INSTITUTO DE RADIOPROTEÇÃO E DOSIMETRIA - IRD

André Luiz de Souza Valladão Silva

Douglas Fernando Mello Dias da Rosa

Fabio Nascimento Gouvêa

Efeitos “Fora do Alvo” da Radiação: Importância e Possíveis Mecanismos

Rio de Janeiro

2011

André Luiz de Souza Valladão Silva

Douglas Fernando Mello Dias da Rosa

Fabio Nascimento Gouvêa

Efeitos “Fora do Alvo” da Radiação: Importância e Possíveis Mecanismos

Trabalho de conclusão do curso de Pós-graduação Lato-sensu em Proteção Radiológica e Segurança de Fontes Radioativas apresentado ao Instituto de Radioproteção de Dosimetria – IRD.

Orientadora: Dra Ana Cristina Dovales - IRD

Rio de Janeiro

Novembro / 2011

André Luiz de Souza Valladão Silva

Douglas Fernando Mello Dias da Rosa

Fabio Nascimento Gouvêa

Efeitos “Fora do Alvo” da Radiação: Importância e Possíveis Mecanismos

Trabalho de conclusão do curso de Pós-graduação Lato-sensu em Proteção Radiológica e Segurança de Fontes Radioativas apresentado ao Instituto de Radioproteção de Dosimetria – IRD.

Orientadora: Dra Ana Cristina Dovales - IRD

BANCA EXAMINADORA

_____

Professor Dr. Carlos Eduardo Bonacossa

_____

Professora M.Sc. Mônica Stuck de Oliveira

Rio de janeiro

Novembro / 2011

Silva, A. L. S. V.; Rosa, D. F. M. D.; Gouvêa, F. N.
Efeitos “Fora do alvo” da Radiação / André Luiz de Souza Valladão Silva; Douglas Fernando Mello Dias da Rosa; Fabio Nascimento Gouvêa. – Rio de Janeiro: IRD, 2011.
xiv, 76 f.; il.; 29cm.

Orientador: Ana Cristina Murta Dovales
Monografia (Lato-Sensu) – Instituto de Radioproteção e Dosimetria.

Referências bibliográficas: f. 69-76

1. Proteção radiológica. 2. Radioterapia. 3. Braquiterapia. 4. Teleterapia. 5. Efeitos biológicos. 6. Efeitos da radiação. I. Instituto de Radioproteção e Dosimetria. II. Título.

Esta obra é dedicada a nossas esposas, que com muita compreensão contribuíram bastante para mais esta conquista em nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, a Deus por ter nos dado a oportunidade de fazer um curso de Pós-graduação "*Lato Sensu*", em uma instituição renomada, e concluí-lo da melhor forma possível, pois foi com muita garra e força de vontade que conseguimos vencer as dificuldades encontradas pelo caminho.

À nossa orientadora, Ana Cristina Murta Dovales, que acreditou em nosso potencial e trabalhou bastante conosco, para a elaboração deste trabalho de conclusão de curso.

Agradecemos a todos os professores que contribuíram para a nossa formação acadêmica, em especial, aos professores Ana Dovales, Aucyone da Silva, Carlos Alberto Rodrigues, Carlos Eduardo Bonacossa, Lene Veiga, Lídia Vasconcellos, Luiz Tauhata, Mariza Ramalho Franklin, Monica Stuck e Raul dos Santos.

À Dilma, bibliotecária do Instituto de Radioproteção e Dosimetria, que nos apoiou na reserva e indicação de livros, bem como na confecção da ficha catalográfica, contribuindo bastante para a elaboração deste trabalho acadêmico.

A todo o pessoal administrativo da Coordenação da Pós-graduação, em especial Mayara Monteiro Freitas e Rosane Simões Amaral.

A todas as amizades conquistadas durante o curso, em especial a Alfredo Hazin, Arthur Cesar, Caroline Dantas, Fabrício Oliveira, José Aurélio, Leonardo Cordeiro, Marcos Antonio, Sérgio Meinicke, Simone Fernandes e Wellington Almeida.

Agradecemos também, àqueles que direta ou indiretamente contribuíram para este feito.

A todos o nosso muito obrigado...

“A paciência é uma árvore de raízes amargas, mas os frutos são doces”.

(Autor Desconhecido)

RESUMO

O conhecimento dos efeitos biológicos induzidos pela radiação ionizante data de pouco tempo depois da descoberta dos raios X e da radioatividade. Ao longo dos anos seguintes, vários cientistas e pesquisadores aprimoraram seus estudos e constataram o poder deletério das radiações ionizantes e, ao mesmo tempo, suas aplicações benéficas. Como se sabe, a prática radiológica deve, segundo a radioproteção, oferecer um benefício maior que o possível risco. Portanto, algumas aplicações da radiação ionizante são justificáveis, incluindo o tratamento do câncer através da radioterapia.

Este trabalho visa mostrar a importância de se conhecer mais a fundo os efeitos biológicos da radiação ionizante, com destaque para o campo radioterápico. Para isso, o estudo inicia-se fazendo uma breve abordagem sobre a radioterapia, incluindo as indicações de uso, limitações, classificação quanto à localização da fonte, e ainda, as novas tecnologias que tem surgido. O estudo segue abordando os efeitos biológicos da radiação, incluindo as bases biológicas da radioterapia. Também são apresentados e discutidos os recentes estudos com relação aos efeitos biológicos observados fora do alvo (DNA), os quais, em alguns casos, podem influenciar o processo de tratamento de um tumor.

Palavras-chave: Radioterapia; Efeitos biológicos; efeitos “fora do alvo”.

ABSTRACT

The knowledge about the biological effects induced by ionizing radiation emerged shortly after the discovery of X-rays and radioactivity. Over the following years, several scientists and researchers improved their studies and found the deleterious power of ionizing radiation and, at the same time, its beneficial applications. It is well known that radiological practice must, accordingly to radiation protection, provide greater benefit than risk. Therefore some practices are justified, including cancer treatment by radiotherapy.

This work aims to show the importance of a better knowledge of the biological effects of ionizing radiation, especially in the area of radiation therapy. The study begins with a brief overview about radiation therapy, including indications, limitations, classification based on the location of the source, as well as the new emerging technologies. The study continues addressing the biological effects of ionizing radiation, including the biological basis of radiation therapy. Finally, we present and discuss recent studies related to the non-targeted effects of radiation, which in some cases may have an effect the treatment of a tumor.

Keywords: Radiation therapy; biological effects; "non-targeted” effects of exposure.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 a) Sementes radioativas empregadas na braquiterapia 19

b) Radiografia que mostra implante permanente de sementes radioativas para o tratamento de tumor de próstata 19

Figura 2 Equipamento emissor de raios X de baixa energia para tratamento de lesões superficiais 21

Figura 3 Equipamento de telecobaltoterapia 22

Figura 4 Acelerador linear CLINAC iX 23

Figura 5 Esquema de um colimador multi-folhas 26

Figura 6 Acelerador linear CLINAC EX com colimador multi-folhas e sistema de IMRT 27

Figura 7 Equipamento de tomoterapia 28

Figura 8 CyberKnyfe 29

Figura 9 Aparelho de protonterapia 31

Figura 10 Esquema cronológico dos danos causados pelas radiações ionizantes ... 32

Figura 11 Esquema de ocorrência do efeito direto 34

Figura 12 Esquema de ocorrência do efeito indireto 35

Figura 13 Quebra de fita simples 37

Figura 14 Quebra de fita dupla 38

Figura 15 Esquema de uma célula morta por apoptose 41

Figura 16 Catarata radioinduzida 42

Figura 17 Câncer de mama 43

Figura 18 Curvas de sobrevivência celular 46

Figura 19 Esquema que mostra a diferença na deposição de energia da radiação através dos tecidos irradiados 47

Figura 20 Ciclo celular 49

Figura 21 Gráfico representativo da radiosensibilidade celular durante a divisão celular 49

Figura 22 Gráfico demonstrativo da influência da oxigenação do tecido na radiosensibilidade 50

Figura 23 Comparação entre a probabilidade de controle tumoral e os danos ao tecido normal para diferentes doses aplicadas 52

Figura 24 Percentual acumulado de publicações relevantes sobre efeitos da radiação “fora do alvo” 55

Figura 25 Representação esquemática da instabilidade genômica induzida pela radiação 56

Figura 26 Núcleo celular atravessado por partícula alfa 58

Figura 27 Queratinócitos humanos em cultura 60

Figura 28 Demonstração experimental do efeito abscopal 61

Figura 29 Representação simplificada dos mecanismos envolvidos na indução de respostas imunes protetoras pela radioterapia 64

Figura 30 Crescimento tumoral após radioterapia em tumores EG7 ou LLC- OVA irradiados (ou controles não irradiados) 65

Figura 31 Crescimento tumoral após a radioterapia de melanomas B16 66

Figura 32 Efeito do fracionamento na regressão induzida pela radioterapia de melanomas..... 67

Figura 33 Redução do tamanho de melanomas após irradiação em dose única (15Gy) ou fracionada (3 x 5 Gy) 67

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 13

2. OBJETIVO 16

3. DESENVOLVIMENTO 17

3.1 Radioterapia 17
3.1.1 Braquiterapia 18
3.1.2 Teleterapia 20
3.1.2.1 Raios X Superficial, Semi-profundo e Ortovoltagem 20
3.1.2.2 Cobaltoterapia (^{60}Co) 21
3.1.2.3 Aceleradores Lineares Clínicos 22
3.1.3 Terapia Sistêmica com Radioisótopos 24
3.1.4 Desenvolvimento da Radioterapia 24
3.1.4.1 Radioterapia Conformal 3D 25
3.1.4.2 IMRT (*Intesity Modulated Radiation Therapy*) 26
3.1.4.3 Tomoterapia 28
3.1.4.4 Radiocirurgia Estereotáxica 28
3.1.4.5 IGRT (*Image Guided Radiation Therapy*) 29
3.1.4.6 Radioterapia com Feixes de Prótons (Protonterapia) 30
3.2 Efeitos Biológicos das Radiações Ionizantes 31
3.2.1 Etapas da Produção do Efeito Biológico pela Radiação Ionizante 31
3.2.1.1 Fase Física 32
3.2.1.2 Fase Físico-Química 33
3.2.1.3 Fase Química 33
3.2.1.4 Fase Bioquímica 33
3.2.1.5 Fase Celular 34
3.2.2 Efeitos Diretos e Indiretos 34
3.2.3 Lesões no DNA 36
3.2.3.1 Alterações de Bases Nitrogenadas 37

3.2.3.2 Quebra de Fita Simples 37
3.2.3.3 Quebra de Fita Dupla 38
3.2.4 Reparo do DNA 38
3.2.4.1 Reparo por Excisão de Bases (BER) 39
3.2.4.2 Reparo por Excisão de Nucleotídeos (NER) 39
3.2.4.3 Reparo de Quebras Duplas 39
3.2.5 Consequências do Dano ao DNA 40
3.2.5.1 Nenhum Efeito 40
3.2.5.2 Atraso na Divisão Celular 40
3.2.5.3 Morte Celular 41
3.2.5.3.1 Morte Reprodutiva..... 41
3.2.5.4 Transformação Celular 42
3.2.6 Efeitos Sistêmicos da Radiação 42
3.2.6.1 Efeitos Determinísticos 42
3.2.6.2 Efeitos Estocásticos 43
3.2.6.3 Efeitos no Embrião e no Feto 44
3.3 Bases Biológicas da Radioterapia 44
3.3.1 Radiosensibilidade Celular 44
3.3.2 Fatores que Modificam a Radiosensibilidade 46
3.3.2.1 Tipos de Radiação 47
3.3.2.2 Taxa de Dose 48
3.3.2.3 Ciclo Celular 48
3.3.2.4 Oxigenação 50
3.3.3 Radiocurabilidade 51
3.3.4 Fracionamento de Dose 52
3.3.4.1 Reparo 53
3.3.4.2 Repopulação 53
3.3.4.3 Redistribuição 53
3.3.4.4 Reoxigenação 54
3.4 Efeitos Biológicos da Radiação “Fora do Alvo” 54
3.4.1 Fatores Clastogênicos 55
3.4.2 Instabilidade Genômica 56
3.4.3 Resposta Adaptativa 56
3.4.4 Efeito Bystander 57

3.4.4.1 Efeito *Bystander* Após Irradiação Citoplasmática 57
3.4.4.2 Efeito *Bystander* Após Irradiação por Partícula Alfa 58
3.4.4.3 Efeito *Bystander* Após Irradiação por Microfeixes de Partículas Carregadas 58
3.4.4.4 Efeito *Bystander* Após Transferência do Meio Biológico de Células Irradiadas 59
3.4.5 Efeito "Abscopal" 60
3.5 Influência dos Efeitos "Fora do Alvo" na Radioterapia 61
3.5.1 Dependência da Resposta Imune Anti-tumoral pela Radioterapia para Inibição do Crescimento de Tumores Irradiados - Quebra de Paradigma 63

4. CONCLUSÃO 68

REFERÊNCIAS 69

1. INTRODUÇÃO

Em 8 de Novembro de 1895, o físico alemão Wilhelm Conrad Röentgen realizava experiências com raios catódicos utilizando uma ampola de Crookes, um tubo de vidro com vácuo em seu interior, quando concluiu que algum tipo de radiação seria capaz de atravessar a ampola, não podendo ser os raios catódicos, pois estes não tinham capacidade de atravessar o vidro e tampouco luz, visto que ela não atravessaria a folha de papel opaco. Desta forma, Röentgen passou a estudar essa nova radiação denominando-a de raios X (SOARES; LOPES, 2001).

Röentgen fez uma série de experimentos colocando diferentes materiais entre o tubo e a tela e, enquanto segurava um desses materiais, pode observar os ossos da sua própria mão na tela. Pouco tempo depois, ele obteve uma imagem da mão de sua mulher, Anna Bertha Ludwig Röentgen, em uma placa fotográfica, a qual é considerada a primeira radiografia da história, marcando o início de uma nova era na medicina (GARCIA, 2006).

Naquela mesma época, o físico francês Antoine Henri Becquerel estudava compostos fosforescentes à base de urânio, os quais impressionavam uma chapa radiográfica de maneira semelhante aos raios X, porém não eram raios X propriamente ditos, visto que a radiação poderia ser desviada por um campo magnético, e devido a isto, deveria ser composta por partículas carregadas. Poucos anos depois, o casal Marie e Pierre Curie aprofundou os estudos de Becquerel, descobriu os elementos rádio e polônio, e cunhou o termo radioatividade (UFPel, http://www.ufpel.tche.br/ifm/histfis/first.htm).

Os raios X logo – e algum tempo depois, a radioatividade - passaram a ser aplicados para o diagnóstico, principalmente em casos de fraturas, cálculos e corpos estranhos, e para o tratamento de diversas doenças, como o câncer. Pesquisadores da época investiram em estudos sobre estes novos raios e encontraram notáveis resultados de sua aplicação em lesões e doenças de pele, além de seu poder bactericida, que já se tornou conhecido na época e mais tarde seria aplicado na irradiação de alimentos com objetivo conservador (FRANCISCO F.C. et al. 2005).

Na época, as radiações passaram ser usadas também com outras finalidades. Por exemplo, clínicas na França e nos Estados Unidos aplicavam raios X na depilação de clientes para fins cosméticos (FRANCISCO F.C. et al. 2005). A novidade e aplicações desta nova técnica eram tamanhas que existem histórias, talvez até folclóricas, de que sapatarias em Nova

York, que faziam sapatos por encomenda, estavam utilizando os raios X para testá-los (UFRGS, http://www.if.ufrgs.br/tex/fis142/fismod/mod06/m_s01.html).

Em 1903, Joseph John Thompson escreveu um artigo sobre a presença de radioatividade em águas minerais medicinais, a qual advinha do radônio. Isto criou um forte interesse comercial e, sendo assim, nas décadas de 10 e de 20, foram construídos *spas* e centros de tratamento para atender idosos e doentes, acreditando-se que a água radioativa era capaz de evitar doenças. Para vender, chegavam até a dizer que grande número de doenças, na época, era causado pela perda da radioatividade da água durante o seu tratamento para consumo.

A radioatividade era aplicada também na produção de cremes, xampus e sais de banho, ganhado assim, um vasto público feminino, que acreditava nas propriedades cosméticas propostas. Outros produtos, com rádio em sua composição, foram sendo fabricados, como cartas de baralho, pomada para calçados, coquetel fluorescente para bailes e festas, creme dental, sabão, cigarro e até mesmo produtos médico-farmacêuticos usados no combate à insônia, artrite, asma e bronquite e outros produtos como tônicos e revigorantes (LIMA et al., 2011).

Essa popularização, junto ao desconhecimento dos efeitos da radiação, provocou o surgimento das primeiras vítimas dos efeitos danosos da radiação ionizante. Já nos primeiros meses após a descoberta dos raios X foram relatados casos de vermelhidão na pele, queda de cabelo e descamação. No início houve grande resistência em se atribuir esses efeitos à ação dos raios X, sendo tais fenômenos considerados como sendo consequências à sobre-exposição à eletricidade e até mesmo alergia aos raios X (FRANCISCO et al., 2005).

Somente após várias ocorrências, como a dermatite induzida por Elihu Thompson em seu próprio dedo, em 1896, e a morte de Clarence Dally, devido a queimaduras e amputações decorrentes da exposição em excesso à radiação, é que os médicos da época se tornaram cientes do poder deletério dos raios descobertos por Röentgen (FRANCISCO et al., 2005).

Durante a Primeira Guerra Mundial, uma tinta à base de rádio e fósforo foi utilizada nos instrumentos de navegação aérea dos aviões de guerra, para permitir sua visualização em voos durante a noite. Ao fim da guerra, começou-se a utilizar esta tinta em ponteiros de relógios de pulso. O processo de pintura destes mostradores era realizado por mulheres, que ao manipular o pincel, a fim de afinar o traço, acabavam por passá-lo na língua e, com isso ingeriam pequenas quantidades de rádio, o que com o tempo resultou em graves lesões nessas trabalhadoras, inclusive câncer (SIMÃO e BATTISTEL, www.unifra.br/cursos/fisica medica/tfg/ Tfg3.doc).

Publicados em 1927, estudos pioneiros de Hermann Joseph Muller demonstraram que a radiação era capaz de provocar mutações genéticas, transmissíveis aos descendentes (MACHADO et al., http://www.salton.med.br/index.php?id_menu=premio&idioma=alemao&id_premio=51&title=1946:%20HERMANN%20JOSEPH%20MULLER).

Os estudos sobre os efeitos danosos das radiações ganharam grande importância após as explosões das bombas nucleares durante a Segunda Guerra Mundial (Hiroshima e Nagasaki - 1945), que fizeram um grande número de vítimas, e, mais recentemente, após vários acidentes em instalações nucleares, como por exemplo, Chernobyl, em 1986 (MERÇON, http://web.ccead.pucrio.br/condigital/mvsl/Sala%20de%20Leitura/conteudos/SL_radiacoes_riscos e_beneficios.pdf).

