RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/08/2025.

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências – Câmpus de Botucatu
Programa de Pós-graduação em Biometria

MODELAGEM DOS EFEITOS DOS ELÉTRONS SECUNDÁRIOS GERADOS POR ÍONS NA INDUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E QUEBRAS DE DNA: UMA ABORDAGEM POR SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO E APROXIMAÇÃO DIELÉTRICA

Beatriz Moreira Magiore

Botucatu
2024

Beatriz Moreira Magiore

MODELAGEM DOS EFEITOS DOS ELÉTRONS SECUNDÁRIOS GERADOS POR ÍONS NA INDUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E QUEBRAS DE DNA: UMA ABORDAGEM POR SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO E APROXIMAÇÃO DIELÉTRICA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

Orientador: Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Magiore, Beatriz Moreira.
Modelagem dos efeitos dos elétrons secundários gerados por íons na indução de radicais livres e quebras de DNA : uma abordagem por simulação de Monte Carlo e aproximação dielétrica / Beatriz Moreira Magiore. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu
Orientador: Joel Mesa Hormaza
Capes: 90100000

1. Prótons. 2. Partículas alfa. 3. Dano ao DNA. 4. Radicais livres. 5. Monte Carlo, Método de.

Palavras-chave: Aproximação dielétrica; Danos no DNA; Elétrons secundários; Monte Carlo.

Beatriz Moreira Magiore

MODELAGEM DOS EFEITOS DOS ELÉTRONS SECUNDÁRIOS GERADOS POR ÍONS NA INDUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E QUEBRAS DE DNA: UMA ABORDAGEM POR SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO E APROXIMAÇÃO DIELÉTRICA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" , como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza
Orientador - Titular 1

Prof. Dr. Allan Felipe Fattori Alves
Titular 2

Prof. Dr. Frederico Antonio Genezini
Titular 3

Prof. Dr. Vladmir Eliodoro Costa
Suplente 1

Prof. Dr. Maurício Tizziani Pazianotto
Suplente 2

Agradecimentos

A meus pais, avós e irmão por todo amor, cuidado, carinho, incentivo e suporte em todos os momentos de minha vida, que são minha base e me permitem viver essa experiência tão engrandecedora.

A meus avós, familiares e amigos que já partiram deste plano, os quais levo com muito amor e saudade em meu coração e em minhas memórias e que tenho certeza de que me guardam de onde quer que estejam.

A meus amigos, pela parceria, suporte, compreensão (e paciência) e por, de perto ou longe, sempre se fazerem presentes e tornarem esta jornada mais leve de ser percorrida.

A todos meus professores, desde o colégio, graduação e pós-graduação, que contribuíram na minha educação e formação pessoal e profissional. Em especial, ao professor Joel, que me recebeu com muito carinho e muito me ensina, por sua orientação, pela confiança em meu trabalho e por todo incentivo e suporte ao longo desta jornada, desde minha iniciação científica.

Ao Centro de Isótopos Estáveis e ao Departamento de Biodiversidade e Bioestatística por todo o suporte durante o desenvolvimento deste trabalho.

À CAPES pelo financiamento deste projeto.

"Não devemos esquecer que quando o rádio foi descoberto ninguém sabia que seria útil nos hospitais. O trabalho foi de pura ciência. E esta é uma prova de que o trabalho científico não deve ser considerado do ponto de vista da sua utilidade direta. Deve ser feito por si mesmo, pela beleza da ciência, e então há sempre a possibilidade de uma descoberta científica se tornar, como o rádio, um benefício para a humanidade."

(Marie Curie)

