2011, doi: 10.1016/J.SONCN.2011.07.002.
- [45] K. Saladin, *Anatomy & physiology: the unity of form and function*. Highline Community College, Heather N. Cushman, Tacoma Community College., 2018.
- [46] P. Verze, T. Cai, and S. Lorenzetti, “The role of the prostate in male fertility, health and disease,” *Nat. Rev. Urol.*, vol. 13, no. 7, pp. 379–386, Jul. 2016, doi:

10.1038/NRUROL.2016.89.

- [47] J. Jiang, J. Li, Y. Zhang, H. Zhu, J. Liu, and C. Pumill, “The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 8, no. 12, Dec. 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0085179.
- [48] J. Jiang, J. Li, Y. Zhang, H. Zhu, J. Liu, and C. Pumill, “The role of prostatitis in prostate cancer: Meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 8, no. 12, pp. 1–9, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0085179.
- [49] P. Verze, T. Cai, and S. Lorenzetti, “The role of the prostate in male fertility, health and disease,” *Nat. Rev. Urol.*, vol. 13, no. 7, pp. 379–386, 2016, doi: 10.1038/nrurol.2016.89.
- [50] A. R. Patel and E. A. Klein, “Risk factors for prostate cancer,” *Nat. Clin. Pract. Urol.*, vol. 6, no. 2, pp. 87–95, 2009, doi: 10.1038/ncpuro1290.
- [51] Luciano Fernando Martins Gomes, “Estudo dosimétrico comparativo do Acuros ® XB – Algoritmo Avançado de Cálculo de dose com o AAA – Anisotropic Analytical Alghorithm , em tratamentos de Radioterapia Externa com a técnica de RapidArc TM Estudo dosimétrico comparativo do Acuros ® XB – Algori,” p. 81, 2013, [Online]. Available: [http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/2309/1/Estudo dosimétrico comparativo do Acuros.pdf](http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/2309/1/Estudo_dosimétrico_comparativo_do_Acuros.pdf).
- [52] C. A. Perez *et al.*, “Three-dimensional treatment planning and conformal radiation therapy: preliminary evaluation,” *Radiother. Oncol.*, vol. 36, no. 1, pp. 32–43, 1995, doi: 10.1016/0167-8140(95)01566-Y.
- [53] G. P. Fonseca and M. Bellezzo, “Sistemas de Planejamento em Radioterapia Radiotherapy Planning Systems,” vol. 13, no. 1, pp. 92–98, 2019.
- [54] H. Do Huh and S. Kim, “History of Radiation Therapy Technology,” *Prog. Med. Phys.*, vol. 31, no. 3, pp. 124–134, 2020, doi: 10.14316/pmp.2020.31.3.124.
- [55] D. Maritza and C. Rojas, “Dosimetria 3D de um tratamento simulado de próstata, de próteses,” 2016.
- [56] C. X. Yu and G. Tang, “Intensity-modulated arc therapy: Principles, technologies and clinical implementation,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 56, no. 5, 2011, doi: 10.1088/0031-9155/56/5/R01.

-
- [57] “Basics of Radiation Therapy | Clinical Gate.” <https://clinicalgate.com/basics-of-radiation-therapy-2/> (accessed Mar. 22, 2022).
- [58] Felipe de Carvalho Morales, “Sistema de Acelerador Linear Comercial para Radioterapia,” Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho,” 2011.
- [59] M. J. Pereira Rodrigues, “Avaliação de Métodos de Cálculo de Barreiras de Proteção Radiológica em Instalações de Radioterapia Externa e Braquiterapia,” 2012.
- [60] U. R. Therapy, “Radiation Therapy Principles,” in *American Cancer Society*, American S., .
- [61] L. Marcu, E. Bezak, and B. Allen, *Biomedical Physics in Radiotherapy for Cancer*. Springer London, 2012.
- [62] A. F. Rosão, “Avaliação da distribuição de dose em doentes com cancro da mama : cobertura e homogeneidade no volume alvo e dose nos órgãos de risco,” 2012.
- [63] H.-G. Menzel, “International Commission on Radiation Units and Measurements,” *J. Int. Comm. Radiat. Units Meas.*, vol. 14, no. 2, pp. 1–2, 2014, doi: 10.1093/jicru/ndx006.
- [64] T. F. Lee, J. Yang, E. Y. Huang, C. C. Lee, M. F. Chan, and A. Liu, “Technical advancement of radiation therapy,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, pp. 4–7, 2014, doi: 10.1155/2014/797412.
- [65] C. A. Oliveira *et al.*, “Radioterapia no Cancro da Próstata,” *Acta Urológica*, vol. 22, no. 1, pp. 17–25, 2005, [Online]. Available: <https://www.apurologia.pt/acta/1-2005/rad-canc-prost.pdf>.
- [66] V. S. Khoo, “Radiotherapeutic techniques for prostate cancer, dose escalation and brachytherapy,” *Clin. Oncol.*, vol. 17, no. 7, pp. 560–571, 2005, doi: 10.1016/j.clon.2005.07.006.
- [67] É. Y. Watanable, “Comparação da técnica de radioterapia em arco modulada volumetricamente (VMAT) em relação à técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para tumores de próstata e cabeça e pescoço.,” Universidade de São Paulo, 2015.
- [68] F. Brum *et al.*, “A radioterapia do câncer de próstata: uma revisão da literatura dos

