



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Amanda Cristina Mazer

Modelagem de estrutura de traços para processos de interação de prótons de  
baixa energia na célula

Botucatu

2016

Amanda Cristina Mazer

Modelagem de estrutura de traços para processos de interação de prótons de  
baixa energia na célula

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel, junto ao Curso de Graduação em Física Médica, do Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

Orientador: Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza.

Botucatu

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Maser, Amanda Cristina.

Modelagem de estrutura de traços para processos de interação de prótons de baixa energia na célula / Amanda Cristina Maser. - Botucatu, 2016

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Física Médica) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu  
Orientador: Joel Mesa Hormaza  
Capes: 10507000

1. Radiação ionizante. 2. Prótons. 3. Terapia com prótons. 4. Dano ao DNA. 5. Física medica.

Palavras-chave: DSB; Microdosimetria; RBE de prótons.

Amanda Cristina Mazer

Modelagem de estrutura de traços para processos de interação de prótons de  
baixa energia na célula

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel, junto ao Curso de Graduação em Física Médica, do Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ney Lemke

UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Paulo Roberto Rodrigues Ramos

UNESP – Botucatu

Botucatu

21 de Novembro de 2016

Dedico este trabalho

Aos meus pais, Carlinhos e Cristina, pelo esforço, incentivo e amor incondicional.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza pelo apoio, incentivo e dedicação ao meu trabalho, sempre me oferecendo oportunidades de crescimento dentro da Universidade. Em especial, à compreensão de minha grade com poucos horários, em que houve muito esforço para que conseguíssemos finalizar as peças do quebra-cabeça.

Aos meus queridos pais, Carlinhos e Cristina, que fizeram do possível ao impossível para que eu concluísse a Graduação, e que sempre estiveram ao meu lado me apoiando nesta fase. Ao meu *pet* companheiro Beethoven, que há 12 anos me ensina a amar em pequenas situações. E um agradecimento especial à minha madrinha, Joana, e à minha prima, Laise.

À Franciane, amiga de curso e parceira de trabalho, que contribuiu em vários aspectos.

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar.”

Francisco Cândido Xavier

## RESUMO

O dano letal para as células causado por radiação ionizante é iniciado por danos na molécula de DNA, na forma de quebras de cadeia simples (SSBs) e de quebras de cadeia dupla (DSBs). A estrutura de traços da partícula e a distribuição de ionização são fatores importantes na avaliação dos efeitos biológicos de diferentes campos de radiação. Elétrons secundários de baixa energia ( $< 1$  keV) produzem  $\sim 50\%$  de todas as ionizações. A dose absorvida é insuficiente para descrever, de modo satisfatório, os danos da radiação em escala nanométrica e, como o conhecimento da função celular se desenvolve, é necessário avaliar o efeito da radiação a nível de DNA. Este estudo tem como objetivo modelar a estrutura de traços de prótons de baixa energia encontrados em abundância no pico de Bragg de Protonterapia, a fim de uma melhor compreensão da eficácia biológica relativa (RBE). A ação do modelo de traços amorfos da radiação baseada na relação da resposta à dose de raios gama e das propriedades dos traços de um íon, juntamente com o modelo de dano biológico com prótons *ion kill-gamma* (IGK) de Katz, foi assumido para ser o principal causador da produção de raios Delta ao longo do percurso do próton. As doses calculadas a partir das estruturas de traços foram comparadas com resultados experimentais anteriores.

Palavras-chave: Microdosimetria, DSB, RBE de prótons.

## **ABSTRACT**

*Lethal damage to cells by ionizing radiation is initiated by damage to the DNA molecule in the form of single (SSBs) and double strand breaks (DSBs). Particle track structure and the ionization cluster distribution are important factors in assessing the biological effects of different radiation fields. Low-energy secondary electrons ( $< 1$  keV) produce  $\sim 50\%$  of all ionizations. Absorbed dose is insufficient at satisfactory describing radiation damage on nanometer scales and as our knowledge of cellular function grows we need to evaluate the effect of radiation on the DNA level. The aim of this study is modeling the track structure of low-energy protons found in abundance in the Bragg peak of proton therapy in order to a better understanding of the relative biological effectiveness (RBE). Amorphous track model of radiation action based on relating the gamma-ray dose response to the average properties of an ion track, along with the ion kill-gamma kill (IGK) model of Katz Biological damage by protons was assumed to be principally caused by delta ray production along the proton's path. Calculated doses from track structures were compared with previous experimental results.*