Resumo

Neste estudo, investigamos os efeitos de prótons e partículas α de baixa energia (1 keV a 1 MeV) em água líquida e DNA seco, focando na produção de elétrons secundários, radicais livres e danos no DNA. Utilizando a aproximação dielétrica no modelo MELF-GOS, calculamos a produção de elétrons secundários e radicais livres. Simulações Monte Carlo foram empregadas para estimar as probabilidades de danos no DNA, como quebras de bases (BDs), quebras simples de fita (SSBs) e quebras duplas de fita (DSBs), pela interação com elétrons secundários. Nossos resultados indicam que a eficiência na produção de radicais livres apresenta um pico em baixas energias, diminuindo em energias mais elevadas. Acima de 100 keV, os mecanismos de interação de prótons e partículas α convergem, com a ionização direta se tornando o principal mecanismo de produção de radicais livres. Em relação ao DNA, os danos causados por elétrons secundários aumentam com a energia dos elétrons. SSBs e BDs aumentam com a energia dos elétrons, enquanto DSBs e formas complexas de danos diminuem, sugerindo uma menor probabilidade de interações múltiplas. Mapas tridimensionais da probabilidade de danos no DNA revelam comportamentos semelhantes para BDs, SSBs e DSBs para cada tipo de partícula. No entanto, observamos diferenças na probabilidade de danos entre prótons e partículas α, atribuídas ao espectro de elétrons secundários, que varia para os dois tipos de projéteis, especialmente em energias abaixo de 100 keV. Em suma, este estudo fornece informações valiosas sobre os efeitos de prótons e partículas alfa de baixa energia em água e DNA. Os resultados podem ser úteis para avaliar os riscos de radiação em diversas aplicações.

Palavras-chave: prótons, partículas α, elétrons secundários, radicais livres, danos no DNA, aproximação dielétrica, Monte Carlo, SSBs, DSBs.

Abstract

This study investigates the effects of low-energy protons and alpha particles (1 keV to 1 MeV) on liquid water and dry DNA, focusing on the production of secondary electrons, free radicals, and DNA damage. Using the dielectric approach within the MELF-GOS model, we calculated the production of secondary electrons and free radicals. Monte Carlo simulations were employed to estimate the probabilities of DNA damage, such as base damage (BDs), single-strand breaks (SSBs), and double-strand breaks (DSBs), due to the interaction with secondary electrons. Our results indicate that the efficiency of free radical production peaks at low energies and decreases at higher energies. Above 100 keV, the interaction mechanisms of protons and alpha particles converge, with direct ionization becoming the main mechanism for free radical production. Regarding DNA, damage caused by secondary electrons increases with electron energy. SSBs and BDs increase with electron energy, while DSBs and complex damage forms decrease, suggesting a lower probability of multiple interactions. Three-dimensional maps of DNA damage probability reveal similar behaviors for BDs, SSBs and DSBs, for each particle type. However, we observed differences in damage probability between protons and alpha particles, attributed to the secondary electron spectrum, which varies for the two projectile types, especially at energies below 100 keV. In summary, this study provides valuable information on the effects of low-energy protons and alpha particles on water and DNA. The results can be useful for assessing radiation risks in various applications.

Keywords: protons, alpha particles, secondary electrons, free radicals, DNA damage, dielectric approach, Monte Carlo, SSBs, DSBs.

Lista de figuras

Figura 1 – Curvas de deposição de dose por profundidade 12
Figura 2 – Regiões de predominância relativa de processos de interação de fótons com a matéria 16
Figura 3 – Representação dos componentes e da estrutura do DNA. 18
Figura 4 – Modelo de danos no DNA 18
Figura 5 – Representação de seção de choque e livre caminho médio 20
Figura 6 – Densidades de carga eletrônica calculadas para H e He 22
Figura 7 – Frações de estados de carga calculadas para H e He 23
Figura 8 – Função de perda de energia para água líquida e DNA no limite óptico $k = 0$ a partir do modelo MELF-GOS 25
Figura 9 – Diagrama ilustrando como as lesões são distribuídas no segmento de DNA. . 26
Figura 10 – Diagrama ilustrando a classificação dos *clusters* 27
Figura 11 – Probabilidade de excitação eletrônica de prótons e partículas α em água e DNA. 28
Figura 12 – Eficiência de ionização da água líquida. 29
Figura 13 – Probabilidade de excitação eletrônica de prótons e partículas α em água, com formação de radicais livres. 30
Figura 14 – Danos no DNA por elétrons de baixa energia 31
Figura 15 – Probabilidade de danos em bases de DNA por elétrons gerados por prótons. 33
Figura 16 – Probabilidade de SSBs no DNA por elétrons gerados por prótons. 33
Figura 17 – Probabilidade de DSBs no DNA por elétrons gerados por prótons. 34
Figura 18 – Probabilidade de danos em bases de DNA por elétrons gerados por partículas α. 34
Figura 19 – Probabilidade de SSBs no DNA por elétrons gerados por partículas α. . . . 35
Figura 20 – Probabilidade de DSBs no DNA por elétrons gerados por partículas α. . . . 35