-
- principais avanços e métodos de tratamento,” *Discip. Sci. - Ciências Nat. e Tecnológicas*, vol. 21, no. 1, pp. 31–44, 2020, doi: 10.37779/dscnt.v21n1-003.
- [69] C. L. Tsai, J. K. Wu, H. L. Chao, Y. C. Tsai, and J. C. H. Cheng, “Treatment and Dosimetric Advantages Between VMAT, IMRT, and Helical TomoTherapy in Prostate Cancer,” *Med. Dosim.*, vol. 36, no. 3, pp. 264–271, 2011, doi: 10.1016/j.meddos.2010.05.001.
- [70] P. Zhang, L. Happersett, M. Hunt, A. Jackson, M. Zelefsky, and G. Mageras, “Volumetric Modulated Arc Therapy: Planning and Evaluation for Prostate Cancer Cases,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 76, no. 5, pp. 1456–1462, 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.033.
- [71] E. Queiroz Brandão, “A importancia da técnica de braquiterapia no tratamento de câncer de próstata,” 2019.
- [72] B. L. Rodrigues, V. A. B. Ribeiro, A. A. Flosi, H. Yoriyaz, M. G. Nunes, and C. E. B. Maistro, “Impacto Dosimétrico de Curvas CT-to-ED em Irradiações de Heterogeneidades de Alto Número Atômico,” *Rev. Bras. Física Médica*, vol. 14, p. 578, 2020, doi: 10.29384/rbfm.2020.v14.19849001578.
- [73] C. H. Sibata, H. C. Mota, P. D. Higgins, D. Gaisser, J. P. Saxton, and K. H. Shin, “Influence of hip prostheses on high energy photon dose distributions,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 18, no. 2, pp. 455–461, 1990, doi: 10.1016/0360-3016(90)90115-Z.
- [74] L. Lu, “Dose calculation algorithms in external beam photon radiation therapy,” *Int. J. Cancer Ther. Oncol.*, vol. 1, no. 2, pp. 1–4, 2013.
- [75] A. M. Flejmer, F. Dohlmair, M. Nilsson, M. Stenmarker, and A. Dasu, “Analytical anisotropic algorithm versus pencil beam convolution for treatment planning of breast cancer: Implications for target coverage and radiation burden of normal tissue,” *Anticancer Res.*, vol. 35, no. 5, pp. 2841–2848, 2015.
- [76] A. Van Esch *et al.*, “Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation,” *Med. Phys.*, vol. 33, no. 11, pp. 4130–4148, 2006, doi: 10.1118/1.2358333.
- [77] M. do C. Lopes, “Um século de terapia com radiação.” Serviço de Física Médica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra, [Online]. Available:

<https://www.spf.pt/magazines/GFIS/71/article/417/pdf>.

- [78] A. Tajaldeem, P. Ramachandran, S. Alghamdi, and M. Geso, “On the use of AAA and AcurosXB algorithms for three different stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) techniques: Volumetric modulated arc therapy (VMAT), intensity modulated radiation therapy (IMRT) and 3D conformal radiotherapy (3D-CRT),” *Reports Pract. Oncol. Radiother.*, vol. 24, no. 4, pp. 399–408, 2019, doi: 10.1016/j.rpor.2019.02.008.
- [79] L. D. B. Cavalcanti and M. R. Santos, “Validação da curva de calibração do tomógrafo para o sistema de planejamento de Radioterapia no Instituto Nacional de Câncer,” *Rev. Bras. Física Médica*, vol. 13, no. 2, p. 16, 2019, doi: 10.29384/rbfm.2019.v13.n2.p16-19.
- [80] R. Tino, A. Yeo, M. Brandt, M. Leary, and T. Kron, “The interlace deposition method of bone equivalent material extrusion 3D printing for imaging in radiotherapy,” *Mater. Des.*, vol. 199, p. 109439, 2021, doi: 10.1016/j.matdes.2020.109439.
- [81] L. Ferreira, A. B. S, and G. G. Perez, “Determinação e avaliação dosimétrica das curvas de calibração de HU em modo de aquisição estendido para o algoritmo Acuros XB Determination and dosimetric evaluation of the calibration curves of HU in extended acquisition mode for the algorithm Acuros XB,” 2019.
- [82] A. Rousselle *et al.*, “Metallic implants and CT artefacts in the CTV area: Where are we in 2020? | Comment aborder en 2020 la question des artefacts tomодensitométriques dus aux implants métalliques dans le volume cible anatomoclinique (CTV) ?,” *Cancer/Radiotherapie*, vol. 24, no. 6–7, pp. 658–666, 2020.
- [83] N. Koutsouvelis *et al.*, “Bilateral metallic hip implants: Are avoidance sectors necessary for pelvic VMAT treatments?,” *Z. Med. Phys.*, vol. 31, no. 4, pp. 420–427, 2021, doi: 10.1016/j.zemedi.2021.05.002.
- [84] B. Pawalowski, A. Ryczkowski, R. Panek, U. Sobocka-Kurdyk, K. Graczyk, and T. Piotrowski, “Accuracy of the doses computed by the Eclipse treatment planning system near and inside metal elements,” *Nat. Portf.*, 2022.
- [85] C. Le Fèvre, T. Lacornerie, G. Noël, and D. Antoni, “Management of metallic