*Keywords: Microdosimetry, DSB, Proton RBE.*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação de DNA (~ 2.4 nm) com possíveis danos causados por radiação ionizante, via mecanismos direto e indireto.	11
Figura 2	Representação gráfica da deposição de dose em função da profundidade em água, para fótons, íons de Carbono e prótons. Adaptada de Fokas et al (2009).	12
Figura 3	Efeitos causados em tumor e em tecidos adjacentes, por Protonterapia e por Radioterapia, ambas por intensidade modulada. As cores indicam os níveis de intensidade dos efeitos no tecido humano (TAHERI-KADKHODA, 2008).	13
Figura 4	Estrutura de traços amorfos produzida por prótons em um meio (KIEFER, 1986).	14
Figura 5	Distribuição de dose radial total em função do raio, resultante da soma da dose direta causada pelo íon e da dose por radiação secundária, do modelo parametrizado.	16
Figura 6	Ilustração gráfica dos dados de <i>Stopping Power</i> eletrônico, nuclear e total. (BERGER ET AL, 2005).	17
Figura 7	Distribuição de dose radial total em função do raio, do modelo dependente de LET.	18
Figura 8	Probabilidade de haver DSB em função do raio, para diferentes energias, com o modelo dependente de LET.	19
Figura 9	Ilustração gráfica de dados de LET ( $S_p$ ) em função da energia do próton ( $E_p$ ), obtidos pelos modelos MELF-GOS, PSTAR e SRIM (RIBEIRO, 2016).	20
Figura 10	Desvio relativo entre as probabilidades de ter DSB com a dose associada à LET do PSTAR e com a dose associada à LET por MELF-GOS, em função do raio, para energias baixas.	21

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSB	<i>Double-Strand Breaks</i>
LET	<i>Linear Energy Transfer</i>
MELF-GOS	<i>Mermin Energy Loss Function-Generalized Oscillator Strength</i>
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
RBE	<i>Relative Biological Effectiveness</i>
SRIM	<i>The Stopping and Range of Ions in Matter</i>
SSB	<i>Single-Strand Breaks</i>

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b>	11
	1.1 Objetivo Geral	14
2	<b>MODELOS DA ESTRUTURA DE TRAÇOS</b>	14
	2.1 Modelo Parametrizado	15
	2.2 Modelo Dependente de LET	16
	2.3 Análise de Desvio Relativo	20
3	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	21
	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	22

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que acomete grande parte da população atualmente, matando cerca de 8 milhões de pessoas no mundo, todo ano (*WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2015). Uma das maneiras eficazes de tratamento deste mal envolve radiação ionizante, podendo ser tanto com partículas como com fótons. Nestes tipos de tratamento, danos são causados às células do paciente, como, por exemplo, quebras simples (SSB) e quebras duplas (DSB) no DNA dessas células. A radiação ionizante produz estes efeitos biológicos através de dois mecanismos principais, o direto e o indireto. Como os próprios nomes sugerem, no mecanismo direto, a radiação age diretamente no material genético e, no indireto, gera radiólise, formando radicais livres, que também danificam o meio em que estão (OKUNO, 2010). Acredita-se que as DSBs nas moléculas de DNA são as lesões mais significativas que a radiação ionizante pode causar, pois podem resultar em mutação gênica, carcinogênese ou, principalmente, morte celular (HALL, 2012). Na Figura 1, é possível verificar os mecanismos de danos referidos, assim como os tipos de quebras nas fitas do DNA a partir de danos causados pela radiação ionizante. Uma vez que dificilmente estas células danificadas duplamente conseguirão se reparar, isto causa morte celular, a qual é o objetivo da terapia com prótons para as células cancerígenas.

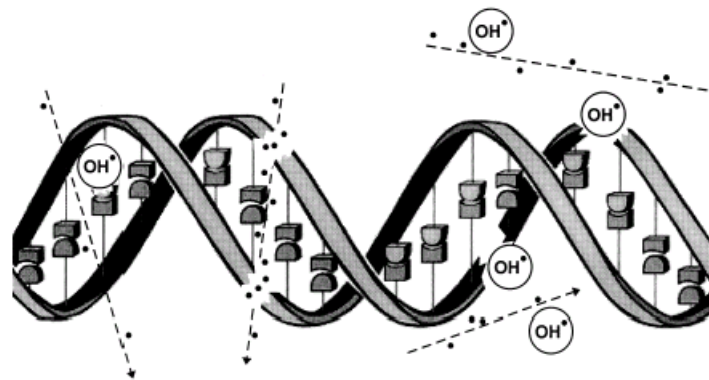


Figura 1: Representação de DNA (~ 2.4 nm) com possíveis danos causados por radiação ionizante, via mecanismos direto e indireto.

A deposição de energia de fótons nos pacientes, por Radioterapia Convencional por exemplo, é um tanto quanto agressiva por danificar também quantidades consideráveis de células saudáveis, conforme seu comportamento de atenuação exponencial nos tecidos. Já a deposição de energia na Protonterapia, por meio de prótons, apresenta uma opção de ótimos resultados no que diz respeito a deposições mais bem localizadas. As partículas carregadas pesadas – classificação a qual os prótons se encaixam – perdem pequenas quantidades de

energia ao longo de seu trajeto, até possuírem uma energia tão baixa, que começam a interagir mais com as moléculas do meio e, então, depositam toda sua energia restante em um ponto de parada. Isto gera uma peculiar Transferência Linear de Energia (LET), o que faz formar o Pico de Bragg, um mecanismo de grande importância na Protonterapia. O pico é utilizado para ocorrer exatamente na região do tumor, para que possa ceder maior dose possível no local e, conseqüentemente, menor dose possível nos tecidos saudáveis adjacentes (PAGANETTI, 2012). Na figura 2, adaptada de Fokas et al (2009), de dose relativa em função da profundidade em água, é possível observar representações dos processos de deposição de energia, tanto com fótons como com prótons, em que se destaca o Pico de Bragg citado anteriormente. Na Figura 3 (TAHERI-KADKHODA, 2008), estão planejamentos de tratamento de câncer, em que, por meio de coloração, mostram os efeitos gerados no tumor e em tecidos adjacentes pelas diferentes terapias.

