

### 3. TERAPIAS USANDO RADIAÇÃO IONIZANTE

O cancro, como é do conhecimento geral, é uma das principais causas de morte, pelo que os seus tratamentos tomam especial relevância. Deve chamar-se a atenção para o facto de, em muitos casos, se desenvolverem curas para o cancro, sem antes se ter conhecimento detalhado do seu mecanismo, dada a urgência de se ‘fazer algo’ pelo indivíduo afectado e não haver tempo para a compreensão pormenorizada das alterações que ocorrem ao nível das células malignas, uma vez que estas são extremamente complexas!

De uma forma simples, pode dizer-se que as células cancerosas são células cuja função se encontra alterada, não respondendo correctamente aos estímulos químicos que recebem das células vizinhas. Além disso, são, geralmente, células que se reproduzem muito rapidamente provocando tumores, sendo melhor ou pior diferenciadas dependendo do grau de parecença com as células das quais derivam.

Os métodos de tratamento de cancro são tanto melhores quanto melhor conseguirem eliminar as células cancerosas, mantendo intactas as normais.

As principais terapias do cancro são, basicamente, de três tipos: cirurgia, quimioterapia e terapias que usam radiação ionizante, podendo ser usadas separadamente ou em conjunto num regime de tratamento planeado pelo(s) médico(s).

No caso da radioterapia aceita-se como taxa de sucesso a percentagem de 65% de doentes que reagem favoravelmente ao tratamento (doentes que sobrevivem durante, pelo menos, 3 anos), sendo este relativo sucesso devido ao facto de as células cancerosas serem muito mais susceptíveis à radiação do que as células normais. Refira-se a este respeito que mesmo entre as células cancerosas existem as que são mais sensíveis à radiação do que outras, pelo que para a mesma dose, os efeitos podem ser muito diferentes. Há ainda uma questão digna de nota e que se prende com o facto de as células que se reproduzem mais rapidamente serem aquelas que mais sensíveis são à radiação, isto porque durante a mitose (forma de reprodução das células) estas se tornam mais vulneráveis, como se discutirá adiante.

Deve ainda atender-se a que a radioterapia pode ter duas acções: a radical, na qual se pretende irradiar completamente o cancro, e a paliativa, quando apenas se pretende diminuir a dor e outros sintomas desagradáveis em doentes em estados terminais da doença.

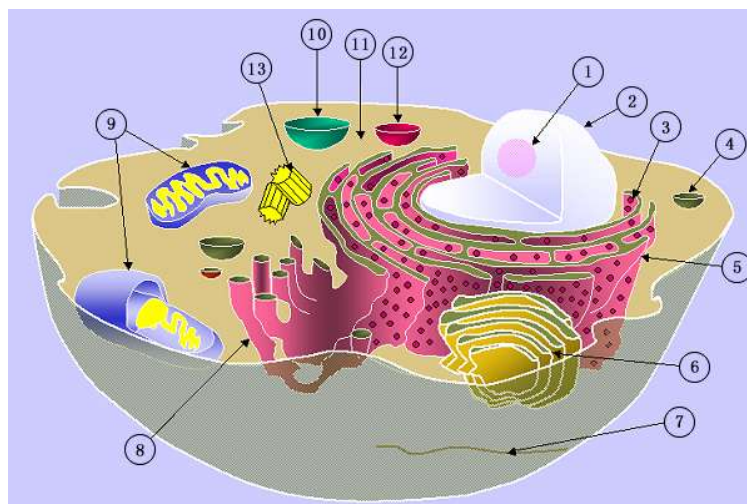
Atente-se ainda no facto de as doses poderem ser dadas de uma só vez (em geral quando o volume a eliminar é pequeno) ou em fracções (quando o volume é maior). Esta estratégia permite às células normais uma certa recuperação, sem a qual não tolerariam toda a dose necessária para eliminar as células cancerosas. É de salientar, a este respeito, que também as células cancerosas exibem uma certa recuperação entre fracções do tratamento e, por isso, se deve ir aumentando ligeiramente a dose em cada sessão, para que se obter o mesmo efeito.

