

# Radiobiologia: princípios básicos aplicados à prática clínica

Gustavo Nader Marta<sup>1</sup>

Serviço de Radioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês

Após as descobertas dos raios X (Wilhem Conrad Röntgen, 1895), e da radioatividade natural do urânio (Henri Becquerel, 1896), e obtenção de seus produtos, como polônio e rádio, (Pierre e Marie Curie, 1898) a radiação ionizante passou a ser empregada na medicina para o tratamento de doenças.<sup>1</sup>

Do ponto de vista prático, as radiações podem ser divididas em ionizantes e não ionizantes. As primeiras são hábeis em promover o fenômeno da ionização, ou seja, ao interagir com o meio, promovem a ejeção de elétrons da órbita do átomo; as segundas não têm energia capaz de realizar ionização.<sup>2</sup> A radioterapia utiliza radiação ionizante para o tratamento de doenças malignas e das benignas. Existem, basicamente, duas formas de radioterapia:

- **Teleterapia** (*tele* do latim “a uma distância”), conhecida como radioterapia externa, é realizada com uso de aceleradores lineares, aparelhos de cobalto, entre outros. Nessa técnica, existe uma distância física entre o paciente e a fonte da radiação.
- **Braquiterapia** (*brachys* do grego “em contato”), em que geralmente usam-se fontes de radiação em contato direto com os tecidos a serem irradiados.

O objetivo da radioterapia é destruir o tecido doente e preservar, tanto quanto possível, as estruturas normais adjacentes. O conhecimento dos mecanismos envolvidos nos efeitos biológicos das radiações ionizantes tem auxiliado no desenvolvimento de tratamentos cada vez mais seguros e eficazes.

## MECANISMO DE AÇÃO DA RADIAÇÃO IONIZANTE

A radiação ionizante interage com células e tecidos basicamente de duas formas. A primeira ocorre após absorção da energia da radiação pelo meio biológico, ejeção de elétrons e interação direta dos elétrons ejetados com componentes celulares, como DNA, proteínas e lipídios, provocando alterações estruturais e funcionais; esse é chamado de efeito direto e corresponde a cerca de 30% do efeito biológico total. O outro mecanismo, que é o predominante, deve-se à interação da radiação e ejeção de elétrons da água, um dos principais componentes de nossas células, levando à produção de radicais livres, e denominado efeito indireto. O principal radical livre oxidante, resultante da radiólise da água, é a hidroxila. A dupla hélice do DNA pode ser danificada pela ação dos radicais livres, que quebram as ligações químicas em busca de um elétron que lhes confira equilíbrio eletrônico, exatamente por se encontrarem em estado desbalanceado eletricamente. A presença do oxigênio induz à formação de radicais livres peroxidantes que não retornam à estrutura química original. Assim, considera-se que o oxigênio “fixa” a lesão radioinduzida, aumentando a radiosensibilidade. Por esta razão, deve-se corrigir a anemia antes de submeter os pacientes à radioterapia.<sup>1,2</sup>

O DNA é um dos principais alvos da radiação e a quebra das fitas de dupla hélice pode ser irreversível, levando à morte

<sup>1</sup> Médico assistente do Serviço de Radioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Médico assistente do Serviço de Radioterapia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Doutorando em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Endereço para correspondência:

Gustavo Nader Marta

Hospital Sírio-Libanês – Centro de Oncologia – Serviço de Radioterapia – Rua Dona Adma Jafet, 91 – São Paulo (SP) – CEP 01308-050

Tel. (11) 3155-0558

E-mail: gnmarta@uol.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada – Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 16 de junho de 2013 – Última modificação: 5 de agosto de 2013 – Aceite: 15 de agosto de 2013

celular. A lesão que causa esse dano irreversível é chamada de letal, diferente da subletal, quando existe possibilidade de reparo, dependendo da dose de radiação e do volume irradiado. Além das quebras, podem também ocorrer rearranjos cromossômicos, resultando em fragmentos acêntricos, dicêntricos e anéis (aberrações instáveis) além de translocações e inversões (aberrações estáveis).<sup>2,3</sup> Ainda, a peroxidação lipídica nas membranas celulares pode resultar em alterações funcionais e ativação da sinalização de morte celular.