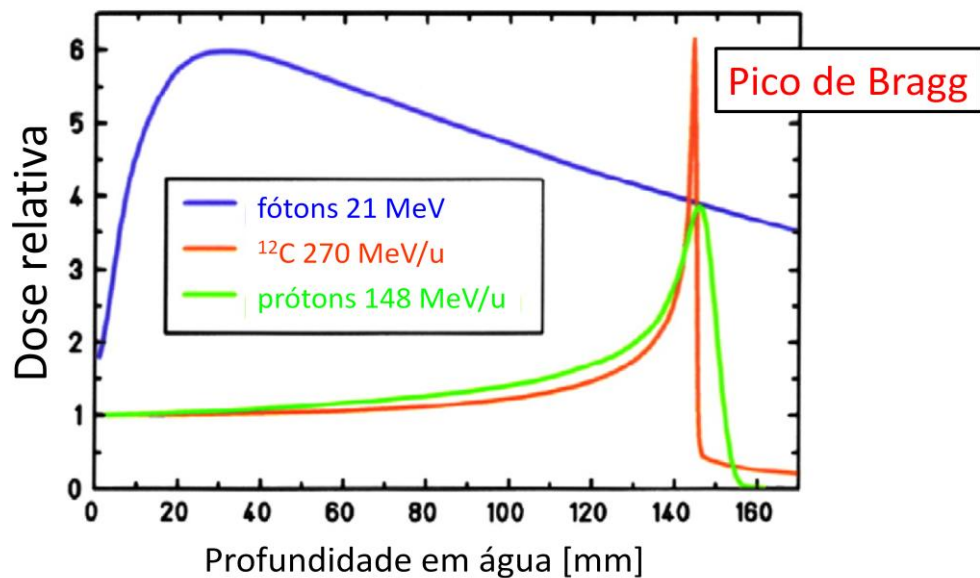


Figura 2: Representação gráfica da deposição de dose em função da profundidade em água, para fótons, íons de Carbono e prótons. Adaptada de Fokas et al (2009).

