

6095 37662

INIS - BR -- 3556



CNEN/SP

ipen Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares

AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

CONSIDERAÇÕES SOBRE O ESTUDO DA BNCT (TERAPIA DE CAPTURA NEUTRÔNICA POR BORO)

PRISCILA DE FARIA GASPAR

Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear.

Orientador: Dr. Orlando Rebelo dos Santos

VOL 26 N 23

São Paulo

1994

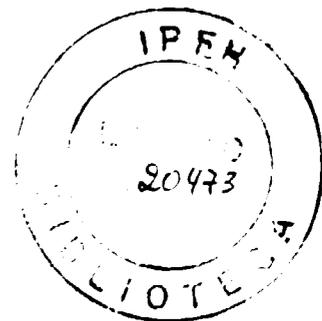
**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**CONSIDERAÇÕES SOBRE O ESTUDO DA BNCT
(TERAPIA DE CAPTURA NEUTRÔNICA POR BORO)**

PRISCILA DE FARIA GASPAR

Dissertação apresentada como
parte dos requisitos para obtenção
do Grau de Mestre em Ciências
na Área de Tecnologia Nuclear.

Orientador: Dr. Orlando Rebelo dos Santos



**São Paulo
1994**

"Pode-se esperar que as pesquisas abrangendo estes campos ocupem o tempo inteiro de muitos trabalhadores durante muitos anos. Contudo, se conduzirem à erradicação de um único caso da doença, ou a um melhor entendimento dos processos envolvidos, então o caminho da cura estará mais claro e o esforço será justificado."

GORDON L. LOCHER - 1936

Físico idealizador da NCT

Bartol Foundation of Swathmore College

**Aos meus pais,
Alberto e Maria Celia;**

**• à minha filha,
Daniele.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que direta ou indiretamente colaboraram para que este trabalho pudesse ser realizado, e especialmente:

À Comissão Nacional de Energia Nuclear pela concessão de bolsa de estudos e ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares por ter possibilitado a realização deste trabalho.

Ao Dr. Orlando Rebelo dos Santos, Supervisor de Radiobiologia do IPEN, pelo apoio, incentivo e colaboração como orientador; assim como pela paciência e compreensão como marido.

Ao Dr. Reynaldo Pugliese, pesquisador da Supervisão de Física Nuclear do IPEN, pelos valiosos ensinamentos em física nuclear e especialmente em física de nêutrons.

Ao Dr. José Roberto Rogero, Chefe do Departamento de Aplicações de Técnicas Nucleares do IPEN, pelo apoio e incentivo às pesquisas realizadas na Supervisão de Radiobiologia.

Ao Dr. Roberto Fuffaro, Diretor de Pesquisas e Desenvolvimento da CNEN, pelo apoio e incentivo à pesquisa em BNCT.

À Dra. Nélida Lucia Del Mastro, pesquisadora da Supervisão de Pesquisa de Novas Aplicações do IPEN, pela orientação e incentivo no início do trabalho.

À Dra. Mari C. S. Armelln, pesquisadora do Departamento de Bioquímica do IQUSP, pelos valiosos ensinamentos sobre cultura de células e transformação maligna.

À *Maria Helena Bellini Marumo*, pesquisadora da Supervisão de Radioensaio do IPEN, pelo apoio e ensinamentos sobre animais de experimentação.

À *MSc. Maria Aparecida Pires Camillo*, pesquisadora da Supervisão de Radiobiologia do IPEN, pelo empréstimo de material bibliográfico sobre BNCT.

Ao meu irmão *Carlos Alberto de Faria Gaspar*, pela assessoria em informática, pelas sugestões e pelo acabamento final da dissertação.

Às *bibliotecárias* do IPEN/CNEN-SP, sempre prestativas e atenciosas.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O ESTUDO DA BNCT (TERAPIA DE CAPTURA NEUTRÔNICA POR BORO)

Priscila de Faria Gaspar

RESUMO

A radioterapia é um meio indispensável para erradicar certos tipos de tumores profundos ou invasivos que não podem ser removidos cirurgicamente. No entanto, não é uma técnica seletiva e pode também danificar o tecido saudável adjacente.

O princípio da BNCT (Terapia de Captura Neutrônica por Boro) consiste na ligação específica do boro-10, um nuclídeo com alta seção de choque de captura para nêutrons, a um tumor que posteriormente é irradiado com nêutrons e destruído seletivamente como consequência dos produtos dessa reação nuclear e da energia liberada *in locus*.

Desde a sua proposição inicial em 1936 até os dias de hoje muitos progressos foram obtidos, no entanto, o uso da BNCT como tratamento clínico ainda não é rotineiro. Neste trabalho de revisão, são abordados os complexos processos envolvidos nessa terapia, como a obtenção de compostos seletivos, o ajuste adequado do feixe de nêutrons, a biodistribuição dos compostos de boro, estudos *in vitro* e *in vivo*, bem como o tratamento de pacientes humanos.

Este trabalho visa preencher uma lacuna ao fornecer fundamentos em BNCT para profissionais de diversas áreas do conhecimento, visto que o amplo campo da BNCT envolve várias ciências, tratando-se pois de um estudo multidisciplinar. A título de complementação seguem-se apêndices dirigidos aos não especialistas de cada área, com o intuito de provê-los de uma visão geral sobre os vários aspectos envolvidos no tema. É também apresentado um glossário que abrange termos técnicos e básicos mencionados no decorrer dos capítulos e nos apêndices

CONSIDERATIONS FOR BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY STUDIES

Priscila de Faria Gaspar

ABSTRACT

Radiotherapy is indispensable as a mean to eradicate deeplying or infiltrating tumor tissue that can not be removed surgically. Therefore, it is not selective and may also kill the surrounding healthy tissue.

The principle of BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) consist in targeting a tumor selectively with a boron-10 compound. This nuclide has a large capture cross section for thermal neutrons and the nuclear reaction and the delivered energy *in locus* will destroy selectively the tumor.

Since its initial proposal in 1936 BNCT has made much progress, however it is not used in a routine treatment. In this work it was aproached some complex procedures, as the obtention of selective boron compounds, the adequate set up of neutron beams, the biodistribution, the *in vivo* and *in vitro* studies, and also human patients treatments.

This work provide fundamentals about BNCT to professional of different areas of knowledge since it comprises multidisciplinary study. It includes appendixes for the ones not related to the field for a better comprehension of the many aspects involved. It is also presented a glossary containing technical and basic terms refered in the work.

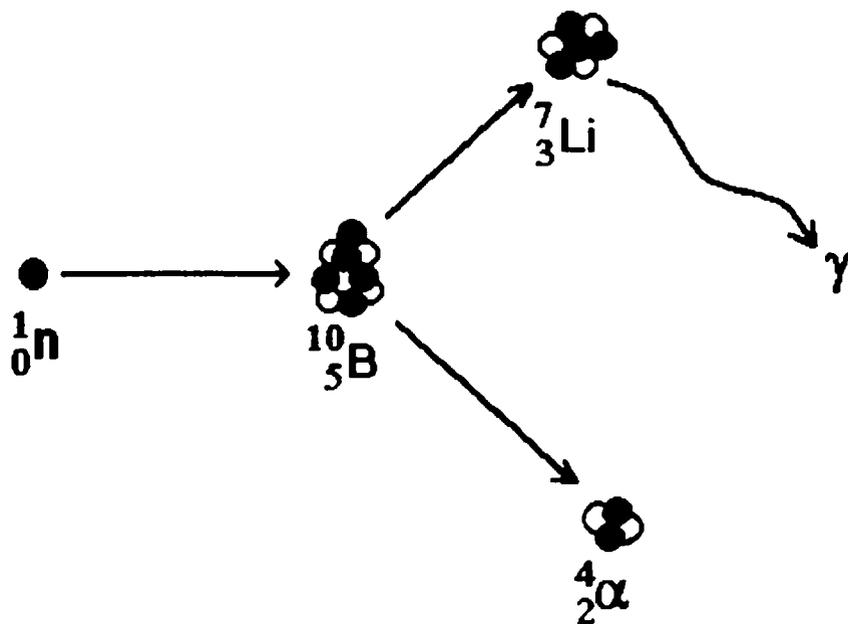
ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2. HISTÓRICO DA BNCT.....	5
CAPÍTULO 3. CARREADORES DE BORO PARA BNCT	11
3.1. Compostos de Boro.....	12
3.2. Anticorpos Boronizados	20
3.3. Métodos de Determinação de Boro.....	23
CAPÍTULO 4. FEIXES DE NÊUTRONS PARA BNCT.....	27
4.1. Energia dos Nêutrons.....	27
4.2. Intensidade.....	28
4.3. Purificação do Feixe.....	29
4.4. Dosimetria.....	30
4.5. Fontes de Nêutrons para BNCT.....	33
4.6. BNCT com Nêutrons Rápidos	37
CAPÍTULO 5. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS EM BNCT.....	39
5.1. Curvas de Sobrevida.....	39
5.2. Efeitos Sobre o Cérebro Sadio.....	41
5.3. Indução de Aberrações Cromossômicas	42
5.4. Influência no Crescimento de Tumores.....	42
5.5. Cura de Tumores.....	45
5.6. Uso de Água Deuterada em BNCT.....	46
CAPÍTULO 6. ASPECTOS CLÍNICOS DA BNCT.....	48
6.1. Tumores Cerebrais.....	48
6.2. Melanomas.....	51
CAPÍTULO 7. ASPECTOS DA IMPLEMENTAÇÃO DA BNCT.....	54
7.1. Projeto do New England Medical Center..	55
7.2. Projeto Petten.....	56
7.3. Projeto PBF/INEL.....	56
7.4. Projeto Brasileiro.....	58
CAPÍTULO 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

ÍNDICE DOS APÊNDICES

APÊNDICE I - INTERAÇÃO DAS RADIAÇÕES IONIZANTES COM A MATÉRIA.....	77
A - interações com o Núcleo.....	77
B - Interações com a Eletrosfera.....	78
APÊNDICE II - UNIDADES E GRANDEZAS EM RADIAÇÃO.....	80
APÊNDICE III - CARACTERÍSTICAS E CLASSIFICAÇÃO DOS NÊUTRONS.....	83
A - Características.....	83
B - Classificação.....	84
APÊNDICE IV - FONTES DE NÊUTRONS.....	86
A - Fontes Radioativas.....	86
B - Aceleradores.....	87
C - Reatores.....	87
APÊNDICE V - CÉLULAS E CULTIVO CELULAR.....	89
A - Cultura Celular.....	89
B - Curvas de Sobrevida.....	90
APÊNDICE VI - OBTENÇÃO DE ANTICORPOS.....	91
A - Anticorpos Policlonais.....	92
B - Anticorpos Monoclonais.....	92
APÊNDICE VII - ANIMAIS DE LABORATÓRIO.....	94
APÊNDICE VIII - ONCOGÊNESE, ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DE TUMORES.....	97
A - Oncogênese e Etiologia.....	97
B - Classificação e Nomenclatura.....	99
APÊNDICE IX - EFEITOS BIOLÓGICOS DAS RADIAÇÕES IONIZANTES.....	102
A - Nível Molecular e Subcelular.....	102

B - Nível Celular e Tecidual.....	104
C - Órgãos, Sistemas e Corpo Inteiro.....	105
APÊNDICE X - BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA.....	107
A - Estrutura, Função e Mecanismo.....	107
B - Alterações na Permeabilidade.....	109
APÊNDICE XI - PRINCÍPIOS DA QUÍMICA DO BORO.....	110
APÊNDICE XII - GLOSSÁRIO	112
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	150



ESQUEMA DA REAÇÃO DE CAPTURA DO NÊUTRON PELO BORO-10

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

As doenças malignas do Sistema Nervoso Central (SNC) compreendem 1,5% de todos os tipos de câncer, com ligeira prevalência em indivíduos do sexo masculino. Mais de 40% dos tumores malignos do SNC correspondem a gliomas malignos, sendo que destes, 20% são casos pediátricos. Entre os adultos o pico da incidência ocorre na faixa etária dos 50 aos 70 anos. Já os glioblastomas ocorrem em adultos de 25 a 70 anos de idade com pico na faixa compreendida entre 40 e 60 anos (30).

Kramer (1975), relatou que os gliomas malignos representavam um grande desafio para vários tipos de terapias locais e que, em decorrência da localização dentro do cérebro e do modo como se propagam, a extração cirúrgica não podia ser realizada. Além disso, esses tumores comprimem e danificam estruturas vitais, sendo geralmente letais quando atingem massa de 60 a 100 gramas (69).

Segundo *Davis (1989)*, a porcentagem de pacientes curados por meio de cirurgia não aumentou de modo significativo nos últimos anos apesar do desenvolvimento dos métodos de diagnósticos clínicos e das técnicas cirúrgicas e anestésicas. Já as técnicas radioterápicas que começaram a ser utilizadas logo após a descoberta da radiação em 1895, se desenvolveram muito passando a ser aplicadas a vários tipos de neoplasias malignas, inclusive do SNC, tendo sido observadas então as primeiras diferenças nos resultados dos tratamentos de tais tumores (30).

Ewing (1921) avaliou a radiosensibilidade de vários tumores cerebrais baseando-se em estudos histológicos e considerou mais radiosensíveis os altamente celulares; os compostos por células indiferenciadas; aqueles contendo muitas figuras mitóticas; os altamente vascularizados e aqueles contendo especialmente capilares delicados e com o mínimo ou sem substância intercelular, como por exemplo os gliomas (34).

Pierce e Bouchard (1950) declararam que a radiosensibilidade dos tecidos nervosos é baixa, enquanto que a dos tecidos malignos é alta, já que é proporcional à taxa mitótica, enfatizando a necessidade de maiores informações práticas sobre os efeitos radiobiológicos da radioterapia nos tecidos normais e tumorais do SNC (109).

Kramer e colaboradores (1972) relataram alguns fatores que influenciam a tolerância do cérebro exposto à radiação, entre eles a dose total, a dose por fração, o tempo total de aplicação, o volume de cérebro irradiado e o suprimento sanguíneo. Avaliaram 57 pacientes que sofreram necrose cerebral após a radioterapia constatando que estas ocorriam entre 3 meses e 10 anos, sendo o pico após 2 anos. Constataram ainda que a tolerância do cérebro normal à radioterapia era de 65 a 70 Gy fornecida no período de 6,5 a 8 semanas (68).

Niibe, Hayakawa e Hasegawa (1992) salientam que a maior causa de morte entre os pacientes com tumores malignos tratados por radiação não é a recorrência do próprio tumor, mas a instalação de metástases em locais distantes do tumor original. A eficiência da radioterapia é ainda mais limitada no caso de tumores radorresistentes como glioblastoma, melanoma maligno e sarcomas de origem mesenquimal, bem como tumores volumosos contendo núcleo hipóxico. Os autores acrescentam que a principal estratégia para melhorar a eficácia da radioterapia é aumentar a resposta diferencial entre o tumor e o tecido normal (103).

Hatanaka considerou que, em se tratando da terapia contra esses tumores, tão importante quanto exterminar as células tumorais em sua totalidade é preservar as células normais e as funções vitais do tecido nervoso, visto que qualquer dano a este pode significar seqüelas irreparáveis para o paciente e mesmo a sua total invalidez. Graves distúrbios mentais foram observados em pacientes alguns anos após terem sido submetidos a tratamento radioterápico convencional com fótons (raios gama de ^{60}Co e raios X), principalmente quando a dose excedia 50 Gy (48).

Dados recentes (1990) revelaram que doses excedendo 10 a 15 Gy podem danificar irremediavelmente a BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA e

produzir como consequência o aumento da permeabilidade dos vasos podendo levar substâncias neurotóxicas ao tecido nervoso. Em alguns casos ocorrem alterações que impedem o recebimento do sangue, levando indiretamente à necrose cerebral (134).

Laramore e colaboradores (1978) relataram um estudo efetuado em 15 pacientes portadores de astrocitomas de graus III e IV tratados com nêutrons rápidos ou com feixes mistos (nêutrons rápidos e fótons). Esses dados foram comparados aos de pacientes tratados apenas com fótons, sendo que os resultados destes foram melhores que os dos pacientes tratados com nêutrons rápidos ou feixes mistos. No entanto, o tumor foi encontrado somente em um dos pacientes autopsiados entre os tratados com nêutrons. Isto documentou a eficiência potencial das radiações de alta LET (Transferência Linear de Energia) no extermínio de tumores que respondem pouco à radiação com fótons (72). Outras técnicas de tratamento como o fracionamento múltiplo diário, a braquiterapia e a utilização de radiomodificadores levaram a resultados pouco favoráveis ou inconclusivos (30).

O uso de agentes citotóxicos e de radioisótopos direcionados às células tumorais tem sido defendido por vários autores. Radionuclídeos que decaem emitindo partículas alfa, partículas beta ou elétrons poderiam ser ligados a agentes carreadores com afinidade pelo tumor, localizando-se seletivamente neste e conseqüentemente levando à sua destruição (142). No entanto, na prática o que ocorre é um acúmulo dessas substâncias em tecidos como o fígado e o epitélio intestinal, de forma que estes são tão ou mais afetados que o tumor. *Fairchild* sugere que o uso de uma modalidade terapêutica de dois componentes como a NCT apresenta a grande vantagem de que cada um dos componentes isolados tem pouco ou nenhum efeito prejudicial. Nesta terapia protege-se do feixe de nêutrons os tecidos normais que porventura armazenem o composto, enquanto que o tecido adjacente ao tumor recebe nêutrons mas tem baixa concentração do composto. Dessa forma, a reação nuclear só ocorrerá onde os dois fatores se encontrarem, ou seja, dentro das células tumorais (37).

Hatanaka (1986) salientou que 50% das terapias contra o câncer fracassaram, e destas, em 33% o fracasso ocorreu em consequência da recorrência do tumor primário. A partir de um estudo comparativo entre os tipos

de terapia que utilizam partículas com alta LET, atribuiu as seguintes vantagens em relação às terapias convencionais com fótons: melhor localização e/ou alinhamento do feixe e uniformidade do efeito biológico em consequência de reduzirem ou eliminarem a variação da radiosensibilidade entre as células hipóxicas e oxigenadas, e também entre as diferentes fases do ciclo celular. Nêutrons rápidos apresentam uma boa OER (Taxa de Aumento por Oxigênio), mas a distribuição da dose é análoga à de raios gama. Prótons possuem boa distribuição de dose, mas OER e RBE (Eficácia Biológica Relativa) são semelhantes às dos raios gama. Píons e íons pesados apresentam ambas as desvantagens (49).

Dessa forma, segundo *Hatanaka*, as terapias com partículas que poderiam tornar-se vantajosas seriam PAT (Terapia por Ativação de Fótons) e NCT (Terapia por Captura Neutrônica), as quais apresentam alto OGF (Fator de Ganho por Oxigênio) e cuja distribuição de dose pode ser obtida em nível celular pelo alinhamento do feixe (49).

A NCT tem sido usada por *Hatanaka* com sucesso desde 1968, usando boro-10 para capturar o nêutron, daí a denominação usual BNCT (Boron Neutron Capture Therapy). A principal diferença em relação a outros tipos de terapias é a sua seletividade, ou seja, poder matar as células do tumor maligno com pouco ou nenhum dano às células do tecido adjacente. Entre os pacientes tratados por ele, onze sobreviveram por mais de cinco anos, havendo entre eles um ex-portador de glioblastoma que sobreviveu 13 anos e oito meses após a terapia, com vida perfeitamente ativa e normal. Estudo comparativo de 90 casos de pacientes portadores de glioblastomas dos quais 40 foram tratados por NCT e os demais por tratamentos envolvendo multimodalidades (fotonterapia fracionada e agentes quimioterápicos), mostrou que os tratados por NCT apresentaram uma sobrevida após cinco anos que correspondia a quatro vezes à dos tratados pelas outras modalidades (116).

CAPÍTULO 2

HISTÓRICO DA BNCT

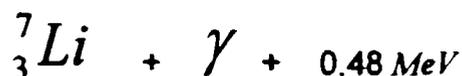
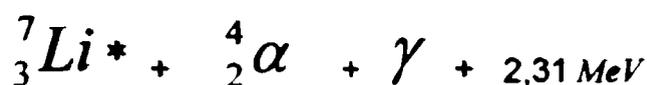
O princípio da BNCT foi inicialmente descrito por *Locher*, em 1936, numa revisão de aplicações de nêutrons, um ano após a premiação de *Chadwick* com o "Nobel de Física" pela descoberta desta partícula. O fundamento da NCT é a ligação específica de um nuclídeo com alta seção de choque microscópica de captura para nêutrons a um tumor. Este seria irradiado com nêutrons e os produtos dessa reação, bem como a energia liberada *in situ*, iriam destruí-lo. Foram inicialmente sugeridos vários nuclídeos que apresentassem esta característica, como por exemplo (48,126):

^{235}U	693 barns
^6Li	940 barns
^{10}B	3.837 barns
^3He	5.327 barns
^{113}Cd	15.787 barns
^{149}Sm	41.000 barns
^{157}Gd	160.000 barns

Em decorrência da instabilidade química do lítio e de sua alta reatividade em meio biológico, surgiram dificuldades para sua aplicação. O urânio é extremamente tóxico ao organismo, além de produzir inúmeros produtos de fissão quando bombardeado com nêutrons. O lítio, o hélio, o cádmio, o samário e o gadolínio têm reação produtora de raios gama altamente energéticos, penetrantes e que dificultam ou inviabilizam a proposta de seletividade. Dessa forma o nuclídeo de escolha foi o boro-10, que além de não apresentar esses inconvenientes é de fácil obtenção, representando 19,6% do total de boro natural. A reação de captura de nêutrons pelo boro foi esquematizada:



Atualmente sabe-se que esta reação nuclear de captura origina átomos de lítio excitados, que decaem prontamente emitindo raios gama, conforme o esquema (29):



A proposição do método objetivou a incorporação de átomos de boro-10 em compostos que possuíssem grande afinidade química por tumores, proporcionando alta seletividade quando irradiado com nêutrons térmicos, já que a energia cinética liberada confere à partícula alfa (${}^4_2\alpha$) e ao lítio (${}^7_3\text{Li}$) a capacidade de percorrer no máximo a distância de 14 μm . A ação altamente destrutiva dessas partículas deverá ficar confinada ao volume de uma única célula, preservando o tecido normal adjacente ao tumor. Esse objetivo pode ser satisfatoriamente alcançado desde que existam compostos ricos em boro-10 com grande afinidade pelas células tumorais, e conseqüentemente, capacidade de se depositarem seletivamente nestas (48).

Em 1940, *Kruger e Zahl*, independentemente, estudaram a terapia por captura neutrônica com boro e também com o lítio em animais com tumores transplantados, notando a regressão destes. Concluíram que uma concentração adequada de núclídeos e um fluxo de nêutrons suficientemente intenso poderiam realmente levar à destruição de tumores. *Conger e Giles* (1949), aplicaram nêutrons térmicos e compostos de boro em raízes de vegetais e avaliaram os

efeitos citogenéticos. Observaram que estes são diretamente proporcionais à concentração de boro no interior das células e concluíram que o poder destrutivo das partículas alfa produzidas era muito maior que o de nêutrons isolados ou mesmo que o de raios X (45,48,126).