Lista de abreviaturas e siglas

BD	*Base Damage*
bp	*base pair*
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSB	*Double Strand Break*
E/A	Energia por Massa atômica
EELS	*Electron-energy-loss spectroscopy*
ELF	*Energy Loss Function*
eV	Elétron-volt
keV	Quilo elétron-volt
LET	*Linear Energy Transfer*
MCDS	*Monte Carlo Damage Simulation*
MELF-GOS	*Mermin Energy Loss Function – Generalized Oscillator Strength*
MeV	Mega elétron-volt
RBE	*Relative Biological Effectiveness*
SSB	*Single Strand Break*

Sumário

1 Introdução 12
1.1 Radioterapia para tratamento do câncer 12
1.2 Terapia com íons 13
1.3 Motivação 13
1.4 Objetivos 14
2 Fundamentos teóricos 15
2.1 Interação da radiação ionizante com a matéria 15
2.1.1 Interação de fótons com a matéria 15
2.1.2 Interação de íons com a matéria 16
2.2 Danos no DNA 17
2.3 Aproximação dielétrica 19
2.3.1 Momentos de perda de energia 19
2.3.2 Densidade de carga eletrônica do projétil 22
2.3.3 Densidade de estados de carga do projétil 23
2.3.4 Espectro de excitação eletrônica do alvo 24
2.4 Simulação Monte Carlo 25
3 Resultados e Discussão 28
3.1 Produção de elétrons secundários e radicais livres 28
3.2 Simulações de danos no DNA 31
3.3 Probabilidade de ocorrência de danos 32
4 Conclusões 37

Referências 38

1 Introdução

1.1 Radioterapia para tratamento do câncer

O câncer é uma preocupação cada vez maior para as instituições de saúde em todo o mundo. Existe uma grande variedade de tipos de câncer, o que torna difícil a sua definição. No entanto, o artigo de revisão de Hanahan e Weinberg (2011) sugeriu que existem seis "características fundamentais do câncer". Tais características descrevem um grupo de células que se proliferam em uma velocidade anormalmente rápida, ignorando sinais de parada do ciclo celular e sinais de morte celular, o que leva ao acúmulo de uma massa de células anormais. Os tratamentos convencionais envolvem uma combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

A radioterapia é um procedimento que visa eliminar as células cancerígenas utilizando doses prescritas de radiação ionizante, poupando, na medida do possível, os tecidos saudáveis circundantes. A radioterapia convencional utiliza diversas fontes de radiação ionizante, sendo os mais comuns os fótons (raios X ou γ) e elétrons (Korcyl, 2012). Distribuições de dose em profundidade dos feixes de fótons têm um máximo amplo localizado próximo à entrada no tecido, enquanto os feixes de elétrons geralmente penetram em pequenas distâncias para energias menores e têm amplos perfis de dose para energias muito altas, como pode ser visto na Figura 1, em que são representadas as curvas de dose relativa em profundidade em água líquida.

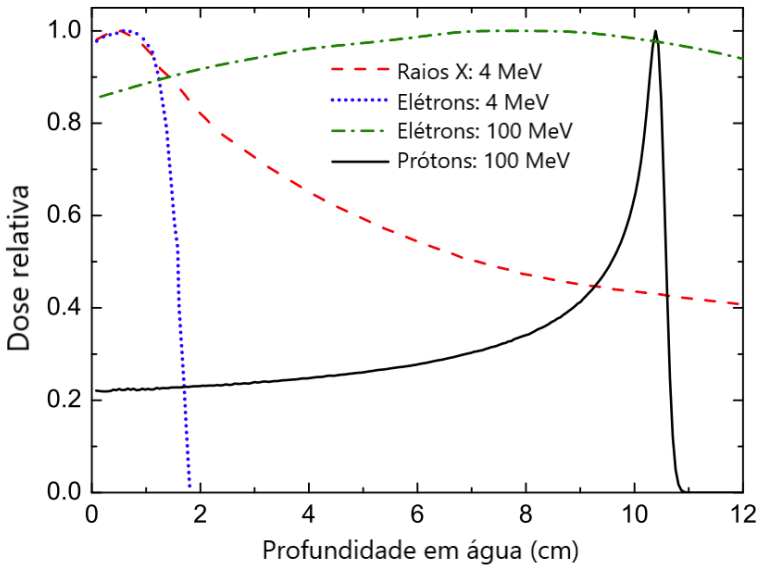


Figura 1 – Curvas de deposição de dose por profundidade para feixes de raios X de 4 MeV, elétrons de 4 MeV e 100 MeV e prótons de 121 MeV, em água líquida (deVera, 2016).