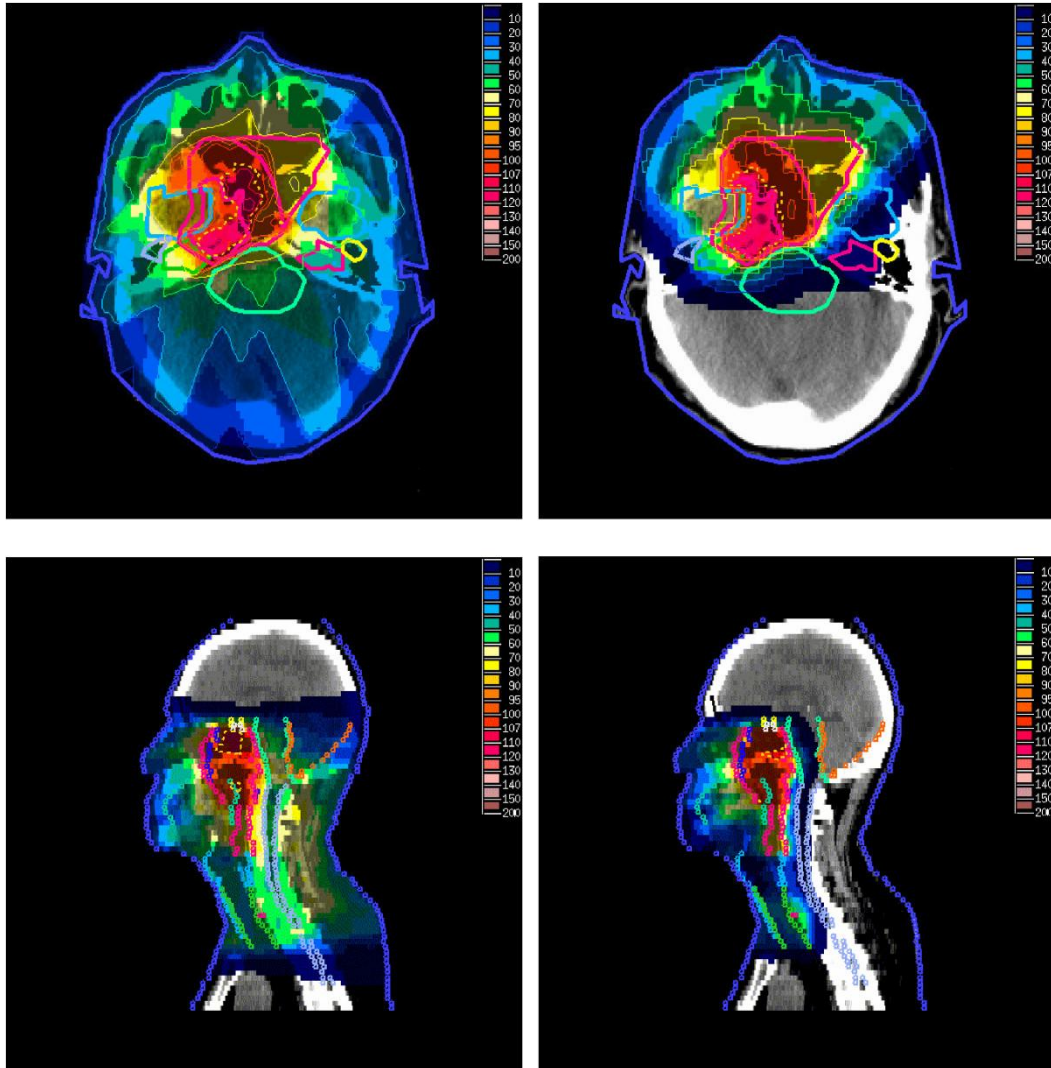


Figura 3: Planejamentos indicando efeitos causados em tumor e em tecidos adjacentes, por Radioterapia Convencional (à esquerda) e por Protonterapia (à direita), ambas por intensidade modulada. As cores indicam os níveis de intensidade dos efeitos no tecido humano (TAHERI-KADKHODA, 2008).

Um obstáculo ainda a ser superado nesta área é a impossibilidade de realizar medidas experimentais em escalas nanométricas enquanto estas partículas estão com baixas energias, devido à dose absorvida ser insuficiente para descrever os danos da radiação ionizante. Devido a este fator, a exata localização do Pico de Bragg pode ser equivocada, ou seja, a dose depositada acerca do pico pode estar sendo superestimada em alguns pontos e subestimada em outros (ANDREO, 2009).

## 1.1 Objetivo Geral

O trabalho tem como objetivo modelar a estrutura de traços de prótons de baixa energia (preferencialmente abaixo de 10 MeV) encontrados em abundância no Pico de Bragg da Protonterapia, a fim de analisar o comportamento radial das ionizações produzidas, também chamadas de Raios (ou elétrons) Delta, e obter uma melhor compreensão da Eficácia Biológica Relativa (RBE).

## 2 MODELOS DA ESTRUTURA DE TRAÇOS

Neste trabalho é utilizada a ação do modelo de traços amorfos da radiação baseada na relação da eficácia biológica relativa, juntamente com o modelo de danos biológicos de Katz, como principal agente da produção de raios Delta ao longo do percurso do próton. Em todos os casos são adotadas situações de prótons interagindo com moléculas de água, uma vez que o organismo humano é mais de 70% composto por água. Este detalhe faz com que a simulação de Protonterapia seja muito próxima da realidade.

A estrutura de traços amorfos produzida pelos prótons em um meio é representada na Figura 4, em que  $r$  é o raio,  $x$  é a distância a partir do centro da estrutura,  $x_p$  é a penumbra do raio e  $\rho$  é o ângulo entre as direções do íon e da trajetória do elétron Delta (KIEFER, 1986).

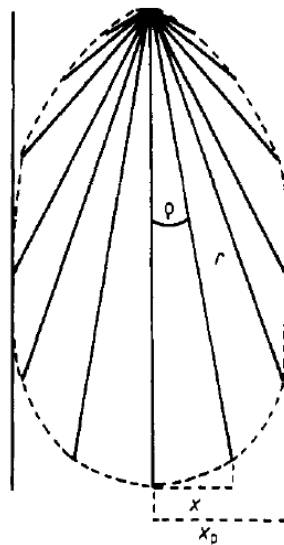


Figura 4: Estrutura de traços amorfos produzida por prótons em um meio (KIEFER, 1986).

## 2.1 Modelo Parametrizado

Primeiramente, um modelo de distribuição de dose radial calculado com Geant4-DNA (WANG, 2014) foi adotado e analisado. A distribuição de dose radial total ( $D_{t1}$ ), em Gray, é composta da soma das distribuições de dose providas dos raios Delta ( $D_{\Delta}$ ) e das interações diretas dos prótons com moléculas de água ( $D_d$ ). É dependente do raio e da energia do próton e pode ser representada pela Equação 1.

$$D_{t1}(r, E) = D_{\Delta}(r, E) + D_d(r, E) \quad (1)$$

A dose gerada pelos elétrons Delta é dada pela Equação 2 e a dose gerada por interações diretas, pela 3.

$$D_{\Delta}(r, E) = \left[ 1 + \left( \frac{r}{r_1(E)} - 1 \right) \cdot \exp\left(-\frac{r}{r_2}\right) \right] \cdot \frac{A(E)}{r^2} \cdot \exp\left(-\left(\frac{r}{r_3(E)}\right)^{p(E)}\right) \quad (2)$$

$$D_d(r, E) = \begin{cases} A_p(E), & r \leq 1\text{nm} \\ 0, & r > 1\text{nm} \end{cases} \quad (3)$$