Entre 1940 e 1947, *Brunchwig, Duran-Rey e Moore* avaliaram a permeabilidade dos capilares cerebrais por meio de vários corantes orgânicos, enquanto que em 1948, *Sweet, Bakay e Silverstone* utilizaram isótopos radioativos. Ambos os grupos observaram que muitos compostos, cuja entrada no tecido cerebral normal era restringida pela barreira hematoencefálica, penetravam livremente no tumor cerebral, provavelmente porque nestes a barreira era imperfeita ou incompleta. *Bakay*, em 1956, realizou estudos mais abrangentes sobre a barreira hematoencefálica revelando que a diferença de permeabilidade entre os capilares do tecido nervoso normal e aqueles que irrigam os tumores cerebrais decorria de falhas na justaposição das células endoteliais. Esses conhecimentos abriram novos rumos para as pesquisas relacionadas ao tratamento dessas malignidades e, em decorrência desta propriedade, os tumores cerebrais malignos tornaram-se o primeiro alvo da BNCT, tendo os neurocirurgiões como pioneiros dessa técnica (48,126).

Nessa época a pesquisa da química do boro era secreta, uma vez que poderia ser aplicada a combustíveis espaciais e haviam poucos compostos disponíveis, situação que persistiu até o início da década de sessenta. Iniciando em 1951, foram tratados 19 pacientes com tumor cerebral por *Sweet e Farr*, no Brookhaven National Laboratory, EUA. A última série tratada nos EUA constava de 17 portadores de glioblastoma e um com meduloblastoma, tratados entre 1960 e 1961 no reator do Massachusetts Institute of Technology (MIT) por *Sweet* e um grupo de colaboradores do Massachusetts General Hospital. Os compostos de boro utilizados foram o perihidrododecaborato e o ácido paracarboxifenilborônico, injetados 30 minutos antes da exposição a um feixe de nêutrons térmicos de 10^{10} n.cm⁻².s⁻¹, por um período de 30 a 90 minutos. Apesar das boas instalações para a execução da irradiação, o resultado foi extremamente desencorajador, visto que a média da sobrevida foi de 5,7 meses (embora a média de sobrevida após tratamento convencional fosse de apenas 4 meses para esses tumores, no mesmo hospital) (48).

No Japão, *Miyakawa* e *Yasukochi* estudavam alguns compostos de boro desde 1956, mas o plano de construir um reator específico para uso médico foi cancelado em vista do fracasso americano. Na Alemanha, *Entzan*, que havia trabalhado com *Sweet* em Boston durante 10 meses, relatou ao seu governo as dificuldades encontradas pelos americanos, o que certamente desestimulou a continuidade do trabalho (48).

Hatanaka e *Tanaka*, que trabalhavam no Japan Electron Optic Laboratory em Boston, em 1966, demonstraram que o fracasso dos americanos fora decorrente de danos intracapilares causados por radiação alfa. Simularam o tratamento real usando cérebros de gatos intactos e verificaram que altas doses de adrenocorticosteróides como o succinato de prednisolona poderiam prevenir tais danos nas células endoteliais (48).

Sweet e um grupo de químicos persistiram nos esforços de sintetizar e avaliar novos compostos, chegando ao mercaptoundecahidrododecaborato ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) em 1966, o qual foi utilizado com sucesso em um paciente, no Japão, por *Hatanaka* no ano de 1968. Neste tratamento foram administradas altas doses de adrenocorticosteróides ao paciente, evitando os danos nos capilares que haviam levado à necrose nos casos de fracassos ocorridos anteriormente. Químicos especializados em boro e capacitados em processar a separação entre o boro-10 e o boro-11, foram bem sucedidos no preparo do $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ enriquecido em boro-10, no Shiong Research Laboratory, em Osaka (48).

Em 1966, enquanto estava no Massachusetts General Hospital, *Hatanaka* realizou estudo preliminar sobre a incorporação de boro a anticorpos e efetuou testes farmacológicos para a avaliação de sua biodistribuição, marcando-os com ^3H (trício). Infelizmente o trabalho não pôde ser concluído, mas estava lançada a linha mais promissora dentro do vasto campo das pesquisas em BNCT: o uso de anticorpos específicos para determinado tumor como um carreador de boro-10, o que levou à possibilidade teórica de se conseguir tratamento para todos os tipos de câncer. Vários grupos começaram a pesquisar essa possibilidade na década de 70 (48).

Paralelamente à busca de novos compostos de boro, o estudo de técnicas de análise de boro obteve progressos. Várias técnicas químicas foram

adaptadas para meios biológicos, mas todas necessitavam passar por uma etapa de calcinação a fim de decompor o composto de boro. Já as técnicas nucleares, que independem da forma química na qual o composto se apresenta, podem ser aplicadas a qualquer composto sem a necessidade de decomposição, além da vantagem de determinarem diretamente a quantidade de isótopo 10 do boro. Entre estas, as que se mostraram mais viáveis foram: alfa-autorradiografia induzida por nêutrons, registro de traços em filme sólido e análise de raios gama pronto por meio de detector de germânio-lítio. Estas técnicas permitiram a determinação da biodistribuição dos compostos de boro em uso clínico ou ainda em fase de testes, sem a necessidade de marcação com isótopos radioativos (1,13,16,36,64,125,152).

Com o progresso obtido por *Hatanaka* e colaboradores, na década de setenta os grupos americanos retomaram as pesquisas em todos os aspectos abrangidos pela BNCT. No que se refere a reatores, um aspecto crucial é a obtenção de um feixe de nêutrons adequado. Neste sentido, inúmeros trabalhos foram publicados contendo projetos de reformas e adaptações de reatores americanos, como o Missouri University Research Reactor (MURR), o Power Burst Reactor Facility (PBF), e o MIT Reactor (MITR II), todos com um grande potencial para uso em BNCT (8,18,19,148).

Já nesses trabalhos havia um interesse crescente pela utilização de nêutrons epitérmicos em substituição aos nêutrons térmicos que haviam sido usados desde o início. A razão para que os nêutrons térmicos fossem usados há tanto tempo é que eles são obtidos mais facilmente em reatores de baixa potência. Embora esses reatores também possam fornecer nêutrons epitérmicos com o uso de feixes adequados, a intensidade destes é insuficiente, de forma que a obtenção dos nêutrons epitérmicos em quantidade adequada é possível somente em reatores de alta potência.

Os nêutrons epitérmicos poderiam penetrar nos tecidos externos (couro cabeludo, musculatura, calota craniana, tecido cerebral normal) sendo gradualmente desacelerados até chegar ao tumor, onde depositariam sua energia após a reação de captura pelo boro-10. A grande vantagem é que não seria necessário proceder à craniectomia, procedimento cirúrgico obrigatório quando são utilizados nêutrons térmicos, que objetiva colocar o feixe o mais próximo

possível do tumor cerebral. Dessa forma, tornar-se-ia possível fracionar a dose em pequenas exposições, o que é absolutamente inviável quando o paciente tem seu crânio aberto cirurgicamente (86).

Desde o início da década de oitenta, *Mishima* e colaboradores têm buscado um composto com afinidade por células de melanoma maligno, com base em sua atividade metabólica de intensa síntese de melanina. Um desses compostos é o ^{10}B -paraboronofenilalanina (^{10}B -BPA), que é ativamente capturado pelas células desse tipo de câncer, em decorrência de sua utilização na via de síntese da melanina (88,100).

O interesse pela BNCT cresceu muito nos últimos anos. Em 1983, nos EUA, foi realizado o Primeiro Simpósio Internacional sobre NCT com a participação de cientistas americanos, alemães e japoneses. Logo após o encontro foi fundada a Sociedade Internacional para NCT e esta organizou o Segundo Simpósio, no Japão em 1985, que contou com cientistas de 11 países. Em 1987 foi formado o grupo "European Collaboration on BNCT" em 1988, na Alemanha, ocorreu o Terceiro Simpósio e em 1990 foi realizado o Quarto Simpósio, na Austrália, com a participação de 18 e 23 países respectivamente (entre estes últimos, o Brasil).

CAPÍTULO 3

CARREADORES DE BORO PARA BNCT

A estrutura química dos compostos de boro não interfere na reação nuclear de captura de nêutrons, de modo que, para a realização da BNCT, o boro pode apresentar-se sob qualquer forma: iônica, cristal, metálica, moléculas inorgânicas ou orgânicas. No entanto, para que a terapia possa ser seletiva, é imprescindível que a distribuição do composto seja diferencial, com alta concentração no interior das células tumorais e o mínimo nas células sadias do tecido adjacente, além de ser o mais inócuo possível para o paciente. A relação entre as concentrações de boro no tumor (T) e no tecido normal (N) é a taxa T/N, sendo de extrema importância para a avaliação de um composto, bem como a taxa T/B, que é a relação entre a concentração de boro no tumor e no sangue (B - do inglês "blood").

Portanto, a estrutura química do composto tem importância fundamental para a eficácia da terapia, visto que a biodistribuição desses compostos no organismo depende basicamente de propriedades químicas, tais como solubilidade, estabilidade e afinidade pelo tecido tumoral.

Sob o ponto de vista da estrutura química, as moléculas que podem ser utilizadas em BNCT como carreadoras de boro-10 podem ser separadas em duas grandes categorias, a dos compostos que possuam a capacidade de se localizar no tumor e a dos anticorpos específicos para as células neoplásicas (126).

Logo após a proposição da NCT por *Locher*, em 1936, uma série de substâncias começaram a ser testadas. A princípio, o ácido bórico, seus derivados e os hidretos de boro. Posteriormente, os compostos orgânicos de boro, como os ésteres de ácido bórico, os compostos alifáticos de boro, os heterocíclicos e heteroaromáticos de boro (126)

Os primeiros estudos demonstraram a importância da natureza hidrofílica do composto a ser utilizado para sua melhor distribuição após injeção endovenosa, mas os compostos ainda continham pequena quantidade de átomos de boro. A quantidade estimada de boro necessária para a terapia é de 10 a 50 microgramas de boro-10 por grama de tecido tumoral, impossível de ser obtida com estes compostos sem atingir concentração plasmática tóxica para o paciente. Logo foram sintetizados alguns hidretos de boro contendo boranos poliédricos em sua estrutura molecular, que apresentaram toxicidade inferior a do ácido bórico, além de maior estabilidade e de maior número de átomos de boro, 10 a 12 por molécula (128).

Fairchild (1986) classificou os compostos de boro para uso em BNCT em três gerações. De primeira geração eram os que apresentavam sérios problemas de instabilidade ou de toxicidade ao organismo e não eram muito seletivos. Como de segunda geração considerou os sulfidril-boranos poliédricos, mais estáveis e menos tóxicos, como o mercaptoundodecaborato de sódio, atualmente denominado borocaptato de sódio e conhecido pelas siglas BSH ou Na₂BSH, cuja fórmula é Na₂B₁₂H₁₁SH. Sua seletividade decorria da diferente permeabilidade da barreira hematoencefálica do tecido nervoso normal e a do tumoral, e foram os primeiros a apresentar resultados clínicos positivos. De terceira geração são os altamente específicos, alguns dos quais participantes de vias de síntese de um produto das células tumorais. Segundo *Fairchild*, esse grupo compreende todos os carreadores de boro mais recentes, como os anticorpos boronados, o Na₄BSSB ou BSSB, que é o dímero do Na₂BSH, e que tem a fórmula Na₄B₂₃H₂₂S₂, a para-boronofenilalanina (¹⁰B-BPA) e as mais recentes inovações como os lipossomos ligados a anticorpos monoclonais, os nucleosídeos, as porfirinas, os aminoácidos etc. (37).

3.1 - COMPOSTOS DE BORO

3.1.1 - BSH e BSSB

O BSH foi primeiramente sintetizado em 1966, a partir de um borano com doze átomos de boro (H₂B₁₂H₁₂), originário de outro mais simples, com somente dois átomos de boro. No entanto, sua estrutura cristalina icosaédrica foi

determinada somente em 1970, por meio de espectrometria, por Shiro e colaboradores (120).

Soloway e colaboradores estudaram algumas propriedades do BSH, tais como a toxicidade e a distribuição no cérebro de camundongos. Verificaram que este composto altamente instável é oxidado imediatamente quando em contato com o ar ou em solução aquosa, originando derivados oxidados que são mais tóxicos que a forma reduzida mas, por outro lado, permanecem por mais tempo no tecido tumoral. Posteriormente identificaram o dímero BSSB entre esses derivados oxidados e descobriram que ele correspondia à fração que permanecia retida por mais tempo no tumor (50).

No processo de síntese, que envolve várias etapas, é necessário acompanhar passo a passo por espectrometria, a fim de garantir o uso dos produtos mais adequados e evitar-se maior quantidade de subprodutos intermediários indesejáveis. A última etapa consiste em uma troca iônica na qual o cátion céσιο é substituído por sódio, que é melhor tolerado pelo organismo, embora isso dificulte o armazenamento do composto, visto que o torna muito mais higroscópico e sujeito à oxidação (120). Para evitar a oxidação o composto deve ser colocado em frasco hermético contendo gás nitrogênio e guardado em freezer (51). Para produzir o Cs_4BSSB industrialmente, o Cs_2BSH é oxidado com ácido orto-iodosobenzóico e posteriormente passado através de uma coluna de troca iônica para que o céσιο seja substituído pelo sódio (125). Atualmente algumas indústrias, como a Callery Chemical Company (EUA), produzem e comercializam tanto o BSH quanto o BSSB, com boro natural ou enriquecido em boro-10 a 95%, sob a forma de sais de céσιο ou de sódio.

Como os tumores não são biologicamente homogêneos, dentro do mesmo tumor existem variações na concentração do composto de boro. As variações individuais das funções cardiovascular, renal e hepática também são muito grandes, de forma que o tempo que o composto leva para se acumular no tumor, bem como o tempo para a sua eliminação por meio da urina, varia muito de paciente para paciente. Isso implica na realização constante de análises da concentração de boro nos fluidos e tecidos corpóreos antes e durante a irradiação. Infelizmente esse fato foi elucidado alguns anos após o composto ter sido responsabilizado pelos resultados irreprodutíveis observados nos primeiros

tratamentos. Ao se injetar intra-arterialmente o BSH na dose de 30 a 80 mg de boro por kg de peso corporal, em média encontra-se $26 \mu\text{g } ^{10}\text{B/g}$ de tumor cerebral após 16 horas. A T/B, ou seja, o quociente entre a concentração de boro no tumor (T) e a concentração no sangue (B) é 1,6 (51).

Estudos mais recentes, realizados por *Slatkin* e colaboradores, compararam a biodistribuição do BSH e do BSSB em camundongos portadores de melanomas implantados subcutaneamente. O teor de boro-10 foi determinado no tumor, no cérebro e no sangue dos animais, separados em grupos conforme o intervalo ocorrido entre o sacrifício e a infusão ou a injeção dos compostos (6, 12 e 24 horas). Os resultados observados no tumor sugeriram maior afinidade do dímero em relação ao monômero, principalmente quando introduzido por meio de lenta infusão intraperitoneal. O trabalho enfatiza o aspecto da dificuldade de se conhecer com precisão a quantidade exata de boro introduzida no organismo. Por ser altamente higroscópico é impossível determinar a partir da massa, antes da dissolução, a quantidade exata de boro no composto sólido, de forma que a concentração varia em cada caso. Essa determinação é realizada na solução pronta para ser injetada, usando detector germânio-lítio, o qual detecta os raios gama pronto produzidos pelo boro quando submetidos a um feixe de nêutrons (125).

Observa-se que o BSH acumula-se em regiões de baixa vascularização, como a dos tecidos tumorais, o que permite suspeitar que as causas seriam o pH e a baixa pressão parcial de oxigênio. Estudos recentes demonstraram que ele se liga às áreas centrais de tumores esferóides, que apresentam-se degeneradas e não às células tumorais isoladas e viáveis. Dessa forma, supõe-se que o acúmulo do BSH nas células depende de algum fator ou de uma propriedade local relacionada às modificações degenerativas ocorridas no tumor (24).

3.1.2 - Compostos Com Afinidade Específica Por Melanoma

As células de melanoma maligno apresentam intensa síntese de melanina, pigmento que confere a cor da pele, embora o teor varie conforme o tipo de melanoma. A estrutura da melanina não é bem conhecida, mas sabe-se

que é formada por polimerização de subunidades derivadas da DOPA (3,4-diidroxifenilalanina). A DOPA é obtida pela ação da enzima tirosinase sobre o aminoácido tirosina, o qual é obtido diretamente das proteínas da dieta ou indiretamente a partir da fenilalanina, sob ação da enzima fenilalanina-hidroxilase. Esses compostos são ativamente capturados pelas células do melanoma, uma vez que são consumidos na via de síntese do pigmento. De forma análoga, outros compostos que ligam-se seletivamente à melanina serão também capturados pelas células do melanoma, como os fenotiazídicos, entre os quais a clorpromazina (CPZ), e as tiouréias, como o tiouracil (6).

A acumulação das tiouréias é muito pequena naqueles tumores que não produzem ou que produzem muito pouca melanina. Cerca de 7% dos melanomas cutâneos primários são amelanóticos, enquanto que mais de 31% das metástases apresentam essa característica. Isso diminui a probabilidade de cura após a formação de metástases, implicando na necessidade de se utilizar misturas de compostos e anticorpos boronados nesses casos mais complexos (24).

Em 1972, *Mishima* decidiu utilizar a reação nuclear $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ para a terapia de melanoma aproveitando essa atividade melanogênica das células, e, em 1976, com *Nakagawa*, sintetizou análogos da clorpromazina ligados a cristais poliédricos de boro, como $^{10}\text{B}_{12}$ -CPZ e $^{10}\text{B}_{10}$ -CPZ. Esses compostos foram avaliados quanto a sua biodistribuição e foi verificado que as células amelanóticas acumulavam muito pouco em comparação às células melanóticas. Posteriormente, estes autores passaram a pesquisar o ^{10}B -BPA, que mostrou maior seletividade e permitiu a obtenção de maiores concentrações no tumor (89).

Nakagawa e Mishima (1985) relataram tentativas em produzir um análogo do L-dopa com configuração eletrônica idêntica a este, partindo do 1-etinil-3,4-dimetoxibenzeno. Pelo método de análise NMR (ressonância magnética nuclear) chegaram a conclusão de que o composto alvo fora obtido, embora não tenham conseguido isolá-lo, provavelmente, por que era instável demais. Neste trabalho os autores descreveram as etapas envolvidas na síntese, bem como todos os intermediários. É possível que alguns deles sejam de interesse para uso em BNCT (99).

Corderoy-Buck e colaboradores (1990) relataram estudos sobre a biodistribuição de derivados do tiouracil conjugados com boro, em camundongos "nude" portadores de melanomas murino ou humano transplantados. Foram observadas dificuldades na solubilidade e os autores esperavam superá-las utilizando lipossomos para facilitar a entrada do composto nas células. Além disso, os autores citam ter utilizado um pré-tratamento para estimular a melanogênese, que parecia ser útil para aumentar as concentrações de boro no interior das células do tumor (26).

Segundo *Glass*, a síntese de ^{10}B -paraboronofenilalanina (^{10}B -BPA) foi divulgada em 1957, por *Snyder*, ao sugerir seu uso em NCT. O composto revelou ser de interesse para os pesquisadores e numerosos experimentos foram realizados. No início, foi utilizada a mistura racêmica, ou seja, uma mistura dos isômeros levógiro e destrógiro da molécula em igual proporção. É sabido que os aminoácidos que são utilizados na síntese de proteínas, e que são metabolizados pelo organismo, apresentam estereoisomeria levógira (L), embora ambas as formas possam ser encontradas em meios biológicos. Por outro lado, quando se faz a síntese artificial, obtém-se os dois isômeros na mesma quantidade, ou seja, uma mistura racêmica. Em 1983 *Glass* obteve o isômero L puro, o qual demonstrou ser mais rapidamente acumulado nas células tumorais (41).

A técnica para o tratamento de melanomas superficiais implica em administrar o composto perilesionalmente. O ^{10}B -BPA tem baixa solubilidade (1,6 g/L em pH 7,4), sendo diluída e solubilizada em ácido clorídrico. No entanto, o mesmo pode precipitar em decorrência da ação tamponante dos fluidos corpóreos. Visando aumentar a solubilidade, *Yoshino* e colaboradores, em 1991, estudaram formas de complexar o composto com monossacarídeos, como glicose, frutose, manose e galactose (153,154).

3.1.3 - Outros Compostos

Atualmente a pesquisa de moléculas carreadoras de boro-10 envolve desde testes efetuados com compostos conhecidos aos quais incorporam-se átomos de boro como até mesmo o planejamento de novas moléculas realizado por especialistas em química orgânica.

Nesta categoria encontram-se os derivados de nucleosídeos contendo boro, sintetizados por *Nemoto* e colaboradores (1989). Os nucleosídeos e os nucleotídeos são ativamente capturados pelas células, pois são constituintes fundamentais dos ácidos nucléicos, os quais são sintetizados em grande quantidade por tecidos que apresentam crescimento acelerado. Esses novos compostos foram testados quanto a sua toxicidade, tendo sido demonstrado que ela era extremamente baixa para alguns tipos de células (101).

O grupo de *Schinazi*, 1983, sintetizou nucleosídeos pirimidícos que se assemelham muito àqueles de ocorrência natural no organismo e são ativamente capturados por células tumorais. O nucleosídeo pirimidíco boratado utilizado foi o 5-dihidroxiboril-2-deoxiuridina, ou DBDU, e substituiu 5% das bases timina encontradas no DNA, proporcionando uma concentração de boro de 25 $\mu\text{g }^{10}\text{B/g}$ de tumor, que é adequada para BNCT. Embora os resultados tenham sido encorajadores para vários tipos de células malignas em cultura, parece que para gliomas e outros tumores cerebrais a incorporação é insuficiente em decorrência da baixa taxa de síntese de DNA em tumores do SNC (117).

A síntese de proteínas também é intensa em tecidos que estão em crescimento, de forma que a incorporação de boro-10 em aminoácidos é muito promissora. *Spielvogel* e colaboradores (1983), estudaram o aminoácido glicina e um análogo de aminoácidos denominado betaina, sintetizando seus respectivos derivados boronados. Esses compostos apresentaram propriedades farmacológicas tais como: antiinflamatória, antineoplásica, antiartrítica e analgésica. O estudo da distribuição em tecidos demonstrou acumulação seletiva da glicina em tumores, mas não de seu análogo boronado, o que deve ser uma consequência da posição do boro na cadeia carbônica. Tanto o análogo da glicina quanto o da betaina são menos específicos para tumor que o BSH (129). A fenilalanina é um aminoácido de interesse especificamente para melanomas, sendo que o seu análogo, paraboronofenilalanina já foi anteriormente mencionado.

O uso clínico de porfirinas endógenas no tratamento fotonterápico de cânceres superficiais tem apresentado sucesso evidente. Nos tumores em

geral é possível obter concentrações adequadas para a terapia, e isso é demonstrado no estudo da biodistribuição de uma porfirina sintética em sete diferentes tumores animais, realizado por *Fairchild* e colaboradores (1983). Eles verificaram que a concentração é adequada para BNCT em tumores de SNC, pois a porfirina não atravessa a barreira hematoencefálica do tecido cerebral normal, concentrando-se no tumor. No entanto, a porfirina sintética utilizada (TPPS) não contém boro em sua estrutura. O seu análogo boratado (TPPB) demonstrou ser insolúvel em água, como também a TCAPP, que é uma porfirina mais complexa (35).

Posteriormente, *Laster* e colaboradores (1989) sintetizaram um análogo de porfirinas denominado SBK-II, que é capaz de prover células tumorais em cultura com quantidades terapêuticas de boro. Demonstraram que o composto localiza-se dentro das células quando adicionado ao meio de cultura, pois grande parte não era perdida ao se proceder a lavagem da camada celular com solução fisiológica e pela troca do meio de cultura por outro não contendo o composto. Relatam que a principal vantagem da localização intracelular do composto refere-se a quantidade de boro-10 necessária, que é cerca de 10 a 15 vezes menor do que quando a localização do boro é extracelular ou encontra-se ligado à membrana plasmática (74). Recentemente *Laster* e colaboradores trabalharam com a porfirina boronada BOPP, a qual não apresentou problemas de solubilidade e demonstrou localizar-se dentro de células tumorais em cultura. Estudos da biodistribuição revelaram que essas moléculas são capazes de concentrarem-se em tumores cerebrais de camundongo mantendo o tecido cerebral sadio livre, pois não atravessam a barreira hematoencefálica (75). *Takeuchi* e colaboradores (1992) relataram o estudo da biodistribuição da porfirina sintética BTPP, que está sendo avaliada para possível tratamento de osteossarcoma (132).