#### 3.1 EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO

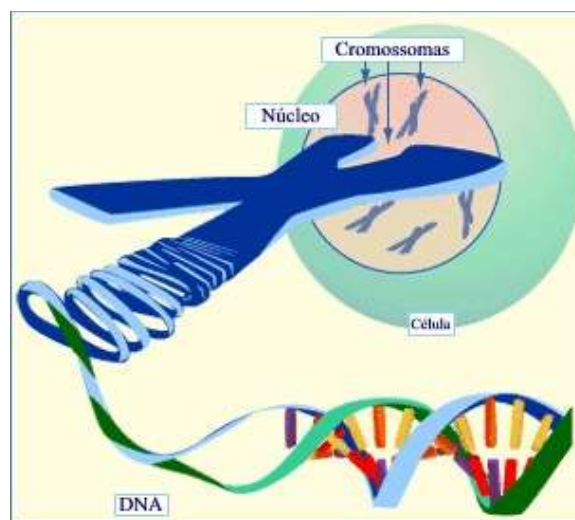
Os aspectos mais nocivos dos tratamentos que utilizam radiação ionizante são, como já se referiu, os efeitos indesejáveis sobre as células saudáveis. De facto, a utilização de radiações ionizantes na cura do cancro é paradoxal, uma vez que um dos efeitos mais perigosos destas radiações é, precisamente, o aparecimento de cancros... Na verdade, quando uma dose muito elevada de radiação é depositada num tecido, num curto intervalo de tempo, as células constituintes desse tecido podem sofrer morte imediata. Porém, se essa dose for aplicada faseadamente, os efeitos são também

mais lentos, ainda que não, necessariamente, menos perigosos. Assim, afigura-se como pertinente compreender os mecanismos através dos quais as células poderão tornar-se cancerosas após terem ficado sujeitas a radiação ionizante. Comece-se, então, por referir alguns conceitos associados à Biologia Celular.

Como é do conhecimento geral, todas as células biológicas possuem um núcleo no interior do qual se encontram os cromossomas constituídos pelo DNA (ver figuras 3.1 e 3.2).



*Fig. 3.1* – Esquema de uma célula animal. 1 - Nucléolo; 2 - Núcleo celular; 3 - Ribossomos; 4 - Vesículas; 5 - Ergastoplasma ou Retículo endoplasmático rugoso (RER); 6 - Complexo de Golgi; 7 - Microtúbulos; 8 - Retículo Endoplasmático Liso; 9 - Mitocôndrias; 10 - Vacúolo; 11 - Citoplasma; 12 - Lisossomas; 13 - Centríolos. Retirado de: : [http://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula\\_Animal](http://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_Animal).



*Fig. 3.2* – Esquema ilustrativo da constituição e localização dos cromossomas. Adapt. de: [http://www.intelihealth.com/IH/ih/IH/WSIHW000/32193/32195/353894.html?d=dmGenetics\\_BasicContent](http://www.intelihealth.com/IH/ih/IH/WSIHW000/32193/32195/353894.html?d=dmGenetics_BasicContent).

O DNA é um conjunto de duas cadeias complementares que se encontram enroladas em forma de hélice e que são constituídas por sequências de quatro nucleótidos: a adenina; a timina; a citosina e a guanina. Essas cadeias dizem-se complementares uma vez que os nucleótidos formam pares (adenina com timina e citosina com guanina). De tal forma que, quando numa determinada posição de uma

das cadeias se encontra um dos nucleótidos, na posição equivalente da outra cadeia, encontra-se o seu par (ver figura 3.3).

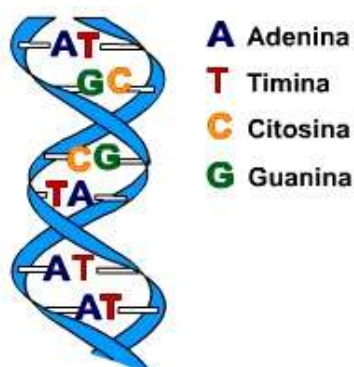


Fig. 3.3 – Esquema ilustrativo da constituição do DNA. Na figura encontra-se em destaque a complementaridade das duas cadeias, sendo visível a ligação entre pares de nucleótidos. Adapt. de: [http://www.intelihealth.com/IH/ihtIH/WSIHW000/32193/32195/353894.html?d=dmGenetics\\_BasicContent](http://www.intelihealth.com/IH/ihtIH/WSIHW000/32193/32195/353894.html?d=dmGenetics_BasicContent).

Sabe-se actualmente que o DNA contém a informação necessária para a síntese de todas as proteínas existentes nos organismos vivos. De facto, verificou-se que o DNA continha certas porções, denominadas genes, cada uma das quais responsável pela síntese de uma proteína. Além disso, tendo em conta que as proteínas são também elas formadas por cadeias constituídas por aminoácidos, a sua síntese implica a ligação sequencial desses aminoácidos. Ora essa sequência é precisamente garantida pelo facto dos genes existentes no DNA serem formados por codões (conjuntos de três nucleótidos), cada um dos quais codifica um aminoácido.



Fig. 3.4 – Ilustração de um codão - conjunto de três nucleótidos. A amarelo está representada uma guanina, a vermelho uma citosina e a verde uma adenina. Adapt. de: [http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/0\\_0\\_0/mutations\\_02](http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/0_0_0/mutations_02).