Ambas as doses estão em Gray e contêm parâmetros de ajustes, dos quais todos, exceto  $r_2$ , são em função da energia do próton.  $r_1$ ,  $r_2$  e  $r_3$  estão em nm,  $A$  está em  $\text{Gy} \cdot \text{nm}^2$ ,  $A_p$  em Gy e  $p$  é sem dimensão (WANG, 2014). São eles:

$$r_1(E) = (0.1243 \cdot \ln(E) + 1.371)^{-1} \quad (4)$$

$$r_2 = 2.603 \quad (5)$$

$$r_3(E) = 8570 - 55380 \cdot E^{-1} \quad (6)$$

$$A(E) = 1857 \cdot E^{-1} \cdot (\ln(E) + 41.74) \quad (7)$$

$$p(E) = 7.293 \cdot E^{-1} + 1 \quad (8)$$

$$A_p(E) = 94720 \cdot E^{-1} \cdot (\ln(E) + 3.972) \quad (9)$$

Com isto, é possível observar que tal modelo não é funcional quando associado a uma energia de próton menor que 10 MeV. Este erro ocorre, principalmente, devido aos parâmetros ajustados no modelo pelos autores. Parâmetros, muitas vezes, são ajustados de modo que forcem um modelo a funcionar bem entre um intervalo de energia, falhando, portanto, para energias muito altas ou muito baixas. Na Figura 5, de análise da distribuição de dose radial (em Gray) em função do raio em escala nanométrica – em nível de tamanho do

DNA -, é possível verificar os comportamentos para algumas energias em que o modelo funciona. Verifica-se que está de acordo com a teoria, uma vez que quanto menor a energia do próton, maior será a dose depositada radialmente, justamente devido ao comportamento desta partícula. Também se pode inferir que a dose reduz aproximadamente com o inverso do quadrado da distância ( $r^{-2}$ ) ao longo do percurso radial.

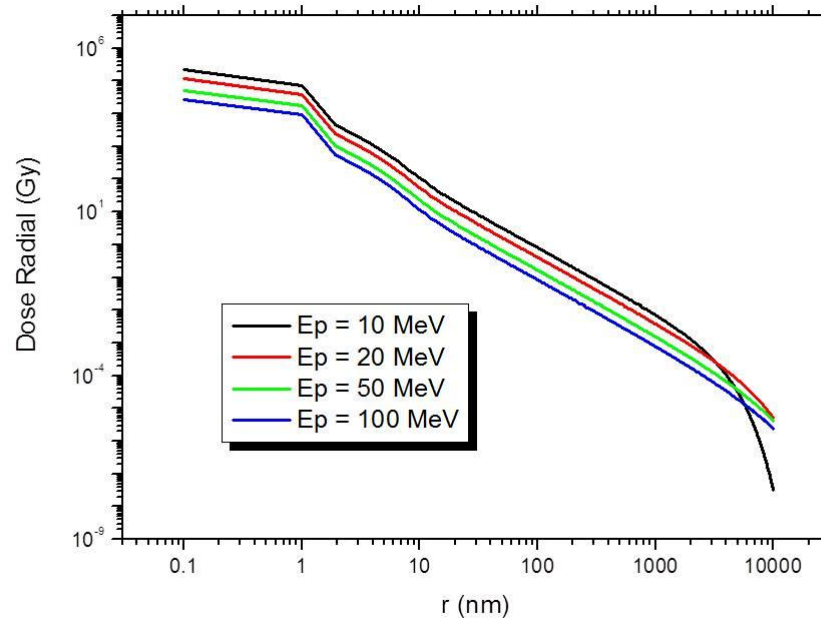


Figura 5: Distribuição de dose radial total em função do raio, resultante da soma da dose direta causada pelo íon e da dose por radiação secundária, do modelo parametrizado.

## 2.2 Modelo Dependente de LET

Outro modelo de distribuição de dose radial foi adotado de modo que fosse possível atingir energias de próton mais baixas, assim como este, de fato, é funcional até uma energia de próton de 0,089 MeV. Este modelo é associado a uma constante de normalização ( $\lambda$ ) e a uma Transferência Linear de Energia (LET), ambos dependentes da energia do próton. É importante citar que a constante de normalização existe para assegurar que a LET seja produzida. A constante de normalização é definida pela Equação 10, em  $\text{Gy}\cdot\text{nm}^3/\text{eV}$ , e a distribuição de dose radial total ( $Dt_2$ , em Gy) é definida pela Equação 11 (BRONS ET AL, 2003).

$$\lambda(E) = 1.602 \cdot 10^{-5} \cdot \left( \pi + 2\pi \cdot \ln \left( \frac{r_{\max}(E)}{r_{\min}} \right) \right) \quad (10)$$

$$Dt_2(r, E) = \begin{cases} \lambda(E) \cdot \frac{LET(E)}{r_{\min}^2}, & r < r_{\min} \\ \lambda(E) \cdot \frac{LET(E)}{r^2}, & r_{\min} \leq r \leq r_{\max} \\ 0, & r > r_{\max} \end{cases} \quad (11)$$

Em que  $r_{\min}$  é o raio mínimo, o qual foi utilizado o valor de 0.1 nm.  $r_{\max}$  é o raio máximo, dependente da energia do próton, e é definido pela Equação 12, em nanômetro.

$$r_{\max}(E) \approx \begin{cases} 62 \cdot E^{1.7}, & E \geq 2\text{MeV} \\ 100 \cdot E^{1.0}, & E < 2\text{MeV} \end{cases} \quad (12)$$

Em um primeiro momento, o modelo foi associado a valores totais de *Stopping Power* de prótons em água líquida em função da energia do próton. A energia perdida pela partícula deve ser a mesma que a energia transferida por meio de ionizações no meio, por unidade de comprimento do percurso. Portanto, o *Stopping Power* é numericamente igual à LET (JOHNS, 1983), por este motivo foi utilizado na distribuição de dose radial. Estes valores são fornecidos através do programa PSTAR (BERGER ET AL, 2005) do *National Institute of Standards and Technology* (NIST), um laboratório de medidas que possui um banco de dados experimentais, em que a curva é extrapolada para baixas energias. A Figura 6 ilustra graficamente os dados utilizados, contendo o *Stopping Power* eletrônico, nuclear e total, cedidos pelo NIST.