A incorporação de boro-10 na molécula de DEXTRAN, composto com alta afinidade por membranas biológicas, foi obtida por *Ujeno* e colaboradores (1989) e calculada em aproximadamente 10% da massa molecular. Durante o período de incubação, foi observado um decréscimo na quantidade de boro-10 no sobrenadante da suspensão celular à qual o composto foi adicionado. Este fato evidencia que ocorreu incorporação do ^{10}B -DEXTRAN nas células, embora a concentração de boro na massa celular e nas frações correspondentes

ao núcleo e à membrana fosse muito baixa para poder ser detectada pelo método dos raios gama pronto. No entanto, esse novo composto membranofílico não apenas demonstrou ser ativo em reduzir a fração de sobrevivência de células de mamíferos irradiadas com nêutrons térmicos, como também aumentou a radiosensibilidade das mesmas, o que foi comprovado quando as células foram irradiadas com raios gama, com os quais o boro não interage (135).

Alguns tumores como o adenocarcinoma mamário são estrógeno-dependentes, de forma que o uso de esteróides como carreadores de boro parece útil. Essas células tumorais possuem receptores específicos para as moléculas do hormônio que penetram nas células e atuam no núcleo celular, podendo acumular-se em grande quantidade. O carborano-estradiol é um composto rico em boro e apresenta uma alta atividade estrogênica, mas não é capaz de prover a célula tumoral da quantidade de boro-10 necessária para a terapia (131).

Wellmann e Gabel, em 1983, propuseram a utilização de antagonistas dos anti-esteróides, os quais competem com os esteróides pelos mesmos sítios, tanto nos receptores de membrana quanto no núcleo celular. Os resultados obtidos indicaram baixa concentração de boro em decorrência do reduzido número de receptores existentes nas células (146).

Alguns autores têm sugerido a utilização de substâncias que se liguem aos receptores para fatores de crescimento. Essa proposta também parece ser promissora, uma vez que os tumores malignos apresentam-nos em grande quantidade (24).

3.1.4 - NCT com Gadolínio

Uma linha de pesquisa de compostos proposta por *Martin* e colaboradores (1989) difere totalmente das demais por fazer uso de gadolínio-157 em vez de boro-10. Esse nuclídeo apresenta seção de choque microscópica para captura de nêutrons que varia conforme a energia destes, de 160.000 a 455.000 barns, ou seja, muito mais alta que a do boro-10, que é de 3.837 barns para nêutrons térmicos. Embora a reação produza raios gama altamente

energéticos e indesejáveis, parte dos raios gama produzidos sofrem conversão interna de forma que a reação $n-\gamma$ é acompanhada pela emissão de elétrons de Auger, que podem levar a quebras cromossômicas (82). Essas reações não liberam a energia de maneira tão localizada quanto as do boro-10, mas são efetivas na destruição do tumor.

Compostos de gadolínio apresentando alta afinidade por tecidos tumorais já encontram-se disponíveis, como o Gd-DTPA, que é utilizado como contraste em diagnósticos de tumores cerebrais pela técnica MRI (Imagem por Ressonância Magnética). Esse composto não apresenta efeito tóxico quando injetado na concentração necessária para GdNCT (Gadolinium Neutron Capture Therapy) (21).

Nos estudos de *Shih e Brugger* (1992) foi observado que para 5000 ppm de ^{157}Gd em culturas de células V79 a fluência de nêutrons necessária para obter uma taxa de sobrevivência de 1% é 4,2 vezes menor do que para as culturas irradiadas sem esse elemento. Estudos recentes revelaram que 200 ppm de ^{157}Gd , por NCT, podem liberar 2.000 cGy em um tumor de 2cm de diâmetro com fluência de $5 \times 10^{12} \text{ n.cm}^{-2}$ (119).

Brugger e colaboradores (1993) sugerem a combinação da BNCT com GdNCT, adicionando átomo de gadolínio no centro do anel de porfirinas boronadas. Sugerem também outras formas de terapias combinadas para aumentar a dose no tumor, como por exemplo, braquiterapia e GdNCT (21).

Matsumoto (1992) realizou cálculos dosimétricos para GdNCT concluindo que nêutrons térmicos são capazes de fornecer a energia necessária para o tratamento de tumores profundos e que a distribuição da dose é comparável à observada para BNCT (85).

3.2 - ANTICORPOS BORONATADOS

Alam e colaboradores (1988) relataram que existem dois caminhos para o desenvolvimento dos compostos de boro com possível uso em BNCT. O

primeiro envolve a síntese de estruturas orgânicas boronadas que possuam alto grau de seletividade para células neoplásicas, tais como aminoácidos, precursores de ácidos nucléicos, porfirinas e promazinas. O segundo caminho enfatiza a incorporação de compostos de boro em anticorpos contra determinados antígenos associados a tumores. Salientam importantes requisitos para o êxito no uso de anticorpos em BNCT:

- manutenção da imunorreatividade do anticorpo após a conjugação com boro;
- número suficiente de átomos de boro incorporados, sendo no mínimo 10^3 por molécula de proteína, permitindo um acúmulo de 10^9 átomos de boro-10 por célula tumoral;
- separação dos anticorpos com boro daqueles que não o contêm, garantindo que todos os sítios da célula tumoral liguem-se a anticorpos com esse nuclídeo;
- capacidade dos anticorpos boronados ligarem-se a todas as células tumorais *in vivo*, com alto grau de seletividade (5).

Segundo Soloway e colaboradores, uma das questões fundamentais é saber se o anticorpo boronado irá manter a propriedade de ficar retido no tumor. Quanto maior o número de átomos de boro existentes por molécula de anticorpo, maior o potencial destrutivo do mesmo. Por outro lado, maior será também a probabilidade dele ter sofrido alterações de tal forma que diminua a capacidade de se associar ao antígeno (127).

O grau de associação entre antígeno e anticorpo é representado pela constante K , cuja unidade é $L.mol^{-1}$. O número de átomos de boro por molécula de anticorpo é dado por n , enquanto que a densidade de antígenos específicos na superfície celular é A (μm^{-1}). Outra grandeza importante é B , que é a concentração de ^{10}B no sangue, em μg de $^{10}B/g$ de sangue. A concentração total de boro no tumor (T), calculada matematicamente, pode ser obtida por:

$$T = \frac{8 \times 10^6 n K A B}{6 \times 10^3 n + K B} + \frac{B}{3}$$

Curvas obtidas a partir das grandezas acima permitem avaliar a eficiência de um determinado complexo antígeno-anticorpo para fins terapêuticos (10,147).

Soloway e colaboradores salienta que existe grande dificuldade na separação do anticorpo ligado a boro daqueles não ligados ou ligados a um número muito reduzido de átomos, já que essa separação é feita pelo peso molecular e um acréscimo de 1.000 numa macromolécula de peso 150.000 é relativamente pouco para diferenciá-los. Uma tentativa de facilitar essa separação é utilizar um ligante de maior peso molecular, como um composto polimérico de boro, ou cristais poliédricos de boro (127).

Um dos primeiros trabalhos com anticorpos boronados foi realizado nos EUA em 1976, e constou da avaliação da atividade de anticorpos anti-fibrina de rato, obtidos em coelhos, ligados a quatro moléculas de *p*-boronofenilalanina. Foram também estudados outros tipos de anticorpos ligados, como a gamaglobulina anti-coelho obtida em cabra e, em todos os casos, observou-se que a atividade do anticorpo ligado não se alterou (70).

Nas décadas de 80 e 90, uma série de trabalhos foram publicados e visavam avaliar a possibilidade de uso de anticorpos em BNCT, fosse por meio de experimentos com modelos, determinações de boro ou cálculos de dose. *Wellum, Zamenhof e Tolpin* (1982) avaliaram o uso de anticorpos específicos para glioma, atentando para as vantagens sobre os compostos cuja seletividade está baseada nas propriedades da barreira hematoencefálica (147). *Mizusawa* e colaboradores trabalharam com anticorpos contra o antígeno carcinoembrionário (CEA), procurando maximizar o conteúdo de boro nos anticorpos e diminuir sua precipitação, medindo o acréscimo de $^{10}\text{-B}$ no tumor pelos anticorpos contra tumor ligados a boro (93). O anti-CEA também foi utilizado por *Fujii* e colaboradores (1992) para suprimir o crescimento de tumor pancreático em camundongos "nude". Nesse experimento o anticorpo foi conjugado a lipossomos

contendo boro-10 e demonstrou ser um carreador bastante seletivo e promissor para cânceres abdominais (38).

Gabel e colaboradores (1983) observaram que as macromoléculas altamente carregadas de boro são relativamente insolúveis, e utilizaram reações de conjugação de imunoglobulinas com o composto iônico B-decacloro-o-carborano ($B_{10}Cl_{10}C_2H_2$) para aumentar a solubilidade em água. Um dos derivados obtidos foi capaz de ligar-se a IgM humana, a qual apresentou um teor aproximado de 400 átomos de boro por molécula de anticorpo (40). *Alam* e colaboradores obtiveram sucesso na boronatação de anticorpos monoclonais e policlonais com closo-dodecahidrododecaborano ($B_{12}H_{12}^{-2}$) e outros compostos boronados, preferindo ligar estes a uma proteína intermediária a qual posteriormente é ligada ao anticorpo (4). *Elmore* e colaboradores optaram pela conjugação de anticorpos com DEXTRAN, verificando uma pequena perda na capacidade específica do anticorpo de ligar-se ao receptor (33).

Ranadive e colaboradores (1993) obtiveram sucesso ao ligar o BSH a anticorpos monoclonais B72.3, incorporando em média 16 cadeias por molécula do anticorpo. Estudos da biodistribuição revelaram que pode-se obter 10^6 átomos de boro por célula tumoral, o que, segundo estimativas recentes, é mais do que o necessário para a realização da BNCT (114).

3.3 - MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DE BORO

Os métodos de determinação de boro podem ser divididos em duas grandes categorias: a dos métodos químicos e a dos métodos nucleares.

3.3.1 - Métodos Químicos

Os métodos químicos são aqueles que se baseiam nas propriedades químicas do elemento boro, de forma que determinam tanto o boro-10 quanto o boro-11, sem discriminá-los, já que ambos os isótopos reagem de modo praticamente idêntico.

Entre os métodos químicos, os espectrofotométricos são os mais usados por apresentarem maior precisão, no entanto, dependem da decomposição do material biológico por calcinação ou fusão alcalina. O método da ferroína baseia-se na formação do ânion borodissalicilato seguida de complexação com a ferroína e extração em solvente (clorofórmio). O complexo apresenta cor vermelha intensa e a análise é realizada por espectrofotometria, comparando-se o resultado das amostras aos de uma curva-padrão (141). De forma análoga ao método anterior, o ânion tetrafluorborato é complexado com azul de metileno, após fusão alcalina do material biológico contendo boro (152). Este método foi recentemente modificado de forma a tornar-se mais rápido, permitindo a determinação de boro no sangue em menos de duas horas (155).

3.3.2 - Métodos Nucleares

Os métodos nucleares baseiam-se em reações nucleares que dependem das propriedades do núcleo atômico, tais como a seção de choque microscópica, e podem ser utilizados para determinar somente o boro-10, independentemente de quanto boro-11 exista na amostra ou do grau de enriquecimento do composto. Além disso, os métodos nucleares apresentam a vantagem de poderem ser usados em qualquer tipo de composto, enquanto que os métodos químicos, que determinam a forma iônica do boro, implicam em que se decomponha os compostos moleculares, já que não detectam o boro ligado covalentemente a outros elementos.

A necessidade de pré-tratamento da amostra é uma característica indesejável num método para análise de boro em material vivo. Entre os métodos que dispensam pré-tratamento encontramos: fluorescência de raios X e métodos por ativação. Esta última categoria é subdividida em:

1) Métodos que utilizam feixes de nêutrons: transmissão de nêutrons térmicos, registro dos traços da partícula alfa produzida na reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ ou raios gama pronto da reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$.

2) Métodos que utilizam feixes de íons pesados produzidos em aceleradores: decaimento beta do ^{11}C produzido na reação $^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$,

raios gama secundários de 478 keV do ^7Be ou raios gama pronto de 431 keV da reação $^{10}\text{B}(p, \alpha / \gamma)^7\text{Be}$ (66).

Registro de Traços - O método do registro de traços é baseado na marcação de pequenos pontos (ou traços) em filmes plásticos especiais colocados diretamente em contato com amostras que emitem partículas alfa quando irradiadas com nêutrons. Admitindo-se que a distribuição do boro seja homogênea, a quantidade de traços observada no filme ao microscópio óptico comum será uniforme e diretamente proporcional à quantidade de boro no material, à intensidade do feixe de nêutrons e ao tempo de irradiação. Fixando-se o tempo de irradiação em um feixe com taxa de fluxo conhecida e irradiando-se soluções-padrão de boro, obtém-se uma curva de calibração que relaciona a densidade de traços observada no filme à concentração da solução (66,95).

Uma variação do método acima descrito é a alfa-autorradiografia induzida por nêutrons ou Radiografia por Captura de Nêutrons (NCR), que permite avaliar qualitativamente a distribuição do boro em amostras sólidas pela formação de imagem nas regiões do filme em contato com os pontos mais ricos em boro. O filme detector é colocado em contato com um corte histológico e irradiado de forma que receba uma fluência de no mínimo 10^{12}n.cm^{-2} . A comparação entre o filme, após sua revelação com NaOH, e o corte histológico subsequente numa série, devidamente corado, permite estimar e comparar o teor de boro nos diferentes tecidos e estruturas observadas (2). *Pettersson* e colaboradores (1993) compararam filmes detectores de traços de policarbonato (CR-39) e nitrato de celulose (LR 115) utilizando amostras biológicas sólidas e líquidas. Eliminando os traços de fundo que interferem nos resultados, puderam avaliar quantitativamente o boro em cortes congelados de tecidos e em microgotas de suspensões celulares depositadas diretamente sobre o filme detector (108).

Método dos raios gama pronto - O método dos raios gama pronto utiliza um tubo guia de nêutrons, folhas de fluoreto de lítio e um detector Germânio-Lítio. O tubo guia de nêutrons é responsável por carregar os nêutrons de grande comprimento de onda do centro do reator para um ponto distante, de forma a concentrar nêutrons térmicos puros com o mínimo de raios gama contaminantes.

As folhas de fluoreto de lítio são utilizadas como blindagem próximo à amostra, reduzindo a distância entre a amostra e o detector. Em 93,7% das reações de captura o átomo de lítio produzido está excitado e emite raio gama de 478 keV.

É possível diferenciar essas emissões daquelas decorrentes de outras reações nucleares de captura, como a do hidrogênio, comparando-se amostras de tecidos com e sem boro, e normalizando os resultados. As principais vantagens

deste método são: a rapidez, a capacidade de analisar qualquer quantidade de amostra e a constância na eficiência de contagem (3,62,63,66).

3.3.3 - Outros Métodos

Novas técnicas não destrutivas para determinação do boro *in vivo* estão sendo desenvolvidas. A espectroscopia e a formação de imagens por ressonância magnética nuclear foram adaptadas para quantificar o boro-11 e estão sendo usadas para avaliar a biodistribuição de compostos de boro em animais e em pacientes humanos. Esses métodos possibilitarão mapear e quantificar o boro nos tecidos em função do tempo e da localização, consistindo num instrumento extremamente útil (15,59). A espectroscopia de emissão atômica, que está sendo desenvolvida por *Barth* e colaboradores (1992) para determinação de boro, poderá ser utilizada para qualquer forma química, incluindo boranos poliédricos, sem a necessidade de decomposição do material biológico (11).

CAPÍTULO 4

FEIXES DE NÊUTRONS PARA BNCT

Os feixes de nêutrons para uso em BNCT devem possuir características específicas que possibilitem uma eficiente captura pelo boro-10, uma penetração adequada no tecido e uma distribuição uniforme de dose, causando o menor dano direto possível. Qualquer componente do feixe que tenha intenso efeito biológico, como os raios gama e os nêutrons rápidos (altamente energéticos), é indesejável.

4.1 - ENERGIA DOS NÊUTRONS

A seção de choque microscópica de captura de nêutrons do boro-10 diminui com a energia na faixa que vai de nêutrons frios a epitérmicos, de forma que, nesse intervalo, quanto maior a energia do nêutron menor a probabilidade dele ser capturado pelo boro. No entanto, a profundidade atingida pelo nêutron no tecido é diretamente proporcional a sua energia. Assim, se por um lado as baixas energias favorecem a ocorrência da reação nuclear $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, por outro impedem a penetração adequada e, conseqüentemente, o alcance ao tumor.

Dependendo da localização do tumor será mais conveniente utilizar nêutrons de determinada energia, de forma que para tumores superficiais, como melanomas, os nêutrons térmicos são mais adequados (14,86). Além disso, em seu percurso através do tecido, o nêutron perde energia, ou seja, vai sendo moderado, de forma que a seção de choque microscópica aumenta gradativamente na medida em que os epitérmicos convertem-se em térmicos.

O tratamento de tumores cerebrais padronizado pelo *Dr. Hatanaka* utiliza nêutrons térmicos e, para que estes possam atingir o tumor é necessário proceder a uma craniectomia, cirurgia que remove o couro cabeludo e parte do crânio, de forma que mesmo os nêutrons com baixa penetrabilidade alcancem o tumor. Embora no Japão continuem a utilizar nêutrons térmicos, em todo o

restante do mundo buscam-se feixes de nêutrons epitérmicos, cuja obtenção é mais difícil (22). Uma das vantagens que a utilização de nêutrons epitérmicos oferece é a possibilidade de tratar tumores profundos sem cirurgia prévia, a qual sempre expõe o paciente a maiores riscos (84).

Dos fatores acima expostos deriva a necessidade de uma otimização da faixa de energia, de forma que o feixe de nêutrons ideal para a realização de BNCT deve ter a maioria dos nêutrons compreendidos no intervalo entre 1 eV e 30 keV (17), ou para outros autores, entre 10 e 500 eV (105). Para *Brugger* e colaboradores (1992) o ideal seria um feixe monoenergético de 35 eV, mas consideram satisfatório o intervalo de 0,4 eV a 10 keV (20). O feixe deve conter poucos nêutrons fora dessa faixa e o mínimo possível de raios gama, a fim de minimizar-se o dano direto ao tecido e as possíveis interações com outros elementos que participam da composição deste, como o C, H, N etc..

McGregor e *Allen* avaliaram a variação da eficácia biológica relativa (RBE), calculada em função da profundidade, para feixes de nêutrons na faixa que vai dos térmicos até aproximadamente 100 keV, obtendo uma distribuição ótima para feixes de nêutrons com 6 keV e em profundidade média de 7 cm. Esses dados foram obtidos considerando uma concentração de boro 10 vezes maior no tumor que no sangue. Para razões T/B de ^{10}B elevadas, o feixe de nêutrons pode ser menos energético, por exemplo: para uma razão 100/1, um feixe térmico pode ser efetivo mesmo a uma profundidade de 8 cm (86). O conceito de Máxima Profundidade Útil (MUD) tem sido usado para a avaliação da distribuição da dose conforme a profundidade do tecido a ser atingida (105).

4.2 - INTENSIDADE

O feixe produzido num reator ou acelerador deve ter uma taxa de fluxo por volta de 10^{10} n.cm⁻².s⁻¹ e ser filtrado para que se obtenha as características necessárias. É importante salientar que uma intensidade menor implica em um maior tempo de irradiação do paciente e esse período não deve ser superior a duas horas, de preferência inferior a uma hora, a fim de minimizar os riscos envolvidos nos processos cirúrgico e anestésico. Para ocorrer o efeito tumoricida a fluência total recebida pelo tumor deve ser de 10^{13} n.cm⁻² (145).

Brugger, Shih e Liu (1992) consideram que uma fluência de 5×10^{12} n.cm⁻² seja suficiente e, neste caso, a terapia poderá ser feita em menos de 10 minutos, com uma taxa de fluxo de 10^{10} n.cm⁻².s⁻¹ (20).

4.3 - PURIFICAÇÃO DO FEIXE

Para a obtenção de um feixe de nêutrons com determinadas características é necessário submetê-lo a elementos moderadores, refletores, espalhadores e filtradores.

A moderação é a diminuição da energia ao atravessar determinado meio. Os refletores e espalhadores são utilizados para direcionar os nêutrons e diminuir perdas, já que convergem e divergem o feixe, respectivamente. O arranjo desses elementos permite alinhar e colimar o feixe.

A filtração do feixe consiste na utilização de elementos opacos a nêutrons acima ou abaixo de uma determinada energia, bem como aos raios gama. No entanto a perda de nêutrons que situam-se dentro do intervalo desejável é inevitável, de forma que é muito difícil obter-se um feixe com intensidade suficiente e livre de contaminantes. A eliminação dos raios gama é um processo difícil, e foi exaustivamente estudado por *Kanda* e colaboradores. Uma das soluções apontadas por eles é a utilização de um espalhador de bismuto, o qual é capaz de deter raios gama com pequena diminuição na intensidade do feixe neutrônico (61).

Para reduzir os nêutrons rápidos sem diminuir consideravelmente os nêutrons epitérmicos, *Oka* e *An* sugeriram uma mistura de alumínio e água deuterada, esta numa proporção de 10 a 20%, sob a forma de lâminas envolvendo o núcleo do reator. Avaliaram também o uso de grafite, concluindo que a água deuterada é um moderador mais eficiente que este na atenuação de nêutrons rápidos (105).

Brugger (1983) citou ser possível a obtenção de um feixe com taxa de fluxo de 10^{10} n.cm⁻².s⁻¹ a partir de um reator nuclear de potência média, utilizando filtros de alumínio (Al) com enxofre (S) e argônio (Ar) ou outras

combinações (17). Posteriormente, com *Less e Pasmore*, efetuou testes práticos em duas montagens no reator de pesquisas da Universidade de Missouri (MURR); a primeira com AlO_3 substituindo parte do grafite e da água usados como moderador e, na segunda, um filtro de urânio-238. Avaliou também a possibilidade de se extrair feixes adequados de diversos reatores de pesquisa dos EUA (18,19). *Greenwood* reviu esses princípios visando obter um fluxo de $5 \times 10^8 \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$, no mínimo, a partir de canais radiais que partem do núcleo do reator, usando filtros de ^{238}U , escândio (Sc), e as combinações de alumínio com ferro (Fe) e com enxofre (Fe/Al e Al/S) (43).

Musolino e colaboradores (1991) sugerem a utilização de filtro composto de ferro, alumínio e enxofre, tendo obtido bons resultados para a redução dos raios gama e homogeneização do feixe num estudo de parâmetros dosimétricos (98).

4.4 - DOSIMETRIA

A BNCT produz principalmente radiação de alta LET (Transferência Linear de Energia), provenientes tanto da reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, que é o objetivo da terapia, quanto da reação $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$, que ocorre acidentalmente em decorrência da abundância de nitrogênio nos tecidos, que faz parte da composição de proteínas e ácidos nucleicos. Ocorrem também lesões por radiação gama, de baixa LET, produzida na captura neutrônica do hidrogênio $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ (138).