Por outro lado, os benefícios do uso da radiação também foram sendo ampliados. Com o passar dos anos foram desenvolvidas várias técnicas utilizando-a para fins de diagnóstico de doenças, como a radiologia convencional, a tomografia computadorizada, a mamografia, entre outras, e para terapia, através da medicina nuclear e da radioterapia. Além disso, a radiação tem sido cada vez mais utilizada no campo industrial, como no controle de vazão de líquidos, controle de espessura de alguns materiais, ou ainda no controle de qualidade de soldas metálicas. Ainda em tempo, seu uso é aplicado em traçadores radioativos, na esterilização de produtos hospitalares e dos insetos machos (técnica conhecida como “macho estéril”), usada na agro-indústria, bem como na irradiação de alimentos para fins de conservação, produção de energia elétrica, pesquisas e equipamentos de segurança (SILVESTRE et. al).

Assim, se por um lado os potenciais efeitos danosos da radiação ao homem e ao meio ambiente estão bem estabelecidos, por outro se reconhece que a radiação tem várias aplicações benéficas à sociedade. Portanto, o conhecimento dos efeitos biológicos das radiações ionizantes permite que sua utilização seja adequada, maximizando os benefícios e minimizando os danos.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é discutir como os novos conhecimentos sobre os efeitos biológicos da radiação ionizante – os chamados efeitos “fora do alvo” – podem influenciar sua utilização, em particular, na radioterapia.

Inicialmente faremos uma abordagem sobre a radioterapia, incluindo os tipos de técnicas, as indicações de uso, limitações, etc. Em seguida serão descritos os efeitos biológicos da radiação, do ponto de vista clássico e ainda, as bases biológicas da radioterapia. Finalmente, serão abordados estudos mais recentes, relativos aos efeitos biológicos observados fora do alvo tradicional (DNA), os quais, em alguns casos, podem influenciar o processo de tratamento de um tumor e/ou os danos aos tecidos normais.

Este trabalho poderá ser útil não só para alunos em formação técnica ou acadêmica, mas também para profissionais que já atuam na área, permitindo a obtenção dos novos conhecimentos que tem surgido, os quais muitas vezes são de difícil acesso, não só pelo fato de serem estudos em fase inicial, mas também pela utilização de uma linguagem técnico-científica especializada, que normalmente está disponível apenas em idiomas estrangeiros.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Radioterapia

A radioterapia é uma técnica de tratamento capaz de destruir tumores ou impedir/reduzir a multiplicação de células neoplásicas através do uso das radiações ionizantes (INCA, 2002).

Entre as vantagens da radioterapia, está o fato de que, muitas das vezes, quando em estágio inicial, o tumor pode ser curado sem a utilização de métodos invasivos, como a cirurgia e, em casos mais avançados, esta técnica pode prolongar a vida do paciente e aliviar sua dor. Os efeitos colaterais são menos observados, quando comparados à cirurgia. (ONCOGUIA, http://www.oncoguia.com.br/site/interna.php?cat=53&id=27&menu=2). Além disso, pode-se acoplar a radioterapia a outros procedimentos, como quimioterapia, cirurgia e terapia hormonal (INCA, 2008).

As principais desvantagens da radioterapia se relacionam aos efeitos colaterais indesejáveis, via de regra consequência da morte de células e tecidos saudáveis atingidos pela radiação. Esses efeitos podem variar de paciente para paciente, bem como de acordo com o local do tumor e áreas adjacentes atingidas. Deve ser levado em conta também a modalidade radioterapêutica empregada, volume e tipo do tumor e a dose administrada e de que forma ela foi aplicada. Geralmente, entre os principais efeitos indesejados estão: feridas na boca (irradiação de tumores da cabeça e pescoço), radiodermites, diarréia (tumores no abdome e pelve), irritação na bexiga (tratamento de lesões na pelve), irritação das glândulas salivares e fibroses tardias, entre outros. (ALVES, www.iq.unesp.br/pet/SemiRadio.pps).

Assim, de modo geral, o objetivo da radioterapia é destruir ao máximo o tumor, provocando o mínimo de dano possível aos tecidos sadios. (INCA, 2008).

Foi estimado que cerca de 2,5 milhões de pacientes sejam tratados com radioterapia a cada ano. Dados do ano de 2010 apontam que cerca de 500 mil novos casos de câncer surgirão no INCA, dos quais 300 mil necessitarão de tratamento radioterápico. De acordo com o Dr. Carlos Manoel Mendonça de Araújo, presidente da Sociedade INCAeira de Radioterapia, no INCA, existem atualmente cerca de 180 serviços de radioterapia, dispondo, no total, de 277 equipamentos, número considerado insuficiente para o atendimento da

demanda por esse tipo de tratamento (ONCOGUIA, http://www.oncoguia.com.br/site/interna.php?cat=55&id=2745&menu=2).

A radioterapia pode ser paliativa, o qual busca a diminuição dos sintomas, como dor ou compressão de órgãos vizinhos; pode ser curativa, em que se aplica a dose máxima para a região de interesse, tendo por objetivo a extinção do tumor e a cura do paciente (INCA, 2001); remissiva, quando o intuito é apenas a redução tumoral e não a cura da doença, por exemplo, para a redução do tumor antes de uma cirurgia; profilática, quando se trata a doença em fase subclínica, isto é, não há volume tumoral presente, mas possíveis células neoplásicas dispersas, por exemplo, após a retirada cirúrgica de um tumor ou ainda; ablativa, quando se administra a radiação para suprimir a função de um órgão, como, por exemplo, o ovário (castração) [INCA, 2008].

O tratamento radioterápico é planejado previamente considerando seu objetivo, o tipo e localização do tumor, o estado de saúde do paciente, etc. Nesse planejamento é definido o volume tumoral a ser irradiado e as áreas saudáveis que devem ser protegidas da radiação, a dose total a ser aplicada, o número e intervalo das aplicações (fracionamento), e ainda, o tipo de radiação a ser utilizada, assim como a(s) incidência(s) do feixe.

De acordo com o posicionamento da fonte em relação ao paciente, a radioterapia pode ser dividida em 3 tipos principais: teleterapia, braquiterapia (radioterapia com fontes seladas) e radioterapia com fontes não seladas (radioterapia sistêmica).

3.1.1 Braquiterapia

Em 1901, Pierre Curie sugeriu a Henri-Alexandre Danlos que se poderia introduzir uma fonte radioativa em um tumor, fazendo com que o mesmo reduzisse de tamanho (GUPTA, 1995). Vários estudos foram realizados pelos cientistas da época e, também no início da década de XX, o Instituto Curie, em Paris, foi pioneiro na utilização de fontes radioativas junto ao tumor para o tratamento do mesmo (GERBAULET et al, 2005). Nesta modalidade, também chamada de curieterapia ou endocurieterapia, a fonte radioativa se encontra, geralmente, em cápsulas (para evitar contaminação) de poucos milímetros ou centímetros de tamanho, que são introduzidas por meio de punção, implantes cirúrgicos ou através de cavidades corpóreas de modo a se fixarem juntas ou em regiões bem próximas ao aglomerado de células tumorais (HALL & GIACCIA, 2006).

A braquiterapia pode ser dividida de acordo com a taxa ou intensidade da dose de radiação em braquiterapia de alta taxa dose (*high dose rate - HDR*) ou braquiterapia de baixa taxa de dose (*low dose rate – LDR*). Na primeira, o material radioativo permanece por pouco tempo junto ao tumor, sendo retirado após a dose de radiação prescrita ter sido liberada. A principal fonte utilizada é o irídio-192, que é muito comum no tratamento de tumores de útero, esôfago, pulmão, mama e próstata (INSTITUTO DO RADIUM, http://www.radium.com.br/branquiterapia-alta-taxa-dose.php). Já a braquiterapia de baixa taxa de dose é mais utilizada em câncer de próstata e em tumores orais, geralmente utilizando implantes permanentes de iodo-125, que podem ser mantidos para sempre no paciente (INSTITUTO DO RADIUM, http://www.radium.com.br/branquiterapia-baixa-taxa-dose.php).

A

B

Figura 01. A) **Sementes radioativas empregadas na braquiterapia (FUNDACION INTEGRAR,** http://fundacionintegrar.blogspot.com/2009/12/avanzar-en-el-uso-de-la-braquiterapia.html). B) **Radiografia que mostra implante permanente de sementes radioativas para o tratamento de tumor de próstata (UFSC,** http://www.fsc.ufsc.br/~canzian/imagem/maio-08-sementes-prostata.html).

Quanto à localização da fonte, a braquiterapia pode ser classificada em intersticial (fonte inserida dentro do tecido tumoral alvo, geralmente através de cirurgia) ou de contato (fonte colocada em um espaço junto ao tecido alvo), sendo esta última subdividida em intracavitária (quando o espaço referido é uma cavidade corpórea), endoluminal (quando o espaço trata-se de um lúmen), superficial (quando a fonte está em moldes ou placas na superfície da pele, na direção do tumor) ou intravascular (quando localizada em vasos sanguíneos). [HALL & GIACCIA, 2006].

A braquiterapia também pode ser classificada de acordo com o tempo de fornecimento da dose em: temporária, quando a fonte é removida após o tratamento (césio-137 ou irídio-

192) ou permanente, quando a fonte é implantada no paciente e permanece até o decaimento do elemento emissor de radiação (ouro-198, paládio-103 e iodo-125). [HALL & GIACCIA, 2006].

Quanto à colocação da fonte, pode se dividir em manual pura (material colocado diretamente no tecido alvo), pós-carregamento (cateteres ou guias são inseridos no paciente e a colocação da fonte ocorre manualmente, posteriormente) ou pós-carregamento remoto (*remote afterloading)*, onde cateteres ou guias são inseridos no paciente e a colocação da fonte ocorre, logo após, de forma automatizada (PRORAD, http://www.prorad.com.br/cursos/Cursos/radioterapia_2.pdf).

A principal vantagem desta técnica é irradiar volumes-alvo muito pequenos com elevada dose, proporcionando alta dose ao tumor e baixa dose de radiação aos tecidos adjacentes. Uma das desvantagens da curieterapia está relacionada à exposição dos profissionais envolvidos na técnica, que pode ser alta, principalmente nos procedimentos manuais. Outra desvantagem se relaciona com a segurança das fontes, que podem, devido ao seu tamanho, facilmente serem perdidas (INCA, 2000).

3.1.2 Teleterapia

Posta em prática na medicina ainda no início do século XX, a teleterapia, também conhecida como radioterapia externa, é uma técnica não invasiva de tratamento de tumor na qual a radiação provém de equipamentos posicionados a uma distância média de 60 a 100 cm do paciente (INCA, 2000).

3.1.2.1 Raios X Superficial, Semi-profundo e Ortovoltagem

Os equipamentos de ortovoltagem foram as primeiras máquinas utilizadas em larga escala para tratamentos de radioterapia externa e, juntamente com a terapia superficial, constituíram a base primária sobre a qual foram estabelecidos todos os princípios da radioterapia moderna. Na verdade, são equipamentos geradores de raios-X que operam na faixa de quilovolts (entre 10 e 100 kVp para raios X superficial e entre 100 e 250 kVp para

ortovoltagem). São usados para o tratamento de tumores superficiais ou com profundidade de até 3 cm, como por exemplo, carcinomas basocelulares. Também são usados para o tratamento de lesões benignas, como hemangiomas, ou na profilaxia de quelóides. Esta técnica está sendo substituída pela eletronterapia (que utiliza feixes de elétrons produzidos em aceleradores lineares), que opera na faixa de MeV, podendo tratar lesões de até 5 cm de profundidade (INCA, 2000).

Figura 02. **Equipamento emissor de raios X de baixa energia para tratamento de lesões superficiais** (INSTITUTO DO RADIUM, http://www.radium.com.br/radioterapia-superficial.php)

3.1.2.2 Cobaltoterapia (^{60}Co)

Como o próprio nome sugere, o equipamento de cobaltoterapia contem uma fonte radioativa de cobalto (^{60}Co) para ser utilizada na teleterapia, permitindo a irradiação do tecido alvo com energias de cerca de 1,17 MeV e 1,33 MeV. Por emitir radiação constantemente, a fonte, quando não está em uso, permanece guardada em uma blindagem, que bloqueia a passagem de radiação.

Toda fonte radioativa decai sua atividade com o passar do tempo e, com relação ao cobalto, isto não é diferente, ou seja, a intensidade do feixe de radiação em um aparelho de Cobalto-60 diminui cerca de 1,1% ao mês e após 5,27 anos de uso, o tempo de exposição ao feixe de radiação deverá ser dobrado para se atingir a mesma dose. Assim, quando as fontes estão decaídas, em consequência do maior tempo de exposição, há uma chance maior de movimento voluntário, por parte do paciente, e consequentemente, do deslocamento da

posição do campo de irradiação previamente planejado. Apesar de requerer menos manutenção, quando comparado a um acelerador linear, o equipamento de cobaltoterapia deverá ser parado a cada oito anos, em média, para troca da fonte (INCA, 2000).

Figura 03. **Equipamento de telecobaltoterapia**
(INSTITUTO ONCOLÓGICO, http://www.institutooncologico.cl/equipamiento.htm)

Os equipamentos de ^{60}Co continuam desempenhando um papel de extrema importância, devido a sua simplicidade de funcionamento e baixo custo de manutenção, o que faz com que estes aparelhos sejam, ainda, amplamente utilizados em todo o mundo. Segundo dados de 2006, no INCA, a telecobaltoterapia, é representada por cerca de 105 equipamentos em operação, o que é um número muito pequeno diante da quantidade de indivíduos com câncer e que necessitam do tratamento (ARAÚJO, http://www.cnen.gov.br/hs_enir2005/palestras/caraujo.pdf).

3.1.2.3 Aceleradores Lineares Clínicos

Estes equipamentos são compostos, entre outras partes, por um tubo, no qual se faz vácuo, onde elétrons são acelerados contra um alvo de número atômico (Z) elevado. Ao chocarem-se e interagirem com os átomos-alvo estes elétrons sofrem uma abrupta redução de sua velocidade cinética, o que faz com que parte de sua energia inicial seja liberada sobre a forma de fótons de raios X de frenamento, com energias variadas até a energia máxima dos

elétrons acelerados, no momento do choque. Assim sendo, um acelerador linear, ao acelerar elétrons com energia de 10 MeV, produz fótons de raios X com energias diferenciadas, chegando até 10 MeV.

Uma das grandes vantagens do acelerador linear é poder produzir um feixe mais energético que o do cobalto-60. Fótons de maior energia, produzidos por este equipamento, liberam menor dose durante a trajetória do feixe da superfície da pele até o tumor na profundidade, ou seja, nos tecidos sadios do paciente (INCA, 2000).

Figura 04. **Acelerador linear Clinac iX**
(VARIAN, http://www.varian.com/us/oncology/radiation_oncology/clinac/clinac_ix.html).

Os aceleradores lineares também podem produzir feixes de elétrons. Nesse caso, o alvo é retirado da frente do feixe de elétrons, que assim colidirão com um filtro espalhador, sendo o formato do campo feito por meio de aplicadores/cones de elétrons. O elétrons liberam sua energia entre a pele e uma profundidade de até cerca de 5 cm, sendo assim utilizados para o tratamento de lesões superficiais (INCA, 2000).

Como desvantagem em relação ao uso dos aceleradores clínicos, eles requerem potencial elétrico bastante estável, mais manutenção e pessoal mais habilitado para o seu funcionamento (INCA, 2000).

3.1.3 Terapia Sistêmica com Radioisótopos

Esta modalidade, também conhecida como radioterapia com fontes não seladas, é uma forma de terapia que se baseia na afinidade que um determinado isótopo radioativo – ou de uma molécula acoplada um radioisótopo - tem por um órgão ou tecido específico Esta prática é comumente utilizada em tratamentos de tumores tireoidianos, visto que o iodo-131 é absorvido até 3 mil vezes mais pela glândula tireóide do que por outros órgãos, permitindo que a maior parte da dose seja nela depositada, com poucos danos aos outros órgãos e tecidos. Outro exemplo é o tratamento de metástases ósseas, que utiliza o samário-153 e o estrôncio-89, além de tumores neuroendócrinos, tratados com hormônios ligados ao lutécio-177 e ítrio-90 (NEWS MEDICAL, http://www.news-medical.net/health/Radiation-Therapy-Types.aspx).

3.1.4 Desenvolvimento da Radioterapia

A radioterapia tem sido utilizada há mais de 100 anos. O primeiro uso terapêutico dos raios X foi realizado em 29 de janeiro de 1896, no tratamento de uma paciente com câncer de mama, e em 1899, um carcinoma de célula basal foi curado com raios X. Porém, esse tipo de radiação, de baixa energia, tem pouco poder de penetração, impossibilitando o tratamento de tumores mais profundos e causando grandes danos aos tecidos superficiais adjacentes saudáveis. Nessa época, se usava também o elemento radioativo rádio (^{226}Ra) em aplicações terapêuticas superficiais e, na década de 20, as chamadas “bombas de rádio” eram usadas em teleterapia.

A partir da década de 1940 ocorreram importantes avanços tecnológicos, como a produção - a partir de reatores e aceleradores de partículas - de novos radionuclídeos, como o cobalto-60, com maior energia, possibilitando o tratamento de tumores mais profundos, e ainda, o desenvolvimento de aceleradores lineares, que são muito utilizados atualmente. Ao

mesmo tempo, ocorreu um importante desenvolvimento da radiobiologia, possibilitando explicar as observações clínicas e provendo um racional para melhorias no tratamento, como por exemplo, as técnicas de fracionamento de dose. Vale destacar também que ocorreram importantes avanços na dosimetria, a partir da definição do Roentgen como unidade da grandeza Exposição, em 1937, e o estabelecimento da grandeza Dose Absorvida, em 1950.

Tradicionalmente (na radioterapia convencional ou 2D), o planejamento radioterápico é feito em duas dimensões (largura e altura), através de imagens radiográficas obtidas por raios X. A radiação é entregue por feixes bidimensionais, geralmente em duas ou mais direções (por exemplo, ântero-posterior e póstero-anterior). Embora bem estabelecida e confiável, essa técnica por vezes limita a entrega de altas doses no tumor devido à alta toxicidade nos tecidos normais sensíveis adjacentes (INCA, 2008).

Nos últimos 25 anos, na radioterapia como um todo, o advento de novas técnicas de imagem, como a tomografia computadorizada (CT), a ressonância magnética nuclear (RMN) e, mais recentemente, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e o aumento extensivo no uso da informática, trouxe avanços no planejamento do tratamento, permitindo uma melhor distribuição de doses, ou seja, uma maior dose no tumor e, ao mesmo tempo, uma dose reduzida nos tecidos saudáveis adjacentes. Além disso, foram desenvolvidos novos sistemas de segurança e controle dos equipamentos, além das redes de comunicação, o que facilitou a ligação entre o médico solicitante e o médico radioterapeuta.

3.1.4.1 Radioterapia Conformal 3D

Na radioterapia conformal, resultado do advento de novas técnicas de imagem em 3D, é possível um melhor detalhamento do volume (em substituição à área) a ser irradiado, assim como uma melhor definição de feixes que “conformem” o tumor. O uso de colimadores específicos - blocos de proteção e principalmente, colimadores do tipo multi-lâminas, compostos por lâminas sobrepostas que podem ser ajustadas produzindo campos de diversos tamanhos e formatos, permitindo assim, que o feixe (que incidiria de forma retangular sobre o paciente em um tratamento convencional) seja modelado de acordo com as propriedades geométricas de cada tumor ou órgão a ser tratado, possibilitando que maiores doses de radiação sejam depositadas em todas as regiões no tumor e ao mesmo tempo “protegendo” os tecidos saudáveis adjacentes (INCA, 2000).