Depois desta breve introdução, é fácil antever os estragos que alterações da sequência dos pares de bases das moléculas de DNA, podem causar, nomeadamente ao nível da disfuncionalidade das proteínas por elas codificadas. A estas alterações dá-se o nome de **mutações** e podem ser de diferentes tipos: 1) introdução de um par de bases; 2) substituição de um par de bases por outro; 3) alterações químicas nas bases; 4) supressão de um par de bases; 5) alterações na ordem das bases ou 6) cortes na dupla hélice constituinte do DNA. O que é extremamente interessante é a eficácia dos mecanismos de reparação do DNA que permitem o normal funcionamento do corpo, mesmo quando o DNA de algumas células sofre uma mutação. Na verdade, existe um verdadeiro *batalhão operacional* de enzimas cujas funções são as de verificar e reparar alterações no DNA das células. Deste modo, quando existem

mutações no DNA, elas são rapidamente detectadas e reparadas, desde que a sua taxa de formação não seja excessivamente elevada. Antes de prosseguir, repare-se, que estas mutações são inevitáveis!!! Se pensarmos que cada cromossoma humano contém entre 50 e 250 milhões de pares de bases. Não seria possível criar-se um sistema com um número tão elevado de elementos, onde não surgissem erros! Deste modo, o perigo resulta ou quando as alterações no DNA são tão radicais que não é possível repará-lo; ou quando as mutações são tantas que os mecanismos de reparação não são suficientemente eficientes.

Neste ponto da discussão, retome-se as questões associadas à radiação ionizante. Como o próprio nome indica, a radiação ionizante é suficientemente energética para, não só libertar os electrões do efeito dos núcleos atómicos, como também para quebrar ligações químicas, alterando, indelevelmente, a função das moléculas cujas ligações foram quebradas. Aliás, a energia deste tipo de radiação é suficiente para que haja múltiplas ionizações e/ou quebra de ligações químicas, ou seja, os electrões libertados devido à interacção da radiação com a matéria vão, por sua vez, ionizar outras espécies químicas ou quebrar ligações.

No que toca a estes efeitos será fácil perceber que a grande maioria das espécies químicas afectadas são, maioritariamente, moléculas de água (dada a sua abundância) e moléculas biológicas, no geral. A acção sobre a água pode tornar-se bastante complexa, uma vez que se sabe que a ionização da água é responsável pelo aparecimento de espécies químicas altamente reactivas (**radicais livres**) que reagem fortemente com outras espécies, podendo quebrar-lhes as ligações. Acrescente-se, a este respeito, que cerca de 99% dos efeitos das quebras de ligação são completamente inócuos, visto que ocorrem em moléculas cuja função pode ser substituída por outras moléculas iguais e que, não sendo replicadas, não implicam a perpetuação do erro. Os restantes 1%, porém, ocorrem ao nível do DNA o que, como foi anteriormente discutido, pode conduzir a mutações. Mesmo estas, como já se referiu, se não ocorrerem em grande número, podem ser reparadas. Porém, quando a dose de radiação é excessiva, os efeitos são, também, demasiados e os mecanismos reparadores não são suficientes.

Tendo em conta o que foi exposto os efeitos da radiação podem, então, afectar o DNA ou afectar as restantes moléculas constituintes dos tecidos biológicos. Embora os segundos não tenham consequências nocivas para o normal funcionamento do organismo, os primeiros podem dividir-se em dois tipos: os que envolvem a quebra das cadeias do DNA e aqueles que envolvem mutações várias. Destes, o primeiro caso tem como consequência a morte imediata das células<sup>1</sup>, enquanto que o segundo pode conduzir ao mesmo efeito, mas num prazo muito maior, através do aparecimento de células cancerosas. Por fim, revele-se que cada um destes últimos efeitos está muito condicionado pela forma como a radiação é depositada nos tecidos. Se a dose de radiação for elevada e depositada num curto intervalo de tempo, os efeitos são do primeiro tipo e é o tipo de acção que se pretende na terapia oncológica, onde se utiliza radiação ionizante. Se a dose for mais elevada do que a capacidade de recuperação do organismo, mas depositada de uma forma faseada, então os efeitos poderão ser do segundo tipo, podendo provocar cancro.

---

<sup>1</sup> Neste contexto, o conceito de imediato pode implicar algumas horas ou até mesmo dias.

### 3.2 RADIOTERAPIA (TELETERAPIA)

Concentrando-nos na utilização das radiações no tratamento do cancro pode considerar-se dois tipos de abordagem: a radioterapia ou teleterapia, quando a fonte de radiação se encontra no exterior do organismo, ou braquiterapia, quando a fonte é colocada em contacto com os tecidos, nalguns casos, no interior do organismo.