Para poder comparar-se a dose de raios gama com a de nêutrons é necessário estabelecer uma conversão para uma unidade de dose absorvida, embora os efeitos biológicos não sejam necessariamente proporcionais a esta dose (61):

- gama: $1 \text{ rad} = 6,25 \times 10^7 \text{ MeV cm}^{-3}$
- nêutrons: $1 \text{ rad} = 1,36 \times 10^9 \text{ n.cm}^{-2}$

Para a terapia, é muito importante o conhecimento da RBE (Eficácia Biológica Relativa), bem como das características do dano e do reparo subsequente ocorrido em células submetidas a nêutrons térmicos e à reação de

captura do boro. No entanto, foram encontradas muitas dificuldades na dosimetria, no cálculo da dose e na determinação da concentração de boro e de sua distribuição que permitissem o cálculo da RBE para os diferentes tipos de células estudadas nos primeiros trabalhos (24,138).

A avaliação da dose recebida pelo paciente em seus vários órgãos, no tumor e no tecido sadio ao redor deste é de suma importância. O cálculo da distribuição de dose é bastante complexo e envolve vários componentes com diferentes distribuições espaciais dentro do volume irradiado. Diversos métodos que utilizam simuladores tridimensionais têm sido desenvolvidos. Esses modelos físicos, denominados "phantoms", apresentam a forma do corpo humano ou somente da cabeça, e são preenchidos por material com propriedades equivalentes às do tecido. Dessa forma, permitem simular o tratamento de um paciente, variando a geometria da irradiação e a concentração de boro-10 para encontrar a maneira mais adequada (102).

Por meio desses simuladores é possível testar vários feixes, diferentes configurações, variar os filtros, a colimação, a distância etc. Assim, o tratamento de pacientes será realizado somente quando todos os parâmetros estiverem otimizados. O programa de BNCT do Brookhaven National Laboratory inclui uma fase de estudos pré-clínicos com cães, e, antes de iniciá-la os pesquisadores estão utilizando simuladores em forma de cabeça de cão (102).

Um método recente com grande aplicação em BNCT é o que utiliza um gel de sulfato de ferro preenchendo o simulador. O gel é um dosímetro que permite a determinação tridimensional da dose, sem os erros das análises e aproximações dos métodos matemáticos (23).

A dosimetria dos nêutrons é feita pela posterior análise de folhas de ouro (ou outro material que fique ativado ao ser irradiado com nêutrons) colocadas em pontos estratégicos do simulador. A análise por ativação é um processo demorado e, portanto, inapropriado para ser utilizado durante o tratamento clínico (62,105,143).

A monitoração pode ser feita simultaneamente ao tratamento, por meio de um pequeno detector de nêutrons lentos desenvolvido por Hayakawa e

colaboradores (1983). Esse detector consiste em um diodo de silício colado a um filme de ^6LiF , coberto por uma folha de alumínio, sendo que o conjunto todo mede aproximadamente 1 cm e é ligado a um cabo coaxial conectado a um sistema de monitoração. O sistema permite distinguir os nêutrons dos raios gama por produzirem pulsos grandes e pequenos, respectivamente. Esse sistema pode ser utilizado para monitorar a irradiação do paciente, desde que localizado bem próximo ao tumor (54).

Uma outra forma bastante divulgada de dosimetria é a utilização de modelos matemáticos desenvolvidos em programas de computador. Esses modelos podem ser unidimensionais ou bidimensionais, dependendo do programa utilizado no transporte de ordenadas discretas: ANISN, DORT e AUS. Métodos probabilísticos, como por exemplo, o de Monte Carlo, também são muito utilizados para calcular a dose em diferentes arranjos e concentrações de boro-10, inclusive prevendo o efeito biológico (29,39,67,145). *Yanch e Harling* (1993) utilizaram um "feixe ideal" simulado em computador pelo Método de Monte Carlo para avaliar os efeitos dosimétricos do diâmetro do feixe e do grau de colimação sobre um simulador elíptico (151). A maioria dos autores considera os modelos homogêneos de cérebro e os de tumor para esses estudos matemáticos por questão de simplificação. Para uma melhor aproximação com a realidade, *Moran e colaboradores* (1992) avaliaram cérebros de cães e criaram um modelo para estudar os efeitos da heterogeneidade na distribuição da dose. Observaram que diferenças significativas podem ocorrer entre as estimativas de dose observadas em modelos homogêneos e heterogêneos (96).

Os métodos analíticos podem também ser aplicados para calcular a dose em nível microscópico, como o desenvolvido por *Kobayashi e Kanda* (1985), que permite calcular a dose da reação nuclear do boro-10 no interior de um núcleo celular (65).

A avaliação da distribuição da energia dos nêutrons de um feixe é denominada espectrometria, e pode ser realizada por diversas técnicas, como relataram *Perks e Gibson* (1992): por meio das partículas de recuo produzidas num alvo, com detectores de ativação ou pela modificação do espectro com alvos de diferentes materiais (106).

4.5 - FONTES DE NÊUTRONS PARA BNCT

4.5.1 - Aceleradores

Crawford e Larsson consideraram a possibilidade de se obter feixes de nêutrons adequados para uso em BNCT em aceleradores de prótons, após a incidência destes num alvo apropriado. A energia dos nêutrons obtidos é função direta da energia dos prótons incidentes, de forma que para prótons muito energéticos deve-se acrescentar ao sistema moderadores adequados, como por exemplo: chumbo para moderar o feixe de prótons que incide sobre o alvo e água ou deutério para moderar o feixe de nêutrons emergente. Os autores salientam que usando fontes espalhadoras, aumentam-se as perdas da energia dos prótons, de forma que os nêutrons emergem mais moderados (27).

A produção do feixe num acelerador implica em menor contaminação por raios gama e obtenção de melhor homogeneidade. *Wang e colaboradores* (1987) sugerem o uso de um acelerador de prótons cujo feixe incide sobre um alvo de ${}^7\text{Li}$, desencadeando a reação ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$. Por meio do método de Monte Carlo, calcularam o feixe assim obtido e moderado com água deuterada (D_2O), H_2O , berílio e carbono (145). Posteriormente *Blue* (1990) calculou os moderadores necessários para obter feixes mais energéticos e menos energéticos, para o tratamento de tumores profundos e superficiais, respectivamente (14).

No SRL (Science Research Laboratory) foi construído um acelerador TCA (Tandem Cascade Accelerator) capaz de prover os prótons necessários para o tratamento de tumores profundos por BNCT. Em 1992 estavam sendo feitas as montagens de moderadores e refletores (150).

O acelerador projetado por *Wu* especialmente para BNCT poderá ser operado a uma corrente de 10 mA e fornecerá nêutrons a uma taxa de fluxo de $9 \times 10^8 \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$. Considerando-se a quantidade de nêutrons térmicos necessária para terapia em um tumor localizado a 7 cm de profundidade, será possível obter a fluência de $2,5 \times 10^{12} \text{ n.cm}^{-2}$ em aproximadamente 84 minutos (76).

4.5.2 - Reatores

O MITR-II (Massachusetts Institute of Technology Reactor II) apropriado para uso médico foi o reator usado na primeira tentativa de BNCT em 1961. Apresenta entre o núcleo e a saída do feixe 4 obstáculos ao fluxo: um tanque de D₂O, um tanque de H₂O, um obturador boratado e outro de chumbo. O conjunto permite obter feixe misto com nêutrons térmicos e epitérmicos, sendo que os dois últimos obturadores de fluxo podem ser removidos permitindo variações no feixe. Apresenta uma sala exclusiva para terapia (8,97). Recentemente foram instalados filtros espalhadores, feitos com alumínio e enxofre, que permitem a obtenção de um feixe purificado de nêutrons epitérmicos (157).

Segundo *Brugger, Shih e Liu* (1992) atualmente nos EUA existem pelo menos três reatores de alto fluxo que poderiam fornecer feixe adequado que permitiria um esquema para irradiação de pacientes em curto espaço de tempo. São eles o PBF (Power Burst Reactor Facility - Idaho National Engineering Laboratory), GTRR (Georgia Institute of Technology Research Reactor) e o MURR (Missouri University Research Reactor) (20).

O PBF foi avaliado por *Wheeler*, que o considerou capaz de prover um feixe de nêutrons adequado para BNCT após algumas modificações nos moderadores e filtros. Operando à potência máxima, 28 MW, permitiria a obtenção de uma taxa de fluxo de aproximadamente 10^{10} n.cm⁻².s⁻¹, proporcionando o tratamento em períodos muito curtos (148). O INEL (Idaho National Engineering Laboratory) tem um projeto para desenvolvimento de diversas linhas de pesquisa no campo da BNCT, além das melhorias do PBF (31,32,139).

O GTRR está sendo avaliado para uso em BNCT por pesquisadores do INEL, fazendo parte de um convênio com este desde o final de 1992 (140).

O MURR, inaugurado há 25 anos, opera em sua potência máxima (10 MW) desde 1977 e sua configuração foi modificada várias vezes para torná-lo mais eficiente. Será construída uma sala para a irradiação de pacientes com espaço suficiente para os equipamentos de apoio e com a segurança necessária.

Será possível colocar e retirar o paciente mesmo com o reator em operação, pois existem obturadores de fluxo que são removíveis e o fluxo será monitorado continuamente (16). Com a atual potência é possível obter um feixe com uma taxa de fluxo de $9,5 \times 10^9 \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$, capaz de fornecer a fluência necessária para o tratamento em aproximadamente 5 minutos (76).

O BMRR (Brookhaven Medical Research Reactor) é um reator moderado a água e projetado exclusivamente para finalidades médicas. O nível de potência do reator medido em MW multiplicado pelo tempo de irradiação é proporcional à fluência dos nêutrons. Um MW.min é capaz de fornecer $8 \times 10^{11} \text{ n.cm}^{-2}$. Apresenta um colimador feito de uma mistura de ^6LiF e resina epoxi, com uma cavidade cônica preenchida com ar (19). Operando a 3 MW apresenta taxa de fluxo de $1,2 \times 10^9 \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$ e permite realizar o tratamento em aproximadamente 54 minutos (76).

Dentre os feixes de nêutrons utilizados para finalidades médicas e biológicas, no Japão, a maioria é proveniente de reatores já existentes e que foram especificamente remodelados para essa finalidade, sendo minoria os que foram projetados com esse intuito. *Kanda* e colaboradores (1983 e 1986) relataram resumidamente as características de alguns deles (62,63):

- HTR (Hitachi Training Reactor, 100 kW) - Foi utilizado em 1968, na primeira irradiação para NCT, e até 1974 para um total de 13 pacientes, sendo tirado de operação em 1978 (62,63).

- KUR (Kyoto University Reactor, 5000 kW) - Utiliza espalhador de bismuto e folhas de LiF para reduzir os raios gama e um tanque de água deuterada para evitar a perda de nêutrons no percurso do núcleo do reator à saída do feixe, para obter taxa de fluxo de 3 a $5 \times 10^9 \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$, taxa de dose gama de 60 a 90 R por hora e taxa de gama em relação a nêutrons de 0,5%. Até 1983 havia sido usado somente uma vez para tratamento clínico, e opera normalmente em experiências básicas nas áreas de biologia e medicina. Para essa finalidade existe um compartimento com temperatura controlada, capaz de manter constante qualquer valor na faixa de -10 a 50°C , conforme a necessidade da cultura de células ou dos animais de experimentação (62,63).

- MuTR (Musashi Institute of Technology Reactor, 100 kW) - Neste reator, os nêutrons são extraídos da coluna térmica e os raios gama são blindados com espalhador de bismuto e folhas de LiF. Esse arranjo permite a obtenção de uma taxa de fluxo de $1,3 \times 10^9$ n.cm⁻².s⁻¹, com taxa de dose gama de 25 R por hora e taxa gama/nêutrons de 0,15% . É usado para tratamento de tumores cerebrais pelo *Dr. Hatanaka* e também para experimentos biológicos. Até 1986 haviam sido tratados mais de 67 pacientes neste reator (3,62,63).

- YAYOI (Reator de nêutrons rápidos da Universidade de Tokyo, 2 kW) - Usado somente para pesquisa devido a sua baixa intensidade. Foi obtida uma taxa de fluxo de nêutrons epitérmicos de $3,2 \times 10^8$ n.cm⁻².s⁻¹. Uma série de testes foram realizados para avaliar se poderia haver termalização adequada do feixe de nêutrons, com resultados bastante promissores (62,63,143).

- UTR-Kinki (Kinki University, 1 W) - Em decorrência da baixa potência é usado somente para pesquisa de mutações a baixas doses (62,63).

- JRR-2 (JAERI - Japan Atomic Energy Research Institute) - Foi adaptado para BNCT e usado para tratamento clínico pela primeira vez em agosto de 1990 (122).

Na Inglaterra o reator de alto fluxo PLUTO (AEA Technology's Harwell Laboratory, Oxofordshire) foi adaptado para pesquisa em BNCT em 1985, quando foi instalado um filtro experimental composto de ferro, alumínio e enxofre (87).

Na Holanda, *Perks e Gibson* (1992) mediram a energia do espectro dos nêutrons obtidos no HFR (High Flux Reactor, 45 MW, em Petten), visando melhorá-lo para futuras aplicações em BNCT (106). O LFR (low Flux Reactor, 30 kW) foi avaliado por *Konijnenberg e colaboradores* (1992) e observaram que a distribuição da fluência térmica em simuladores irradiados com um feixe de nêutrons epitérmicos sugere a possibilidade para uso em BNCT (67).

Na Checoslovaquia, *Marek e colaboradores* (1992) projetaram várias configurações para o reator LVR-15 (Nuclear Research Institute, em Rez). Os resultados demonstraram que o fluxo de nêutrons térmicos máximo que pode

ser obtido para uma potência de 1 MW é de $1,02 \times 10^{10} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$, e que a dose terapêutica poderia ser alcançada em aproximadamente meia hora de exposição se o reator operasse a 5 MW (81).

Na Alemanha, em 1965, o reator FRJ-1 (MERLIN, 10 MW, em Jülich) foi equipado para realizar NCT em camundongos, mas foi utilizado por pouco tempo por causa da interferência em outros experimentos de física nuclear. Posteriormente foram retomados os estudos com animais (115). *Schraube* e colaboradores (1992) realizaram diversas medidas da taxa de captura de ^{10}B no RENT (FRM, 2 MeV, em München) que é utilizado em terapia com nêutrons rápidos. Os resultados fornecerão dados para o projeto de um reator exclusivo para BNCT (118).

Na Suécia o reator Studsvik Thermal-Neutron Facility, que foi originalmente projetado para realizar Radiografia por Captura Neutrônica (NCR), foi modificado para estudos em BNCT, e está sendo utilizado por *Pettersson* e colaboradores (1993) para irradiação de células em cultura e estudos dosimétricos (107).

Na Austrália, *Harrington* e colaboradores (1991) consideraram dois reatores adequados para BNCT: Argonaut (100 kW) e HIFAR (10 MW). O primeiro já é utilizado em experimentos com pequenos roedores, enquanto que para o segundo estão sendo planejadas modificações visando a obtenção de um feixe epitérmico para tratamento de pacientes humanos. Os autores esperam conseguir a redução da dose de raios gama e manter uma taxa de fluxo de nêutrons epitérmicos de no mínimo $0,5 \times 10^9 \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$ com a introdução de um filtro de argônio (44).

Maiorino e colaboradores apresentaram um projeto conceitual de um reator brasileiro para BNCT (REPAM - Reator para Pesquisas e Aplicações Médicas) no IV Congresso Geral de Energia Nuclear, em 1992. Esse reator teria 1 MW de potência, seria moderado a água leve, possuiria blindagens móveis na sala de irradiação e dois portos de irradiação, sendo um com predominância de nêutrons epitérmicos e o outro com térmicos, para tratar tumores profundos e superficiais, respectivamente (78).

4.6 BNCT COM NÊUTRONS RÁPIDOS

O aproveitamento dos nêutrons de baixa energia que estão presentes durante o tratamento com nêutrons rápidos pode ser usado para aumentar a dose no tumor caso este contenha boro-10. *Larsson* salientou que para haver captura eficiente com nêutrons rápidos é necessário obter concentração maior que $100 \mu\text{g } ^{10}\text{B/g}$ de tumor, cerca de três vezes mais que para nêutrons de menor energia (73).

Kadosawa e colaboradores trabalharam com um feixe de nêutrons rápidos do YAYOY, irradiando simuladores de diferentes tipos e patas dianteiras de cães. Observaram que é possível, na profundidade onde se encontra o osso, obter doses suficientes para o tratamento de osteosarcoma, tipo de tumor maligno muito radorresistente. Ressaltaram a necessidade de utilizar compostos seletivos ou anticorpos boronados específicos para esse tumor, não disponíveis no momento (60).

Pöller, Sauerwein e Rassow (1991) concluíram que os nêutrons termalizados no próprio tecido durante a irradiação com nêutrons rápidos podem ser utilizados para aumentar a dose. Em seu experimento utilizaram um simulador com forma de camundongo e detectores para medir a distribuição da dose. Calcularam a RBE decorrente das reações secundárias, tanto para os nêutrons rápidos quanto para os produtos da reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$, e verificaram que para estes últimos ela apresenta o dobro do valor obtido para os primeiros (110). Os mesmos autores (1992) utilizaram um simulador cúbico preenchido com água e que em seu interior havia um pequeno volume contendo soluções de diferentes concentrações de ^{10}B , concluindo que ocorre um aumento considerável da dose nas soluções mais concentradas (111). Em 1993 utilizaram o método de cálculos de Monte Carlo para avaliar a termalização dos nêutrons nos tecidos. Verificaram que essa termalização permite aumentar a dose em terapia com nêutrons rápidos utilizando compostos ricos em boro-10 simultaneamente. Concluíram que a nêutronterapia será mais eficiente caso seja combinada com a BNCT (112).

CAPÍTULO 5

ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS EM BNCT

Os estudos prévios em BNCT incluem a avaliação do efeito biológico da reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ em sua capacidade de: matar células, induzir aberrações cromossômicas, impedir ou reduzir o crescimento de tumores e, por último, curar tumores. A morte reprodutiva das células é avaliada por meio de curvas de sobrevivência em culturas celulares. A indução de aberrações cromossômicas também é realizada em cultura, enquanto que para o estudo do efeito em tumores são utilizados animais portadores de tumores induzidos, transplantados ou mesmo de ocorrência espontânea.

O procedimento experimental normalmente utilizado para avaliar a ação conjunta dos compostos de boro-10 e a irradiação com nêutrons térmicos, é submeter o grupo experimental a esses dois fatores enquanto que o grupo controle é apenas irradiado (24).

5.1 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA

O parâmetro D_0 é definido como a dose de radiação que mata 63% das células em uma cultura, ou seja, que corresponde a uma fração de sobrevivência de 37%. Para fins comparativos, em BNCT, utiliza-se o valor D_0 obtido a partir das curvas de sobrevivência de células irradiadas com diferentes compostos de boro, ou irradiadas em diferentes feixes, ou ainda diferentes tipos de células sob as mesmas condições.

Com relação às lesões celulares provocadas pela radiação, as células tratadas com BNCT não apresentam reparo, ou seja não ocorre dano subletal (SLD). Por outro lado, o dano potencialmente letal (PLD) permite menos reparo nestas do que nas células tratadas com raios X, de forma que a BNCT é mais eficiente em provocar a morte celular que as radiações de baixa LET (138).

O melanoma é um tumor resistente à radiação provavelmente por sua capacidade de reparar PLDs. Inúmeros estudos *in vitro* foram realizados com células de melanoma para avaliar os valores da RBE na BNCT. Como os valores da RBE de raios gama são bem conhecidos, pode-se calcular a RBE de nêutrons térmicos em relação a eles. Comparando as curvas de sobrevida de células irradiadas somente com nêutrons térmicos com as irradiadas na presença de compostos de boro, é possível estimar-se o valor da RBE para BNCT (6).

Nakanishi, Ichihashi e colaboradores, em 1980, estudaram o efeito da ^{10}B -CPZ em células de melanoma melanótico B-16 irradiadas com nêutrons térmicos (100). Em 1982, *Ichihashi* e colaboradores observaram que a ^{10}B -BPA acumula-se em células B-16 cerca de dez vezes a concentração colocada no meio de cultura (56).

Posteriormente, realizaram estudos comparativos em células de melanoma melanótico e amelanótico e em outras células, como as de Alexander, HeLa, V-79 de hamster chinês e fibroblastos de pele humana normal. As suspensões de células foram colocadas dentro de tubos de teflon e irradiadas a um fluxo térmico de $1,09 \times 10^9 \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$, a diferentes distâncias de uma superfície espalhadora de bismuto. Como dosímetro de nêutrons foram colocadas folhas de ouro na superfície dos tubos oposta ao feixe, para posterior análise por ativação. O valor de D_0 caiu para menos da metade nas células melanóticas incubadas com ^{10}B -BPA, enquanto que para as demais células o valor de D_0 não variou de modo significativo entre as que foram irradiadas com e sem o composto. Os resultados demonstraram claramente que o acúmulo de ^{10}B -BPA deve-se à atividade melanogênica do melanoma melanótico, conforme era esperado (57).

Mishima e colaboradores (1985) demonstraram que o pico de acúmulo da paraboronofenilalanina em células de melanoma ocorre em aproximadamente seis horas. Irradiando-se com nêutrons térmicos culturas de células de melanoma com o composto enriquecido ^{10}B -BPA ou com o composto de boro natural ^{11}B -BPA, observou-se uma menor fração de sobrevida para as culturas incubadas com o composto enriquecido, seguido pelas incubadas com o composto de boro natural e, por último, pelas que foram incubadas sem boro. A concentração utilizada foi de 10 μg de paraboronofenilalanina por ml de meio de cultura, contendo 0,44 e 0,09 μg de ^{10}B /ml para ^{10}B -BPA e ^{11}B -BPA,

respectivamente. É importante salientar que as células permaneceram no meio de cultura com composto de boro somente durante a incubação, sendo que o mesmo foi trocado para meio sem boro, no qual permaneceram durante a irradiação. A fluência de nêutrons variou de 1 a 12×10^{12} n.cm⁻² (88).

Utilizando o ácido bórico enriquecido com boro-10 (¹⁰B-H₃BO₃), que não é um composto seletivo, foi possível demonstrar pequeno aumento na mortalidade de células de câncer de cólon humano, SW 1116, irradiadas com 10^{13} n.cm⁻², comparado às que não foram incubadas com esse composto, embora não tenha ficado claro se o efeito observado foi decorrente da alta dose de raios gama recebida. O mesmo grupo de autores testou o uso de um anticorpo boronado (17-1A) em combinação com o ácido bórico, visando avaliar a possível utilidade desse tipo de combinação, já que dificilmente se obtém um número adequado de átomos de boro por célula tumoral somente com anticorpos (9).

5.2 - EFEITOS SOBRE O CÉREBRO SADIO

No início das pesquisas em BNCT, *Hatanaka* estudou o efeito sobre a vascularização do tecido cerebral de gatos, observando intumescimento das células endoteliais e alterações em sua ultraestrutura, como a ruptura da membrana plasmática, alterações em ribossomos e dissolução de cristas mitocondriais. Posteriormente verificou que tais danos podiam ser evitados ministrando-se altas doses de adrenocorticosteróides antes da irradiação, embora o mecanismo dessa proteção ainda não esteja totalmente elucidado (46).

Hatanaka e *Sweet* realizaram estudos de tolerância à BNCT pelo tecido cerebral normal utilizando cães não portadores de tumor, os quais foram submetidos ao procedimento revisado da BNCT, incluindo a craniectomia. Os animais não apresentaram alterações clínicas, neurológicas ou anatomopatológicas, exceto aquelas decorrentes do processo cirúrgico. Os cães sacrificados em intervalos de uma hora, um mês ou um ano após o tratamento não apresentaram nenhuma anormalidade cerebral (45).