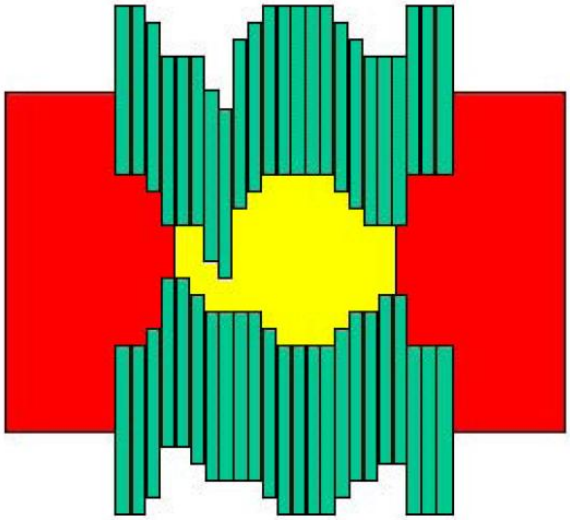

Figura 05. **Esquema de um colimador multi-folhas (**INCA**,** 2000).

3.1.4.2 IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*)

No final da década de 1990, foram desenvolvidos sistemas de radioterapia de intensidade modulada (IMRT), um avanço da radioterapia conformal. Esse sistema permite a conformação da radiação no entorno do tumor utilizando feixes múltiplos de radiação de intensidades não-uniformes, que depositam diferentes doses de radiação em diferentes áreas, ao mesmo tempo. Em outras palavras, o feixe produzido é modulado de modo que toda a área do tumor receba feixes de maior intensidade, enquanto as regiões sadias ao seu redor recebam feixes de menor intensidade. A terapia de tumores de contornos irregulares, ou que estejam circundados por tecidos sadios e radiosensíveis, tornou-se otimizada.

A IMRT pode ser estática ou dinâmica. Na primeira modalidade, também chamada de "step and shoot", a formato do colimador é constante durante a irradiação, mas o colimador se move entre as diferentes irradiações. Na IMRT dinâmica, o formato do colimador varia ao longo da irradiação, com as folhas se abrindo e/ou fechando, em um movimento controlado por um sofisticado sistema computadorizado que determina a emissão da radiação e a movimentação das folhas do colimador. (SANTOS et. al., http://www.ans.gov.br/portal/upload/ biblioteca/Informe_ATS_setembro2009.pdf).

Figura 06. **Acelerador Linear Clinac EX com colimador multi-folhas e sistema IMRT** (VARIAN, http://www.varian.com/us/oncology/radiation_oncology/clinac/treatment_techniques.html).

Ao contrário dos métodos de planejamento convencionais, na IMRT ocorre o planejamento inverso, ou seja, inicialmente são definidos os limites e a distribuição de dose, e posteriormente é determinado o número e a intensidade de cada feixe que irá compor a distribuição de dose proposta.

A IMRT é indicada para o tratamento de tumores com formato irregular e/ou muito próximos a estruturas nobres, como por exemplo, os tumores de cabeça e pescoço. Sua principal desvantagem é o custo elevado, em decorrência da alta tecnologia empregada, do maior tempo requerido para o planejamento e tratamento e também da alta capacitação técnica exigida de toda a equipe (INCA, 2008).

Outra desvantagem é que a IMRT, assim como outras técnicas que conformam o tumor, tende a aumentar o tempo de exposição, resultando em maior irradiação de tecidos normais, em baixas doses. Assim, há uma preocupação de que este avanço tecnológico na radioterapia resulte em aumento do risco de indução de câncer secundário.

3.1.4.3 Tomoterapia

A tomoterapia é um tipo de radioterapia na qual o acelerador linear se movimenta em torno do paciente, emitindo radiação de forma contínua, de modo que a radiação é entregue sequencialmente, "fatia por fatia", para diferentes partes do tumor. Durante a exposição, o paciente é deslocado longitudinalmente, como ocorre na tomografia helicoidal (FURNARI, http://www.abfm.org.br/rbfm/publicado/RBFM_v3n1_77-90.pdf).

Esta modalidade também permite uma melhor conformação do tumor, irradiando áreas de interesse e protegendo tecidos sadios, desta forma, a tomoterapia abrange todo o espectro de indicações radioterápicas. Ela é empregada quando as técnicas convencionais não podem ser postas em prática, devido, muitas das vezes à localização do tumor (ONKOLOGIKOA, http://www.oncologico.org/).

Figura 07. **Equipamento de tomoterapia. (CIC,** http://www.centrodecancer.com.sv/contenido.php?sc=103).

3.1.4.4 Radiocirurgia Estereotáxica

Esta modalidade é utilizada no tratamento de tumores intracranianos benígnos ou malígnos de até 5 cm de tamanho e em malformações arteriovenosas, onde se aplica uma

única dose de radiação ionizante, evitando que altas doses de radiação sejam aplicadas nos tecidos sadios circundantes ao tumor, pois a margem de erro, nesta modalidade é de apenas 2 mm, o que é possível pelo emprego de um sistema de coordenadas espaciais para localizar as lesões e de um feixe de radiação bem focalizado, além de técnicas especiais de imobilização do paciente. A radiocirurgia é indicada para o tratamento de lesões de difícil acesso cirúrgico no interior do cérebro, para pacientes que recusem a cirurgia intracraniana, ou para pacientes medicamente inoperáveis devido a outros riscos, podendo ainda ser usada como complemento no tratamento cirúrgico ou como substituta deste.

Nos casos em que a radiocirurgia é aplicada em múltiplas sessões, dá-se o nome de radioterapia estereotáxica fracionada, o que seria uma variante da radiocirurgia, também com as mesmas virtudes, mas com indicações diferentes (INCA, 2008).

Figura 08. CyberKnyfe. Equipamento usado em radiocirurgia.
(ACCURAY, http://www.accuray.com/products/cyberknife-vsi-system).

3.1.4.5 IGRT (*Image Guided Radiation Therapy*)

Tanto a Radioterapia Conformal (3D) como a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) podem eventualmente resultar em irradiação insuficiente de algumas regiões tumorais, seja por estas não terem aparecido nos exames de imagem iniciais, por diferenças

no posicionamento do paciente nas diferentes seções, por movimentos voluntários ou involuntários do paciente durante a irradiação, como a respiração, ou ainda, por alterações na localização e tamanho do tumor ao longo do tratamento, por exemplo, em decorrência da diminuição do tumor ou de perda de peso do paciente entre as seções. Assim, essas técnicas necessitam de estratégias sofisticadas para imobilização e posicionamento do paciente. (HOSPITAL ALBERT EINSTEIN, http://www.einstein.br/espaco-saude/tecnologia-e-inovacao/Paginas/radioterapia-guia-da-por-imagem.aspx).

A radioterapia guiada por imagens (IGRT) incorpora as coordenadas de imagem do planejamento de modo a garantir que o paciente esteja adequadamente posicionado durante o tratamento possibilitando a localização exata, com precisão submilimétrica dos tumores, e assim permitindo um tratamento mais eficiente, com menor risco às células vizinhas normais (HOSPITAL DA LUZ, http://www.hospitaldaluz.pt/PopUp.aspx?showArtigoId=152&PopUp=1).

A IGRT usa imagens obtidas em tempo real do paciente posicionado na mesa de tratamento para ajustar o planejamento. Há duas estratégicas básicas: *online* e *offline*. Na primeira, o ajuste ocorre durante o tratamento, com base em informações recebidas continuamente, como por exemplo, através de sensores que monitoram os movimentos respiratórios, possibilitando o acionamento/desligamento do feixe conforme a posição do tórax (*gating*) [ALVES, www.iq.unesp.br/pet/SemiRadio.pps].

3.1.4.6 Radioterapia com Feixes de Prótons (Protonterapia)

É um tipo de tratamento que emprega feixe de partículas carregadas pesadas (prótons), de alta energia, que penetram no organismo e descarregam a maior parte de sua energia em uma área muito pequena, permitindo que altas doses de radiação sejam depositadas no tumor com menos exposição dos tecidos sadios situados anterior e posteriormente ao tumor na trajetória do feixe.

O tratamento com prótons promete um melhor controle do tumor e menores sequelas, nos pacientes que sobrevivem ao câncer.

Nesta modalidade de tratamento, faz-se necessário um equipamento tipo cíclotron, para a obtenção e aceleração dos prótons, o que se torna uma desvantagem da técnica, devido

ao alto custo deste (OLIVEIRA, http://www.lucianosantarita.pro.br/Arquivos/Notas_aula_radioterapia_2009.pdf).

Figura 09. Aparelho de protonterapia. (NYPRC, http://www.nyprc.com/spanish/PT_overview.html).

3.2 Efeitos Biológicos das Radiações Ionizantes

3.2.1. Etapas da Produção do Efeito Biológico pela Radiação Ionizante

O intervalo de tempo entre a exposição à radiação e a manifestação dos efeitos biológicos em seres vivos pode variar de frações de segundos até muitos anos. As reações físicas iniciais, decorrentes da transferência aleatória de energia da radiação para os átomos e moléculas do meio biológico, resultam em reações físico-químicas e químicas, levando à produção de íons e radicais livres reativos. As alterações bioquímicas resultantes, por sua vez, se manifestam primeiramente a nível celular e posteriormente, ao nível do organismo. Em resumo, a produção de danos biológicos pela radiação pode ser dividida em fases: física,

físico-química, química, bioquímica, celular e sistêmica (TAUHATA, 2006; HALL & GIACCIA, 2006).

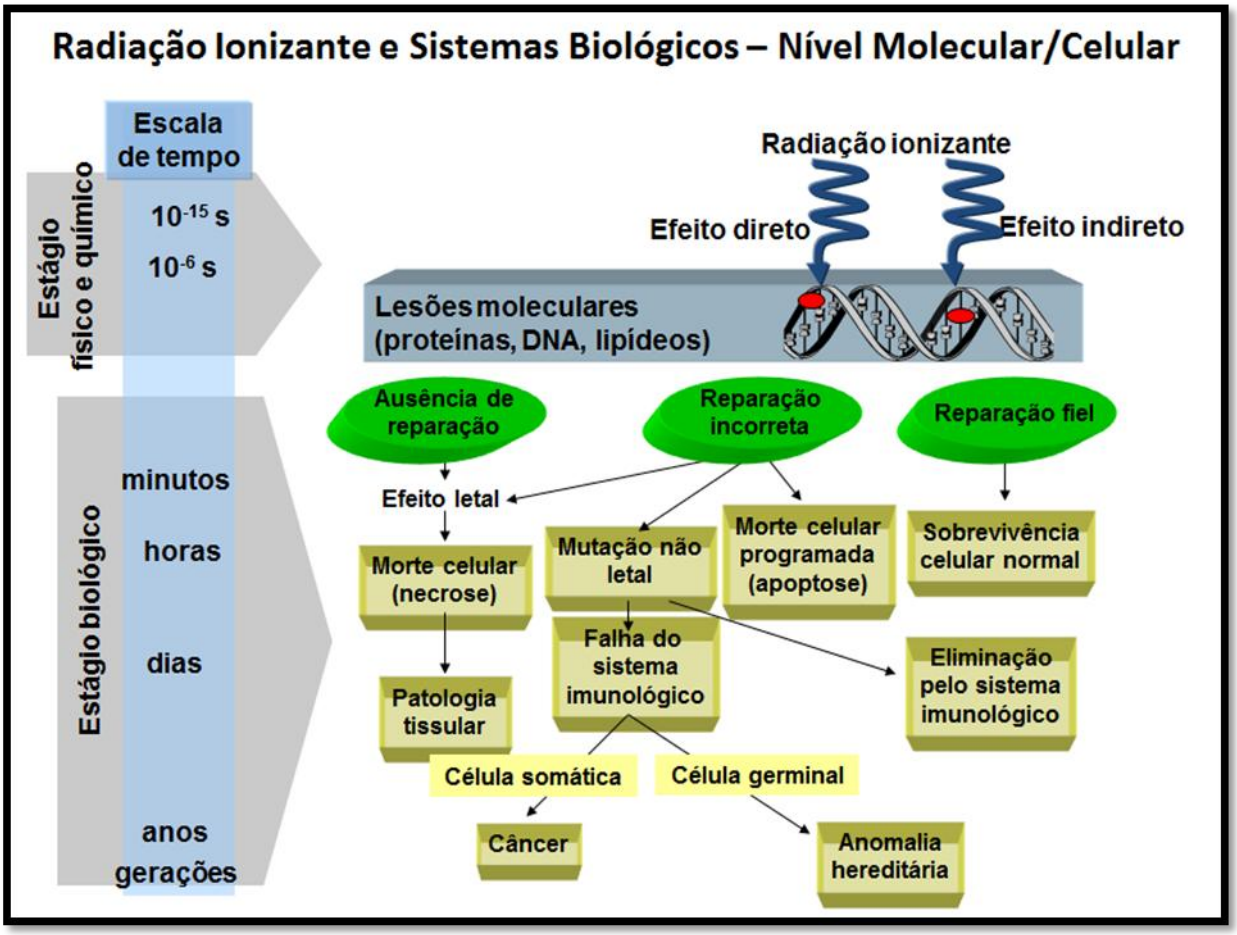

Figura 10. **Esquema cronológico dos danos causados pelas radiações ionizantes** (BONACOSSA, 2011

3.2.1.1 Fase Física

A fase física corresponde à transferência de energia da radiação para átomos e moléculas componentes do meio biológico, que podem ser então excitados ou ionizados. Esses fenômenos ocorrem em um intervalo de tempo bem curto, de aproximadamente 10^{-13} a 10^{-15} segundos.

A excitação atômica ou molecular ocorre quando a energia transferida pela radiação permite deslocar elétrons de seus orbitais, sem, contudo ser suficiente para expulsá-los do

átomo. Nos processos de ionização, a energia transferida do fóton incidente é suficiente para ejetar os elétrons orbitais do átomo-alvo.

Como será discutido adiante, a radiação pode depositar sua energia diretamente em macromoléculas de importância biológica (podendo resultar nos chamados efeitos diretos) ou, alternativamente, em moléculas menores, como por exemplo, a água (HALL & GIACCIA, 2006).

3.2.1.2 Fase Físico-química

Os efeitos físico-químicos são aqueles nos quais os átomos e as moléculas anteriormente excitados ou ionizados seguem a tendência de neutralização, buscando a restauração do seu equilíbrio químico. Nesta fase, que ocorre 10^{-15} a 10^{-12} segundos após a irradiação, também são gerados os chamados radicais livres, que tem grande importância na produção dos efeitos biológicos causados pela radiação ionizante, conforme descrito na seção 3.2.2 (IAEA, 2010; HALL & GIACCIA, 2006).

3.2.1.3 Fase Química

A fase química consiste na indução de alterações mais duradouras em macromoléculas de importância biológica, como resultado de sua interação com radicais livres, e ainda, da amplificação da produção dos mesmos, que reagem entre si (IAEA, 2010; HALL & GIACCIA, 2006).

3.2.1.4 Fase Bioquímica

A fase seguinte, bioquímica, é caracterizada pelo aparecimento de defeitos na estrutura ou função das macromoléculas alteradas, o que pode trazer consequências para o metabolismo celular. Por exemplo, proteínas podem ter sua função enzimática alterada, a oxidação dos lipídeos das membranas celulares pode alterar suas funções, etc. O DNA é um alvo

particularmente importante, como será visto no item 3.2.3. Nessa fase também pode ocorrer o reparo de alguns dos danos causados pela irradiação, como por exemplo, o reparo dos danos no DNA (IAEA, 2010; HALL & GIACCIA, 2006).

3.2.1.5 Fase Celular

Na fase celular, as células podem ter sua função alterada ou mesmo morrerem em consequência das alterações moleculares produzidas nas fases anteriores. Essa fase, assim como a fase sistêmica (ou orgânica), na qual lesões em um grande número de células levam ao aparecimento de sintomas clínicos, será discutida à frente (IAEA, 2010; HALL & GIACCIA, 2006).

3.2.2. Efeitos Diretos e Indiretos

A radiação é capaz de provocar danos de forma direta ou indireta. Podemos dizer que os efeitos diretos se devem à deposição da energia da radiação diretamente nas moléculas biológicas alvo, como o DNA, por exemplo, causando sua excitação ou ionização e os danos subsequentes. Esses efeitos são responsáveis por cerca de um terço dos danos biológicos causados por radiações de baixo LET (transferência linear de energia), como os raios X e gama, sendo mais frequentes após a irradiação por nêutrons ou partículas alfa (alto LET).

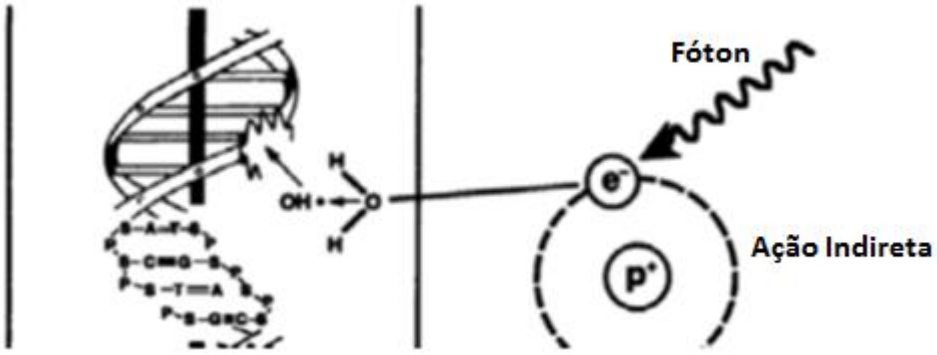

Figura 11. **Esquema de ocorrência do efeito direto** (HALL & GIACCIA, 2006)

Os efeitos indiretos são aqueles em que o evento inicial de ionização ocorre em uma molécula intermediária, a da água, por exemplo. Essa é a forma mais frequente de interação da radiação em seres vivos, que são compostos por aproximadamente 80% de moléculas de água (HALL & GIACCIA, 2006).

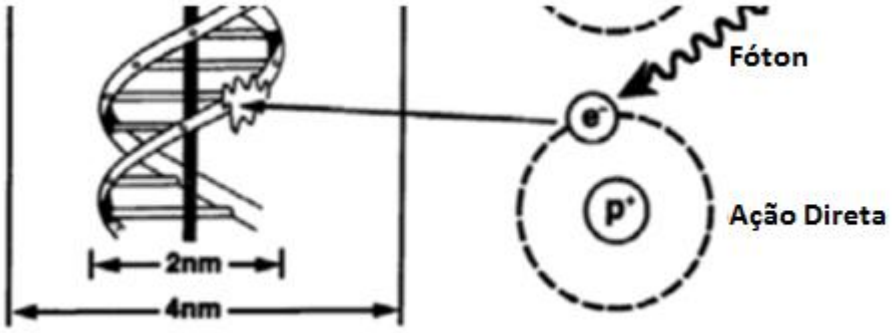

Figura 12. **Esquema de ocorrência do efeito indireto** (HALL & GIACCIA, 2006).