Dentre as diversas modalidades de terapia, uma tem despertado considerável interesse recentemente, principalmente para o tratamento de tumores localizados próximos a estruturas críticas, como o cérebro ou outros órgãos sensíveis: a terapia de câncer com íons ou Hadronterapia.

4 Conclusões

Neste trabalho, analisamos a produção de elétrons secundários e radicais livres gerados pelo impacto de prótons e partículas α de baixa energia (1 keV a 1 MeV) em água, e de elétrons secundários e danos em bases (BDs), quebras simples (SSBs) e quebras duplas (DSBs) em DNA. Para realizar essa análise, produzimos distribuições de energia de elétrons secundários de acordo com os modelos de dados ópticos baseados no método MELF-GOS e, para o cálculo das probabilidades de danos no DNA, foi utilizado um modelo de Monte Carlo simples e rápido para simulação de ambientes de danos.

Identificamos que a eficiência na produção de radicais livres exibe um pico em baixas energias, refletindo uma maior probabilidade de ionização. No entanto, em energias mais elevadas, outros mecanismos reativos começam a predominar, levando a uma diminuição dessa eficiência. Acima de 100 keV, os mecanismos de interação de prótons e partículas α com a água parecem convergir, sugerindo que a ionização direta se torna o principal mecanismo de produção de radicais livres nessas energias, diminuindo as diferenças entre os projéteis.

A simulação de danos no DNA por elétrons secundários revelou que essas partículas, com energia na ordem de dezenas de eV, têm um impacto significativo na integridade do DNA. Os resultados indicam que danos como quebras simples de fita (SSBs) e danos em bases (BDs) aumentam com a energia dos elétrons, refletindo sua maior capacidade de ionização e penetração no DNA. Por outro lado, a porcentagem de quebras duplas (DSBs) e formas complexas de danos diminui com a energia dos elétrons, sugerindo uma menor probabilidade de interações múltiplas. A compreensão desses efeitos é crucial, uma vez que danos não reparados podem levar a mutações e ao desenvolvimento de câncer.

Por fim, foi implementado o cálculo da probabilidade de danos no DNA em resposta ao impacto de prótons e partículas α, bem como à energia dos elétrons secundários gerados. Os mapas tridimensionais resultantes revelam comportamentos semelhantes na probabilidade de ocorrência de danos, incluindo BDs, SSBs e DSBs, para cada tipo de partícula. No entanto, observamos diferenças distintas entre prótons e partículas α, indicando que o principal contribuinte para esses danos é o espectro de elétrons secundários, o qual varia para os dois tipos de projéteis, especialmente para energias abaixo de $\sim$ 100 keV. Os cálculos foram realizados para os projéteis em relação à energia por nucleon, portanto, os resultados deveriam ser comparáveis ao considerarmos estados de carga semelhantes das duas partículas, como H^+ e He^+. No entanto, essa abordagem será implementada em trabalhos futuros.

Referências

ABRIL, Isabel *et al.* Dielectric description of wakes and stopping powers in solids. *Phys. Rev. A*, v. 58, p. 357–366, 1998. DOI: 10.1103/PhysRevA.58.357. Citado na página 19.

ABRIL, Isabel *et al.* Energy loss of hydrogen- and helium-ion beams in dna: Calculations based on a realistic energy-loss function of the target. *Radiation Research*, v. 175, n. 2, p. 247–255, 2010. DOI: 10.1667/RR2142.1. Citado na página 24.

ABRIL, Isabel *et al.* Chapter six - Inelastic collisions of energetic protons in biological media. In: BELKIC, Dževad (Ed.). *Theory of Heavy Ion Collision Physics in Hadron Therapy*. [S.l.]: Academic Press, 2013, (Advances in Quantum Chemistry, v. 65). p. 129–164. DOI: 10.1016/B978-0-12-396455-7.00006-6. Citado 3 vezes nas páginas 21, 24 e 28.

ALBERTS, Bruce *et al. Molecular Biology of the Cell*. 6th. ed. Garland Science, 2002. Disponível em: ⟨http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26821/⟩. Citado na página 18.