5.3 - INDUÇÃO DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS

Lloyd e colaboradores (1988) avaliaram o efeito de um feixe de nêutrons de 24 keV na indução de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos. Irradiaram amostras de sangue com e sem ^{10}B em diferentes profundidades utilizando um simulador. Posteriormente, as células foram cultivadas, induzidas à divisão celular e observadas durante a metáfase. Os resultados demonstraram não haver maior índice de cromossomos dicêntricos nas amostras com boro, o que, segundo os autores, pode ser explicado por duas hipóteses:

- O boro não penetrou nas células ou não ficou próximo o suficiente para que a partícula alfa e o lítio formados pudessem depositar sua energia no núcleo dos linfócitos;
- A partícula alfa e o lítio causaram intensa morte interfásica ou atraso mitótico, de forma que as células observadas após o cultivo foram as sobreviventes, não atingidas pelos produtos da reação nuclear.

Como já havia sido constatado com partículas alfa, as radiações de alta LET são mais eficientes em provocar a morte interfásica do que aberrações cromossômicas, permitindo concluir que a segunda hipótese deve ser a mais provável. Dessa forma, a indução destas parece não ser adequada para estudos em BNCT (77).

5.4 - INFLUÊNCIA NO CRESCIMENTO DE TUMORES

Tumores em animais de experimentação podem ser obtidos de três formas: indução por agentes carcinogênicos, transplante de células transformadas ou pela ocorrência espontânea. Obviamente, a última forma representa o melhor modelo para os tumores humanos que se pretende tratar, mas apresentam a grande desvantagem de não surgir em muitos animais e nem quando se necessita. Assim, para os pesquisadores é mais prático e eficiente provocar o aparecimento de um tumor, na época desejada e no número de animais que for necessário para o experimento.

A avaliação do crescimento é realizada comparando-se o tamanho do tumor dos animais do grupo experimental com os do grupo controle, por meio de gráficos, que relacionam o tamanho do tumor, em mm, em função do tempo, em dias. Ao utilizar um agente tumoricida no grupo experimental verifica-se um atraso no crescimento do tumor em relação ao do grupo controle. Esse atraso passa a ser uma importante medida de avaliação da eficácia de uma terapia.

Porschen e colaboradores trabalharam com camundongos C57 BL/6J, portadores de adenocarcinoma mamário transplantado, que é um tumor muito resistente à radiação e que apresenta quando irradiado com 40 Gy de raios gama um atraso no crescimento equivalente a 5 dias. Com os análogos de aminoácidos trimetilamina-carboxiborano ou aminacarboxi-borano e irradiação com fluência de $8,6 \times 10^{11}$ n.cm⁻², foi possível obter um atraso de 4-5 dias no crescimento do tumor. O efeito mais pronunciado foi obtido com composto enriquecido em boro-10 a 90%, irradiado com 6×10^{12} n.cm⁻², que levou a um atraso de 6-7 dias no crescimento do adenocarcinoma. Os mesmos autores observaram pequenas alterações no ciclo celular das células do tumor transplantado após a irradiação na presença do derivado de aminoácido boratado, sendo esta análise realizada por meio de citometria de fluxo (113).

Mishima e colaboradores (1985) observaram acentuada redução no crescimento de melanoma transplantado em hamster após a irradiação com $1,1 \times 10^{13}$ n.cm⁻² e com a administração por via intramuscular de 40 mg de ¹⁰B-BPA, 8 horas antes (88).

Spryshkova e colaboradores (1989) utilizaram o composto BSH em camundongos C57 BL/6 portando melanoma B-16 e irradiados com uma taxa de fluxo de $1,15 \times 10^8$ n.cm⁻².s⁻¹, proveniente do reator localizado no Kurchatov Atomic Energy Institute. Observaram que a RBE para a reação ¹⁰B(n,α)⁷Li, nos animais irradiados que receberam o composto de boro foi de 2,5 vezes maior do que para os que receberam somente nêutrons (130). É interessante notar que o composto utilizado não é específico para melanoma, mas de uso corrente no tratamento clínico de gliomas.

Ao contrário dos autores referenciados no parágrafo anterior, *Corderre* e colaboradores (1992) utilizaram pela primeira vez a paraboronofenilalanina (^{10}B -BPA) numa tentativa de tratamento de tumores intracerebrais em ratos. Administraram a mistura racêmica da ^{10}B -BPA por via intragástrica em ratos FISCHER-344, portadores de gliossarcomas GS-9L transplantados. A dose utilizada foi de 1500 mg DL- ^{10}B -BPA/kg de massa corpórea, que é equivalente a 750 mg L- ^{10}B -BPA/kg, já que o isômero "D" praticamente não é absorvido pelo trato gastrointestinal. O tratamento com BNCT revelou significativo aumento na sobrevida em relação aos animais tratados com raios X, sem danos aparentes nas funções neurológicas. No entanto, ocorreu o aparecimento de catarata nos ratos que sobreviveram por mais tempo (25).

Na Austrália, *Allen* e colaboradores realizaram uma série de experimentos utilizando o ^{10}B -BPA em melanoma murino transplantado subcutaneamente em camundongo "nude". Observaram a redução desse tumor quando utilizaram uma concentração de 30 ppm de ^{10}B e irradiação com uma fluência de $1,1 \times 10^{13}$ n.cm⁻². Demonstraram que esse modelo de tumor é apropriado para testar a eficácia da BNCT (7). O exame histológico do leito do tumor, após o tratamento, mostrou a existência de massas celulares escuras sob a pele, mas não foi observado crescimento do tumor, nem a presença de células tumorais em mitose (28). Para simular tumores abdominais inocularam células de melanoma murino diretamente num dos lobos do fígado ou entre as membranas que envolvem o pâncreas (79). Em todos os grupos experimentais submetidos a feixes de nêutrons térmicos e compostos de boro foi observada regressão completa do tumor em aproximadamente 60% dos casos, sendo que para alguns modelos essa porcentagem chegou a 80% (80).

Os estudos da biodistribuição revelaram que a ^{10}B -BPA é capaz de se acumular seletivamente no tumor, embora o mecanismo e a posição na célula sejam desconhecidos (25). Recentemente, *Matalka* e colaboradores (1994) realizaram um trabalho com glioma F98 de ratos, que simula o glioblastoma humano no comportamento biológico e no crescimento agressivo. Esse modelo de tumor é refratário a várias terapias, incluindo BNCT com BSH. Determinaram a eficácia da BNCT em prolongar o tempo de sobrevida dos ratos, portadores com o uso do composto BPA e com diferentes doses de nêutrons. Os autores observaram que seis horas após a administração do composto o tumor

apresentava de 15 a 30 μg de boro/g de tumor e taxas T/N e T/B de 3,9 e 3,5, respectivamente. Os animais tratados com BPA e submetidos à dose mais elevada de nêutrons (3,6 Gy) tiveram taxa de sobrevida muito maior que a do grupo controle (83). A importância destes trabalhos reside na descoberta do potencial de uso da ^{10}B -BPA para outros tumores, além dos melanomas.

Joel e colaboradores (1990) testaram a eficiência da BNCT em um modelo de tumor cerebral constituído por um gliossarcoma transplantado em ratos FISCHER-344. Esse tumor foi caracterizado como altamente letal e de crescimento rápido. O composto utilizado foi o dímero BSSB, introduzido por meio de infusão lenta, alcançando concentrações de boro no tumor superiores a 25 $\mu\text{g/g}$. Dos dez animais tratados, seis viveram pelo menos 10 meses após o tratamento (58).

Goodman e colaboradores (1990) investigaram o Efeito Sobre o Leito do Tumor (TBE - Tumor Bed Effect) para a BNCT, em ratos FISCHER-CD344 e em células do tumor cerebral F98 implantadas intracranialmente. Os ratos foram divididos em três grupos: controle (grupo 1), tratado com BNCT antes do implante do tumor (grupo 2) e tratado com BNCT após o implante do tumor (grupo 3). O TBE é avaliado pelo atraso no crescimento de tumores implantados em leitos danificados pela radiação, provavelmente por causa da vascularização insuficiente. Os resultados do crescimento do tumor e do tempo de sobrevida não diferiram significativamente entre os grupos 1 e 2, mas o grupo 3 apresentou tumores menores e maior sobrevida. Os autores concluíram que os efeitos da BNCT são decorrentes de danos causados diretamente nas células tumorais e não no tecido sadio ao redor do tumor, pois neste caso, observar-se-ia TBE no grupo 2 (43).

5.5 - CURA DE TUMORES

Pode-se falar em cura de um tumor quando ocorre total remissão e, decorrido um certo tempo, a doença não reaparece, tanto no mesmo local do tumor primário ou em outros locais, caso em que seria um tumor secundário derivado de metástases. Para ser considerado curado, a duração total da vida deve ser próxima à média para a espécie.

Hatanaka efetuou uma série de estudos pré-clínicos em camundongos portadores de gliomas transplantados, observando a cura quando dose suficiente de boro-10 e de nêutrons térmicos foi ministrada. Esses animais sobreviveram por 576 dias, o que está dentro da média de vida para a espécie (45).

Os estudos pré-clínicos de *Mishima* e colaboradores foram feitos em porco "Duroc" com melanoma de ocorrência espontânea. Depois de seis experimentos foi obtida a cura de um porco com uma única irradiação com fluência de $1,56 \times 10^{13}$ n.cm⁻² e 6 g de ¹⁰B-BPA injetado perilesionalmente. Após 65 dias os autores consideraram o tumor curado e o porco permaneceu em observação por mais 174 dias, quando foi autopsiado. Nenhum vestígio do tumor primário ou de metástases foi encontrado após exame microscópico (88).

Posteriormente uma segunda cura foi obtida num porco apresentando tumor circular de 12 cm de diâmetro e volume de 350.000 mm³, cerca de dez vezes maior que o do caso anterior. A fluência de nêutrons utilizada também foi maior, de $2,64 \times 10^{13}$ n.cm⁻², e foram aplicadas duas injeções perilesionais de 5g de ¹⁰B-BPA, uma 19 horas e a outra 20 minutos antes da irradiação. Como no caso anterior, a ulceração da lesão tumoral foi observada após 14 dias. O tumor regrediu em pouco tempo, chegando a menos de 20.000 mm³ em 75 dias e desapareceu após 115 dias. Nenhum efeito colateral foi observado, sendo que a contagem sangüínea e a função hepática apresentaram-se completamente normais (88).

5.6 - USO DE ÁGUA DEUTERADA EM BNCT

A água deuterada ou água pesada, D₂O ou ²H₂O, possui propriedades nucleares totalmente distintas das observadas na água comum, H₂O, em decorrência do deutério apresentar uma seção de choque microscópica de espalhamento de nêutrons muito baixa, quando comparada a de seu isótopo, o hidrogênio. Essa diferença é decorrente da configuração nuclear do deutério, cuja

massa é de aproximadamente o dobro da massa do hidrogênio, visto que possui um próton e um nêutron em seu núcleo.

A substituição de parte da água do corpo por água deuterada permite uma maior penetrabilidade dos nêutrons no tecido, já que são desacelerados pelo hidrogênio. Além disso, a deuteração parcial parece conferir radioproteção aos raios gama e diminuir a produção destes *in situ* pela reação de captura neutrônica do hidrogênio (71). Quando combinada com aumento do componente epitérmico dos feixes de nêutrons, a deuteração pode permitir o tratamento de tumores situados em camadas profundas do corpo (124).

A deuteração de mamíferos é um processo delicado, pois apresenta uma série de efeitos colaterais que podem levar o animal à morte. O efeito isotópico do deutério sobre as enzimas parece ser o fator desencadeante de todas as alterações metabólicas e funcionais observadas. No entanto, uma substituição de cerca de 20% dos fluidos corpóreos pode ser obtida com certa segurança, administrando-se água com 30% de D₂O via oral, desde que seja temporário, sendo o equilíbrio do organismo restaurado alguns dias após à administração de água leve (H₂O) (133). O grau de deuteração da água do corpo ou do cérebro que pode ser mantido com segurança por várias horas não é conhecido (123).

Slatkin, Levine e Aronson avaliaram o uso da deuteração para o tratamento de tumores cerebrais por BNCT e concluíram que para nêutrons térmicos pode-se reduzir a radiação gama no tecido cerebral normal em 50% ou mais. Preconizam que novos estudos são necessários, pois a energia dos nêutrons precisa ser otimizada em função do grau de deuteração e de acordo com a profundidade do tumor (123).

Segundo *Blagojevic* e colaboradores (1991), uma série de pacientes australianos foram tratados por BNCT pelo *Dr. Hatanaka* utilizando água deuterada. A administração desta foi feita oralmente durante vários dias antes do tratamento permitindo obter deuteração de aproximadamente 20% dos fluidos corpóreos, tendo assim conseguido uma melhora da penetrabilidade dos nêutrons para mais de 4 cm de profundidade, e que tornou possível o alcance de tumores profundos (12).

CAPÍTULO 6

ASPECTOS CLÍNICOS DA BNCT

6.1 - TUMORES CEREBRAIS

Entre agosto de 1968 e agosto de 1990 um total de 107 pacientes com tumores cerebrais malignos foi tratado por BNCT, sendo que destes, 77 tratamentos foram realizados no Japão até março de 1985 em quatro diferentes reatores (47,53). A grande maioria ocorreu em reatores de 100 kW de potência, sendo que até 1985, haviam sido tratados 62 casos no MuTR e 13 no HTR. Os outros dois reatores utilizados tinham potência acima de 1 MW, mas normalmente não estavam disponíveis para o tratamento de pacientes (47). As operações no MuTR foram encerradas em 1989 e em agosto de 1990 foi realizado o primeiro tratamento clínico no reator de pesquisas JRR-2, do JAERI (Japan Atomic Energy Research Institute) (122). O KUR está sendo utilizado desde 1974 para diversos tratamentos de tumores cerebrais e também casos de melanoma (136).

A experiência clínica do *Dr. Hatanaka* demonstra claramente que os casos tratados diretamente por BNCT, denominados "Consistent BNCT cases" apresentam melhor resultado que os tratados por BNCT após outras terapias, denominados "Inconsistent BNCT cases" (46).

Desses 77, apenas 40 pacientes foram tratados exclusivamente por BNCT, e apresentaram uma taxa de sobrevivência para 5 anos de 58% e para 10 anos de 29%. Por causa da baixa potência e da posição durante a irradiação, que não podia ser tangencial à cabeça, os tumores localizados nos lobos temporal e occipital não recebiam nêutrons diretamente. Excluindo-se estes casos, a taxa para 5 anos sobe para 83% e a de 10 anos para 42%. Excluindo-se ainda os casos em que a abertura feita no crânio era menor que o diâmetro do tumor, as taxas para 5 e 10 anos sobem, respectivamente para 100% e 50% (47).

O procedimento clínico revisado por *Hatanaka* e que foi utilizado em seus pacientes é o seguinte (45,48):

- 1) Infusão direta do composto de boro na carótida ou artéria que alimenta o tumor, para obter concentrações maiores que as obtidas por injeção endovenosa;
- 2) Uso de um composto que, por meio de ponte dissulfeto, permita uma forte ligação com o tumor, de forma que a irradiação possa ser processada até substancial diminuição do boro na circulação sistêmica;
- 3) Uso de alta dose de adrenocorticosteróides para minimizar o dano por radiação nos vasos sanguíneos cerebrais normais;
- 4) Um esquema de radiação com nêutrons suficientes, mas não em excesso, para evitar danos por radiação na área exposta do cérebro, além da monitoração "on-line" durante todo o procedimento de irradiação;
- 5) Utilizar acessórios junto à craniectomia tais como, capacete de boro-acrilato para proteger o couro cabeludo, cobertura plástica estéril para prevenir contaminações e a inserção de uma bola de "ping-pong" no leito do tumor parcialmente removido, a fim de garantir uma boa exposição aos nêutrons.

A craniectomia é realizada por duas razões:

- 1) Como nos feixes utilizados predominam os nêutrons térmicos, estes não alcançariam o tumor caso tivessem de atravessar a calota craniana;
- 2) É indicado o ato cirúrgico para retirada de parte da massa central do tumor, o que alivia a pressão local, melhora a oxigenação e também favorece a chegada do composto de boro (46).

Em algumas situações a craniectomia deve ser evitada ou contraindicada e nestes casos é necessário fornecer água deuterada ao paciente para aumentar a penetrabilidade dos nêutrons. Um exemplo é o de um paciente brasileiro de 11 anos de idade que apresentou um tumor maligno misto (oligodendroglioma e astrocitoma) localizado na região occipital esquerda e que

foi tratado por meio de cirurgia e radioterapia convencional. Após três anos o tumor recorreu e, em julho de 1987, foram detectadas múltiplas metástases implantadas no sistema ventricular. O estado de saúde do paciente mostrou deterioração rápida e foi considerado sem tratamento no Brasil e nos Estados Unidos. O paciente foi submetido a BNCT já em estado muito grave. Em agosto, exames efetuados com MR (Ressonância Magnética) e CT (Tomografia Computadorizada) mostraram completa involução das metástases (94).

O uso de feixes epitérmicos também poderá evitar a craniectomia, mas nesse caso estudos precisam ser feitos no sentido de verificar-se a necessidade da remoção cirúrgica prévia de parte do tumor. *Noonan e Russell* sugerem que, além do uso de nêutrons epitérmicos, a irradiação seja feita em doses fracionadas, o que evitaria uma possível hemorragia decorrente da destruição de uma grande massa tumoral de uma só vez (104). Essa opinião sobre o fracionamento não é compartilhada pelo *Dr. Hatanaka* e colaboradores (1991), que acreditam que os danos provocados na barreira hematoencefálica dificultariam a obtenção de uma taxa T/N adequada em frações subseqüentes e acabariam por colocar em risco as vantagens da BNCT (52).

Wambersie e Scalliet (1989) consideraram os quatro mecanismos básicos em radioterapia (REPARO DE DANO SUBLETAL, REDISTRIBUIÇÃO, REPOPULAÇÃO E REOXIGENAÇÃO) para os diferentes tipos de radiação envolvidos nos processos da BNCT, concluindo que esta terapia pode ser aplicada de duas formas: em sessão única com baixa taxa de dose ou em poucas frações administradas dentro de um período de tempo que não seja superior a uma semana (144).

Withers (1992) enfatizou que nem todos casos de tumores podem ser tratados segundo um mesmo esquema de fracionamento e a maior dificuldade está exatamente em definir o melhor esquema de fracionamento individual para cada paciente, uma vez que a tecnologia atual não permite predizê-lo. O autor acrescenta que o fracionamento em BNCT é ainda mais complexo do que para as radioterapias convencionais, já que a dose total depende de várias reações nucleares que ocorrem nos tecidos (149).

Carlsson, Sjöberg e Larsson (1992) apresentaram o dano causado pelas radiações de baixa LET como um argumento favorável ao fracionamento em pelo menos duas sessões. O tecido cerebral normal sofre com as radiações de baixa LET, como por exemplo os raios gama pronto provenientes da reação $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ e os decorrentes da ativação dos átomos de hidrogênio e de nitrogênio. Um intervalo de algumas horas entre a primeira e a segunda irradiação seria suficiente para que ocorresse reparo desse dano, enquanto que o tumor, atingido por radiações de alta LET, não sofreria reparo. Estudos da biodistribuição indicam que se as duas irradiações ocorressem num intervalo inferior a 24 horas não seria necessário readministrar o composto de boro (24).

A maior sobrevida de um paciente portador de glioblastoma tratado com BNCT foi a de um homem que tinha 50 anos na época do tratamento, e que continuou ativo e trabalhando durante pelo menos 13 anos, sem nenhuma alteração neurológica. O local onde havia esse grande tumor (6,5 cm x 4,5 cm x 5,5 cm) foi substituído por uma cavidade, visualizada alguns anos após o tratamento por Tomografia Computadorizada, quando esta técnica diagnóstica tornou-se disponível (47).

6.2 - MELANOMAS

O primeiro tratamento de um paciente portador de melanoma utilizando BNCT ocorreu em 1987 e até 1991 um total de 10 pacientes havia sido tratado pela equipe de *Mishima*, no KUR (55).

O primeiro paciente, um homem com 66 anos de idade, observou o aparecimento de uma placa escura no primeiro artelho do pé direito em 1984. A placa evoluiu gradualmente e, no ano seguinte, a unha mostrava-se completamente destruída. A lesão foi amputada quando atingiu 7 mm de profundidade e já havia invadido o osso, sendo classificada como de alto risco. Após minucioso exame, nenhuma metástase foi encontrada e o paciente recebeu tratamento preventivo por imunoquimioterapia (90,92). No início de 1987 surgiu um tumor subcutâneo na região occipital esquerda e o paciente foi hospitalizado para exames e terapia. O tumor era firme, sem movimentação e tinha acentuado

crescimento vertical. Após exames detalhados, foi diagnosticado tratar-se de um melanoma derivado de metástase do antigo tumor primário e inoperável por causa de sua posição. Nesse período o tumor continuou a se desenvolver, levando o paciente e seus familiares a desejarem que um tratamento fosse efetuado sob qualquer risco (90).

Depois de receber autorização do comitê de ética médica e de órgãos governamentais, Mishima confirmou o diagnóstico e estimou a capacidade acumulativa de $^{10}\text{B-BPA}$ para o tumor, por meio de análise por ativação com nêutrons. Foram administradas dez injeções perilesionais a 4 cm do tumor, cada uma de 640 mg do composto, aplicadas 17 e 4 horas antes da irradiação, totalizando 12,8 g (170 mg $^{10}\text{B-BPA}/\text{kg}$ de massa corpórea). O paciente foi irradiado durante 2 horas e 19 minutos, recebendo uma fluência de 1×10^{13} n.cm² na superfície do melanoma (90,92).

O melanoma regrediu acentuadamente, sem que ocorresse uma descamação intensa e, dois meses depois, a elevação media somente 7,5 mm, cerca de três vezes menos que na época do tratamento. Oito meses depois não havia sinal do tumor e o mesmo não recidivou até dez meses após o tratamento, quando o paciente veio a falecer, sendo que a causa da morte não foi citada pelos autores (90,91).

O segundo paciente, um homem de 80 anos, portava melanoma primário na sola do pé direito. Ele havia observado uma mancha escura aos 20 anos, que mudou de cor e tornou-se um nódulo quando ele estava com 60 anos. Em setembro de 1987 a biópsia de um linfonodo revelou um tumor decorrente de uma metástase de melanoma, e cujo tratamento foi feito por meio de cirurgia e quimioterapia. O paciente solicitou o tratamento do tumor primário por BNCT para que não fosse necessário amputar o pé (92).

Em abril do ano seguinte foi realizado o tratamento com injeções de $^{10}\text{B-BPA}$.frutose (solúvel em água a pH = 7, menos danosa e dolorida para o paciente do que a injeção de $^{10}\text{B-BPA.HCl}$), aplicadas próximo à lesão e por injeção subcutânea nas nádegas. Foi irradiado com $1,04 \times 10^{13}$ n.cm² e duas semanas depois a regressão já era visível, completando-se em 9 semanas. O paciente continuou bem, sem recidivas, por mais de um ano e meio (92).

Um processo modificado foi utilizado no quarto paciente, um homem de 50 anos com melanoma no polegar direito, tendo sido irradiado em duas etapas, cada uma após receber 170 mg ^{10}B -BPA/kg de massa corpórea. O composto foi administrado por três diferentes vias: injeção subcutânea nas nádegas, via oral e injeções perilesionais. A primeira sessão de irradiação ocorreu em abril de 1989, e teve uma fluência de $0,97 \times 10^{13}$ n.cm². A segunda sessão ocorreu dois meses e meio depois, quando a dose do composto foi um pouco maior, e a irradiação com $1,32 \times 10^{13}$ n.cm². Além disso, foi elaborado um pequeno refletor de ^6LiF , para assegurar nêutrons mais colimados no tumor. Três meses após a segunda aplicação de BNCT notava-se a regressão completa do tumor e não houve recidiva (91).