Quando uma molécula de água é irradiada, ela pode ser ionizada, conforme podemos ver a seguir:

$$\mathbf{H_2O + \uparrow \rightarrow HOH^+ + e^-}$$

Após a ionização, uma grande quantidade de reações pode ocorrer. Os íons podem se ligar novamente restabelecendo a molécula de água estável e nenhum dano ocorre. Entretanto, o elétron pode se ligar a outra molécula de água, de acordo com a reação abaixo, produzindo um terceiro tipo de íon.

$$\mathbf{H_2O + e^- \rightarrow HOH^-}$$

HOH^+ e HOH^- são muito instáveis e podem reagir com elétrons livres, outras moléculas de água e entre si levando à formação dos radicais livres, H^* e OH^*.

Os radicais livres são átomos ou moléculas de carga elétrica total nula que contém um elétron desemparelhado na sua camada externa, sendo assim extremamente reativos, instáveis

e com um tempo de vida muito curto. Entretanto, durante este tempo, eles são capazes de interagir com diferentes moléculas, danificando-as.

Reações subsequentes, envolvendo radicais livres, moléculas de água e oxigênio molecular resultam na produção de diversas outras moléculas reativas, incluindo as chamadas espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e superóxidos, com grande capacidade de causar danos às estruturas celulares (IAEA, 2010).

3.2.3 Lesões no DNA

Entre os possíveis alvos para os efeitos danosos das radiações ionizantes numa célula estão proteínas, lipídeos e as moléculas de DNA (ácido desoxirribonucléico) e RNA (ácido ribonucleico).

As proteínas podem sofrer alterações na sua estrutura tridimensional que podem afetar a sua função (por exemplo, enzimática) e, portanto, o metabolismo celular. Porém, caso ocorra alguma exposição à radiação ionizante que venha afetar alguma enzima em particular, os danos não serão tão importantes, tendo em vista que devido ao grande número de outras enzimas iguais intactas presente em cada célula será possível substituir a função das moléculas afetadas. Danos causados pela irradiação em proteínas ou lipídeos componentes das membranas celulares também podem, por exemplo, alterar a permeabilidade celular, mas esses efeitos só serão importantes quando o número de lesões for muito grande. Por outro lado, os danos poderão ser bem mais significativos quando eles afetam a molécula de DNA, pelo fato desta ser única na constituição celular e conter todas as informações genéticas de cada célula (DOVALES, 2011).

Assim, o DNA é considerado o principal alvo para os efeitos biológicos das radiações ionizantes. Há, via de regra, correlação direta entre a quantidade de danos no DNA e os efeitos letais e mutagênicos de doses baixas a moderadas de radiação ionizante. Fatores que modificam a letalidade, como a qualidade da radiação e taxa de dose, também afetam a produção de danos no DNA. (HALL & GIACCIA, 2006).

Entre os principais danos que a radiação ionizante pode causar no DNA estão as alterações de bases nitrogenadas, as quebras de fita simples e a quebras de fita dupla.

3.2.3.1. Alterações de Bases Nitrogenadas

As alterações em bases nitrogenadas representam o efeito mais comum da radiação ionizante sobre o DNA, ocorrendo também espontaneamente. Esse dano é causado principalmente pelos radicais livres, que como relatado no item 3.2.2., são bem reativos e instáveis, possuindo um enorme poder de oxidação dessas bases nitrogenadas. Na maioria dos casos, esses danos são frequentemente reparados (DOVALES, 2011).

3.2.3.2 Quebra de Fita Simples

Com relação à lesão de fita única, que pode ser definida como a quebra em um dos dois filamentos do DNA, o número de lesões aumenta linearmente com a dose. Essa lesão pode ser reparada com alta taxa de fidelidade, usando a fita complementar como molde, mas poderá a vir causar mutações caso o reparo não seja adequado (HALL & GIACCIA, 2006).

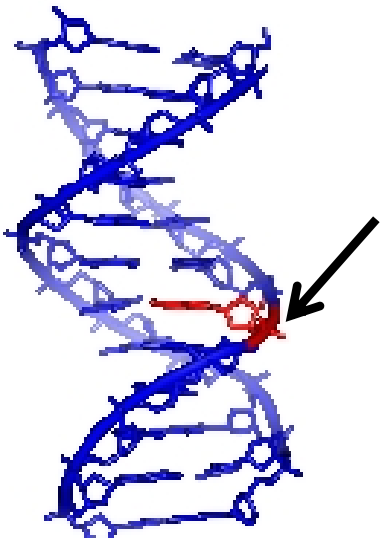

Figura 13. **Quebra de fita simples** (WIKIPÉDIA, http://pt.wikipedia.org/wiki/Reparo_de_ADN).

3.2.3.3. Quebra de Fita Dupla

Caso venham a ocorrer lesões nos dois filamentos de DNA, em uma distância não superior a alguns nucleotídeos, ela é chamada de lesão de fita dupla. Há uma relação direta entre o número dessas lesões e a sobrevivência celular, indicando ser um papel significativo na indução de morte celular. Elas também podem induzir mutação e carcinogênese (HALL & GIACCIA, 2006).

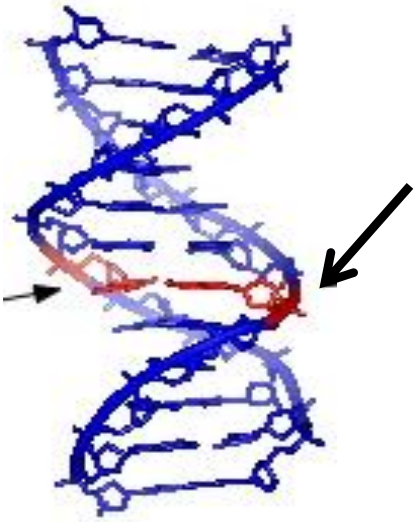

Figura 14. **Quebra de fita dupla** (WIKIPÉDIA, http://pt.wikipedia.org/wiki/Reparo_de_ADN).

3.2.4 Reparo do DNA

O DNA é constantemente danificado pelo mais variados tipos de agentes de origem exógena e endógena: químicos, como por exemplo, as espécies reativas de oxigênio derivadas do metabolismo respiratório; físicos, incluindo a radiação ionizante; e biológicos, entre os quais podemos citar diversos tipos de infecções.

Estima-se que 100.000 lesões acometam cada célula todos os dias e, mesmo sofrendo um número enorme de lesões, é necessário que a célula mantenha todas as funções vitais para que haja a manutenção de sua integridade genômica (DOVALES, 2011). Para que isso ocorra, a célula possui mecanismos que eficientemente identificam e corrigem os danos no DNA.

Entre os principais tipos de reparo do DNA, está o reparo por excisão de bases, o reparo por excisão de nucleotídeos e o reparo de quebras duplas (HALL & GIACCIA, 2006).

3.2.4.1 Reparo por Excisão de Bases (BER)

É utilizado nos casos de danos em nucleotídeos que não venham a distorcer a hélice do DNA. Esse reparo envolve três etapas principais: excisão, que é o momento em que a parte danificada da cadeia é reconhecida e eliminada; ressíntese, que é a reconstrução da informação original a partir da fita complementar não danificada e, por último, ligação, que é a conclusão desse processo de reconstrução, na qual o corte deixado na cadeia danificada é reparado (IAEA, 2010).

3.2.4.2 Reparo por Excisão de Nucleotídeos (NER)

Em geral, age em uma grande variedade de lesões e repara principalmente as que causam distorções na hélice de DNA. As etapas do processo de reparo são bem parecidas com as do reparo por excisão das bases, porém tem um acréscimo de uma etapa, que é a abertura da hélice, logo após a lesão ser reconhecida e identificada, anterior a retirada da parte danificada (IAEA, 2010).

3.2.4.3 Reparo de Quebras Duplas

Esse reparo é bem complexo de ser realizado, pois não pode utilizar a fita complementar como molde para o reparo da lesão, tendo em vista a ocorrência de lesões nas duas fitas. Esse reparo é feito por duas vias principais: reparo por união de extremidades não homólogas (NHEJ, Non-Homologus End-Joining Repair) e reparo por recombinação homóloga (HRR, Homologous Recombination Repair).

O reparo por recombinação homóloga usa uma cromátide não irmã como molde e assim esse tipo de reparo é exclusivo das fases S tardia e G2 do ciclo celular, quando o DNA está duplicado. A utilização de uma fita idêntica ou quase idêntica à fita complementar como molde permite que o reparo seja concluído sem erros. Em contraste, o reparo por NHEJ é feito sem auxílio de uma fita molde e resulta na perda de segmentos do DNA.

Como as quebras duplas são os danos mais importantes para a indução de morte celular, as diferenças entre o reparo por HR e NHEJ explicam, ao menos parcialmente, as diferentes radiosensibilidades ao longo do ciclo celular (IAEA, 2010).

3.2.5 Consequências do Dano ao DNA

Os danos causados no DNA pela irradiação podem ter diferentes consequências em nível celular, sendo os principais: nenhum efeito, atraso da divisão celular, transformação celular e morte celular (DOVALES, 2011).

3.2.5.1 Nenhum Efeito

Quando os danos ao DNA são corretamente reparados, a células retomam seu funcionamento normal, sem nenhuma consequência.

3.2.5.2 Atraso na Divisão Celular

Alguns danos no DNA podem provocar uma interrupção no ciclo celular, de modo a permitir que sejam reparados. Após o reparo, o ciclo celular é reiniciado a partir do ponto no qual havia parado.

3.2.5.3 Morte Celular

Os danos ao DNA podem estimular respostas celulares específicas, induzindo a morte celular por apoptose. Quando os danos celulares são muito graves, as células também podem morrer pelo processo de necrose.

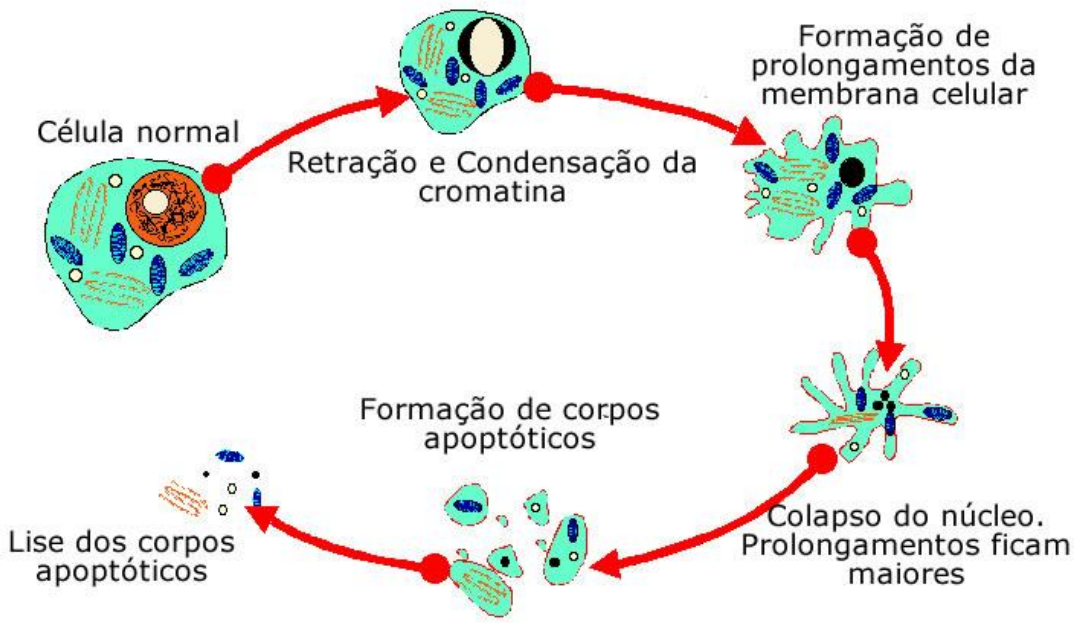

Figura 15. **Esquema de uma célula morta por apoptose**
(MELDAU, http://www.infoescola.com/citologia/apoptose/).

3.2.5.3.1 Morte Reprodutiva

Em radiobiologia, um importante conceito é a chamada morte reprodutiva, quando a célula permanece fisicamente presente, realiza várias de suas funções, mas perde sua capacidade de se reproduzir. Esse efeito é particularmente importante em células com alta taxa de proliferação, como as células epiteliais.

3.2.5.4 Transformação Celular

A transformação é o processo pelo qual células que sofreram alterações em seu DNA podem perder o controle sobre sua reprodução, podendo, em algumas circunstâncias, dar origem a células neoplásicas (câncer).

3.2.6 Efeitos Sistêmicos da Radiação

3.2.6.1 Efeitos Determinísticos

Os efeitos determinísticos da radiação são consequência da morte celular, da perda de funções ou da incapacidade de reproduzirem-se, alterando a função normal de um órgão ou tecido. Suas principais características são a existência de um limiar de dose, abaixo do qual o efeito não se manifesta e o aumento crescente da gravidade em virtude do aumento da dose da radiação acima desse limiar. A probabilidade de ocorrência (número de indivíduos afetados) também aumenta com doses crescentes de radiação, até que para uma determinada dose, todas as pessoas são afetadas. São exemplos de efeitos determinísticos da radiação as lesões de pele - que podem variar de um leve eritema (vermelhidão) até uma necrose tecidual, de acordo com a dose absorvida, a perda de cabelo (epilação), a esterilidade temporária ou permanente, a diminuição do número de leucócitos (leucopenia) ou de outras células do sangue, e a catarata radioinduzida, entre outros (HALL & GIACCIA, 2006; BONACOSSA, 2011).

Figura 16. **Catarata radioinduzida**. Um exemplo de efeito determinístico (IOBH, http://www.iobh.com.br/foldersPosters/Folder_Catarata.pdf).

Quando o dano provocado pela exposição à radiação é grande e/ou atinge um órgão ou tecido vital, o indivíduo pode morrer. A sequência de eventos que se seguem à exposição de corpo inteiro a altas doses de radiação é chamada de Síndrome Aguda da Radiação, que pode levar à morte (HALL & GIACCIA, 2006).

3.2.6.2 Efeitos Estocásticos

Os efeitos estocásticos da radiação são aqueles cuja probabilidade de ocorrência é maior para doses de radiação maiores e cuja severidade é independente da dose, não havendo limiar de dose. Os principais efeitos estocásticos da radiação ionizante são o câncer e os efeitos genéticos hereditários radioinduzidos.

Os efeitos estocásticos são consequência dos danos ao DNA que não induzem à morte celular, podendo assim ser transmitidos para as células filhas após a divisão celular. Quando essas lesões estão em células somáticas, a consequência pode ser a transformação celular, que pode levar ao desenvolvimento de células neoplásicas (câncer). De fato, o aumento da incidência de câncer após exposição à radiação ionizante está bem estabelecido. Por outro lado, os efeitos hereditários acontecem quando uma célula germinativa dos ovários ou testículos sofre mutações, que podem ser transmitidas para os descendentes.

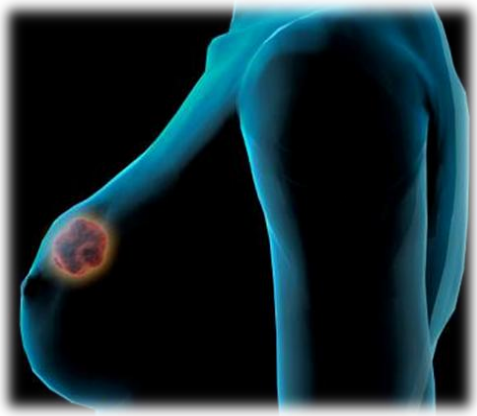

Figura 17. **Câncer de mama**. Um exemplo de efeito estocástico.
(NUNES, http://sergionunespersonal.blogspot.com/2011/04/cancer-de-mama.html).

Os efeitos estocásticos apresentam um período de latência que vai de vários anos, para o caso de câncer, até centenas de anos, para os efeitos hereditários (HALL & GIACCIA, 2006; BONACOSSA, 2011).

3.2.6.3 Efeitos no Embrião e no Feto

Os efeitos da radiação *in útero* incluem a morte pré-natal, morte neonatal, anormalidades congênitas, indução da malignidade, insuficiência geral do crescimento, e retardo mental.

O tipo e gravidade do dano variam com o período gestacional no qual ocorre a irradiação. No período pré-implantação, que em humanos dura até o 10° dia após a concepção, espera-se um efeito tudo ou nada, isto é, ou o embrião morre em consequência da irradiação ou não haverá nenhum efeito em sua saúde. No período de organogênese, que em humanos compreende da terceira semana até o final do segundo mês, a irradiação pode provocar más-formações nos órgãos ou tecidos que estão se desenvolvendo naquele período. A consequência mais grave é a indução de retardo mental em consequência da irradiação do cérebro em desenvolvimento. No período fetal, que dura até o final da gravidez, a frequência e severidade das más-formações decresce, embora possa ocorrer algum atraso no crescimento. Todos esses efeitos são determinísticos, apresentando limiar de dose acima de 100 mGy.

A irradiação *in útero* também pode induzir efeitos estocásticos. Hoje se considera que o risco de indução de câncer pela exposição à radiação durante o desenvolvimento pré-natal está na mesma faixa de risco que a exposição durante a infância (DOVALES, 2011).

3.3 Bases Biológicas da Radioterapia

3.3.1 Radiosensibilidade Celular

Como já discutido anteriormente, a morte celular induzida pela radiação ionizante é, geralmente, consequência dos danos causados no DNA, principalmente quando ocorrem as quebras duplas das fitas que o compõe (ALVES, www.iq.unesp.br/pet/SemiRadio.pps).

Alguns danos ao DNA são letais, induzindo a morte celular por apoptose (morte celular programada) ou, mais frequentemente, a chamada morte reprodutiva, quando as células danificadas pela radiação permanecem sem evidência morfológica de dano até o momento em que tentam se reproduzir, o que não ocorre devido aos danos no DNA.

Outros danos ao DNA são ditos sub-letais, pois podem ser reparados após um intervalo de tempo, ao menos que outros danos sub-letais sejam adicionados (por exemplo, por uma nova irradiação). O reparo de quebras duplas do DNA, antes que elas possam interagir entre si formando dicêntricos ou anéis, é um exemplo de dano sub-letal. Esse tipo de dano (e seu reparo) é a base da sobrevivência celular quando uma dose de radiação é separada de outra por um intervalo de tempo (fracionamento de doses radioterapêuticas).

Há também os chamados danos potencialmente letais, que são aqueles que em condições normais resultam na morte celular, mas podem ser modificados de acordo com as condições ambientais após a irradiação. Por exemplo, células em cultura em fase estacionária, onde a divisão é inibida pela alta densidade celular, tem sobrevivência superior às células em divisão. A importância dos danos sub-letais às células, durante o tratamento radioterápico, radioterapia tem sido debatida, sendo sugerido que a resistência de certos tumores à radioterapia parece estar relacionada com sua habilidade de fazer o reparo desses danos. (DOVALES, 2011).