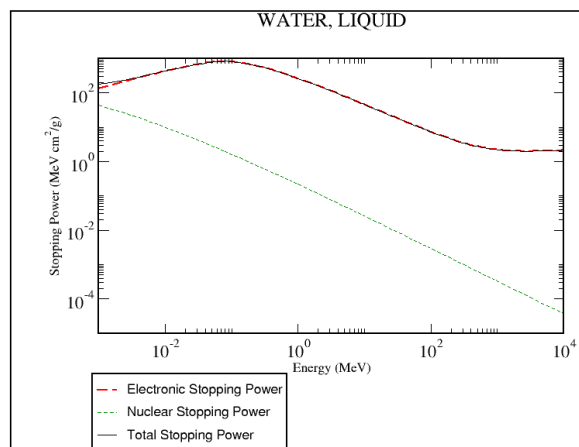


Figura 6: Ilustração gráfica dos dados de *Stopping Power* eletrônico, nuclear e total. (BERGER ET AL, 2005).

A Figura 7 mostra como é possível atingir energias mais baixas com este modelo, se comparado ao modelo anterior, como, por exemplo, a distribuição para uma energia do próton de 0.5 MeV. Também se observa que a dose reduz aproximadamente em função do inverso do quadrado da distância ao longo do percurso radial.

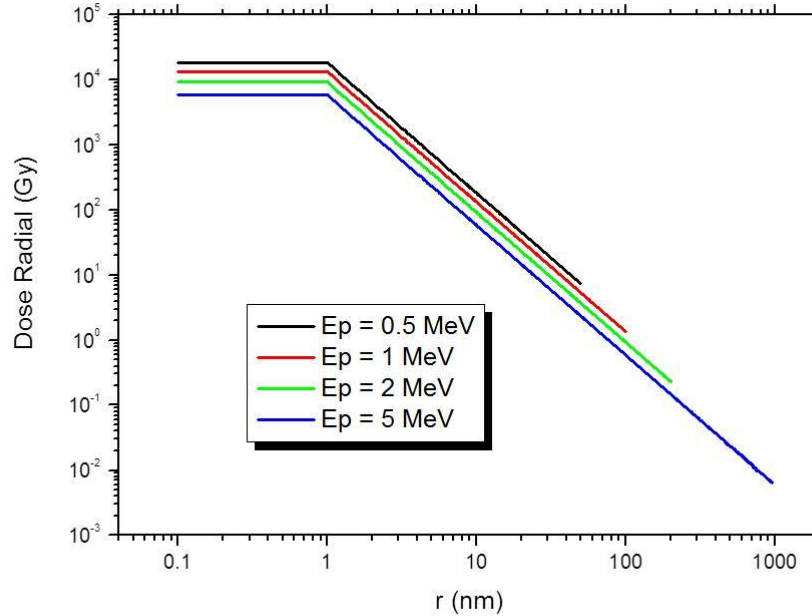


Figura 7: Distribuição de dose radial total em função do raio, do modelo dependente de LET.

Em seguida, foi possível calcular a probabilidade de ocorrer quebra dupla nas moléculas de DNA em função da distância radial em escala nanométrica, através da Equação 13, que também depende da energia do próton, uma vez que está relacionada com a distribuição de dose radial.

$$P_{\text{DSB}}(r, E) = 1 - e^{-(c_1 \cdot Dt(r, E) + c_2 \cdot Dt^2(r, E))} \quad (13)$$

Em que  $Dt$  é qualquer distribuição de dose radial total e os parâmetros associados valem  $c_1 = (1.2 \pm 0.2) \cdot 10^{-4} \text{ Gy}^{-1}$  e  $c_2 = (1.2 \pm 0.2) \cdot 10^{-7} \text{ Gy}^{-2}$  (BRONS ET AL, 2003).

A Figura 8 mostra as probabilidades de haver DSB para diferentes energias com este modelo ( $P_{\text{DSB PSTAR}}$ ). É possível verificar que, até aproximadamente 1 nm, a probabilidade de haver quebra dupla no DNA das células é 100% para todas as energias. São os prótons de baixas energias que, conforme a distância radial aumenta, oferecem maior garantia de morte celular no local, o que convém com a teoria.