## RADIAÇÃO IONIZANTE, CICLO CELULAR E MORTE CELULAR

A sensibilidade à radiação é diferente em cada fase do ciclo celular. As fases G2 e mitose (M) são as mais sensíveis; a maior fixação do dano deve-se à grande compactação da cromatina, o que resulta em maior probabilidade de interação com a radiação, dificulta o acesso de enzimas de reparo, e leva a consequente aumento da radiosensibilidade.<sup>1,2</sup>

Em contrapartida, a fase de síntese (S) é a de menor sensibilidade, muito provavelmente em função da duplicidade e descompactação do DNA, e ao “pico” da enzima DNA-PKc envolvida no reparo de quebras duplas.<sup>2</sup> As fases G1 e G2 são os chamados *checkpoints* do ciclo celular, onde as células podem reparar lesões antes da duplicação do DNA e da mitose respectivamente.

A radiação induz a morte clonogênica e a morte programada, sendo a apoptose um dos principais mecanismos. A morte clonogênica ocorre quando a célula irradiada se divide uma ou duas vezes, transmite aberrações letais para as células “filhas”, que ficam estéreis e incapazes de realizar mitoses. Para tecidos com baixa atividade proliferativa, considera-se morte clonogênica a perda de função. As células ficam com aspecto morfológico normal por um tempo antes de serem fagocitadas. A morte clonogênica impede a repopulação do tumor e é relevante para o controle local da doença. Quanto à apoptose radioinduzida, a sinalização via p53 constitui importante mecanismo, apesar de existirem caminhos independentes da ativação desta proteína. Após detecção das quebras duplas, a proteína p53 é ativada, atua como fator de transcrição e induz proteínas (bax, por exemplo) iniciando, o processo apoptótico. Sabe-se que baixas doses de radiação induzem a apoptose; altas doses, a morte não apoptótica.<sup>1,2,4</sup>

A resposta dos tecidos à radiação pode ser precoce (aguda) ou tardia. Tecidos de resposta rápida apresentam alterações nas primeiras semanas após iniciada a radioterapia, possuem alto índice de proliferação celular, alta suscetibilidade à morte clonogênica e/ou à apoptose. São alguns exemplos desses tecidos: pele, mucosas, tecido hematopoiético, tecido linfóide, aparelho digestivo e tumores malignos.<sup>1,5</sup>

Os tecidos de resposta lenta apresentam alterações em meses a anos após o término da irradiação. São tecidos que apresentam baixa atividade mitótica, capacidade de reparo desde que a tolerância seja respeitada e menor susceptibilidade à apoptose. A resposta lenta está mais associada à morte clonogênica, à perda da atividade metabólica e à alteração vascular que leva à diminuição do oxigênio. Alguns exemplos são: tecidos nervoso, muscular e ósseo.<sup>2,5</sup>

Quanto à radioterapia, os campos de radiação são, na grande maioria das vezes, localizados, porém, é inevitável que porções de tecido normal estejam contidas na área a ser irradiada. Dessa forma, é fundamental respeitar a tolerância dos tecidos normais adjacentes para minimizar a probabilidade de danos irreversíveis. A dose de tolerância depende do tecido envolvido, do volume irradiado, do tipo de radiação e do fracionamento da dose empregados.<sup>1,6</sup>

## PRINCÍPIOS DO FRACIONAMENTO DA DOSE DE RADIAÇÃO

O fracionamento da dose total de radiação é uma forma de dividir em menores porções diárias a alta dose final necessária; busca-se, assim, menor toxicidade com alta efetividade do tratamento.