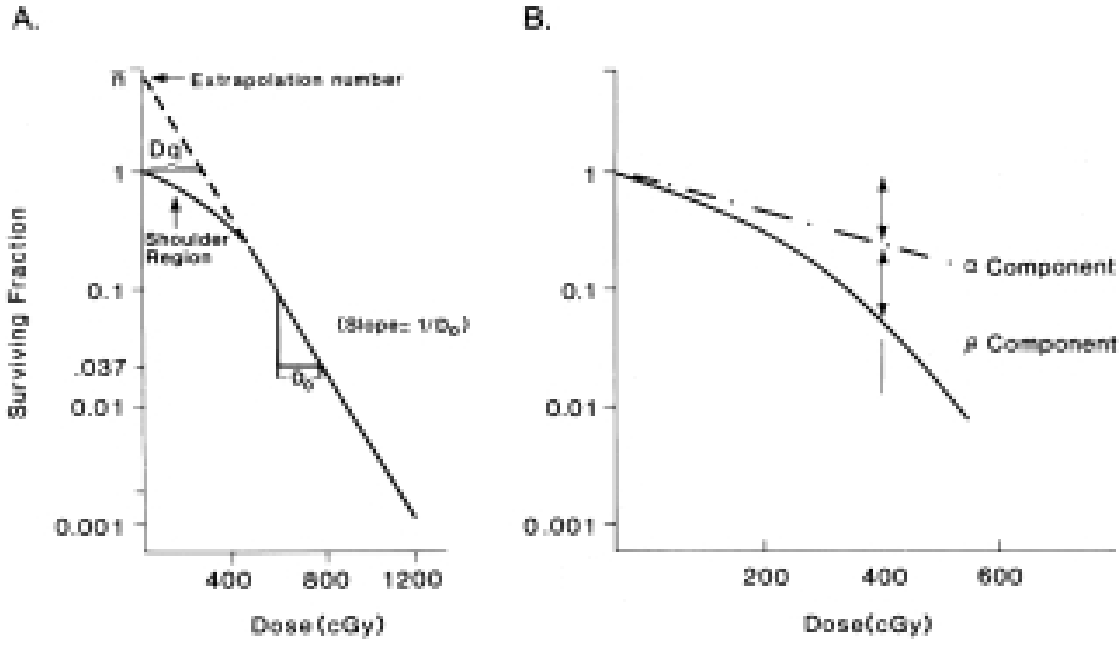

Figura 18. **Curvas de sobrevivência celular** (HALL & GIACCIA, 2006).

A sobrevivência celular *in vitro* pode ser analisada através de curvas de sobrevivência celular, representadas graficamente pelo logaritmo da fração de células sobreviventes versus a dose absorvida (figura 18).

Essas curvas geralmente apresentam, para radiações de baixo LET, um ombro inicial seguido por um decréscimo exponencial da sobrevivência celular em doses maiores. O ombro representa a maior taxa de sobrevivência após irradiação em baixas doses, em consequência da possibilidade de reparo dos danos sub-letais.

De modo geral, a radiosensibilidade é diretamente proporcional a taxa proliferativa e inversamente proporcional ao grau de diferenciação celular. Esse preceito foi estabelecido, em 1901, por Bergonie e Tribondeau e ainda é considerado válido para a maioria dos tipos celulares, embora existam várias exceções.

Assim sendo, células com alto grau de divisão e menos indiferenciadas como as do trato gastrointestinal, da pele, do tecido hematopoiético e das gônadas são mais sensíveis à radiação. Por outro lado as que apresentam alto grau de diferenciação e se reproduzem mais lentamente, como células musculares e neurônios, são mais radioresistentes.

A maior radiosensibilidade de células indiferenciadas e com alta taxa de proliferação - como as células tumorais, de um modo geral – é explicada pela importância da morte reprodutiva após a irradiação. As células diferenciadas, não proliferativas, como células nervosas e musculares, por exemplo, podem preservar suas funções apesar dos danos no DNA.

Em geral, uma dose de cerca de 100 Gy é necessária para a destruição da função celular em sistemas não proliferativos, enquanto doses em torno de 2 Gy podem impedir a capacidade reprodutiva de vários outros tipos celulares (DOVALES, 2011).

3.3.2 Fatores que Modificam a Radiosensibilidade

Vários fatores podem afetar a radiosensibilidade de um determinado tipo celular, como a qualidade (tipo) da radiação, a taxa de dose, a fase do ciclo celular e a taxa de oxigenação, entre outros (DOVALES, 2011).

3.3.2.1 Tipo de Radiação

Diferentes tipos de radiação têm diferentes padrões de deposição de energia no meio biológico e consequentemente causam diferentes intensidades de dano. Por exemplo, após a exposição a raios X ou gama, a densidade de ionização é menor que a produzida após a exposição, por exemplo, a partículas alfa, que produzem assim mais danos por unidade de dose absorvida.

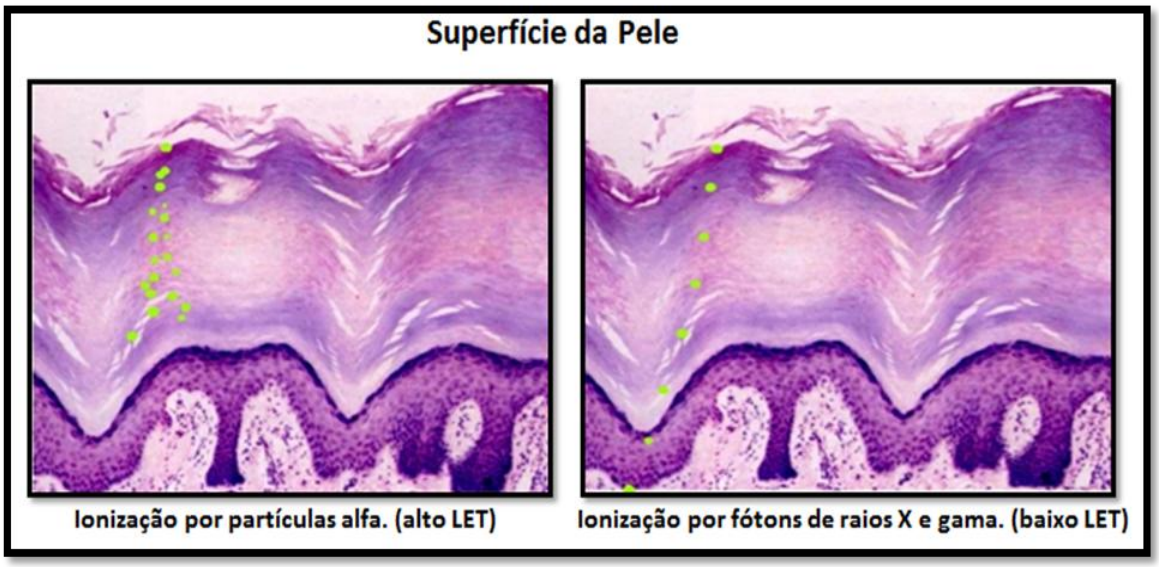

Figura 19. **Esquema que mostra a diferença na deposição de energia da radiação através dos tecidos irradiados. (DOVALES, 2011).**

A Eficácia Biológica Relativa é um número que permite a comparação dos efeitos biológicos causados por diferentes tipos de radiação. A RBE de uma determinada radiação (teste) é definida como: RBE (teste) = Dose (referência)/Dose (teste), onde, onde D (referência) e D (teste) são as doses absorvidas dos dois diferentes tipos de radiação necessárias para obter o mesmo efeito. A RBE é significativa apenas para um determinado critério biológico, bem definido, como por exemplo, a sobrevivência celular ou número de aberrações cromossômicas. Para uma dose constante, a RBE aumenta com o aumento de LET (transferência linear de energia) até valores de 100 KeV/μm e depois diminui rapidamente para LET maiores, em células mamíferas (DOVALES, 2011).

3.3.2.2 Taxa de Dose

A maneira pela qual a dose é fornecida pode ser classificada em exposição crônica, exposição fracionada e exposição aguda. Para radiações de baixo LET, o maior efeito por unidade de dose é visto com exposição aguda e o menor efeito, com exposições crônicas (especialmente com as células ou tecidos de divisão lenta).

Quando a irradiação é entregue em frações separadas por um intervalo de tempo, a taxa de morte celular é menor que a obtida com a mesma dose entregue em uma única administração. O intervalo entre duas frações permite a reparação de lesões sub-letais e a consequente, uma maior sobrevivência celular (DOVALES, 2011).

3.3.2.3 Ciclo Celular

O ciclo celular é uma série de eventos na célula que controlam sua duplicação e divisão, sendo normalmente dividido em 4 fases: G1 ("gap" ou intervalo 1), a fase na qual as células se preparam para a replicação do DNA, com instensa atividade biossintética; S (síntese), quando o material genético é replicado; G2 ("gap" ou intervalo 2), no qual as células se preparam para a divisão e M (mitose), a divisão celular propriamente dita, consistindo da divisão nuclear (mitose) e divisão citoplasmática (citocinese) (UNB, http://vsites.unb.br/ib/cel/disciplinas/biomol1/ciclo/ciclo.html).

A radiosensibilidade difere ao longo do ciclo, principalmente para as radiações de baixo LET. Em geral, a fase S tardia é a mais radio-resistente e a fase M, a mais radio-sensível. Isso pode ser explicado, ao menos em parte, pela possibilidade de reparo por recombinação homóloga na fase S tardia. Por outro lado, a maior radiosensibilidade na fase M é causada por uma transição na cromatina que inibe esse tipo de reparo do DNA, que é o mais importante para a restauração de quebras duplas do DNA, como explicado anteriormente na seção 3.2.4.3. (DOVALES, 2011).

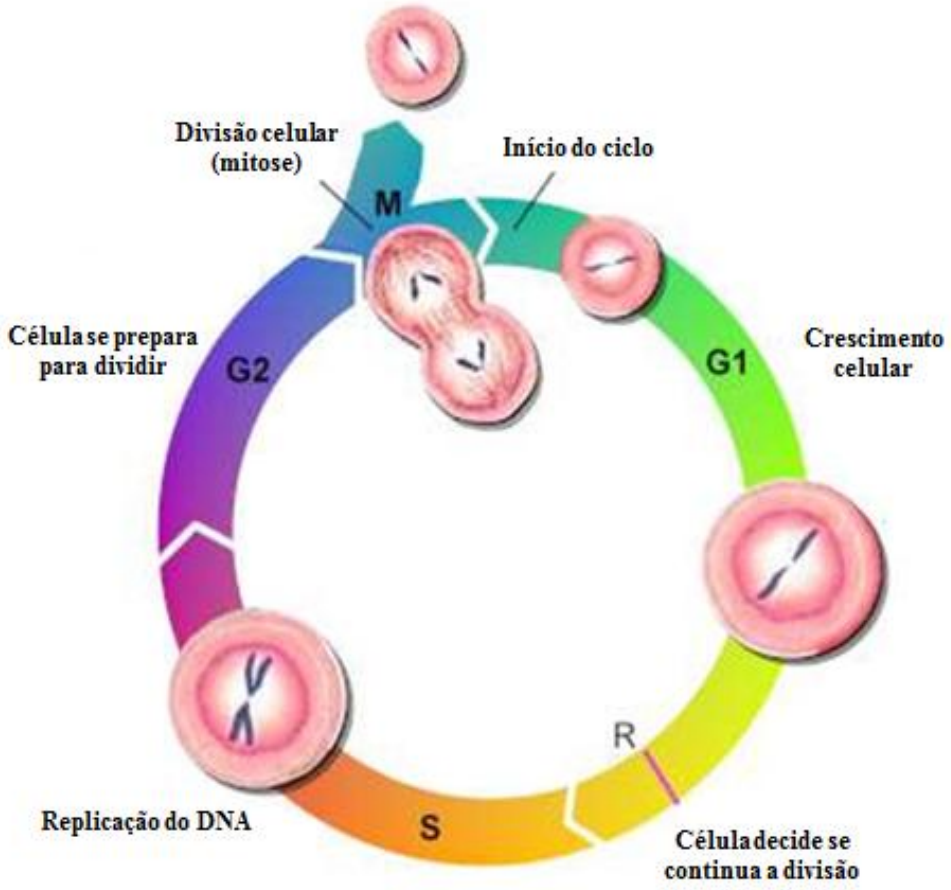

Figura 20**. Ciclo celular** (UNB, http://vsites.unb.br/ib/cel/disciplinas/biomol1/ciclo/ciclo.html).

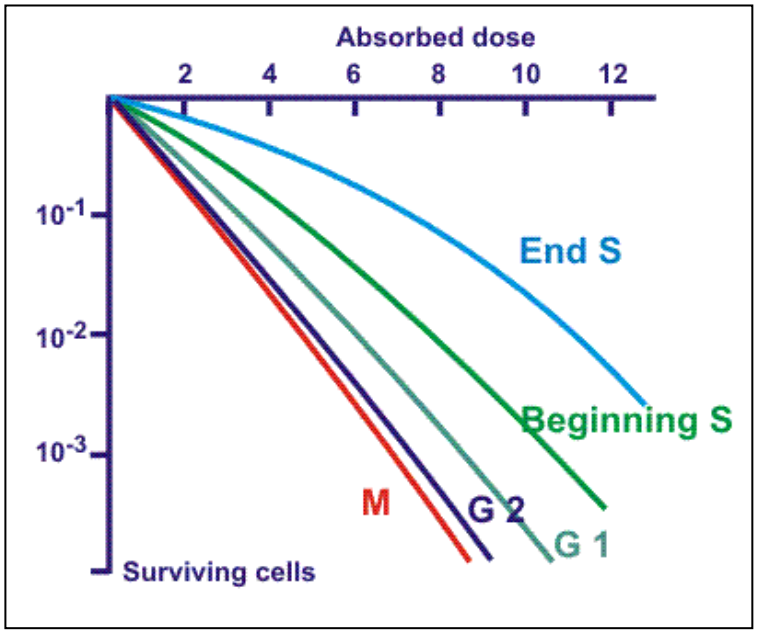

Figura 21. **Gráfico representativo da radiosensibilidade celular durante a divisão celular.** (DOVALES, 2011).

3.3.2.4 Oxigenação

A presença de oxigênio molecular influencia o efeito biológico da radiação; quanto maior a oxigenação, maior o efeito da radiação, até à saturação do efeito do oxigênio. Esse efeito é particularmente importante para radiações de baixo LET.

A explicação é que radicais livres de biomoléculas podem ser "fixados" pelo oxigênio, tornando-se permanentemente modificados (R• + O2 →RO2•). Outra explicação possível seria um aumento na produção de peróxido de hidrogênio na presença de oxigênio. Evidências recentes mostram que a hipóxia (falta de oxigênio) pode modificar a expressão gênica, inclusive de genes de reparo, sugerindo que outros mecanismos podem estar envolvidos.

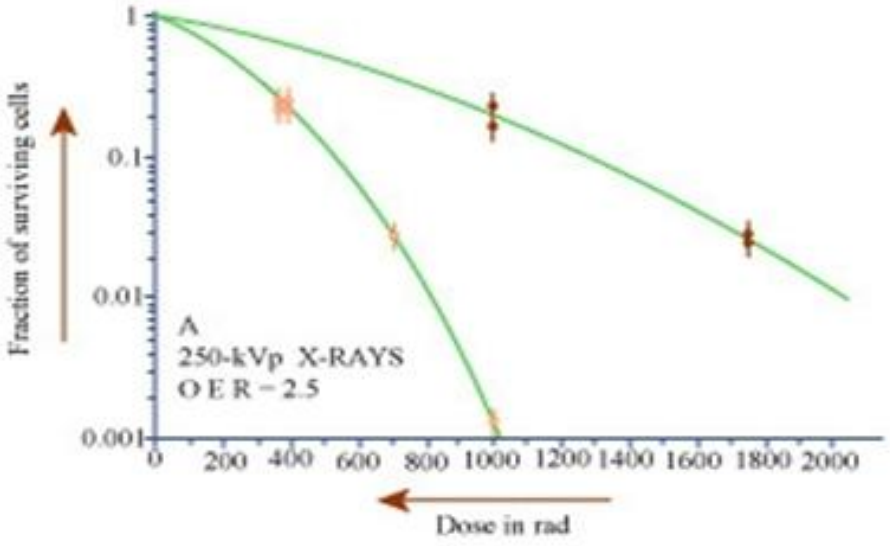

Figura 22. **Gráfico demonstrativo da influência da oxigenação do tecido na radiosensibilidade.** (HALL & GIACCIA, 2006).

Este fenômeno é especialmente importante no tratamento de tumores. Células situadas no interior da massa tumoral não são tão bem oxigenadas como células na periferia do tumor e são mais radioresistentes, mas a morte das células mais oxigenadas pode permitir a reoxigenação do restante do tumor (DOVALES, 2011).

3.3.3 Radiocurabilidade

A radiocurabilidade de um tumor é a probabilidade de curar ou controlar seu crescimento através da radioterapia e depende de diversos fatores.

As células tumorais são geralmente radiosensíveis, pois são frequentemente indiferenciadas, tem alta taxa de divisão celular (estão em um processo contínuo e multiplicação) e, frequentemente, uma menor habilidade em reparar danos sub-letais, em relação a células normais. Apesar disso, diferentes tumores respondem diferentemente à radioterapia, principalmente em função de sua origem e grau de diferenciação. Células tumorais muito radiosensíveis, como a da maioria dos linfomas, são mortas rapidamente após doses relativamente baixas de radiação (20-40 Gy). Outros tumores, como aqueles com origem em células epiteliais, têm radiosensibilidade intermediária e exigem doses maiores (60-70 Gy) para a cura. Outros tumores são radioresistentes, como o melanoma e o câncer renal.

A radiosensibilidade é importante para a radiocurabilidade, mas não é o único parâmetro relevante. Por exemplo, as células tumorais da leucemia são muito radiosensíveis, mas sua distribuição por todo o organismo impede seu tratamento por radioterapia. A resposta de um tumor a radioterapia também está relacionada ao seu tamanho; por razões complexas, tumores maiores têm pior resposta à radioterapia em relação a tumores pequenos.

A radiosensibilidade dos tecidos normais adjacentes, que também podem sofrer danos após a irradiação, é um fator limitante na prescrição da dose para controle tumoral. Assim, a definição da dose no tumor é baseada considerando as probabilidades relativas de controle tumoral e de complicações em tecidos normal, para diferentes doses (razão terapêutica) (DOVALES, 2011).

A figura abaixo mostra as curvas dose resposta teóricas para controle tumoral e para complicações nos tecidos normais. Quanto maior a distância entre as duas curvas, mais radiocurável é o tumor.