-
- implants in radiotherapy,” *Cancer/Radiotherapie*, vol. 26, no. 1–2, pp. 411–416, 2022, doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.004.
- [86] D. Giantsoudi *et al.*, “Metal artifacts in computed tomography for radiation therapy planning: Dosimetric effects and impact of metal artifact reduction,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 62, no. 8, pp. R49–R80, 2017, doi: 10.1088/1361-6560/aa5293.
- [87] J. Jayamani, N. D. Osman, A. A. Tajuddin, N. Mohd Noor, and M. Z. Abdul Aziz, “Dosimetric Comparison between Monaco TPS and EGSnrc Monte Carlo simulation on Titanium Rod in 12bit and 16bit Image Format,” *J. Radiat. Res. Appl. Sci.*, vol. 13, no. 1, pp. 496–506, 2020, doi: 10.1080/16878507.2020.1754042.
- [88] E. Bär, A. Schwahofer, S. Kuchenbecker, and P. Häring, “Improving radiotherapy planning in patients with metallic implants using the iterative metal artifact reduction (iMAR) algorithm,” *Biomed. Phys. Eng. Express*, vol. 1, no. 2, p. 025206, 2015, doi: 10.1088/2057-1976/1/2/025206.
- [89] M. Yazdia, L. Gingras, and L. Beaulieu, “An adaptive approach to metal artifact reduction in helical computed tomography for radiation therapy treatment planning: experimental and clinical studies,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. phys.*, vol. 64, pp. 1224–1231, 2005.
- [90] C. Reft *et al.*, “Dosimetric considerations for patients with HIP prostheses undergoing pelvic irradiation. Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 63,” *Med. Phys.*, vol. 30, no. 6, pp. 1162–1182, 2003, doi: 10.1118/1.1565113.
- [91] N. Xin-Ye, T. Xiao-Bin, G. Chang-Ran, and C. Da, “The prospect of carbon fiber implants in radiotherapy,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 13, no. 4, pp. 152–159, 2012, doi: 10.1120/jacmp.v13i4.3821.
- [92] H. Bougherara, M. Bureau, M. Campbell, A. Vadean, and L. Yahia, “Design of a biomimetic polymer-composite hip prosthesis,” *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*, vol. 82, no. 1, pp. 27–40, 2007, doi: 10.1002/jbm.a.31146.
- [93] S. A. M. Lloyd and W. Ansbacher, “Evaluation of an analytic linear Boltzmann transport equation solver for high-density inhomogeneities,” *Med. Phys.*, vol. 40, no. 1, pp. 3–7, 2013, doi: 10.1118/1.4769419.

-
- [94] D. Robinson, “Inhomogeneity correction and the analytic anisotropic algorithm,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 9, no. 2, pp. 112–122, 2008, doi: 10.1120/jacmp.v9i2.2786.
- [95] Y. C. F. Hsu *et al.*, “Using Megavoltage Computed Tomography to Estimate Radiotherapy Dose for High-Density Metallic Implants,” *IEEE Trans. Instrum. Meas.*, vol. 70, 2021, doi: 10.1109/TIM.2021.3061259.
- [96] “Leg Positioner — Klarity Medical.” <https://klaritymedical.com/leg-positioner> (accessed Sep. 16, 2022).
- [97] A. C. H. Oliveira, J. W. Vieira, and F. R. A. Lima, “Associação Brasileira De Energia Nuclear-Aben Computational Tools for the Construction of Calibration Curves for Use in Dose Calculations in Radiotherapy Treatment Planning,” no. October, 2011.
- [98] “HU Fidelity of the AquilionLB.” <https://www.wienkav.at/kav/kfj/91033454/physik/ct/edens.htm> (accessed Jul. 25, 2022).
- [99] “EclipseTM Treatment Planning Software from Varian Medical Systems Named a ‘Category Leader’ in the 2014 ‘Best in KLAS: Software and Services Report.’” <https://www.prnewswire.com/news-releases/eclipse-treatment-planning-software-from-varian-medical-systems-named-a-category-leader-in-the-2014-best-in-klas-software-and-services-report-300039300.html> (accessed Apr. 19, 2022).
- [100] “Medical software - EclipseTM - Varian Oncology - for radiation therapy / oncology / control.” <https://www.medicalexpo.com/prod/varian-oncology/product-70440-620669.html> (accessed Apr. 19, 2022).
- [101] E. Photon, E. Algorithms, and R. Guide, *Eclipse Photon and Electron Algorithms Reference Guide*, no. March. 2001.
- [102] D. Dearnaley *et al.*, “Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 8, pp. 1047–1060, 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
- [103] “Conventional or Hypofractionated High Dose Intensity Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer,” vol. 6736, no. 15, 2015, pp. 1–24.