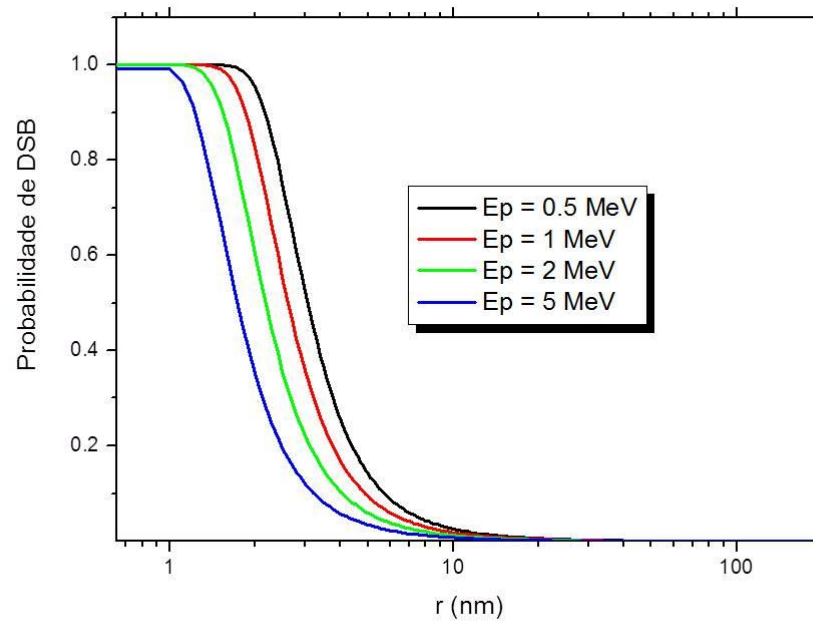


Figura 8: Probabilidade de haver DSB em função do raio, para diferentes energias, com o modelo dependente de LET.

Em um segundo momento, o mesmo modelo de distribuição de dose radial foi relacionado a outros valores de LET. Estes foram calculados para baixas energias de prótons em água, a partir de primeiros princípios, utilizando o modelo teórico Mermin Energy Loss Function-Generalized Oscillator Strength (MELF-GOS). Ou seja, foram calculados a partir de princípios lógicos envolvendo acontecimentos probabilísticos de quando há interações (RIBEIRO, 2016). A Figura 9 mostra dados de LET em função da energia do próton, incluindo o calculado por Ribeiro (2016). É possível observar que, para baixas energias, o modelo teórico por MELF-GOS possui valores mais baixos de LET que os modelos experimentais PSTAR e *The Stopping and Range of Ions in Matter* (SRIM), os quais possuem curva extrapolada.

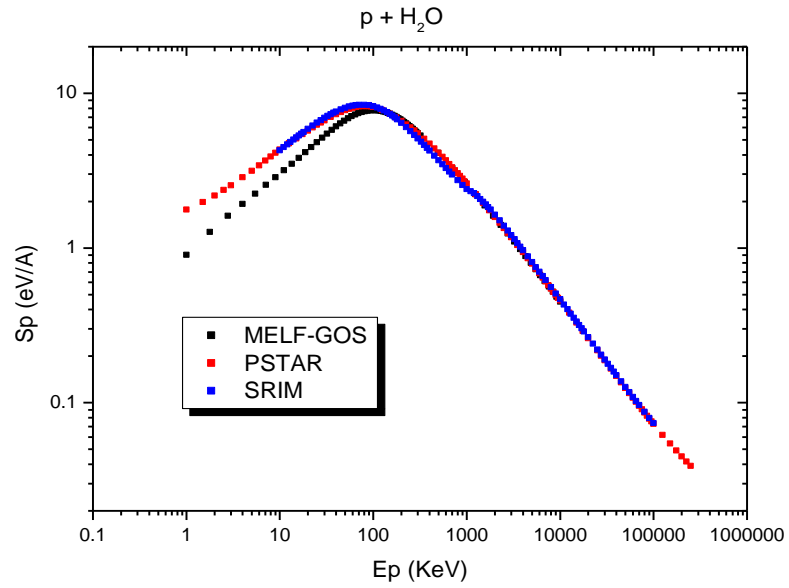


Figura 9: Ilustração gráfica de dados de LET ( $S_p$ ) em função da energia do próton ( $E_p$ ), obtidos pelos modelos MELF-GOS, PSTAR e SRIM (RIBEIRO, 2016).

Com o modelo associado a esta nova LET, por MELF-GOS, também foi calculada a probabilidade de ter quebras duplas no DNA em função da distância radial ( $P_{DSB\ MELF-GOS}$ ).

### 2.3 Análise de Desvio Relativo

Para uma análise mais clara, é possível determinar o Desvio Relativo entre as probabilidades de ter DSB com a dose associada à LET do PSTAR e com a dose associada à LET por MELF-GOS. Isto foi feito por meio da Equação 14, até uma energia mínima em que ambos os modelos associados às diferentes LETs funcionassem.

$$DR = \frac{P_{DSB\ PSTAR} - P_{DSB\ MELF-GOS}}{P_{DSB\ MELF-GOS}} \cdot 100 \quad (14)$$

A Figura 10 demonstra os resultados para algumas energias de valor baixo.