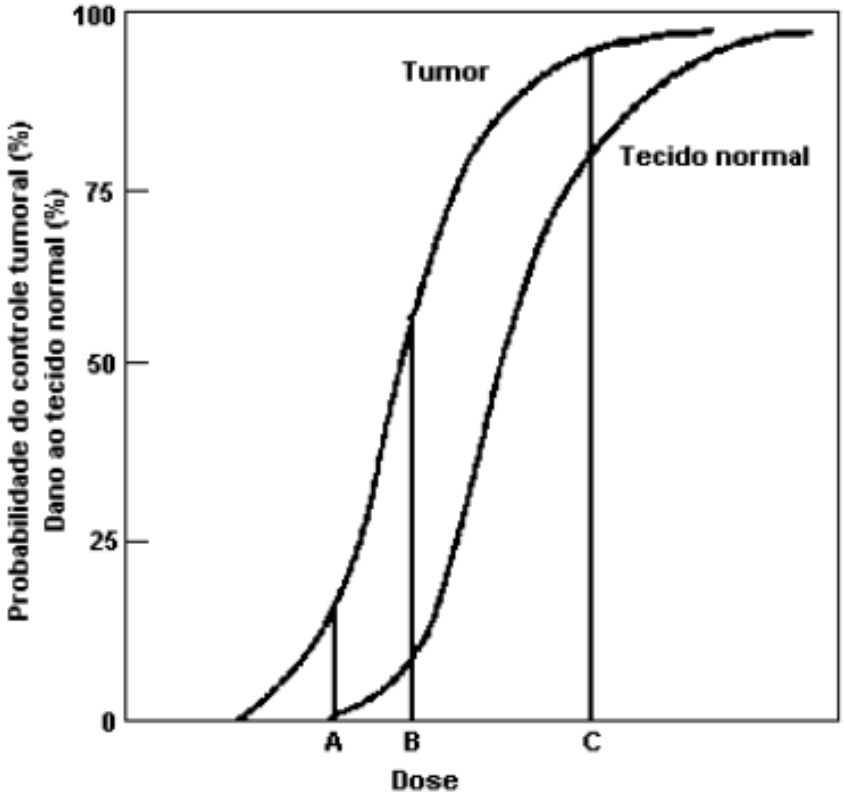

Figura 23. **Comparação entre a probabilidade de controle tumoral e os danos ao tecido normal para diferentes doses aplicadas.** (OLIVEIRA, http://www.lucianosantarita.pro.br/Arquivos/Notas_aula_radioterapia_2009.pdf).

3.3.4 Fracionamento de Dose

A radioterapia é muito mais bem tolerada, mas igualmente eficiente na erradicação tumoral, quando dividida em frações. No fracionamento, a dose prescrita para o tratamento do tumor é geralmente dividida em 20 a 40 frações de dose, normalmente aplicadas 5 vezes por semana, ao longo de 4 a 8 semanas.

O fracionamento altera os efeitos da radiação sobre os tumores e sobre os tecidos normais, permitindo reparo, repopulação, redistribuição e reoxigenação. Esses fenômenos são conhecidos como os 4 “R’s” da radioterapia (INCA, 2008).

3.3.4.1 Reparo

O reparo de danos sub-letais resulta no aumento da sobrevivência celular observado quando uma dose de radiação é dividida em duas frações, separadas por um intervalo de tempo. Em radioterapia, o fracionamento permite que as células normais adjacentes ao tumor, danificadas pela radiação, recomponham-se após cada fração. Já as células cancerosas, na maioria das vezes, não se recuperam ou se recuperam mais lentamente. Dessa forma, os efeitos adversos da radioterapia são diminuídos sem uma diminuição correspondente dos danos às células tumorais (INCA, 2008).

3.3.4.2 Repopulação

As células normais ocupam os espaços deixados pelas que são destruídas (INCA, 2008).

3.3.4.3 Redistribuição

Células em diferentes fases do ciclo celular apresentam diferentes radiosensibilidades, sendo o período de mitose a fase de maior sensibilidade. Quando uma população de células em diferentes fases do ciclo é irradiada, espera-se que morram as que estavam na fase mais sensível e permaneçam as mais resistentes. O movimento das células para uma fase mais sensível, antes de uma nova dose, vai “sensibilizando” a população para as doses posteriores num regime de fracionamento de doses. Isso é mais acentuado em tecidos de divisão rápida, como os tumores (INCA, 2008).

3.3.4.4 Reoxigenação

A radioterapia mata mais as células mais oxigenadas; o fracionamento permite que, após a diminuição inicial do tumor, células localizadas em regiões mais centrais do tumor fiquem mais oxigenadas e, consequentemente, mais suscetíveis a doses subsequentes. Vários agentes radiosensibilizantes atuam aumentando a concentração intratumoral de oxigênio (INCA, 2008).

3.4 Efeitos Biológicos da Radiação "Fora-do-Alvo"

Os conhecimentos sobre os efeitos biológicos das radiações ionizantes datam de tanto tempo quanto a descoberta da própria radiação, e varias teorias, ao passar dos anos, foram aprimoradas, mas sempre tendo como base o fato de que a energia da radiação tinha que ser depositada no núcleo celular para que tais efeitos pudessem ocorrer, ou seja, o DNA deveria ser lesionado para se observar um dano biológico. Todavia, recentemente vêm sendo desenvolvidos muitos estudos que desafiam este dogma central, ou seja, evidenciam que lesões ocorridas fora do DNA celular, fora da célula irradiada, e até mesmo fora do tecido/órgão irradiado, podem contribuir para os efeitos biológicos das exposições às radiações ionizantes (UNSCEAR, 2006).

Os efeitos "fora do alvo" foram descritos pela primeira vez há mais de 60 anos, mas os estudos sobre esses efeitos se intensificaram principalmente nos últimos dez anos, conforme pode ser observado na figura 24. O relatório de 2006 do Comitê das Nações Unidas para os Efeitos Biológicos das Radiações Ionizantes (UNSCEAR) e a publicação n° 103 da Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP), de 2007, já consideram a importância desses efeitos para a compreensão dos riscos a saúde humana em consequência da radiação (UNSCEAR, 2006; ICRP, 2007).

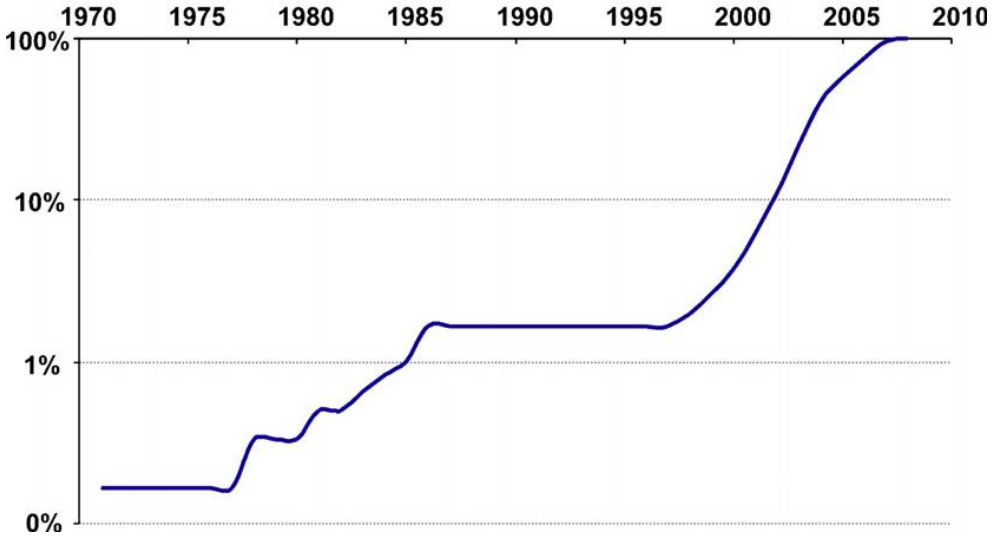

Figura 24. **Percentual acumulado de publicações relevantes sobre efeitos da radiação "fora do alvo"** (MUNRO, 2009).

Os efeitos "fora do alvo" da radiação incluem os fatores clastogênicos, a instabilidade genômica e os chamados efeitos *bystander* e abscopal, entre outros.

3.4.1 Fatores Clastogênicos

Um grande número de estudos mostrou que indivíduos irradiados produzem fatores solúveis, encontrados em seu plasma, que induzem danos cromossômicos quando transferidos para culturas de células normais. Esses indivíduos incluem pacientes recém-submetidos à radioterapia e também sobreviventes das explosões atômicas de Hiroshima, indicando que esses fatores aparecem no plasma logo após a irradiação, permanecendo ativos por um longo período de tempo (UNSCEAR, 2006).

Esses fatores são também encontrados em pacientes de doenças inflamatórias, com síndromes relacionadas a quebras cromossômicas ou ainda, em indivíduos expostos a outros agentes tóxicos e parecem estar associados com a liberação na circulação de produtos do stress oxidativo (UNSCEAR, 2006).

3.4.2 Instabilidade Genômica

A instabilidade genômica é caracterizada pelo aumento da taxa de mudanças *de novo* no genoma da progênie de uma população celular sobrevivente após uma irradiação, mesmo após muitas gerações de replicação. A instabilidade é medida principalmente na forma de alterações cromossômicas (como translocações e duplicações), mas também por mudanças na ploidia, formação de micronúcleos, mutações gênicas e morte celular na progênie das células alvo. A instabilidade genômica induzida pela radiação está bem estabelecida em um grande número de linhagens celulares, normais ou tumorais, *in vitro*, mas os resultados *in vivo* ainda são controversos e alguns autores acham que a instabilidade genômica pode ser um artefato em cultura de células (UNSCEAR, 2006).

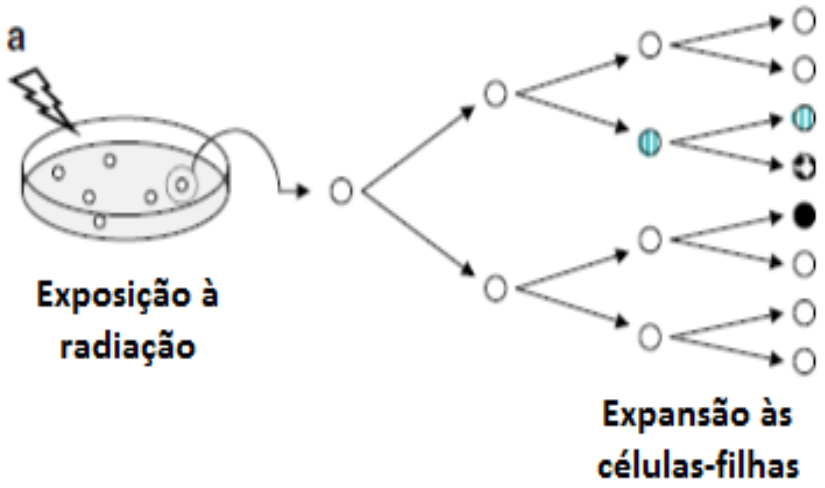

Fig. 25. **Representação esquemática da instabilidade genômica induzida pela radiação**. Mostra que durante a expansão clonal ocorrem novos rearranjos cromossômicos na progênie de células irradiadas (HUANG et. al.).

3.4.3 Resposta Adaptativa

É o fenômeno pelo qual uma baixa dose de radiação reduz o efeito biológico de uma dose subsequente maior, de modo similar ao que ocorre com diversos produtos químicos. Por exemplo, quando células são expostas a doses na faixa de poucos cGy de raios X e, algumas

horas depois, a uma dose de 1 Gy, somente metade das quebras cromossômicas são encontradas, em relação as células que não foram previamente irradiadas.

Diversas evidências indicam que a resposta adaptativa é consequência da indução de sistemas de reparo de danos no DNA pelo stress oxidativo gerado pelas irradiações "condicionantes", mas os mecanismos moleculares envolvidos ainda são pouco conhecidos (UNSCEAR, 2006).

3.4.4 Efeito *Bystander*

No efeito *bystander* as células quando expostas à radiação liberam mensageiros celulares que serão responsáveis pela transmissão dos efeitos da radiação à distância, ou seja, as células não atingidas diretamente pela radiação podem apresentar os mesmos efeitos de uma célula irradiada.

Os estudos experimentais do efeito *bystander* radioinduzido, geralmente realizados em culturas de células, podem ser prejudiciais ou benéficos para a célula e dependem do tipo celular e tipo de radiação empregada. Esses efeitos podem ser classificados em quatro categorias *in vitro*, as quais serão descritas a seguir. (UNSCEAR, 2006).

3.4.4.1 Efeito *Bystander* Após a Irradiação Citoplasmática

Através de um micro feixe de partículas carregadas, capaz de direcionar um número exato de partículas através de um compartimento subcelular específico, de um número pré-definido de células, WU et al. (1999), puderam observar que após a irradiação localizada do citoplasma ocorre um aumento significativo no número de mutações nucleares, concluindo que a radiação foi capaz de induzir um efeito deletério em uma região-alvo muito maior que o núcleo da célula. Esses efeitos parecem ser mediados por espécies reativas de oxigênio. Outra conclusão é que a travessia de partículas alfa através do citoplasma pode ter um poder destrutivo, em longo prazo, maior do que se esta partícula tivesse interagido com o núcleo, pois quando uma partícula alfa atravessa o núcleo, provavelmente ocorre a morte celular,

porém ao atravessar o citoplasma, a mutagenicidade aumenta de acordo com o número de células irradiadas. (UNSCEAR, 2006).

3.4.4.2 Efeito *Bystander* Após a Irradiação por Baixas Fluências de Partículas Alfa

O uso de um feixe de baixa fluência de partículas alfa é usado para irradiar um pequeno número de células em uma cultura de células. O que se observa é que a interação da radiação, que aconteceu, estatisticamente, com poucas células, induz efeitos em um grande número de células, por exemplo, mutações (UNSCEAR, 2006). Nagasaka e Little (1992) observaram aumento em intercâmbio de cromátides irmãs em 30% das células de uma cultura na qual apenas 1% das células foi irradiada. A comunicação celular direta célula-célula por junções comunicantes tipo "gap" parece ser importante para a transmissão desses sinais, mas vários estudos indicam que os efeitos *bystander* também podem ser mediados por sinais solúveis liberados pelas células irradiadas, que podem alcançar outras células, mesmo distantes conforme descrito em 3.4.4.4 (SEYMOUR & MOTHERSILL, 2004).

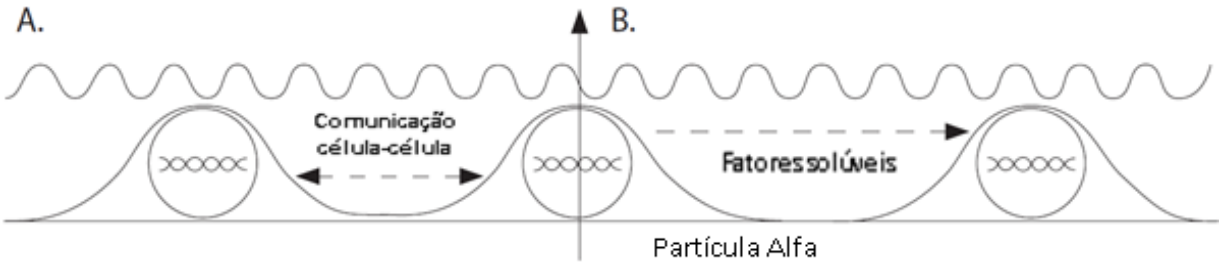

Figura 26. **Núcleo celular atravessado por partícula alfa.** (A) Comunicação por sinais com células vizinhas (Gap Junction Communication). (B) transferências de fatores solúveis da célula irradiada para célula não irradiada através do meio (UNSCEAR, 2006).

3.4.4.3 Efeito *Bystander* Após a Irradiação por Micro Feixes de Partículas Carregadas

ZHOU et al. (2000), irradiou cerca de 20% das células de uma cultura celular com 20 partículas alfa observou que apenas cerca de 1% das células irradiadas sobreviveu. Então eles observaram as mutações nas células sobreviventes e encontraram uma frequência quatro vezes

maior que a frequência basal. Uma vez que as células irradiadas receberam doses letais, as mutações ocorridas provavelmente aconteceram em células não irradiadas, através do efeito *bystander* (UNSCEAR, 2006). Em outros estudos, esses autores mostraram que quando 10% das células de uma cultura são irradiadas com uma única partícula alfa, a taxa de mutações é similar à observada quando 100 % das células são irradiadas. Esses efeitos parecem depender de junções comunicantes entre as células e não parecem envolver espécies reativas de oxigênio.

3.4.4.4 Efeito *Bystander* Após a Transferência do Meio Biológico de Células Irradiadas

Ao irradiar uma cultura de células e posteriormente retirar o meio em que elas se encontravam e colocá-lo junto à outra cultura celular, observa-se que as células recipientes, não irradiadas, só por estar em contato com o meio "condicionado", apresentam características de uma célula irradiada, por exemplo, maior mortalidade ou instabilidade genômica (UNSCEAR, 2006). Nem todos os tipos celulares são capazes de produzir ou sofrer esse efeito.

A figura 27 mostra a indução de uma resposta específica (nesse caso, aumento dos níveis de cálcio intracelular) pelo meio obtido de culturas de células previamente irradiadas, em contraste com o meio obtido de células não irradiadas (controle).

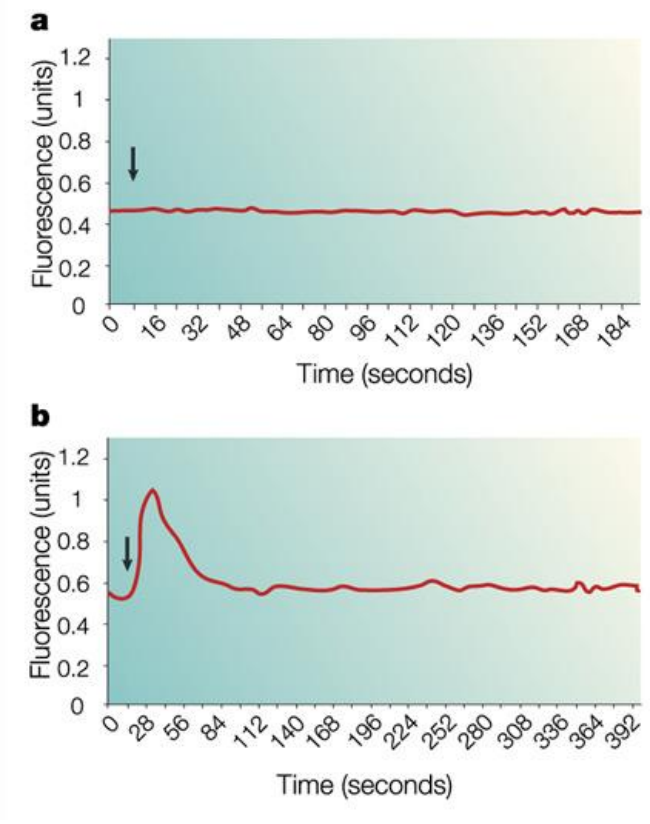

Figura 27. **Queratinócitos humanos em cultura foram expostos meio coletado de culturas de: a) queratinócitos controle (não irradiados) ou b) queratinócitos previamente irradiados (0,5 Gy).** (SEYMOUR & MOTHERSILL, 2004).

3.4.5 Efeito "Abscopal"

Os efeitos abscopais são aqueles que ocorrem em um órgão ou tecido distante em consequência da irradiação de outro órgão ou tecido. Vários trabalhos demostraram, para diferentes malignidades, que a irradiação localizada de um tumor pode resultar no controle de tumores localizados em sítios distantes. Esses efeitos são ainda pouco conhecidos e controversos, mas podem ser relevantes para o controle tumoral (KAMINSKI, et al., 2005)

Há evidências de que esses efeitos podem ser mediados por citocinas e células do sistema imune. Um interessante trabalho desenvolvido por DEMARIA e colaboradores corroborou a importância da resposta imune nos efeitos abscopais. Conforme esquematizado na figura X, quatro grupos de camundongos receberam um tumor na coxa direita e outro tumor, ao mesmo tempo, na coxa esquerda. O grupo A não foi submetido a nenhum

tratamento, o grupo B recebeu um agente imunoestimulador, o grupo C foi submetido à radioterapia local do tumor do lado direito e, o grupo D, imunoestimulador e radioterapia do tumor do lado direito. Como esperado, observou-se diminuição do crescimento dos tumores tratados pela radioterapia, mas, de forma surpreendente, também houve regressão dos tumores do lado esquerdo (não irradiados) nos animais submetidos à radioterapia dos tumores do lado direito e que receberam imunoestimulação. Esses resultados reforçam a importância da resposta imune nos efeitos abscopais da radioterapia (DEMARIA et. al., 2004).