O fracionamento está fundamentado nos chamados “5 Rs” da radiobiologia: reparação, redistribuição, repopulação, reoxigenação e radiosensibilidade.<sup>5,7</sup>

### Reparação

Refere-se ao reparo da lesão subletal que ocorre com maior eficácia nos tecidos normais, uma vez que as células tumorais, de modo geral, têm maior quantidade de mitoses do que as células normais que as originaram, descontrola o ciclo celular e da ativação dos *checkpoints* para reparo. Dessa forma, o fracionamento oferece condições para otimização do tratamento, ao possibilitar o reparo dos tecidos normais.

### Redistribuição

Conforme já apontado anteriormente, a sensibilidade das células à radiação tem relação com a fase do ciclo celular em que se encontram. Imediatamente após irradiação, as células “congelam” a progressão do ciclo celular e ativam os *checkpoints* para reparo; se este não for possível, ocorre morte celular. Espera-se induzir dano irreversível (morte) nas células que estejam nas fases mais sensíveis (G2 e mitose); depois de um tempo, as células que estavam nas outras fases do ciclo voltam a progredir para G2/mitose e têm chance de morrer com nova fração de dose de radiação. Dessa forma, com o fracionamento da dose, consegue-se um ganho terapêutico, ao se permitir redistribuição no ciclo celular das

células clonogênicas malignas sobreviventes, que possuem potencial proliferativo e menor capacidade de reparo em relação ao tecido normal.

### Repopulação

A repopulação refere-se à capacidade de crescimento das células clonogênicas tumorais que “escaparam” da morte radioinduzida. Assim, a radioterapia deve respeitar o protocolo adotado quanto ao tempo de duração e não se estender por longo período, para que as células clonogênicas sejam erradicadas e não repopulem o tumor.

### Reoxigenação

Estima-se que os tumores humanos possuem cerca de 30% de células hipóxicas (distribuição vascular heterogênea), que são mais resistentes à radiação e têm potencial para reparo e repopulação do tumor. Dividindo-se a dose em frações consegue-se induzir morte nas células tumorais bem oxigenadas (sensíveis à radiação) e, assim, diminuir consumo de oxigênio. Ao mesmo tempo, permite-se o reparo dos vasos (tecidos de resposta lenta), e oferta de maior quantidade de oxigênio para as células hipóxicas que ao longo do tratamento vão se reoxigenando.

### Radiossensibilidade

Refere-se às características moleculares intrínsecas das células, que envolve expressão de genes e proteínas, capacidade de reparo, programação genética, entre outras. Foi incorporado mais recentemente aos clássicos “4Rs” à luz do desenvolvimento da biologia celular e molecular.

Durante a radioterapia, no intervalo entre as frações, explora-se a reparação, redistribuição e reoxigenação. A repopulação refere-se ao tempo total de tratamento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A radioterapia é um tipo de tratamento em que se empregam radiações do tipo ionizantes com o objetivo de promover a morte ou inibir o crescimento de células anormais tumorais. É uma especialidade que constitui um dos pilares do tratamento oncológico, ao lado da cirurgia e da quimioterapia.

O conhecimento básico de radiobiologia é fundamental para todos os profissionais que estão envolvidos no tratamento de pacientes oncológicos a fim de garantir a compreensão global dos efeitos terapêuticos relacionados às radiações bem como suas possíveis reações adversas.

## REFERÊNCIAS

1. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the radiologist. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
2. Joiner M, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. London: Hodder Arnold; 2009.
3. Firat E, Heinemann F, Grosu AL, Hermann F, Niedermann G. Molecular radiobiology meets clinical radiation oncology. Int J Radiat Biol. 2010;86(3):252-9.
4. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. Cell Death Differ. 2012;19(1):107-20.
5. Segreto HRC. Radiobiologia In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL, editores. Radioterapia em oncologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 61-72.
6. Pedraza Muriel V. The impact on oncology of the interaction of radiation therapy and radiobiology. Clin Transl Oncol. 2006;8(2):83-93.
7. Harrington K, Jankowska P, Hingorani M. Molecular biology for the radiation oncologist: the 5Rs of radiobiology meet the hallmarks of cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2007; 19(8):561-71.