Nos dez pacientes tratados foram realizados estudos prévios da biodistribuição da ^{10}B -BPA. Em outros dez pacientes foram realizados somente os estudos da biodistribuição desse composto, aplicado por diferentes vias. A comparação dos 20 casos demonstrou que existem marcantes diferenças individuais, mas os autores esperam em breve poder concluir sobre quais as vias mais favoráveis para a administração do composto (55).

CAPÍTULO 7

ASPECTOS DA IMPLEMENTAÇÃO DA BNCT

A organização dos sistemas envolvidos na implementação da BNCT foi brevemente relatada por *Russel*, em 1986, sob dois aspectos: o paciente e o conjunto de sistemas e serviços a ele prestados (115).

Russel considerou um paciente hipotético, no qual foi diagnosticado glioblastoma multiforme e que será levado a um hospital especializado onde ficará internado durante aproximadamente uma semana para a lenta infusão do composto de boro por meio de uma bomba osmótica. Durante esse período será monitorado constantemente com relação à toxicidade, à concentração e à distribuição do composto. Posteriormente ele será transferido, de ambulância, ao reator onde serão então procedidas a craniectomia, a ablação cirúrgica da parte superior do tumor e a colocação dos protetores necessários.

A irradiação deverá ser aplicada entre uma e quatro horas, dependendo da intensidade do feixe de nêutrons. Durante esse período todas as funções vitais do paciente serão monitoradas por controle remoto, assim como a dosimetria, já que as normas de proteção radiológica não permitem a permanência da equipe médica no local da irradiação.

Ao completar o tratamento o paciente retornará ao hospital onde permanecerá em um setor especial para pacientes radioativos, pois ocorre na irradiação a ativação de vários elementos constituintes do organismo, como o carbono e o nitrogênio. Dependendo de seu estado geral de saúde, poderá deixar o hospital em duas a quatro semanas, passando então a ter um atendimento médico para recuperação dos danos cirúrgicos e radiológicos em um centro médico comum, próximo de sua residência.

A implementação da BNCT requer a participação de vários sistemas e serviços integrados, bem como equipes multiprofissionais especializadas. Os principais requisitos são:

- hospital equipado para realizar todos os procedimentos pré e pós-cirúrgicos, com equipe médica especializada e treinada em procedimentos radiológicos, neurocirúrgicos, farmacológicos e clínicos;
- laboratório farmacêutico capaz de produzir os compostos de boro necessários, realizar análises e testes farmacológicos, e possuir pessoal especializado em química e análise do boro;
- central nuclear provida de sala cirúrgica, sala de irradiação com equipamentos para a monitoração remota do paciente, sala de emergência, serviço rápido de análise de boro, enfermeiros, assistente nuclear (físico radiologista) e equipe de físicos nucleares para a manutenção do reator (115).

7.1 - O PROJETO DO NEW ENGLAND MEDICAL CENTER

Zamenhof e Bernard (1986) elaboraram um projeto para a implementação de BNCT no New England Medical Center, baseando-se em conclusões da equipe do MIT. O projeto inclui dois anos de estudos pré-clínicos e preparações, seguido de mais um ano de estudo piloto. A fase pré-clínica constará de:

- modificações do reator nuclear para a obtenção de feixe termalizado;
- caracterização da passagem dos nêutrons através da cabeça do paciente usando modelos matemáticos e físicos;
- desenvolvimento de um esquema de NCT;
- domínio da técnica de alfa-autorradiografia induzida por nêutrons para a medida da macro e da micro distribuição dos compostos de boro nos tecidos e sangue;
- investigação da distribuição intracelular do composto de boro;
- avaliação da natureza do dano nas células endoteliais em animais submetidos ao esquema de tratamento de BNCT (156).

Embora nem todos os trabalhos propostos sejam imprescindíveis para a implementação, esses estudos sem dúvida ajudarão a elucidar uma série de aspectos da terapia. Os últimos avanços compreendem estudos da distribuição de dose pelo método de Monte Carlo e modificação no projeto do reator para a inclusão de novos filtros espalhadores (127). A fase seguinte constará de mais um ano, quando 10 pacientes cujos prognósticos para tratamentos convencionais forem inferiores a 5% para 3 anos de sobrevida, serão submetidos à BNCT para comprovar a eficácia. Somente um ano depois começarão a tratar pacientes rotineiramente (156).

7.2 - PROJETO PETTEN

Carlsson, Sjöberg e Larsson (1992) trabalham no Projeto Petten, Holanda, que inclui a colaboração de outros países da comunidade europeia e pretendem iniciar tratamento de pacientes em 1994. Segundo esses autores o projeto pode ser considerado de alto risco, pois os princípios referentes ao acúmulo de BSH não são bem conhecidos e o tratamento de gliomas ainda não está estabelecido. No entanto, os resultados encorajadores dos pesquisadores do Japão indicam que realmente é possível obter a cura, e muitas vidas poderão ser salvas se a BNCT vier a mostrar-se eficiente. Contudo, se ela falhar, seja por não impedir o crescimento do tumor ou por causar efeitos colaterais inaceitáveis no tecido cerebral normal, então todas as pesquisas neste campo serão proteladas ou mesmo interrompidas (24).

7.3 - PROJETO PBF/INEL

O projeto de pesquisas em BNCT do PBF (Power Burst Reactor Facility) inclui várias linhas de trabalho, tanto em pesquisa de tumores cerebrais quanto na de melanoma (31,32).

I - PESQUISA DE TUMORES CEREBRAIS:

Projeto 1: **Desenvolvimento de Tecnologias de Apoio:**

- **Análise grosseira de boro em tecido, sangue e urina;**

- Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação da pureza do BSH;

- Bioquímica do BSH e de seus produtos de oxidação;

- Distribuição de boro ao nível subcelular;

- Quantificação não invasiva de boro *in vivo*;

- Estudos dosimétricos usando cães e simuladores;

- Dosimetria analítica usando códigos de transporte de variáveis.

Projeto 2: Estudos usando grandes animais como modelo (uso de cães portadores de glioma ou melanoma).

Projeto 3: Farmacocinética Humana.

Projeto 4: Interação de Drogas e Toxicidade.

Projeto 5: Apoio Técnico do PBF:

- Preparação da fonte de nêutron;

- Administração e Operação do PBF.

II - PESQUISA DE MELANOMA:

Projeto 1: Avaliação da Localização do boro.

Projeto 2: Biodistribuição, Farmacologia e Toxicidade dos Agentes Carreadores de Boro.

Projeto 3: Estudo em Grandes Animais.

Projeto 4: Detecção de Melanoma e Quantificação de Boro por Cintilografia.

Projeto 5: Desenvolvimento e Avaliação de Lipoproteínas de Baixa Densidade Boronadas e Aminoácidos.

Projeto 6: Desenvolvimento e Avaliação de Lipossomos Boronados.

A proposta do INEL em converter o PBF para uso em BNCT foi avaliada por um comitê de peritos denominado HERAC (Health and Environmental Research Advisory Committee), pertencente ao USDOE (United States Department of Energy). No relatório foi feita uma breve revisão da BNCT, vários parâmetros foram analisados e os peritos reconheceram o potencial do PBF para esta terapia, mas não aprovaram a reforma por concluírem que ainda era muito cedo para iniciar uma fase pré-clínica. As principais críticas ao programa foram com relação ao pouco conhecimento sobre a distribuição e as ações farmacológicas do BSH, a falta de informação sobre os danos que ocorrem nos capilares e no tecido cerebral normal, bem como a utilização de pequenos animais por entenderem não ser um modelo apropriado. Concluíram que novos estudos são necessários para esclarecer os aspectos citados, e que para estes, a configuração atual do PBF é satisfatória (137).

Os projetos citados evidenciam a preocupação dos pesquisadores com a investigação básica e o desenvolvimento das técnicas que suportam o tratamento por BNCT. O esclarecimento de alguns fundamentos da terapia, principalmente no que se refere à acumulação seletiva dos compostos de boro, e à necessidade de medidas dosimétricas precisas, tanto do feixe quanto do paciente, implicam no dispêndio de muito esforço.

7.4 - PROJETO BRASILEIRO

No Brasil há um convênio entre a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), a Coordenadoria para Projetos Especiais (COPESP) e a Universidade de Campinas (UNICAMP) e alguns pesquisadores destas instituições já estão trabalhando para projetar e utilizar um Reator para Pesquisas e Aplicações Médicas (REPAM).

O programa tem por meta dispor de tal instalação nuclear num prazo entre 5 e 6 anos, considerando além da infraestrutura operacional, a aquisição de conhecimento, o domínio das técnicas envolvidas e a formação de pessoal especializado.

O programa proposto, denominado "Projeto de Arraste REPAM" consiste em adotar duas linhas de desenvolvimento paralelas:

- PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (P & D), relacionada às áreas de treinamento de pessoal e pesquisas básicas em física nuclear, dosimetria, microdosimetria, instrumentação, síntese e biodistribuição de compostos de boro, estudos *in vivo* e *in vitro* e aplicações clínicas;
- ENGENHARIA, responsável pelo desenvolvimento do projeto nas áreas de engenharia civil, nuclear, eletrônica etc. .

Os autores, *Miriam Medeiros da Silva*, *José Rubens Maiorino* e *José Roberto Rogero* (1992), salientam que no Brasil são diagnosticados anualmente cerca de 3.000 casos de tumores cerebrais malignos e que o custo total do projeto, estimado em U\$ 45.000.000,00, não é grande em vista do enorme benefício social resultante (121).

CAPÍTULO 8

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde a proposição da BNCT por Locher, em 1936, grandes avanços foram observados, vários pacientes foram tratados e curados, seja de tumor cerebral ou de melanoma, embora a utilização desta terapia ainda não esteja sendo aplicada rotineiramente.

As pesquisas relacionadas ao tratamento de tumores cerebrais têm avançado mais lentamente que as que envolvem o tratamento de melanomas. Isso se deve basicamente a três fatores:

- à fragilidade das estruturas do SNC;
- às dificuldades na obtenção de feixes epitérmicos;
- à pouca especificidade do BSH, que não se deposita exclusivamente no tumor cerebral.

Os melanomas, por sua vez, são geralmente mais superficiais, podendo ser tratados com nêutrons térmicos e os compostos que participam da via de síntese da melanina são bastante específicos em sua acumulação.

Uma das maiores dificuldades observadas em BNCT é a obtenção de um feixe adequado, bem como os aspectos dosimétricos envolvidos em sua avaliação. A importância de tais estudos é evidenciada pelo enorme número de trabalhos publicados sobre tais avaliações.

Na última década, vários grupos de pesquisa com interesse em BNCT têm surgido em todo o mundo, o que indica claramente que as vantagens dessa terapia seletiva estão sendo reconhecidas e pesquisadas.

De um modo geral, os avanços indicam a necessidade de mais pesquisas para melhor compreensão dos processos envolvidos e do

aperfeiçoamento das técnicas usadas. Por outro lado, as dificuldades são decorrentes de vários parâmetros que precisam ser estudados por especialistas de diversas áreas.

A implementação da BNCT envolve uma série de sistemas e o trabalho de uma equipe multiprofissional. A preparação dos profissionais: físicos, médicos, químicos, engenheiros, e técnicos é um investimento lento e dispendioso.

Os trabalhos publicados atualmente são dirigidos a um público já iniciado na pesquisa de BNCT. Este trabalho visa preencher uma lacuna nesse campo, pois reúne em um só volume os vários aspectos e processos envolvidos. Dessa forma, pretende fornecer um embasamento em BNCT para indivíduos das diversas áreas do conhecimento.

A título de complementação didática, seguem-se apêndices dirigidos aos não especialistas de cada área, com o intuito de provê-los de uma visão geral de alguns aspectos envolvidos no tema, sendo que o último consta de um glossário, abrangendo termos técnicos e básicos das diversas áreas, que foram mencionados no decorrer dos capítulos e dos demais apêndices.

Considerando-se o interesse demonstrado por pesquisadores do Brasil na construção do reator para finalidades médicas em convênio firmado em 1992 entre a COPESP e a UNICAMP, surge a necessidade de se preparar adequadamente os profissionais que irão atuar nas futuras equipes de trabalho.

Espera-se que os indivíduos interessados em adentrar nesse imenso campo de pesquisa possam contar com a ajuda deste trabalho para melhor entender os parâmetros da Terapia de Captura Neutrônica por Boro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ABE,M.; AMANO,K.; KITAMURA,K.; TATEISHI,J. Boron-10 distribution in rat brain tumors. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.155-8. (BNL-51730).
- 2 ABE,M.; AMANO,K.; KITAMURA,K.; TATEISHI,J.; HATANAKA,H. Boron distribution analysis by alpha-autoradiography. *J. Nucl. Med.*, 27(5):677-84, 1986.
- 3 AZAWA,O. & KANDA,K. Musashi Institute of Technology Reactor as a medical facility - with reference to dosimetry and *in situ* boron concentration measurement. In: HATANAKA,H., ed. *Boron-Neutron capture therapy for tumors*. Niigata, Nishimura, 1986. c.17, p.210-5.
- 4 ALAM,F.; SOLOWAY,A.H.; BARTH,R.F.; JOHNSON,C.W.; CAREY,W.E.; KNOTH,W.H. Boronation of polyclonal and monoclonal antibodies for neutron capture. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.229-36. (BNL-51730).
- 5 ALAM,F.; SOLOWAY,A.H.; BAPAT,B.V.; BARTH,R.F.; ADAMS,D.M. Boron compounds for neutron capture therapy. In: FAIRCHILD,R.G.; BOND,V.P.; WOODHEAD,A.D.; VIVIRITO,K., eds. *Clinical aspects of neutron capture therapy*. N.Y., Plenum Press, 1988. p.107-11.
- 6 ALLEN,B.J. *In Vitro* and *In Vivo* studies in boron neutron capture therapy of malignant melanoma. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.341-54.(BNL-51730).
- 7 ALLEN,B.J.; CORDEROY-BUCK,S.; MERIATY,H.; MOORE,D.E. Local control of murine melanoma xenografts in nude mice by neutron capture therapy. In: *Radiation Biology: 13th AINSE ... conference, held in Lucas Heights, NSW, 2-4 Oct. 1991*. Australian Institute of Nuclear Science and Engineering. Conference Handbook, p.22. (INIS-mf-13374).
- 8 ASHTARI,M.; BROWNELL,G.; FORREST,M. Preliminary dosimetry studies of the MIT Reactor (MITR-II) Medical Facility In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory, 1983. p.88-98. (BNL-51730).
- 9 BARTH,R.F.; SOLOWAY,A.H.; ALAM,F.; CAREY,W.E.; ANDREWS,C.; HOLMAN, B.; JOHNSON,C.W.; MOHAMMED,J.; TALNAGI,J.; STEPLEWSKI,Z. Neutron capture using boronated polyclonal and monoclonal antibodies. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy:*

- proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983.* N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.365-75. (BNL-51730).
- 10 BARTH,R.F.; ALAM,F.; SOLOWAY,A.H.; ADAMS,D.M. Delivery of boron-10 for neutron capture therapy by means of polyclonal and monoclonal antibodies. In: HATANAKA,H., ed. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 2nd international symposium on ...held in Tokyo, 18-20 October, 1985.* Niigata, Nishimura, 1986. p.346-52.
 - 11 BARTH,R.F.; ADAMS,D.M.; SOLOWAY,A.H.; ALAM,F. ANISUZ-ZAMAN,A.K.M. Determination of boron concentration by means of direct current plasma-atomic emission spectroscopy. In: ALLEN,B.J.; HARRINGTON,B.V.; MOORE,D.E., eds. *Progress in neutron capture therapy for cancer.* NY, Plenum Press, 1992. p.305-8. (presented at the 4th international symposium on NCT, held in Sydney, 4-7 December, 1990).
 - 12 BLAGOJEVIC,N.; ALLEN,B.J.; STORR,G.; HATANAKA,H. The role of heavy water in dose-depth enhancement in thermal neutron capture therapy. *Radiation Biology: 13th AINSE ... conference, held in Lucas Heights, NSW, 2-4 Oct. 1991.* Australian Institute of Nuclear Science and Engineering. Conference Handbook, p.51. (INIS-mf-13374).
 - 13 BLUE,T.E. Boron-10 concentration measurements using the solid-state nuclear track detector CR-39 and automatic image analysis. *Nucl. Technol.*, 53:220-6, 1987.
 - 14 BLUE,T.E. *An accelerator neutron source for BNCT - Progress report for the period 15 July 1989 - 15 March 1990.* Urbana (USA), Illinois Univ. Dept. of Computer Science, 1990. (DOE/ER/60872-1).
 - 15 BRADSHAW,K.M.; RICHARDS,T.L.; KRAFT,S.L. In vivo pharmacokinetic evaluation of boron compounds using magnetic resonance spectroscopy and imaging. In: ALLEN,B.J.; HARRINGTON,B.V.; MOORE,D.E., eds. *Progress in neutron capture therapy for cancer.* NY, Plenum Press, 1992. p.325-9, (presented at the 4th international symposium on NCT, held in Sydney, 4-7 December, 1990).
 - 16 BROWNELL,G.L. & CARNEY,C. Studies at MIT on biodistribution of ^{10}B compounds and production of epithermal neutrons. In: FAIRCHILD,R.G. & BOND,V.P. eds. *Neutron Capture Therapy: workshop on ...held in Upton, 22-23 January, 1986.* p.49-54. (BNL-51994).
 - 17 BRUGGER,R.M. Filtered beams for neutron capture therapy. In: FAIRCHILD, R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983.* N.Y., Brookhaven National Laboratory.p.26-33. (BNL-51730).
 - 18 BRUGGER,R.M.; LESS,T.J.; PASMORE,G.G. Intermediate energy neutron beam from reactors for NCT. In: FAIRCHILD,R.G. & BOND,V.P., eds. *Neutron Capture Therapy: workshop on ...held in Upton, 22-23 January, 1986.* p.32-41. (BNL 51994).

- 19 BRUGGER,R.M.; LESS,T.J.; PASMORE,G.G. An intermediate energy neutron beam for NCT. In: FAIRCHILD,R.G. & BOND,V.P. *Neutron Capture Therapy: workshop on ...held in Upton, 22-23 January, 1986.* p.83-91. (BNL 51994).
- 20 BRUGGER,R.M.; SHIH,J.L.A.; LIU,H.B. An epithermal neutron beam for neutron capture therapy at the Missouri University Research Reactor. *Nucl. Technol.* 98:322-32, 1992.
- 21 BRUGGER,R.M.; LIU,H.B.; LASTER,B.H.; GORDON,C.R.; GREENBERG, D.D.; WARKENTIEN,L.S. *Gadolinium as an element for neutron capture therapy.* Brookhaven National Laboratory, Upton, N.Y., jan. 1993. (CONF. 9209280-5).
- 22 BRUGGER,R.M. "Summing up": the physics of NCT. Brookhaven National Laboratory, Upton, N.Y., september 1993. (BNL-48561).
- 23 CANTONE,M.C.; CANZI,C.; CERCHIARI,U.; BARTOLO,U.; FACCHIELLI,L.; GAMBARINI,G.; MOLHO,N.; PIROLA,L.; SICHIROLLO,A.E. A ferrous sulphate gel dosimetry system for NCT studies: response to slow neutrons. *Radiat. Prot. Dosim.*, 44:437-41, 1992.
- 24 CARLSSON,J.; SJÖBERG,S.; LARSSON,B.S. Present status of boron neutron capture therapy. *Acta Oncol.*, 31(8):803-13, 1992.
- 25 CODERRE,J.A.; JOEL,D.D.; MICCA,P.L.; NAWROCKY,M.M.; SLATKIN,D.N. Control of intracerebral gliosarcomas in rats by boron neutron capture therapy with *p*-boronophenylalanine. *Radiat. Res.*, 129:290-6, 1992.
- 26 CORDEROY-BUCK,S.; ALLEN,B.J.; WILSON,J.G.; TJARKS,W.; GABEL,D.; BARKIA,D.; PATWARDHAN,A.; CHANDLER,A.; MOORE,D.E. *Investigation of boron conjugated thiouracil derivatives for neutron capture therapy of melanoma.* In: MADDALENA,D.J.; SNOWDON,G.M.; BONIFACE, G.R. eds. *Advances in radiopharmacology: proceedings of the 6th international symposium on ... held in Sydney, 24-26 August, 1989.* Wollongong, University Printery Services, 1990. p.114-27.
- 27 CRAWFORD,J.F. & LARSSON,B. On the possible use of spallation sources in neutron capture therapy: proposed measurements of neutron spectra at S.I.N. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983.* N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.35-43. (BNL-51730).
- 28 CROTTY,K.; MALLESCHE,J.; MOORE,D.E.; ALLEN,B.J. Histological examination of melanoma xenografts in the nude mouse model: pre and post neutron capture therapy. *Radiation Biology: 13th AINSE ... conference, held in Lucas Heights, NSW, 2-4 Oct. 1991.* Australian Institute of Nuclear Science and Engineering. Conference Handbook, p.53. (INIS-mf-13374).
- 29 DAMY,M.A.; SILVA,M.M.; MAIORINO,J.R. Avaliação teórica para a determinação de um espectro de nêutrons conveniente à técnica de BNCT. In: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO. *Aplicações Nucleares: anais*

do 1º encontro nacional de ... realizado em Recife, 27-30 maio, 1991. v.1, p.105-11.