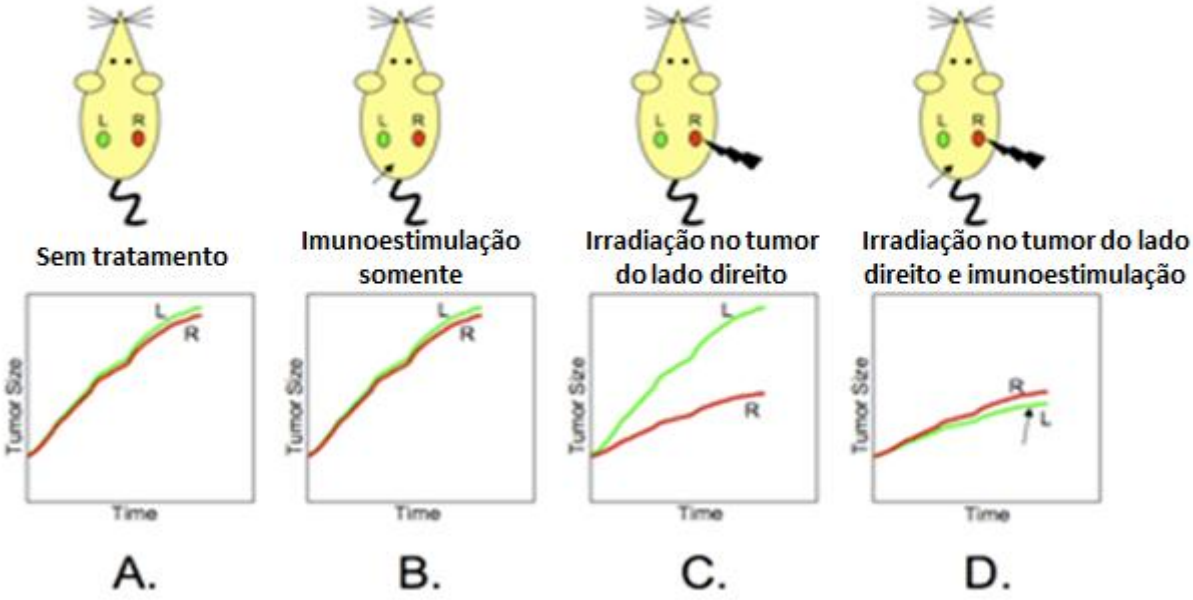

Fig. 28. **Demostração experimental do efeito abscopal** (DEMARIA et. al., 2004).

3.5 Influência dos Efeitos Fora do Alvo na Radioterapia

A radioterapia é baseada no pressuposto de que os efeitos da radiação são consequência dos danos nas células diretamente atingidas pela radiação, malignas ou normais. Os efeitos “fora do alvo” não contradizem a “teoria do alvo”, mas ampliam o alvo, seja temporalmente (com o dano podendo surgir depois de várias gerações) ou espacialmente (do DNA para uma célula, grupo celular, tecido ou mesmo, todo o organismo).

Na radioterapia, os efeitos “fora do alvo” podem aumentar os efeitos indesejados, como os danos nas células e tecidos normais, ou ainda, o risco de indução de câncer

secundário. Isso é sugerido em experimentos nos quais camundongos susceptíveis ao desenvolvimento de tumores cerebrais foram irradiados na parte inferior do corpo, mantendo a parte superior do corpo coberta por uma blindagem de chumbo. Esses animais apresentam mais danos no DNA (e apoptose) no cerebelo do que os animais não irradiados e desenvolvem câncer com maior frequência. Quando esses animais são previamente tratados com fármacos que bloqueiam a comunicação celular, os danos são reduzidos ao nível normal (MANCUSO, et. al., 2008).

Embora os dados epidemiológicos de indução de câncer pela radiação já considerem a possível influência dos efeitos fora do alvo, essa questão é particularmente importante na atualidade face à disseminação de novas técnicas de radioterapia, como IMRT, onde o maior tempo de exposição do paciente resulta em um aumento da exposição de tecidos normais, em doses mais baixas, não indutoras de citotoxicidade aguda, mas potencialmente indutoras de tumores secundários. Assim, é necessário que se investigue se os efeitos "fora do alvo", os quais podem de fato, amplificar os efeitos potencialmente mutagênicos da irradiação em baixas doses em tecidos normais, resultando em maiores taxas de indução de câncer secundário após IMRT.

Alternativamente, os efeitos "fora do alvo" podem ser vantajosos para a radioterapia, aumentando o número de células tumorais mortas após a irradiação, ou eliminando células pré-malignas adjacentes, por exemplo. Como já discutido anteriormente, há relatos em que a irradiação localizada de um tumor pode ter efeitos mesmo em tumores distante (efeito abscopal).

O entendimento detalhado dos mecanismos de ação dos efeitos "fora do alvo" pode assim auxiliar no desenvolvimento de abordagens terapêuticas que, por exemplo, permitam amplificação dos efeitos tumoricidas e, ao mesmo tempo, reduzam os potenciais efeitos danosos da radioterapia. Na próxima seção, será discutido como a indução pela radioterapia de uma resposta imune anti-tumoral sistêmica pode ser fundamental para o controle do crescimento tumoral e ainda, como essa resposta pode ser modulada visando um tratamento mais eficaz.

3.5.1 Dependência de Resposta Imune Anti-tumoral Induzida pela Radioterapia para a Inibição do Crescimento de Tumores Irradiados – Quebra de um Paradigma

A resposta imune é fundamental para o controle de diversos tipos de tumores. É bem conhecido que tumores se desenvolvem mais frequentemente em pacientes imunosuprimidos, que tumores ocultos podem se manifestar após a depleção de células imunes e que os tumores induzidos em animais imunodeficientes são rejeitados quando transplantados para hospedeiros imunocompetentes.

Também é bem conhecido que indivíduos saudáveis desenvolvem respostas imunológicas contra as células tumorais, mas muitas vezes essa resposta é insuficiente para o controle da doença. O escape de células tumorais da vigilância pelo sistema imune ocorre por diversas razões. Uma delas é que como os tumores são originados de células do próprio indivíduo e, portanto, se parecem com as células normais em vários aspectos, tendo normalmente poucos componentes que possam ser reconhecidos pelo sistema imunológico (antígenos). Além disso, o sistema imune geralmente não tem acesso a esses antígenos, que estão restritos ao ambiente tumoral, onde não podem ser detectados pelas células de vigilância do sistema imune. Também já foi demonstrado, que vários tumores regulam negativamente várias moléculas que são importantes para seu reconhecimento pelas células de defesa ou ainda, secretam substâncias imunossupressoras, isto é, que inibem o sistema imunológico (ZITVOGEL et. al., 2006).

Vários grupos de pesquisa têm se dedicado não só ao estudo dos mecanismos básicos envolvidos no desenvolvimento de respostas imunes anti-tumorais protetoras, mas também ao estabelecimento de metodologias que permitam um melhor controle da doença. Entre essas metodologias estão o uso de substâncias que inibem a imunossupressão generalizada induzida pelos tumores, outras que estimulam o sistema imune de forma genérica ou ainda, vacinas específicas que estimulam os mecanismos de defesa contra um tumor específico. As evidências reforçam a idéia de que quando a resposta imune anti-tumoral é estimulada, o tratamento de várias formas de câncer é otimizado.

Vários trabalhos desenvolvidos nos últimos anos mostraram que a radioterapia pode estimular o desenvolvimento de uma potente resposta imune anti-tumoral. Surpreendentemente, esses estudos também indicam que essa resposta imune é fundamental para o controle do câncer pela radioterapia, em vários modelos. Por exemplo, foi demonstrado que a radioterapia perde sua eficácia terapêutica, ao menos parcialmente, em animais

portadores de deficiências genéticas em diversos componentes do sistema imune ou em animais nos quais esses diferentes componentes são depletados. Essa descoberta desafia o paradigma corrente que considera que o controle tumoral pela radioterapia é consequência direta da morte celular induzida pelos danos provocados pela radiação no DNA.

A base molecular e celular desse fenômeno tem sido caracterizada nos últimos anos. Por exemplo, foi demonstrado que os danos provocados pela radiação nos tecidos alvo, além de liberar antígenos tumorais normalmente ocultos que então podem ser reconhecidos pelo sistema imune, resultam frequentemente na liberação de mediadores inflamatórios, que são fundamentais para o desenvolvimento adequado de respostas imunes, atraindo células que fagocitam e processam adequadamente os antígenos tumorais liberados naquele ambiente. Os linfócitos também podem ser atraídos para esse ambiente e aí destruir as células tumorais, por citotoxidade direta ou por meio de citocinas liberadas no meio. Além disso, a diminuição do volume tumoral em consequência dos efeitos citotóxicos diretos da radioterapia pode reduzir a imunossupressão mediada pelo tumor, permitindo uma melhor atuação dos mecanismos de defesa. Uma representação dos mecanismos envolvidos é apresentada na figura 29 (APETOH et. al., 2008).

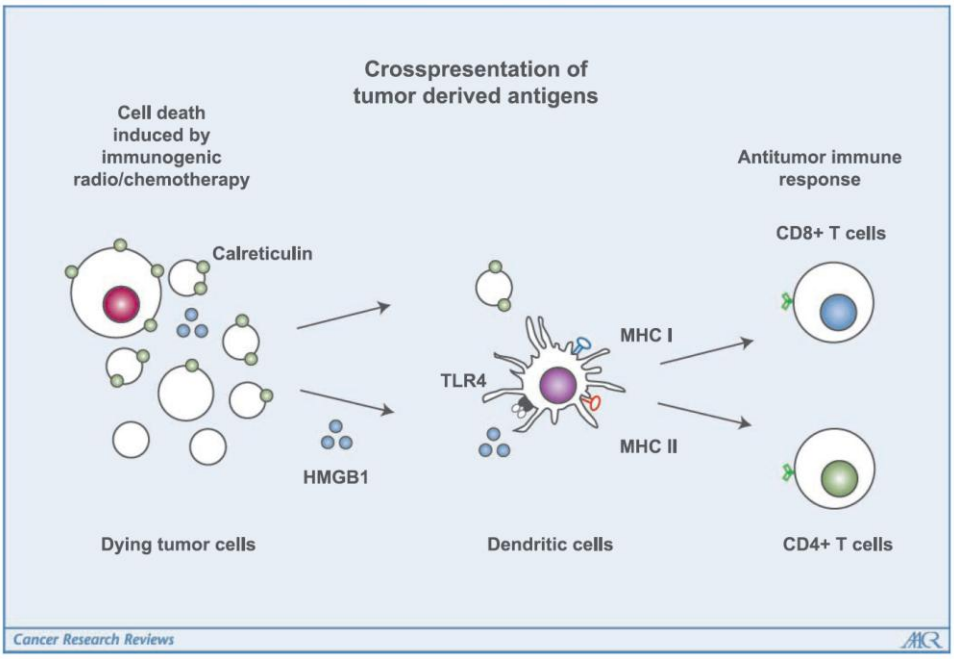

Figura 29. **Representação simplificada dos mecanismos envolvidos na indução de respostas imunes protetoras pela radioterapia** (APETOH et. al., 2008).

As figuras 30 e 31 mostram, respectivamente, os efeitos da depleção mediada por anticorpos específicos de linfócitos $CD8^+$ ou de interferon gama no controle do crescimento tumoral após radioterapia. Os linfócitos $CD8^+$ são as principais células do sistema imune envolvidas na destruição de células tumorais (citotoxicidade), enquanto o interferon gama é uma citocina de reconhecida importância nesse tipo de resposta. Em conjunto, esses resultados sugerem a importância da resposta imune celular do tipo citotóxica induzida pela radioterapia para o controle do crescimento tumoral pela radiação.

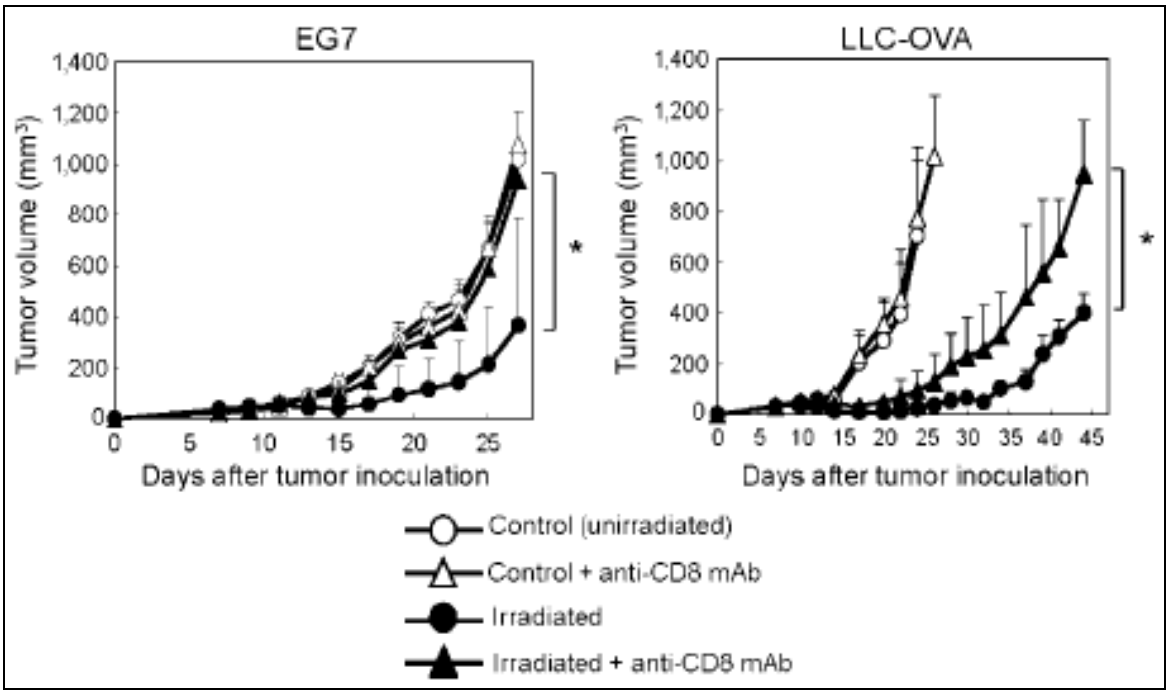

Figura 30: **Crescimento tumoral após radioterapia em tumores EG7 ou LLC-OVA irradiados (ou controles não irradiados).** Em camundongos tratados com anticorpos monoclonais anti-CD8, que destroem os linfócitos CD8+ do hospedeiro (ou controles não tratados). (TAKESHIMA et. al., 2010).

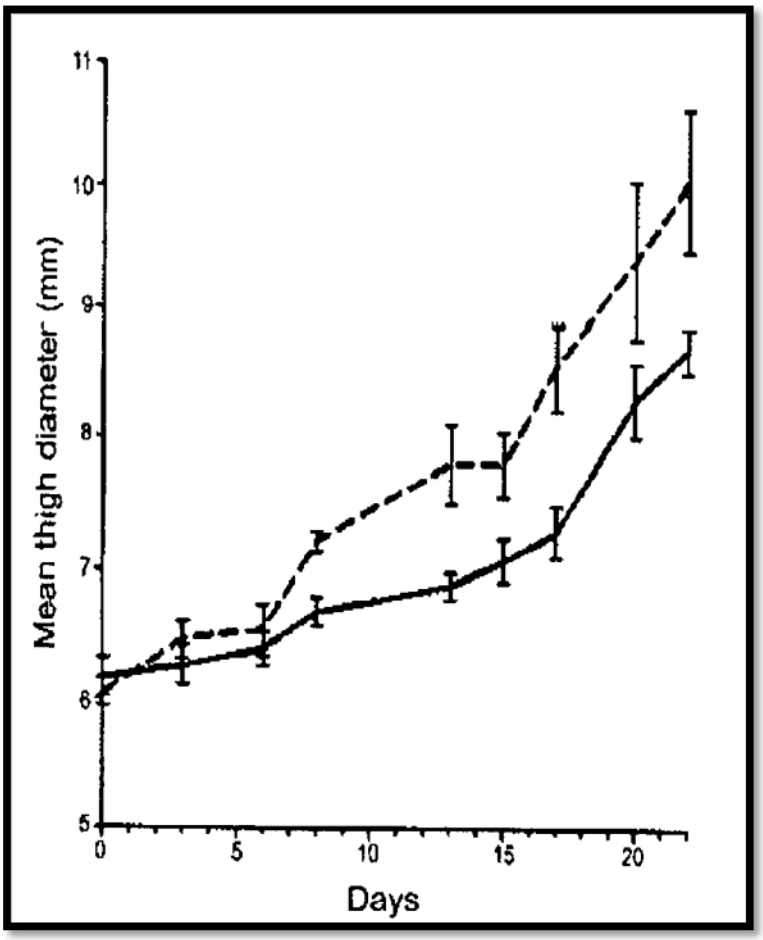

Figura 31: **Crescimento tumoral após a radioterapia de melanomas B16.** Em camundongos tratados com anticorpos monoclonais anti-IFN gama (linha tracejada), que depletam essa linfocina, ou controles não tratados (linha contínua) (LUGADE et. al., 2005).

A importância da resposta imune anti-tumoral induzida pela radioterapia para o sucesso dessa prática pode ter várias consequências na prática clínica. Uma das mais significativas se refere às consequências do fracionamento sobre o tratamento. É sabido que as células imunes (linfócitos) precisam se infiltrar no tumor para serem efetivas e ainda, que essas células são extremamente sensíveis à morte induzida pela irradiação. Assim, pode-se especular que as células imunes potencialmente protetoras induzidas pela radiação e que migram para o tumor, a fim de eliminá-lo, podem ser destruídas por irradiações subsequentes. Embora o fracionamento venha sendo usado com sucesso na prática clínica há muitos anos, há algumas evidências de que ele possa ser prejudicial, ao menos em alguns casos. Por exemplo, LEE e colaboradores demonstraram que o tratamento feito com uma única dose, ablativa (20 Gy) é mais eficaz para o controle do crescimento de melanomas murinos que o tratamento fracionado convencional (figura 32). O mesmo foi demonstrado por LUGADE e colaboradores (figura 33).