AMALDI, Ugo; KRAFT, Gerhard. European developments in radiotherapy with beams of large radiobiological effectiveness. *J. Radiat. Res.*, v. 48, n. Suppl. A, p. A27–A41, 1994. DOI: 10.1269/jrr.48.A27. Citado na página 14.

BACCARELLI, Isabella *et al.* Electron-induced damage of DNA and its components: Experiments and theoretical models. *Physics Reports*, v. 508, n. 1, p. 1–44, 2011. DOI: 10.1016/j.physrep.2011.06.004. Citado na página 32.

BETHE, Hans. Theory of the passage of fast corpuscular rays through matter. *Annalen Phys.*, v. 5, p. 325–400, 1930. DOI: 10.1002/andp.19303970303. Citado na página 16.

BRAGG, William H. On the ionization curves of radium. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, Taylor & Francis, v. 8, n. 48, p. 726–738, 1904. DOI: 10.1080/14786440409463246. Citado na página 13.

BRANDT, Werner; KITAGAWA, M. Effective stopping-power charges of swift ions in condensed matter. *Phys. Rev. B*, v. 25, p. 5631–5637, 1982. DOI: 10.1103/PhysRevB.25.5631. Citado na página 22.

CUCINOTTA, Francis A.; NIKJOO, Hooshang; GOODHEAD, Dudley T. Applications of amorphous track models in radiation biology. *Radiat. Environ. Biophys.*, v. 38, p. 81–92, 1999. DOI: 10.1007/s004110050142. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 32.

DAPOR, Maurizio *et al.* Simulation of the secondary electrons energy deposition produced by proton beams in PMMA: influence of the target electronic excitation description. *Eur. Phys. J. D.*, v. 69, 2015. DOI: 10.1140/epjd/e2015-60123-7. Citado na página 29.

DEVERA, Pablo. *Charged particle interaction with biological materials: modelling and application to ion beam cancer therapy*. Tese (Doutorado) — Departament de Física Aplicada, Facultat de Ciències, Universitat d'Alacant, 2016. Disponível em: ⟨https://www.researchgate.net/publication/305992868⟩. Citado 4 vezes nas páginas 12, 13, 19 e 20.

DEVERA, Pablo *et al.* Semiempirical model for the ion impact ionization of complex biological media. *Phys. Rev. Lett.*, v. 110, p. 148104, 2013. DOI: 10.1103/PhysRevLett.110.148104. Citado na página 19.

ELSASSER, Thilo *et al.* Impact of track structure calculations on biological treatment planning in ion radiotherapy. *New J. Phys.*, v. 10, n. 7, 2008. DOI: 10.1088/1367-2630/10/7/075005. Citado na página 13.

FERMI, Enrico. The ionization loss of energy in gases and in condensed materials. *Phys. Rev.*, v. 57, n. 6, p. 485–493, 1940. DOI: 10.1103/PhysRev.57.485. Citado na página 19.

FRIEDLAND, Peter Jacob Werner *et al.* Simulation of dna damage after proton irradiation. *Radiat. Res.*, v. 159, p. 401–410, 2003. DOI: 10.1667/0033-7587(2003)159[0401:SODDAP]2.0.CO;2. Citado na página 24.

GARCIA-MOLINA, Rafael *et al.* Calculated depth-dose distributions for H^+ and He^+ beams in liquid water. *Nucl. Inst. and Meth. B*, v. 267, p. 2647–2652, 2009. DOI: 10.1016/j.nimb.2009.05.038. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 19.

GOODHEAD, Dudley T. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. *Int. j. Radiat. Biol.*, v. 65, n. 1, p. 7–17, 1994. DOI: 10.1080/09553009414550021. Citado na página 13.

HALL, E. J. *Radiobiology for the radiologist*. 7.. ed. EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. ISBN: 978-1-60831-193-4. Citado na página 15.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011. ISSN 0092-8674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. Citado na página 12.

HENTHORN, Nicholas T. *Modelling and Measurement of Simple and Complex DNA Damage Induction*. Tese (Doutorado) — Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, 2018. Disponível em: ⟨https://pure.manchester.ac.uk/ws/portalfiles/portal/174667421/FULL_TEXT.PDF⟩. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 32.