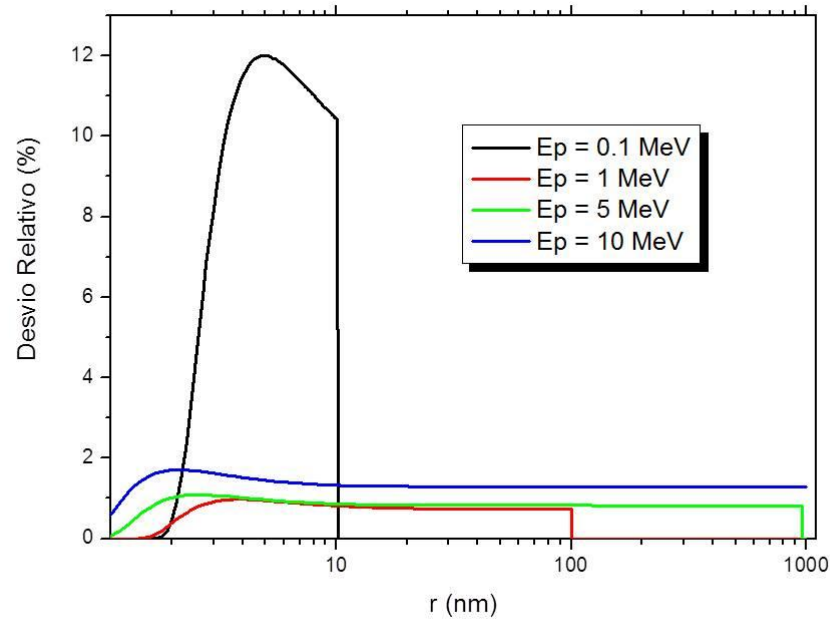


Figura 10: Desvio relativo entre as probabilidades de ter DSB com a dose associada à LET do PSTAR e com a dose associada à LET por MELF-GOS, em função do raio, para energias baixas.

É possível constatar a diferença entre um modelo combinado a valores experimentais e a valores teóricos. Para energias de próton muito baixas, preferencialmente abaixo de 1 MeV, os desvios se tornam muito grandes, como, por exemplo, o desvio relativo da energia de 0.1 MeV, que chega a ser 12% em certa localização radial.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível inferir que, na maioria das vezes, os parâmetros ajustados em muitos modelos não são totalmente confiáveis, uma vez que geram erros quando aplicados a baixas energias. Como já citado anteriormente, estes parâmetros são definidos de modo que forçam um modelo a funcionar bem entre um intervalo de energia, falhando, portanto, para energias muito altas ou muito baixas.

A probabilidade de ter quebras duplas, principalmente quando os prótons estão com baixa energia, é muito sensível à forma adotada para a função de LET. Neste sentido, são necessárias escolhas de funções mais realísticas possíveis.

Se analisado o desvio relativo de 12% obtido para energias de 0.1 MeV, como mostra a Figura 10, é muito provável que esteja ocorrendo equívocos nos tratamentos de

Protonterapia, no que diz respeito à exata localização do Pico de Bragg e, conseqüentemente, à correta deposição de dose no tumor e em tecidos saudáveis adjacentes.

A falta de dados experimentais com prótons é outro obstáculo a ser superado, visto que impede a obtenção de comparações mais concretas com os modelos atuais. Devido a isto, as deposições de baixa energia em células vivas precisam ser melhor investigadas.

## **BIBLIOGRAFIA**

ANDREO, Pedro. *On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams. Phys. Med. Biol.* 54(11), 2009, N205-N215.

BERGEL, Michael J. et al. *ESTAR, PSTAR, and ASTAR: Computer Programs for Calculating Stopping-Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions* (version 1.2.3). NISTIR 4999, National Institute of Standards and Technology, 2005.

BRONS, S. et al. *A track structure model for simulation of strand breaks in plasmid DNA after heavy ion irradiation. Radiat Environ Biophys*, 2003, 42:63-72.

FOKAS, Emmanouil et al. *Ion beam radiobiology and cancer: Time to update ourselves. Biochimica et Biophysica Acta* 1796, 2009, 216-229.

HALL, Eric J.; GIACCIA, Amato J.. *Radiobiology for The Radiologist*. 7 ed. EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

JOHNS, Harold Elford; CUNNINGHAM, John Robert. *The Physics of Radiology*. 4 ed. EUA: Charles C. Thomas, 1983.

KIEFER, Jürgen; STRAATEN, Hermann. *A model of ion track structure based on classical collision dynamics. Phys. Med. Biol.*, 1986, Vol. 31, Nº 11, 1201-1209.

OKUNO, Emico. YOSHIMURA, Elisabeth. *Física das Radiações*. São Paulo: Oficina de Textos, 2010.

PAGANETTI, Harald. *Proton Therapy Physics (Series in Medical Physics and Biomedical Engineering)*. EUA: Taylor & Francis Group, 2012.

RIBEIRO, Franciane. MAZER, Amanda C.. HORMAZA, Joel M.. *Cálculo do poder de freamento de prótons em água utilizando o formalismo dielétrico na aproximação MELF-GOS*. XXI Congresso Brasileiro de Física Médica, 2016, Florianópolis.

TAHERI-KADKHODA, Zahra et al. *Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons*. *Radiat. Oncol.*, 2008, 3:4.

WANG, He; VASSILIEV, Oleg N.. *Radial dose distributions from protons of therapeutic energies calculated with Geant4-DNA*. *Phys. Med. Biol.* 59, 2014, 3657-3668.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Cancer, Fact Sheet N°297*, 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em 13 Outubro 2016.