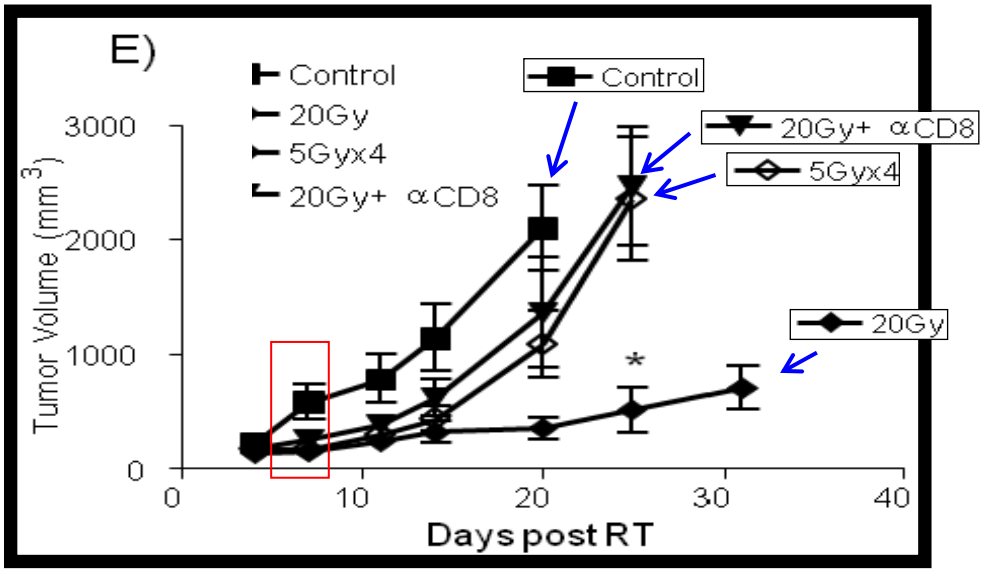

Figura 32: **Efeito do fracionamento na regressão induzida pela radioterapia de melanomas** (LEE et. al., 2009).

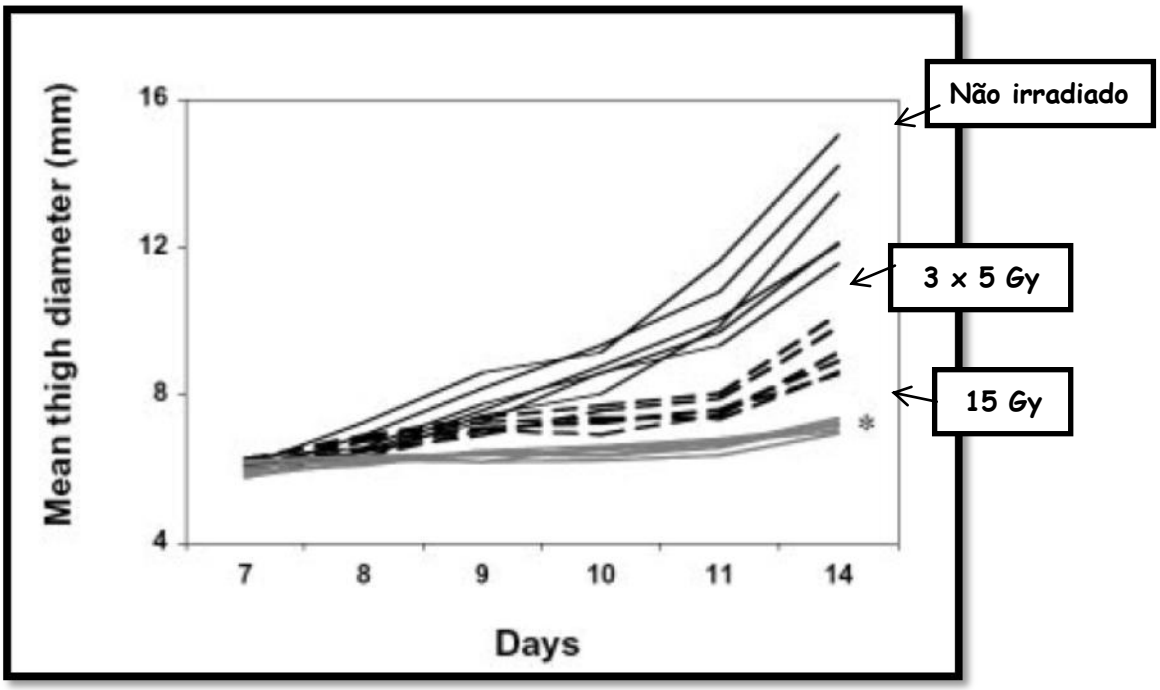

Figura 33. **Redução do tamanho de melanomas após irradiação em dose única (15 Gy) ou fracionada (3 x 5 Gy).** (LUGADE et. al., 2005).

4. CONCLUSÃO

Em conclusão, os efeitos fora do alvo estão bem demonstrados e devem ser levados em consideração nas avaliações sobre os efeitos biológicos das radiações ionizantes. Na radioterapia, em particular, dependendo das circunstâncias (tipo celular, tipo de radiação, taxa de dose, etc.), esses efeitos podem aumentar ou diminuir os danos, em células tumorais ou normais, podendo assim ter consequências benéficas ou danosas.

A recente demonstração da importância de uma resposta imune induzida pela irradiação do tumor para a eficácia terapêutica da radioterapia altera a visão corrente sobre os mecanismos de controle tumoral pela radiação. A investigação detalhada dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na indução e modulação dessa resposta poderá permitir o desenvolvimento de metodologias que aumentem a eficácia do tratamento.

Podemos finalizar afirmando que as interações entre as radiações e os seres vivos são muito mais complexas do que era imaginado há alguns anos e que o desenvolvimento da radiobiologia é um dos pilares fundamentais para o progresso da radioterapia e das especialidades correlacionadas.

REFERÊNCIAS

ACCURAY; **CyberKnife VSI sistem**. Disponível em: http://www.accuray.com/products/cyberknife-vsi-system Acesso em: 28 de outubro de 2011.

ALVES, Marinalva Aparecida; **Ciclo de seminários do grupo PET: radioterapia**. Disponível em: www.iq.unesp.br/pet/SemiRadio.pps Acesso em: 20 de outubro de 2011.

APETOH, L.; TESNIERE, A; GHIRINGHELLI, F; KROEMER, G; ZITVOGEL, L. **Molecular interactions between dying tumor cells and the innate immune system determine the efficacy of conventional anticancer therapies.** Cancer Res. 2008 Jun. 1;68(11):4026-30

ARAÚJO, Carlos Emanuel M. **Radioterapia no INCA**. Disponível em: http://www.cnen.gov.br/hs_enir2005/palestras/caraujo.pdf Acesso em: 14 de outubro de 2011.

BONACOSSA, Carlos; **Notas de aula: efeitos biológicos das radiações ionizantes**. Pós-Graduação Latu-sensu em Proteção Radiológica e Segurança de Fontes Radioativas IRD/IAEA, 2011.

BONTRAGER, Kenneth L.; LAMPIGNANO, John P. **Tratado de posicionamento radiográfico e anatomia associada.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 841 p. il.

CENTRO INTERNACIONAL DE CÂNCER; **Tomoterapia**. Disponível em: http://www.centrodecancer.com.sv/contenido.php?sc=103 Acesso em: 20 de outubro de 2011.

DEMARIA, S. Ng. B.; DEVITT, M. L.; BABB, J. S. KAWASHIMA, N. LIEBES L, FORMENTI, S. C.; **Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated.** Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004 Mar 1;58(3):862-70.

DOVALES, Ana Cristina Murta; **Notas de aula: efeitos biológicos das radiações ionizantes**. Pós-Graduação Latu-sensu em Proteção Radiológica e Segurança de Fontes Radioativas IRD/IAEA, 2011.

FRANCISCO, Fabiano Celli; MAYMONE, Waldir; CARVALHO, Antônio Carlos pires; FRANCISCO, Vivian Frida Murta; FRANCISCO, Marina Celli. Radiologia: **110 anos de história.** Revista Imagem. 2005; 27 (4): 281-286.

FUNDACION INTEGRAR; **Avanzar em el uso de la braquiterapia**. Disponível em: http://fundacionintegrar.blogspot.com/2009/12/avanzar-en-el-uso-de-la-braquiterapia. html Acesso em: 22 de outubro de 2011.

FURNARI, Laura; **Controle de qualidade em radioterapia**. Revista INCAeira de Física Médica. 2009; 3 (1): 77-90. Disponível em: http://www.abfm.org.br/rbfm/publicado/RBFM_v3n1_77-90.pdf Acesso em: 07 de outubro de 2011.

GARCIA, Eduardo A. C. **Biofísica**. São Paulo: Sarvier, 2006. 387 p. il.

GERBAULET, A; PÖTTER R; MAZERON, J; LIMBERJEN, E.V.; **The GEC ESTRO handbook of brachytherapy**. Belgium. 2005.

GUPTA V. K.; **"Brachytherapy – past, present and future".** Journal of Medical Physics 20: 31–38. 1995.

HALL, E. J.; GIACCIA, A. J .J. B.; **Radiobiology for the radiologisty**. Lippincott Williams & Wilkins (6th edition, 2006; 7th edition, 2011).

HOSPITAL ALBERT EINSTEIN. Sociedade Beneficente Israelita INCAeira. **Radioterapia guiada por imagens.** Disponível em: http://www.einstein.br/espaco-saude/tecnologia-e-inovacao/Paginas/radioterapia-guia-da-por-imagem.aspx Acesso em: 06 de novembro de 2011).

HOSPITAL DA LUZ; **IGRT**. Disponível em: http://www.hospitaldaluz.pt/PopUp.aspx?showArtigoId=152&PopUp =1 Acesso em: 06 de novembro de 2011).

HUANG, Lei; SNYDER, Andrew R.; MORGAN, William F.; **Radiation-induced genomic instability and its implications for radiation carcinogenesis.** Oncogene (2003) 22, 5848–5854).

IAEA; **Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students**. IAEA Training Course Series 42. IAEA, Vienna, 2010.

ICRP, Annals of the; **Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.** Publication 103. ELSEVIER, 2007.

INCA. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer; **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino - serviço.** 2. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2002. 380 p. il.

INCA. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer; **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino - serviço.** 3. Ed. ver. atual. ampl. - Rio de Janeiro: INCA, 2008. 628 p.: il. color.

INCA. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer; **Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor**. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 124 p. il.

INCA. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Curso para técnicos em radioterapia.** Rio de Janeiro: INCA, 2000.

INSTITUTO DO RADIUM; **Braquiterapia de alta taxa de dose**. Disponível em: http://www.radium.com.br/branquiterapia-alta-taxa-dose.php Acesso em: 18 de outubro de 2011.

INSTITUTO DO RADIUM; **Braquiterapia de baixa taxa de dose**. Disponível em: http://www.radium.com.br/branquiterapia-baixa-taxa-dose.php Acesso em: 18 de outubro de 2011.

INSTITUTO DO RADIUM; **Radioterapia superficial com ortovoltagem e betaterapia do estrôncio-90.** Disponível em: http://www.radium.com.br/radioterapia-superficial.php Acesso em: 18 de outubro de 2011.

INSTITUTO ONCOLÓGICO VIÑA DEL MAR; **Equipamiento médico**. Disponível em: http://www.institutooncologico.cl/equipamiento.htm Acesso em: 18 de outubro de 2011.

KAMINSKI JM, SHINOHARA E, SUMMERS JB, NIERMANN KJ, MORIMOTO A, BROUSAL J (2005). **The controversial abscopal effect.** Cancer Treat Rev 31:159-172.

LEE Y, AUH SL, WANG Y, BURNETTE B, WANG Y, MENG Y, BECKETT M, SHARMA R, CHIN R, TU T, WEICHSELBAUM RR, FU YX (2009). **Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment.** Blood 114:589-595.

LIMA, Rodrigo da Silva; PIMENTEL, Luiz Cláudio Ferreira; AFONSO, Júlio Carlos. **O despertar da radioatividade ao alvorecer do século XX**. Revista Química Nova na Escola. Vol. 33, N°2, Maio/2011.

LUGADE AA, MORAN JP, GERBER SA, ROSE RC, FRELINGER JG, Lord EM (2005). **Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigenspecific effector cells that traffic to the tumor**. J Immunol 174:7516-7523.

MACHADO, Eliandra; FRANZOLIN, Felipe B.; de OLIVEIRA, Gabriel P. 1946: Hermann Joseph Muller. **1946: Hermann Joseph Muller.** Disponível em: http://www.salton.med.br/index.php?id_menu=premio&idioma=alemao&id_premio=51&title=1946:%20HERMANN%20JOSEPH%20MULLER. Acesso em: 15 de outubro de 2011.

MANCUSO, M,; PASQUALI, E.; LEORNARDI, S.; TANORI, M; REBESSI, S.; DI MAJO V.; PAZZAGLIA S.; TONI, M.P.; PIMPINELLA M.; COVELLI, V.; SARAN, A.; **Oncogenic bystander radiation effects in Patched heterozygous mouse cerebellum.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008 105(34):12445-50).

MELDAU, Débora Carvalho. **Morte celular por apoptose**. Disponível em: http://www.infoescola.com/citologia/apoptose/ Acesso em: 06 de novembro de 2011.

MERÇON, Fábio. **Radiações: riscos e benefícios**. Disponível em: http://web.ccead.puc-rio.br/condigital/mvsl/Sala%20de%20Leitura/conteudos/SL_radiacoes_riscos_e_beneficios.pdf. Acesso em: 06 de outubro de 2011.

MUNRO, Alastair J.; **Bystander effects and their implications for clinical radiotherapy.** Journal of Radiological Protection. 29 (2009) A133–A142.

NAGASAWA, H.; LITTLE, J. B.. **Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alphaparticles.** Cancer Res. 52(22): 6394-6396 (1992).

NEWS MEDICAL, **Radiation Therapy Types**. Disponível em: http://www.news-medical.net/health/Radiation-Therapy-Types.aspx. Acesso em: 20 de outubro de 2011.

NEW YORK PROTON REGIONAL CENTER; **Protonterapia**. Disponível em: http://www.nyprc.com/spanish/PT_overview.html Acesso em: 22 de outubro de 2011.

ONCOGUIA; **Sobre o câncer**. Disponível em: http://www.oncoguia.com.br/site/interna.php?cat=53&id=27&menu=2 Acesso em: 20 de outubro de 2011.

ONCOGUIA; **A situação da radioterapia no INCA**. Disponível em: http://www.oncoguia.com.br/site/interna.php?cat=55&id=2745&menu=2 Acesso em: 06 de novembro de 2011.

ONKOLOGIKOA; **Tomoterapia**. Disponível em: http://www.oncologico.org/ Acesso em: 05 de Outubro de 2011.

OLIVEIRA, Luciano Santa Rita. **Notas de aula: tecnologia em radioterapia**. Disponível em: http://www.lucianosantarita.pro.br/Arquivos/Notas_aula_radioterapia _2009. pdf Acesso em: 16 de outubro de 2011.

PRORAD; **Noções básicas de radioterapia - 2**. Disponível em: http://www.prorad.com.br/cursos/Cursos/radioterapia_2.pdf Acesso em: 10 de outubro de 2011.

QUEZADA S.A.; PEGGS K.S.; SIMPSON T.R.; ALLISON J.P.; **Shifting the equilibrium in cancer immunoediting: from tumor tolerance to eradication.** Immunol Rev. 2011 May; 241(1):104-18.

TAKESHIMA T, CHAMOTO K, WAKITA D, OHKURI T, TOGASHI Y, SHIRATO H, KITAMURA H, NISHIMURA T. Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL: its potentiation by combination with Th1 cell therapy.Cancer Res. 2010 Apr 1;70(7):2697-706.

TAUHATA, L.; SALATI, Ivan P. A.; DI PRINZIO, Renato; DI PRINZIO, Antonieta. **Radioproteção e Dosimetria – Fundamentos**. Instituto de Radioproteção e Dosimetria (6ª edição), CNEN – 2006.

SANTOS, Isabela Soares; DE MESQUITA, Aline Monte; MARTINS, Ana C. M.; ALVES, Fernando Seixas. **Radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para o câncer de próstata.** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Informe ATS. Rio de Janeiro. Setembro, 2009.

NUNES, Sérgio; **Câncer de mama**. Disponível em: http://sergionunespersonal.blogspot.com/2011/04/cancer-de-mama.html Acesso em: 07 de novembro de 2011.

SEYMOUR, Colin B.; MOTHERSILL, Carmell. **Radiation-induced bystander effects - implications for cancer.** Nature Reviews Cancer 4, 158-164 (2004).

SILVESTRE, Cíntia Helena Claudino; DA CUNHA, Disrael Camargo Neves; PEREIRA, Felipe Prates Miotinho Mendes; LIMA, Felipe Renier Maranhão; GONÇALVES, Guilherme Campos; MENDES, Raissa Fernandes Pessoa. **A energia nuclear e seus usos na sociedade.** Disponível em: http://www.fis.unb.br/pet-fisica/artigos/Energia_nuclear_e_seus_usos_na_sociedade.htm Acesso em: 20 de outubro de 2011).

SIMÃO, Éder Maiquel; BATTISTEL, Orildo Luiz. **As radiações ionizantes e o meio biológico.** Disponível em: www.unifra.br/cursos/fisicamedica/tfg/Tfg3.doc. Acesso em: 15 de outrubro de 2011.

SOARES, Flávio Augusto; LOPES, Henrique Batista. **Radiografia convencional**. Santa Catarina: Ed. Gráfica CEFET/SC, 2001. 49 p. il.

TAUHATA, L.; ALMEIDA, E. S.; **Física Nuclear**. Guanabara Koogan, 1981.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE BRASÍLIA; **Controle do Ciclo Celular**. Disponível em: http://vsites.unb.br/ib/cel/disciplinas/biomol1/ciclo/ciclo.html Acesso em: 29 de outubro de 2011).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS. **Histórico da Radioatividade**. Disponível em: http://www.ufpel.tche.br/ifm/histfis/first.htm. Acesso em: 17 de setembro de 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. **Descoberta dos raios X**. Disponível em: http://www.if.ufrgs.br/tex/fis142/fismod/mod06/m_s01.html. Acesso em: 06 de outubro de 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CARTARINA; **Braquiterapia no câncer de próstata.** Disponível em: http://www.fsc.ufsc.br/~canzian/imagem/maio-08-sementes-prostata.html Acesso em: 10 de novembro de 2011.

UNSCEAR. The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation . UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly. Volume 2 – **Effects of ionizing radiation.** 2006. Anex "C", Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation.

VARIAN, Medical Sistems. **Radiation oncology**. Disponível em: http://www.varian.com/us/oncology/radiation_oncology/clinac/clinac_ix.html Acesso em: 06 de novembro de 2011.

VARIAN, Medical Sistems. **Radiation oncology**. Disponível em: http://www.varian.com/us/oncology/radiation_oncology/clinac/treatment_techniques.html Acesso em: 06 de novembro de 2011.

WIKIPÉDIA. **Reparo de ADN**. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Reparo_de_ADN Acesso em: 06 de novembro de 2011.

WU, L.J.; RANDERS-PEHRSON; XU, G. A. et al. **Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells.** Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96(9): 4959-4964 (1999).

ZITVOGEL, L.; TESNIERE, A.; KROEMER, G., 2006, **Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion.** Nature Reviews Immunology 6:715-727

ZHOU, H.; RANDERS-PEHRSON, G.; WALDREN C.A. et al. **Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells.** Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97(5): 2099-2104 (2000).

ZHOU, H.; SUZUKI, M.; RANDERS-PEHRSON, G. et al. **Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought.** Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98(25): 14410-14415 (2001).