Existem diversos tipos de radiação que podem ser utilizados com estes propósitos, como raios-X e raios- $\gamma$ , mas também electrões, neutrões, prótons e mesões-pi. No entanto, aqueles que são mais extensivamente utilizados, são, indubitavelmente, os que envolvem radiação electromagnética (raios-X e  $\gamma$ ), pelo que serão esses que serão aqui discutidos.

Dado que a penetração da radiação electromagnética nos tecidos é tanto maior quanto maior for a sua energia, as fontes menos energéticas são, em geral, utilizadas para tratar lesões superficiais, enquanto que as mais energéticas são utilizadas para lesões profundas.

Assim, no que concerne aos equipamentos de raios-X utilizados em terapia, dividem-se, fundamentalmente, em três categorias, consoante a sua aplicação: a) feixes de terapia superficial (60-150kV), feixe de kiloVolt (200-300kV) e megaVolt (2-20MV).

Comparando os espectros da radiação X com os obtidos com radiação  $\gamma$ , podemos constatar que, enquanto que os espectros da primeira são contínuos (efeito de Compton), os da segunda apresentam uma risca bem determinada numa determinada frequência (e, conseqüentemente, energia) que é característica do processo de decaimento (também chamadas de fontes de telecurie). Uma consequência desta diferença é que para a mesma penetração, a radiação-X tem uma energia máxima superior à energia da radiação  $\gamma$ . Como principal desvantagem apresenta o facto de não poder ser 'desligada'.

### 3.3 BRAQUITERAPIA

Dá-se o nome de braquiterapia à terapia que usa radiação nuclear quando a fonte é colocada sobre o tumor. Este tipo de tratamento pode ser classificado em superficial, intersticial ou em cavidades. A grande vantagem da braquiterapia relativamente à teleterapia é o facto de a dose ser mais concentrada na região do tumor, atendendo à lei do inverso do quadrado da distância.

No primeiro caso, contam-se, essencialmente, os cancros da pele, dos lábios ou dos olhos, sendo a fonte colocada a 0.5-1cm de distância da lesão. No caso de braquiterapia intersticial a fonte radioactiva é introduzida no órgão em tratamento por intermédio de agulhas. Enquanto que quando o tumor é localizado em cavidades naturais do corpo, as fontes são conduzidas através de tubos que são introduzidos nessas cavidades.

Neste tipo de terapia o Rádio tem vindo a ser substituído por Cobalto e Césio, uma vez que o primeiro não só tem uma energia muito elevada, como apresenta níveis elevados de toxicidade quer do ponto de vista químico, quer radioactivo, basta lembrar que o seu tempo de mais vida é de 1620 anos.

A principal desvantagem desta técnica é o risco acrescido para o pessoal médico, para-médico e auxiliar que manuseia as fontes radioactivas. Com o intuito de minorar estes efeitos, têm sido desenvolvidas várias técnicas onde as fontes só são introduzidas após a introdução dos tubos ou das agulhas nos locais apropriados,

minimizando assim, o tempo durante o qual os sujeitos saudáveis são expostos à radiação.

No caso da braquiterapia intersticial a fonte a utilizar tem sido a de Irídio, uma vez que é um elemento bastante flexível o que permite a construção de agulhas suficientemente estreitas de modo a serem introduzidas nas agulhas um pouco mais largas que são previamente introduzidas no órgão com o recurso, caso seja necessário, a técnicas de imagem.

Nos tratamentos oncológicos, são os tubos que são primeiramente introduzidos, enquanto que as fontes, de forma esférica, ou oval, são colocadas no interior dos tubos através de pequenas pressões e retiradas recorrendo a vácuos fracos. Este mecanismo pode ser automatizado, evitando qualquer contacto do pessoal médico com as fontes radioactivas, uma vez que o comando do sistema pode ser for a da sala. Muitos destes sistemas são já construídos de forma a recolherem as fontes caso a porta da sala se abra. O contacto com o doente é mantido quer visual, quer auditivamente.

Mais uma vez o equipamento informático é de extrema importância para o planeamento das doses a administrar, podendo as fontes radioactivas estarem misturadas com elementos que não o são, apenas para obter a geometria pretendida.

Para terminar este capítulo deve-se referir a possibilidade de usar radiação como terapia de doenças não cancerosas. Existem dois exemplos paradigmáticos, que são o hipertiroidismo e uma doença de sangue caracterizada pelo aumento da viscosidade sanguínea, devido a um excesso de glóbulos vermelhos no sangue. Em ambos os casos a radioactividade é utilizada para diminuir a função de determinado órgão: no primeiro caso tem-se uma redução da função da tiroide, no segundo uma redução de produção de glóbulos vermelhos.