- 30 DAVIS,L.W. Presidential address: malignant glioma - A nemesis wich requires clinical and basic investigation in radiation oncology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **16(6)**:1355-65, 1989
- 31 DORN III,R.V. *PBF/BNCT Program - Monthly Bulletin*. Idaho, Idaho National Engineering Laboratory, Jun. 1989. (EGG-BNCT-8353-Vol.3(6)).
- 32 DORN III,R.V. *Monthly Bulletin of the INEL BNCT program*. Idaho, Idaho National Engineering Laboratory, Mar. 1991. (EGG-BNCT-9411-Vol.5(3)).
- 33 ELMORE,J.J.; BORG,D.C.; MICCA,P.; GABEL,D. Coupling of dextrans conjugated with boron to gamma globulin: a model for NCT. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory.p.237-44. (BNL-51730).
- 34 EWING,J. The structure of nerve tissue tumors with reference to radium therapy. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **53**:130-1, 1921.
- 35 FAIRCHILD,R.G.; GABEL,D.; HILLMAN,M.; WATTS,K. The distribution of exogenous porphyrins *in vivo*: implications for neutron capture therapy. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.266-75. (BNL-51730).
- 36 FAIRCHILD,R.G.; GABEL,D.; LASTER,B.H.; GREENBERB,D.; KIZ-ZENCK,H.; MICCA,P.L. Boron-10 analysis by prompt gamma and track-etching techniques In: FAIRCHILD,R.G. & BOND,V.P., eds. *Neutron Capture Therapy: workshop on ... held in Upton, 22-23 January, 1986*. p. 106-13. (BNL 51994).
- 37 FAIRCHILD,R.G. Recent advance in neutron capture therapy (NCT). In: HATANAKA,H., ed. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 2nd international symposium on ...held in Tokyo, 18-20 October, 1985*. Niigata, Nishimura, 1986. p.24-36.
- 38 FUJII,Y.; YANAGIE,H.; KOZAKI,K.; SAEGUSA,Y.; SEKIGUCHI,M.; KOBAYASHI,H. Boron neutron capture therapy for nude mice with pancreatic cancer. *Oncologia*, **25(4)**:451-5, 1992.
- 39 GABEL,D.; FAIRCHILD,R.G.; LARSSON,B.; DRESCHER,K.; ROWE,W.R. The biological effect of the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ Reaction and its simulation by Monte Carlo calculations. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.128-33. (BNL-51730).
- 40 GABEL,D.; WALCZYNA,R.; WELLMANN,F.; RIESENBERG,H.; HOCKE,I. B-Decachloro-o-carborane derivatives as suitable boron carriers for the preparation of water-soluble boron-conjugated macromolecules. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy:*

- proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.225-8. (BNL-51730).
- 41 GLASS, J. *p*-Borono-L-Phenylalanine. In: FAIRCHILD, R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983.* p.255-9. 1983. (BNL-51730).
- 42 GOODMAN, J.H.; MCGREGOR, J.M.; CLENDENON, N.R.; GAHBAUER, R.A.; BARTH, R.F.; SOLOWAY, A.H.; FAIRCHILD, R.G. Inhibition of tumor growth in a glioma model treated with boron neutron capture therapy. *Neurosurgery*, 27(3):383-8, 1990.
- 43 GREENWOOD, R.C. The design of filtered epithermal neutrons beams for NCT. In: FAIRCHILD, R.G. & BOND, V.P., eds. *Neutron Capture Therapy: workshop on ... held in Upton, 22-23 January, 1986.* p.123-42. (BNL 51994).
- 44 HARRINGTON, B.V.; STORR, G.; ALLEN, B.J.; MERIATY, H.; GODFREY, R. Neutron sources for boron neutron capture therapy. *Radiation Biology: 13th AINSE ... conference, held in Lucas Heights, NSW, 2-4 Oct. 1991.* Australian Institute of Nuclear Science and Engineering. Conference Handbook, p.50. (INIS-mf-13374).
- 45 HATANAKA, H. & SWEET, W.H. Slow-neutron capture therapy for malignant tumors - its history and recent development. In: *Biomedical Dosimetry.* International Atomic Energy Agency, Vienna, 1975. p.147-78. (IAEA-SM-193/79).
- 46 HATANAKA, H. Clinical experience of boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. In: FAIRCHILD, R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983.* N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.384-93. (BNL-51730).
- 47 HATANAKA, H.; AMANO, K.; KAMANO, S.; SANO, K. Clinical experience of boron neutron capture therapy for malignant brain tumors (1968-1985). In: HATANAKA, H., ed. *Neutron Capture Therapy - proceedings of the 2nd international symposium on ... held in Tokyo, 18-20 October, 1985.* Niigata, Nishimura, 1986. p.447-9.
- 48 HATANAKA, H. Introduction. In: HATANAKA, H., ed. *Boron-Neutron capture therapy for tumors.* Niigata, Nishimura, 1986. p.1-28.
- 49 HATANAKA, H. A comparison of particle radiation therapy modalities. In: HATANAKA, H., ed. *Boron-Neutron capture therapy for tumors.* Niigata, Nishimura, 1986. c.1, p.29-45.
- 50 HATANAKA, H. Supplementary pharmacological study between 1972 and 1977 on Purified mercaptoundeca-hydrododecaborate. In: HATANAKA, H., ed. *Boron-Neutron capture therapy for tumors.* Niigata, Nishimura, 1986. c.4, p.59-76.

- 51 HATANAKA, H. Boron uptake by human brain tumors and quality control of boron compounds. In: HATANAKA, H., ed. *Boron-Neutron capture therapy for tumors*. Niigata, Nishimura, 1986. c.5, p. 77-115.
- 52 HATANAKA, H.; MORITANI, M.; CAMILLO, M. Possible alteration of the blood-brain barrier by boron-neutron capture therapy. *Acta Onkol.*, **30** (3):375-8, 1991.
- 53 HATANAKA, H. SANO, K.; YASUKOCHI, H. Clinical results of boron neutron capture therapy. In: ALLEN, B.J.; HARRINGTON, B.V.; MOORE, D.E. eds. *Progress in neutron capture therapy for cancer*. NY, Plenum Press, 1992. p.561-8. (presented at the 4th international symposium on NCT, held in Sydney, 4-7 December, 1990).
- 54 HAYAKAWA, Y.; INADA, T.; HARASAWA, S.; HATANAKA, H. A system for simultaneous monitoring of thermal and epithermal neutron flux during Boron Neutron Capture Therapy. In: FAIRCHILD, R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.77-87. (BNL-51730).
- 55 HONDA, C.; SHIONO, M.; WADABAYASHI, N.; HATTA, S.; ICHIHASHI, M.; MISHIMA, Y.; YOSHINO, K.; KOBAYASHI, T.; KANDA, K.; HORI, Y. ¹⁰B₁-BPA administration to human melanoma patients: boron analytical studies for neutron capture therapy. In: MISHIMA, Y. ed. *Selective thermal neutron capture therapy of malignant melanoma using melanogenesis-seeking ¹⁰B-compounds*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1991. p.7-18. (KURRI-TR-357).
- 56 ICHIHASHI, M.; NAKANISHI, T.; MISHIMA, Y. Specific killing effect of ¹⁰B₁-paraboronophenylalanine in thermal neutron capture therapy of malignant melanoma: in vitro radiobiological evaluation. *J. Invest. Dermatol.*, **78**(3):215-8, 1982.
- 57 ICHIHASHI, M.; UEDA, M.; HAYASHIBE, K.; HATTA, S.; TSUJI, M.; MISHIMA, Y.; FUKUDA, H.; KOBAYASHI, T.; KANDA, K. In vitro radiobiological evaluation of selective killing effects of ¹⁰B-paraboronophenylalanine-HCl in the thermal neutron capture therapy of malignant melanoma cells. In: MISHIMA, Y., ed. *Selective thermal neutron capture treatment of malignant melanoma using its specific metabolic activity*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1985. p.23-32. (KURRI-TR-260).
- 58 JOEL, D.D.; FAIRCHILD, R.G.; LAISSUE, J.A.; SARAF, S.K.; KALEF-EZRA, J.A.; SLATKIN, D.N. Boron neutron capture therapy of intracerebral rat gliosarcomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**:9808-12, 1990.
- 59 KABALKA, G.W.; CHENG, Q.C.; BENDEL, P.; SLATKIN, D.N.; MICCA, P.L. A new boron MRI method for imaging BNCT agents in vivo. In: ALLEN, B.J.; HARRINGTON, B.V.; MOORE, D.E., eds. *Progress in neutron capture therapy for cancer*. NY, Plenum Press, 1992. p.321-3. (presented at the 4th international symposium on NCT, held in Sydney, 4-7 December, 1990).
- 60 KADOSAWA, T.; KAWASAKI, T.; NISHIMURA, R.; OHASHI, F.; TAKEUCHI, A. Possible use of fast neutrons in boron neutron capture therapy for expanded or

- deeply located tumor lesions. In: HATANAKA, H., ed. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 2nd international symposium on ... held in Tokyo, 18-20 October, 1985*. Niigata, Nishimura, 1986. p.85-96.
- 61 KANDA, K.; KOBAYASHI, T.; ONO, K.; SATO, T.; SHIBATA, T.; UENO, Y.; MISHIMA, Y.; HATANAKA, H.; NISHIWAKI, Y. Elimination of gamma rays from a thermal neutron field for medical and biological irradiation purposes. In: *Biomedical Dosimetry*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1975. p.205-23. (IEA-SM-193/68).
- 62 KANDA, K.; KOBAYASHI, T.; AIZAWA, O.; WAKABAYASHI, H.; OKA, Y. Physics Studies on neutron field and dosimetry for neutron capture therapy in Japan. In: HATANAKA, H. ed. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 2nd international symposium on ... held in Tokyo, 18-20 October, 1985*. Niigata, Nishimura, 1986. p.144-56.
- 63 KANDA, K. & KOBAYASHI, T. Physics Studies on neutron field and dosimetry for neutron capture therapy in Japan. In: HATANAKA, H., ed. *Boron-Neutron capture therapy for tumors*. Niigata, Nishimura, 1986. c.19, p.255-70.
- 64 KIRSCH, J.E. & BROWNELL, G.L. Improved methods of neutron induced track etch autoradiography. In: FAIRCHILD, R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.164-73. (BNL-51730).
- 65 KOBAYASHI, T. & KANDA, K. Analytical calculation of boron-10 dosage in cell nucleus for neutron capture therapy. *Radiat. Res.*, **91**:77-94, 1982.
- 66 KOBAYASHI, T. & KANDA, K. Microanalysis system of ppm-order ^{10}B concentrations in tissue for neutron capture therapy by prompt gamma-ray spectrometry. In: MISHIMA, Y., ed. *Selective thermal neutron capture treatment of malignant melanoma using its specific metabolic activity*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1985. p.163-9. (KURRI-TR-260).
- 67 KONIJNENBERG, M.W.; RAALMAKERS, C.P.J.; DEWIT, L.; MIJNHEER, B.J.; MOSS, R.L.; STECHER-RASMUSSEN, F.; WATKING, P.R.D. Treatment planning of boron neutron capture therapy: measurements and calculations. *Radiat. Prot. Dosim.*, **44**(1/4):443-6, 1992.
- 68 KRAMER, S.; SOUTHARD, M.E.; MANSFIELD, C.M. Radiation effect and tolerance of the central nervous system. *Front. Radiat. Ther. Oncol.*, **6**:332-5, 1972.
- 69 KRAMER, S. Editorial. Brain tumors: where have we been? Where are we going??. *Semin. Oncol.*, **2**:3-4, 1975.
- 70 KRANC, M.C. *Boron labeled rabbit anti-rat fibrin and goat anti-rabbit gamma globulin antibodies and their potential for slow neutron capture therapy of tumors*. Memphis, Tenn., Memphis State Univ., 1976 (Ph.D. Thesis).
- 71 LAISSUE, J.A.; BALLY, E.; JOEL, D.D.; SLATKIN, D.N.; STONER, R.D. Protection of mice from whole-body gamma radiation by deuteration of drinking water. *Radiat. Res.*, **96**:59-64, 1983.

- 72 LARAMORE, G.E.; GRIFAN, T.W.; GERDES, A.J.; PARKER, R.G. Fast Neutron and mixed (neutron/photon) beam teletherapy for grades III and IV astrocytoma. *Cancer*, **48**:96-103, 1978
- 73 LARSSON, B. Boron in fast neutron therapy? Present developments and prospects. In: FAIRCHILD, R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.34. (BNL-51730).
- 74 LASTER, B.H.; KAHL, S.B.; KALEF-EZRA, J.; POPENOE, E.A.; FAIRCHILD, R.G. Biological efficacy of a boronated porphyrin as measured in cell culture. *Strahlenther. Onkol.*, **165**:203-5, 1989.
- 75 LASTER, B.H.; KAHL, S.B.; WARKENTJEN, L.; BOND, V.P. *In vivo studies in NCT with a boronated porphyrin and tumor growth delay as an end point*. Brookhaven National Laboratory, 1992. (BNL-48323)
- 76 LIU, H.B. & BRUGGER, R.M. *An epithermal neutron beam from the MURR and from an accelerator source compared to the beam at the BMRR*. Columbus, Brookhaven National Laboratory, Sep. 1992. (BNL - 48190).
- 77 LLOYD, D.C.; EDWARDS, A.A.; PROSSER, J.S.; FINNON, P.; MOQUET, J.E. *In vitro* induction of chromosomal aberrations in human lymphocytes, with and without boron-10, by radiations concerned in boron neutron capture therapy. *Br. J. Radiol.*, **61**:1136-41, 1988.
- 78 MAIORINO, J.R.; PERROTTA, J.A.; BAPTISTA, B.D.; SOARES, A.J.; SILVA, M.M. Estudos conceituais de um reator para pesquisas e aplicações médicas (REPAM) In: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR. *Energia Nuclear: Anais do IV Congresso Geral de ... realizado no Rio de Janeiro, 5 a 9 de julho, 1992*. Rio de Janeiro, 1992. v.2, p.689-95.
- 79 MALLESCH, J.L.; CHIARAVIGLIO, D.; ALLEN, B.J.; MOORE, D.E. An intra-pancreatic and hepatic nude mouse cancer xenograft model for boron neutron capture therapy. *Radiation Biology: 13th AINSE ... conference, held in Lucas Heights, NSW, 2-4 Oct. 1991*. Australian Institute of Nuclear Science and Engineering. Conference Handbook, p.23. (INIS-mf-13374).
- 80 MALLESCH, J.L.; ALLEN, B.J.; MOORE, D.E. Does boron neutron capture therapy regress cancer?. *Radiation Biology: 13th AINSE ... conference, held in Lucas Heights, NSW, 2-4 Oct. 1991*. Australian Institute of Nuclear Science and Engineering. Conference Handbook, p.49. (INIS-mf-13374).
- 81 MAREK, M.; BURIAN, J.; PROUZA, Z.; RATAJ, J.; SPURNY, F. Neutron capture therapy beam on the LVR-15 Reactor. *Radiat. Prot. Dozim.*, **44(1/4)**:453-6, 1992.
- 82 MARTIN, R.F.; D'CUNHA, G.; PARDEE, M.; ALLEN, B.J. Induction of DNA double-strand breaks by ¹⁵⁷Gd neutron capture. *Pigment Cell Res.*, **2(4)**:330-2, 1989.
- 83 MATAŁKA, K.Z.; BARTH, R.F.; STAUBUS, A.E.; MOESCHBERGER, M.L.; CODERRE, J.A. Neutron Capture Therapy of a rat glioma using boronophenylalanine as a capture agent. *Radiat. Res.*, **137**:44-51, 1994.

- 84 MATSUMOTO, T. & AIZAWA, O. Head phantom experiment and calculation for boron neutron capture therapy. *Phys. Med. Biol.*, **33(6)**:671-86, 1988.
- 85 MATSUMOTO, T. Transport calculations of depth-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy. *Phys. Med. Biol.*, **37(1)**:155-62, 1992.
- 86 MCGREGOR, B.J. & ALLEN, B.J. Filtered-beam dose distributions for boron neutron capture therapy of brain tumours. In: FAIRCHILD, R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on .. held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.14-25. (BNL-51730).
- 87 MILL, A. Tumours in the neutron trap. *New Scientist*, **124(1691)**:56-9, 1989.
- 88 MISHIMA, Y.; ICHIHASHI, M.; NAKANISHI, T.; TSUJI, M.; UEDA, M.; NAKAGAWA, T.; HATTA, S.; SUZUKI, T. SUGANUMA, T.; KOBAYASHI, K. Cure of malignant melanoma by single thermal neutron capture treatment using melanoma-seeking compounds: ¹⁰B/melanogenesis interaction *in vitro/in vivo* radiobiological analysis to preclinical studies. In: MISHIMA, Y., ed. *Selective thermal neutron capture treatment of malignant melanoma using its specific metabolic activity*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1985. p.1-22. (KURRI-TR-260).
- 89 MISHIMA, Y.; ICHIHASHI, M.; TSUJI, M.; UEDA, M.; HATTA, S.; NAKAGAWA, T.; TANAKA, C.; TANIYAMA, K.; SUZUKI, T. Prerequisites of first clinical trial for melanomaselective thermal neutron capture therapy. In: HATANAKA, H., ed. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 2nd international symposium on ...held in Tokyo, 18-20 October, 1985*. Niigata, Nishimura, 1986. p.230-25.
- 90 MISHIMA, Y.; ICHIHASHI, M.; HATTA, S.; HONDA, Ch.; YAMAMURA, K.; NAKAGAWA, T.; OBARA, H.; SHIRAKAWA, J.; HIRATSUKA, J.; TANIYAMA, K.; TANAKA, Ch.; KANDA, K.; KOBAYASHI, T.; SATO, T.; ISHIDA, M.R.; UJENO, Y.; TAKAHASHI, M.; ABE, M.; NOZAKI, T.; AIZAWA, O.; MATSUMOTO, T.; SATO, T.; KARASHIMA, H.; YOSHINO, K.; FUKUDA, H. First human clinical trial of melanoma neutron capture. Diagnosis and therapy. *Strahlenther. Onkol.*, **165(2/3)**:251-4, 1989.
- 91 MISHIMA, Y.; ICHIHASHI, M.; HONDA, Ch.; SHIONO, M.; NAKAGAWA, T.; OBARA, H.; SHIRAKAWA, J.; HIRATSUKA, J.; KANDA, K.; KOBAYASHI, T.; NOZAKI, T.; AIZAWA, O.; SATO, T.; KARASHIMA, H.; YOSHINO, K.; FUKUDA, H. Advances in the control of human cutaneous primary and metastatic melanoma by thermal neutron capture therapy. In: MISHIMA, Y. ed. *Selective thermal neutron capture therapy of malignant melanoma using melanogenesis-seeking ¹⁰B-compounds*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1991. p.1-6. (KURRI-TR-357).
- 92 MISHIMA, Y.; HONDA, Ch.; ICHIHASHI, M. OBARA, H.; HIRATSUKA, J.; FUKUDA, H.; KARASHIMA, H.; KOBAYASHI, T.; KANDA, K.; YOSHINO, K. Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking ¹⁰B-compound. In: MISHIMA, Y. ed. *Investigation for the extended application of melanoma boron neutron capture therapy*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1991. p.1-2. (KURRI-TR-356).

- 93 MIZUSAWA,E.; SERINO,A.J.; HAWTHORNE,M.F.; SHARKEY,R.M.; GOLDENBERG, D.M. Boron-10-labeled antibodies in cancer therapy. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, C.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.215-24. (BNL 51730).
- 94 MONTAGNO,E. de A.; MOREIRA,F.L.; HATANAKA,H. Advanced mixed glioma. *Neutron capture Therapy: proceedings of the 3rd international symposium on ... held in Bremen, 31 May-3 June, 1988*. c.14. p.4.
- 95 MORAES,M.A.P.V.; PUGLIESI,R.; KHOURI,M.T.F.C. *Determinação de boro em soluções aquosas, empregando um feixe de nêutrons filtrado, pela técnica do registro de traços*. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, nov. 1985. (Publicação IPEN - 86)
- 96 MORAN,J.M.; NIGG,D.W.; WHEELER,F.J.; BAUER,W.F. Macroscopic geometric heterogeneity effects in radiation dose distribution analysis for boron neutron capture therapy. *Med. Phys.*, 19(3):723-32, 1992.
- 97 MURRAY,B.W.; DEUTSCH,O.L.; ZAMENHOF,R.G.; PETTIGREW,R.I.; RYDIN,R.A.; BROWNELL,G.L. New approaches to the dosimetry for boron neutron capture therapy at MIT-MGH. In: *Biomedical Dosimetry*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1975. p.179-203. (IEA-SM-193/48).
- 98 MUSOLINO,S.V.; MCGINLEY,P.H.; GREENWOOD,R.C.; KLIAUGA, P.; FAIRCHILD,R.G. Evaluation of an iron-filtered epithermal neutron beam for neutron-capture therapy. *Med. Phys.*, 18(4):806-16, 1991.
- 99 NAKAGAWA,T.; MISHIMA,Y. Boronic, diboronic, and alpha-amino-boronic acids derived from 1-ethynyl-3, 4-dimethoxybenzene. In: MISHIMA,Y., ed. *Selective thermal neutron capture treatment of malignant melanoma using its specific metabolic activity*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1985. p.73-81. (KURRI-TR-260).
- 100 NAKANISHI,T.; ICHIHASHI,M.; MISHIMA,Y.; MATSUZAWA,T.; FUKUDA,M. Thermal neutron capture therapy of malignant melanoma: *in vitro* radiobiological analysis. *Int. J. Radiat. Biol.*, 37(5):573-80, 1980.
- 101 NEMOTO,H.; SEKO,T.; TAKAMATSU,S.; YAMAMOTO,Y.; KITAOKA, Y.; KOBAYASHI,M.; AKABOSHO,M.; UJENO,Y. Molecular design of boron-10 isotope carrier toward cancer cells for neutron capture therapy. In: *Kyoto Daigaku Genshiro Jikkensho Gakujutsu Koenkai Koen Yoshishu*, 23: 7-12, 1989.
- 102 NIGG,D.W.; RANDOLPH,P.D.; WHEELER,F.J. Demonstration of three-dimensional deterministic radiation transport theory dose distribution analysis for boron neutron capture therapy. *Med. Phys.*, 18(1):43-53, 1991.
- 103 NIIBE,H.; HAYAKAWA,K.; HASEGAWA,M. Devices of radiation therapy for the radioresistant tumors. *Gan No Rinsho*, 38(12):1330-3, 1992.

- 104 NOONAN, D.J. & RUSSELL Jr.,J.L. Biological studies of an epithermal beam for NCT with $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.315-22. (BNL-51730).
- 105 OKA,Y. & AN,S. Design study of facilities for boron neutron capture therapy. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.57-66. (BNL-51730).
- 106 PERKS,C.A. & GIBSON,J.A.B. Neutron spectrometry and dosimetry for boron neutron capture therapy. *Radiat. Prot. Dosim.*, **44(1/4)**:425-8, 1992.
- 107 PETTERSSON,O.; NA CHIANGMAI,S.; GRUSELLE,E.; LARSSON,B. A facility for biomedical experiments with thermal neutrons. *Phys. Med. Biol.*, **38(6)**:10818, 1993.
- 108 PETTERSSON,O.; GRUSELLE,E.; LARSSON,B.; HUISKAMP,R. Quantitative neutron capture radiography for boron in biological specimens. *Phys. Med. Biol.*, **38(6)**:1089- 97, 1993.
- 109 PIERCE,C.B. & BOUCHARD,J. Role of radiation therapy in the control of malignant neoplasms of the brain and brain stem. *Radiology*, **55**:337-42, 1950.
- 110 PÖLLER,F.; SAUERWEIN,W.; RASSOW,J. Dosimetry and fluence measurements with a new irradiation arrangement for neutron capture therapy form tumours in mice. *Radiother. Oncol.*, **21**:179-82, 1991.
- 111 PÖLLER,F.; SAUERWEIN,W.; RASSOW,J. Determination of dose enhancement by neutron capture or ^{10}B in a $\text{d}(14)+\text{Be}$ neutron beam. *Radiat. Prot. Dosim.*, **44(1/4)**:429- 31, 1992.
- 112 PÖLLER,F.; SAUERWEIN,W.; RASSOW,J. Monte Carlo calculation of dose enhancement by neutron capture of ^{10}B in fast neutron therapy. *Phys. Med. Biol.*, **38**:397-410, 1993.
- 113 PORSCHEW,W.; MARX,J.; MÜHLENSIEPEN,H.; FEINENDEGEN,L.E.; DALLACKER,F.; MÜCKTER,H.; MÜLLNERS,W.; BÖHMEL,Th. Combined action of thermal neutron irradiation and boron-10 amino acid analogs on a solid experimental tumor (EO771 C57Bl/6J). In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. p.331-40, 1983. (BNL- 51730).
- 114 RANADIVE,G.N.; ROSENZWEIG,H.S.; EPPERLY,M.W.; BLOOMER, W.D. A technique to prepare boronated B72.3 monoclonal antibody for boron neutron capture therapy. *Nucl. Med. Biol.*, **20(1)**:1-6, 1993.
- 115 RUSSEL,S.L. Aspects of implementation of NCT. In: FAIRCHILD,R.G. & BOND,V.P., eds. *Neutron Capture Therapy: workshop on ...held in Upton, 22-23 January, 1986*. p.155-61. (BNL-51994).