HEREDIA-AVALOS, Santiago *et al.* Energy loss of H^+ and He^+ in the semiconductors daas, znse, inp and sic. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B*, v. 230, p. 118–124, 2005. DOI: 10.1016/j.nimb.2004.12.028. Citado na página 19.

HERRMANN, Rochus. *Prediction of the response behavior of one-hit detectors in particle beams*. Tese (Doutorado) — Faculty of Science and Thecnology, Aarhus University, 2012. Disponível em: ⟨https://phys.au.dk/fileadmin/site_files/forskning/Rochus_Herrmann_PhD_thesis.pdf⟩. Citado na página 15.

INOKUTI, Mitio. Inelastic collisions of fast charged particles with atoms and molecules - The Bethe theory revisited. *Rev. of Mod. Phys.*, v. 43, p. 297–347, 1971. DOI: 10.1103/RevModPhys.43.297. Citado 3 vezes nas páginas 24, 29 e 30.

KORCYL, Marta. *Track structure modelling for ion radiotherapy*. Tese (Doutorado) — Faculty of Physics, Astronomy and Applied Computer Science, Jagiellonian University, 2012. DOI: 10.48550/arXiv.1410.5250. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 16.

LINDHARD, Jens. On the properties of a gas of charged particles. *Mat. Phys. Medd.*, v. 28, 1945. Disponível em: ⟨https://www.osti.gov/biblio/4405425⟩. Citado na página 19.

MAGIORE, Beatriz M. Modelos de traços aplicados ao cálculo da eficiência de produção de radicais livres produzidos por partículas carregadas em água. 2022. 34 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Física Médica) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2022. Citado na página 28.

MERMIN, N. David. Lindhard dielectric function in the relaxation-time approximtion. *Phys. Rev. B*, v. 1, p. 2362–2363, 1970. DOI: 10.1103/PhysRevB.1.2362. Citado na página 24.

NIKJOO, Hooshang *et al.* Radiation track, dna damage and response — a review. *Reports on Progress in Physics*, v. 79, n. 11, 2016. DOI: 10.1088/0034-4885/79/11/116601. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 27.

PODGORSAK, Ervin B. (Ed.). *Radiation oncology physics : a handbook for teachers and students*. [S.l.]: International Atomic Energy Agency (IAEA), 2005. ISBN 92–0–107304–6. Citado na página 16.

PTCOG. *Particle Therapy Co-Operative Group*. 2023. Disponível em: < https://ptcog.ch >. Acesso em: 28 de set. de 2023. Citado na página 13.

SANCHE, Léon. Nanoscopic aspects of radiobiological damage: Fragmentation induced by secondary low-energy electrons. *Mass Spectrom. Rev.*, v. 21, n. 5, p. 349–69, 2002. DOI: 10.1002/mas.10034. Citado na página 31.

SCHIWIETZ, Gregor; GRANDE, Pedro L. Improved charge-state formulas. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B*, v. 175-177, p. 125–131, 2001. DOI: 10.1016/S0168-583X(00)00583-8. Citado na página 23.

SEMENENKO, Vladimir A.; STEWART, Robert D. A fast Monte Carlo algorithm to simulate the spectrum of DNA damages formed by ionizing radiation. *Radiat. Res.*, v. 161, n. 4, p. 451–457, 2004. DOI: 10.1667/rr3140. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 26.

SEMENENKO, Vladimir A.; STEWART, Robert D. Fast Monte Carlo simulation of DNA damage formed by electrons and light ions. *Phys. Med. Biol.*, v. 51, n. 7, p. 1693–1706, 2006. DOI: 10.1088/0031-9155/51/7/004. Citado na página 27.

SUN, Songquan *et al.* Quantitative water mapping of cryosectioned cells by electron energy-loss spectroscopy. *Journal of Microscopy*, v. 177, p. 18–30, 1995. DOI: 10.1111/j.1365-2818.1995.tb03530.x. Citado na página 14.

TELES, Patricia Rebello. *Hadronterapia - Abordagem semiclássica da perda de energia, efeitos da fragmentação nuclear e taxa de reação*. Dissertação (Mestrado) — Instituto de Física, Universidade de São Paulo (IF-USP), 2006. DOI: 10.11606/D.43.2006.tde-27112014-081805. Citado na página 15.

WILSON, Robert R. Radiological use of fast protons. *Radiology*, v. 47, n. 5, p. 487–491, 1946. DOI: 10.1148/47.5.487. Citado na página 13.