- 116 SANO,K. Preface. In: HATANAKA,H.,ed. **Boron-Neutron capture therapy for tumors**. Niigata, Nishimura, 1986. p.v-vi.
- 117 SCHINAZI,R.F.; LASTER,B.H.; FAIRCHILD,R.G.; PRUSOFF,W.H. Synthesis and biological activity of a boron-containing pyrimidine nucleoside. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. **Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983**. p.260-5, 1983. (BNL-51730).
- 118 SCHRAUBE,H.; WAGNER,F.M.; MARES,V.; PFISTER,G. In-phantom ^{10}B capture rates for medical applications at a reactor therapy facility. *Radiat. Prot. Dosim.*, **44(1/4)**:433-6, 1992.
- 119 SHIH,J.L. & BRUGGER,R.M. Gadolinium as a neutron capture therapy agent. *Med. Phys.*, **19(3)**:733-44, 1992.
- 120 SHIRO,M.; AONO,K.; WATANABE,H. Crystal Structure of caesium monomercaptoundecahydrododecaborate monohydrate. *Chem. Ind.*, **564**:121-4, 1970.
- 121 SILVA,M.M.; MAIORINO,J.R.; ROGERO,J.R. **Proposta de um programa de pesquisa e desenvolvimento para o tratamento de tumores cerebrais por captura de nêutrons**. Ciência e Tecnologia: Anais do I Fórum Nacional de ... em Saúde, realizado em Caxambú, MG, 20-24 novembro, 1992. p.622-5. (INIS-BR-3148).
- 122 SIRAJ,E.; TAKAHASHI,H.; ISSIKI,M.; ARIGANE,K.; IWAYA,M. HATANAKA,H.; HAYAKAWA,Y.; NAKAGAWA,Y. Clinical experience of BNCT for brain tumors at JAERI. In: ALLEN,B.J.; HARRINGTON,B.V.; MOORE,D.E., eds. **Progress in neutron capture therapy for cancer**. NY, Plenum Press, 1992. p.569-76. (presented at the 4th international symposium on NCT, held in Sydney, 4-7 December, 1990).
- 123 SLATKIN,D.N.; LEVINE,M.M; ARONSON,A. The use of heavy water in boron neutron capture therapy of brain tumours. *Phys. Med. Biol.*, **28(12)**:1447-51, 1983.
- 124 SLATKIN,D.N.; STONER,R.D.; GREMME,A.M.; FAIRCHILD,R.G.; LAISSUE,J.A. Whole-body irradiation of deuterated mice by the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaction. *Proc. Nac. Acad. Sci. USA*, **80**:3480-4, 1983.
- 125 SLATKIN,D.; MICCA,P.; FORMAN,A.; GABEL,D.; WIELOPOLSKI, L.; FAIRCHILD,R. Boron uptake in melanoma, cerebrum and blood from $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ and $\text{Na}_4\text{B}_{24}\text{H}_{22}\text{S}_2$ administered to mice. *Biochem. Pharmacol.*, **35(10)**:1771-6, 1986.
- 126 SOLOWAY, A.H. Boron compounds in cancer therapy. In: STEINBERG,H. & McCLOSKEY,A.L., eds. **Progress in boron chemistry**. N.Y., Pergamon Press, 1964. v.1, p.203-33.
- 127 SOLOWAY,A.H.; BARTH,R.F.; ALAM,F.; CAREY,W.E. Chemical overview of boron neutron capture therapy. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. **Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium**

on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.207-14. (BNL-51730).

- 128 SOLOWAY, A.H. Boron compounds and boronated antibodies for Neutron Capture Therapy. In: HATANAKA, H., ed. *Boron-Neutron capture therapy for tumors*. Niigata, Nishimura, 1986. c.3, p.47-52.
- 129 SPIELVOGEL, B.F.; McPHAIL, A.T.; HALL, I.H.; FAIRCHILD, R.G.; MICCA, P.L. Boron analogs of α -amino acids. In: FAIRCHILD, R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.245-54. (BNL-51730).
- 130 SPRYSHKOVA, R.; NAIDENOV, M.; BORISOV, G.; KOMKOV, M.; BRATSEV, V.; SEREBRYAKOV, N.; DEMIDOV, A. Biological efficacy of thermal neutrons using $\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ studied *in vivo* on B-16 mouse melanoma. *Strahlenther. Onkol.*, 165(2/3):213-5, 1989.
- 131 SWEET, F.; KAO, M.-S.; WILLIAMS, A.; KHACHATRIAN, L.; WESSELS, B.; KIRSCH, J. Testing boron-containing estrogens on human breast cancer cells in a neutron beam. In: FAIRCHILD, R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.323-30. (BNL-51730).
- 132 TAKEUCHI, A.; OJIMA, N.; KADOSAWA, T.; HATANAKA, H.; Distribution of a boronated porphyrin (BTPP) in osteosarcoma bearing nude mice. In: ALLEN, B.J.; HARRINGTON, B.V.; MOORE, D.E., eds. *Progress in neutron capture therapy for cancer*. NY, Plenum Press, 1992. p.493-6. (presented at the 4th international symposium on NCT, held in Sydney, 4-7 December, 1990).
- 133 THOMSON, J.F. *Biological effects of deuterium*. N.Y., Pergamon Press. 1963.
- 134 TRNOVEC, T.; KÁLLAY, Z.; BEZEK, S. Effects of ionizing radiation on the blood brain barrier permeability to pharmacologically active substances. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 19:1581-7, 1990
- 135 UJENO, Y.; AKABOSHI, M.; MAKI, H.; KAWAI, K.; KANDA, K.; KOBAYASHI, T.; ONO, K.; KITAOKA, Y.; ABRAHAM, R.; GABEL, D. The enhancement of thermal-neutron induced cell death by 10-boron dextran. *Strahlenther. Onkol.*, 165(2/3):201-3, 1989.
- 136 UJENO, Y.; AKUTA, K.; HATANAKA, H.; MISHIMA, Y.; ODA, Y.; NAKAGAWA, Y. clinical experience of BNCT for brain and skin tumors at Kyoto University Reactor. In: ALLEN, B.J.; HARRINGTON, B.V.; MOORE, D.E., eds. *Progress in neutron capture therapy for cancer*. NY, Plenum Press, 1992. p.593-6. (presented at the 4th international symposium on NCT, held in Sydney, 4-7 December, 1990).
- 137 USDOE. *Institute of Medicine Letter Report: Committee to Review the Idaho National Engineering Laboratory proposal to convert its Power Burst Facility for use in boron neutron capture therapy*. USDOE, Washington, DC.

- National Academy of Sciences, Washington, DC. 1990. (DOE/ER/61104-T1).
- 138 UTSUMI,H. The radiation biology of boron neutron capture therapy. IN: MISHIMA,Y., ed. *Investigation for the Extended Application of Melanoma Boron Neutron Capture Therapy*. p.299-303, 1991. (KURRI-TR-356).
- 139 VENHUIZEN,J.R. *INEL BNCT Research Program - May/June 1992*. Idaho, Idaho National Engineering Laboratory, Sep. 1992. (EGG-BNCT-10016-05/06).
- 140 VENHUIZEN,J.R. *INEL BNCT Research Program - September/ October 1992*. Idaho, Idaho National Engineering Laboratory, Dec. 1992. (EGG-BNCT-10016-09/10).
- 141 VOGEL,A. *Vogel: Análise inorgánica quantitativa*. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986. p.117-8.
- 142 VOLKERT,W.A. GOECKELER,W.F.; EHRHARDT,G.J.; KETRING,A.R. Therapeutic radionuclides: production and decay property considerations. *J. Nucl. Med.*, **32(1)**:174-85, 1991
- 143 WAKABAYASHI,H.; YOSII,K.; SASUGA,N.; YANAGI,H. Mixed dose distributions of fast neutrons and boron neutron captures for the fast neutron beam from YAYOI. In: FAIRCHILD,R.G. & BROWNELL, G.L., eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ...held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.67-76. (BNL-51730).
- 144 WAMBERSIE,A. & SCALLIET,P. Clinical implementation in BNCT: fractionated versus protracted low dose rate irradiation. *Strahlenther. Onkol.*, **165(5)**:407-11, 1989.
- 145 WANG,C.K.; BLUE,T.E.; BLUE,J.W.; GAHBAUER,R.A. An accelerator neutron source for boron neutron capture therapy. *Trans. Am. Nucl. Soc.*, **54**:302-4,1987.
- 146 WELLMANN,F. & GABEL,D. Boronated anti-estrogens for boron neutron capture therapy and boron neutron capture radiography. In: FAIRCHILD, R.G. & GORDON,L.B. eds. *Neutron Capture Therapy: proceedings of the 1st international symposium on ... held in Cambridge, 12-14 October, 1983*. N.Y., Brookhaven National Laboratory. p.276-80. (BNL-51730).
- 147 WELLMUM,G.R.; ZAMENHOF,R.G.; TOLPIN,E.I. Boron neutron capture radiation therapy of cerebral gliomas: an analysis of the possible use of boron-loaded tumor-specific antibodies for the selective concentration of boron in gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **8**:1339-45, 1982.
- 148 WHEELER,F.J. The Power Burst Reactor Facility as an epithermal neutron source for brain cancer therapy. In: FAIRCHILD,R.G.; BOND,V.P., eds. *Neutron Capture Therapy: workshop on ...held in Upton, 22-23 January, 1986*. p. 92-105. (BNL51994).
- 149 WITHERS,H.R. Problems of dose fractionation in BNCT. In: ALLEN,B.J.; HARRINGTON,B.V.; MOORE,D.E., eds. *Progress in neutron capture therapy*

for cancer. NY, Plenum Press, 1992. p.625-8. (presented at the 4th international symposium on NCT, held in Sydney, 4-7 December, 1990).

- 150 YANCH,J.C.; ZHOU,X.L.; SHEFER,R.E.; KLINKOWSTEIN,R.E. Accelerator-based epithermal neutron beam design for neutron capture therapy. *Med. Phys.*, **19(3)**:709-21, 1992.
- 151 YANCH,J.C. & HARLING,O.K. Dosimetric effects of beam size and collimation of epithermal neutrons for boron neutron capture therapy. *Radiat. Res.*, **135**:131-45, 1993.
- 152 YOSHINO,K.; OKAMOTO,M.; KAKIHANA,H.; NAKANISHI,T.; ICHIHASHI,M.; MISHIMA,Y. Spectrophotometric determination of trace boron in biological materials after alkali fusion decomposition. In: MISHIMA,Y., ed. *Selective thermal neutron capture treatment of malignant melanoma using its specific metabolic activity*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1985. p.247-51. (KURRI-TR-260).
- 153 YOSHINO,K.; KINOSHITA,Y.; MORI,Y. p-boronophenylalanine saccharide complexes for Boron Neutron Capture Therapy. In: MISHIMA,Y., ed. *Selective thermal neutron capture therapy of malignant melanoma using melanogenesis-seeking ¹⁰B-compounds*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1991. p.141-4.(KURRI-TR- 357).
- 154 YOSHINO,K.; SUZUKI,A.; MORI,Y.; KAKIHANA,H.; HONDA,C.; MISHIMA,Y.; KOBAYASHI,T.; KANDA,K. Improvement of solubility of p-boronophenylalanine by complex formation with monosaccharides. In: MISHIMA,Y., ed. *Selective thermal neutron capture therapy of malignant melanoma using melanogenesis-seeking ¹⁰B-compounds*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1991. p.145-7. (KURRI-TR-357).
- 155 YOSHINO,K.; NISHIO,C.; UBUKATA,E.; MARUYAMA,T.; MORI,Y.; MISHIMA,Y.; HONDA,C.; SHIONO,M.; WADABAYASHI,N.; KOBAYASHI,T.; KANDA,K. Rapid spectrophotometric determination of trace boron in tissues for boron neutron capture therapy. In: MISHIMA,Y., ed. *Investigation for the extended application of melanoma boron neutron capture therapy*. Kumatori, Osaka, Research Reactor Institute, 1991. p.253-8. (KURRI-TR-356).
- 156 ZAMENHOF,R.; BERNARD,J.A. A clinical trial of NCT for brain tumors at New England Medical Center and the Massachusetts Institute of Technology. In: FAIRCHILD,R.G. & BOND,V.P.,eds. *Neutron Capture Therapy: workshop on ...held in Upton, 22-23 January, 1986*. p.55-76. (BNL-51994).
- 157 ZAMENHOF,R.; MADOC-JONES,H.; WAZER,D.; SARIS,S.; SOLARES, G.; HARLING,O.; YANCH,J.; ROGERS,G. The neutron capture therapy research program at New England Medical Center and the Massachusetts Institute of Technology. In: ALLEN,B.J.; HARRINGTON,B.V.; MOORE,D.E., eds. *Progress in neutron capture therapy for cancer*. NY, Plenum Press, 1992. p.21-6. (presented at the 4th international symposium on NCT, held in Sydney, 4-7 December, 1990).

APÊNDICE I

INTERAÇÃO DAS RADIAÇÕES IONIZANTES COM A MATÉRIA

As radiações ionizantes podem ser constituídas por ondas eletromagnéticas ou por partículas carregadas e interagem com a matéria tanto ao nível do núcleo quanto ao da eletrosfera. As ondas eletromagnéticas que produzem ionizações na matéria são os raios X e os raios gama (γ). As partículas são alfa (α^{++}) e beta (β^+ ou β^-) e os elétrons (e^-), prótons (p^+).

Os nêutrons (n), que são partículas desprovidas de carga, não produzem ionizações quando atuam diretamente sobre a matéria. No entanto, nêutrons mais energéticos podem produzi-las indiretamente ao deslocar partículas carregadas desta, como por exemplo prótons. Desta forma, em física nuclear, os nêutrons são considerados um tipo de radiação não ionizante, embora em radiobiologia sejam considerados ionizantes, pois nesta analisam-se os efeitos indiretos provocados nos seres vivos.

Neste texto, voltado para efeitos biológicos das radiações, consideram-se também os nêutrons como um tipo de radiação ionizante.

A - INTERAÇÕES COM O NÚCLEO

A probabilidade de ocorrer uma determinada reação ou interação nuclear é quantificada por uma grandeza que tem dimensão de área e denomina-se SEÇÃO DE CHOQUE MICROSCÓPICA, sendo sua unidade o BARN ($1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{cm}^2$).

A seção de choque microscópica quantifica a probabilidade de uma onda /partícula interagir com determinado núcleo atômico e pode ser de vários tipos, como por exemplo: de captura, choque de absorção, choque de espalhamento elástico ou inelástico etc. A seção de choque microscópica de um determinado nuclídeo varia conforme a energia da partícula ou onda incidente.

Quanto maior o valor da seção de choque maior a probabilidade de ocorrer tal interação.

O espalhamento elástico dos nêutrons ocorre quando há conservação da energia cinética do sistema, e inelástico em caso contrário. Denomina-se difração ao espalhamento elástico no qual a partícula emergente é a mesma que a incidente, e não ocorre alteração do núcleo-alvo. No espalhamento inelástico parte da energia pode ser convertida em matéria, formando novas partículas.

Captura é quando a partícula incidente passa a fazer parte do núcleo-alvo, formando o NÚCLEO-COMPOSTO, sendo que este poderá ou não emitir partículas e/ou ondas eletromagnéticas, dependendo do grau de estabilidade desta nova conformação nuclear.

Alguns autores reservam o termo REAÇÃO NUCLEAR exclusivamente para os casos nos quais ocorrem alterações no número de massa e/ou no número atômico do núcleo-alvo, sendo os demais casos denominados INTERAÇÕES NUCLEARES. No entanto, é comum o uso de ambos os termos com significado geral.

B - INTERAÇÕES COM A ELETROSFERA

Na eletrosfera, as radiações ionizantes depositam energia que leva à IONIZAÇÃO quando os elétrons são arrancados de seu orbital ou à EXCITAÇÃO quando passam para níveis de maior energia sem no entanto desprenderem-se do átomo ou molécula.

A densidade das ionizações varia conforme o tipo de radiação incidente. Partículas pesadas e carregadas como a PARTÍCULA ALFA (α^{++}), que é o núcleo do átomo de Hélio, contendo dois prótons e dois nêutrons, com dupla carga positiva, são densamente ionizantes. Já as radiações constituídas por ondas eletromagnéticas como os raios X e os raios gama (γ) são mais fracamente

ionizantes, uma vez que não possuem carga elétrica e pois são constituídas por fótons, cuja massa de repouso é nula.

Os nêutrons possuem massa de aproximadamente 1 *u.m.a.* e carga elétrica nula e praticamente não interagem com a eletrosfera. A densidade de ionização varia conforme sua energia (ou velocidade), uma vez que depende do deslocamento de outras partículas produzidas quando ocorrem interações nucleares.

APÊNDICE II

UNIDADES E GRANDEZAS EM RADIAÇÃO

O núcleo atômico é constituído por prótons e nêutrons, e quando há excesso de energia ou de partículas o núcleo fica instável, tendendo a emitir partículas e/ou ondas eletromagnéticas a fim de adquirir maior estabilidade. Esse processo é denominado DECAIMENTO RADIOATIVO ou DESINTEGRAÇÃO NUCLEAR e ocorre obedecendo certos critérios estatísticos o que permite a definição de grandezas como ATVIDADE, MEIA-VIDA, CONSTANTE DE DESINTEGRAÇÃO e VIDA MÉDIA.

A ATVIDADE corresponde ao número de desintegrações dos núcleos dos átomos de uma amostra de um dado material radioativo por unidade de tempo, ou seja, é a velocidade de desintegração dos núcleos. As unidades são o CURIE (Ci) e o BEQUEREL (Bq), que correspondem respectivamente a $3,7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo e a uma desintegração por segundo. O bequerel é a unidade adotada oficialmente e consta do Sistema Internacional de Unidades, já que $1 \text{ Bq} = 1\text{s}^{-1}$. Embora não seja correto pelas normas do S.I.U., é bastante freqüente a utilização da sigla *d.p.s.* (desintegrações por segundo) substituindo a unidade oficial. Uma vez que o processo de decaimento radioativo é estatístico, não é possível prever quando que determinado núcleo irá desintegrar-se. No entanto, pode-se afirmar que após determinado intervalo de tempo metade dos núcleos da amostra terá decaído. Esse intervalo de tempo é denominado MEIA-VIDA ($T_{1/2}$) e é constante para cada radioisótopo e varia de décimos de segundo a muitos milhões de anos.

Denomina-se CONSTANTE DE DESINTEGRAÇÃO (λ) a probabilidade de desintegração de um núcleo por unidade de tempo, a qual relaciona-se com a meia-vida pela expressão: $0,693 = \lambda T_{1/2}$.

A VIDA MÉDIA é o quociente entre a soma das idades de todos os átomos e o número total de átomos de um dado radionuclídeo, sendo numericamente igual ao inverso da constante de desintegração.

Em se tratando de partículas, que são quantificadas por números puros, temos ainda grandezas como o FLUXO, a TAXA DE FLUXO e a FLUÊNCIA DE PARTÍCULAS.

FLUXO é o número de partículas N produzidos em certo intervalo de tempo, sendo a unidade s^{-1} . A grandeza que relaciona o fluxo à área incidente das partículas é denominada TAXA DE FLUXO e tem como unidade $m^{-2}.s^{-1}$ ou $cm^{-2}.s^{-1}$. Muitos trabalhos em língua inglesa usam o termo "flux" para a taxa de fluxo. Como o número de partículas é um número puro, pelas normas do S.I.U. a inicial da partícula não deveria ser indicada na unidade. No entanto, na maioria dos trabalhos não é o que ocorre, como por exemplo, ao indicar taxa de fluxo de nêutrons por: $n.cm^{-2}.s^{-1}$ ou n/cm^2s .

A FLUÊNCIA DE PARTÍCULAS é uma grandeza que corresponde à integração da taxa de fluxo no tempo, ou seja, é o número total de partículas que incidiu sobre dada superfície e tem como unidade m^{-2} ou cm^{-2} . Da mesma forma que no caso anterior, é muito comum a indicação da partícula em questão.

As principais grandezas físicas definidas para medir o efeito da radiação são: EXPOSIÇÃO, DOSE ABSORVIDA, DOSE EQUIVALENTE e TAXA DE DOSE.

A EXPOSIÇÃO (X) é definida para os raios X e gama como o número de ionizações ocorridas em certa massa de ar, sendo quantificada em ROENTGEN (R), que equivale a $2,58 \times 10^{-4}$ C/Kg. Não é adequada para quantificar a energia de outros tipos de radiação ou em outro meio, além dos acima citados.

A DOSE ABSORVIDA é a grandeza que quantifica a energia efetivamente absorvida por um certo meio, independente da exposição. O rad, a antiga unidade oficial para dose absorvida, foi definido para que correspondesse a energia absorvida pelo tecido mole ou água após a exposição de 1 R de raios X ou gama, de forma que a razão $rad/R = 1$. No entanto, para tecidos duros como o tecido ósseo ou outros meios, essa relação não é verdadeira. A partir de 1975, a unidade adotada passou a ser o gray (Gy), que no Sistema Internacional de Unidades corresponde a um J/Kg. O Gy equivale a 100 rad.

Os efeitos químicos e biológicos ocorridos num meio exposto à radiação dependem de vários fatores além da energia absorvida, como o tipo da radiação incidente e sua distribuição, foi introduzida a DOSE EQUIVALENTE (H), que é o produto da dose absorvida D pelo fator de qualidade Q e pelos fatores de modificação N, sendo estes dois últimos adimensionais (números puros). O fator de qualidade tem valor 1 para raios X, raios gama e elétrons; 10 para prótons e nêutrons (de forma genérica, pois varia conforme a energia dos nêutrons) e 20 para a partícula alfa. N é o produto de vários fatores específicos que relacionam-se com o número de ionizações produzidas no tecido por unidade de comprimento, sendo adotado o valor 1 para simplificar, até que existam formas mais fáceis de obtê-lo. As unidades para dose equivalente são o rem (roentgen equivalent men) e o sievert (Sv), sendo que $1 \text{ rem} = 1 \text{ rad} \times Q \times N$ e $1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$.

O tempo que a dose de radiação levou para ser absorvida tem grande importância no efeito biológico, definindo-se TAXA DE DOSE (D) como a dose absorvida num certo intervalo de tempo.

Existe ainda uma grandeza denominada QUERMA, que corresponde à somatória das energias cinéticas de todas as partículas ionizantes eletricamente carregadas que forem liberadas pelas partículas ionizantes sem carga, em certa massa de material. Havendo equilíbrio entre as partículas carregadas no material e quando as perdas são desprezíveis, o querma é praticamente igual a dose absorvida nesse ponto. Quanto maior a energia das partículas, menor será o equilíbrio e conseqüentemente maior será a diferença entre os valores de querma e os de dose absorvida. Da mesma forma que a dose absorvida, a nova unidade adotada é o gray (Gy).

Outras grandezas importantes serão introduzidas nos demais apêndices, visto que dependem de conceitos relacionados a atuação dos diferentes tipos de radiação ionizante especificamente sobre tecidos vivos e organismos em sua totalidade.

APÊNDICE III

CARACTERÍSTICAS E CLASSIFICAÇÃO DOS NÊUTRONS

A - CARACTERÍSTICAS

Os nêutrons são partículas nucleares descobertas em 1932 por *James Chadwick*, que recebeu em 1935 o Prêmio Nobel de Física por este feito. Posteriormente, as propriedades dos nêutrons foram estudadas: massa, carga, comprimento de onda, estatística e spin, decaimento e momento magnético.

MASSA: Inúmeros experimentos para a determinação da massa do nêutron foram realizados, utilizando reações nucleares conhecidas e medidas da variação da energia. *Baibridge* mediu a energia de ligação do deutério e combinou resultados de várias medidas obtendo um valor médio da massa do deutério e, indiretamente, da massa do nêutron, como sendo de 1,008982 *u.m.a.*

CARGA: O nêutron pode ser considerado como uma combinação entre um próton e um elétron, o que redundava numa carga zero. Em 1947, *Fermi e Marshall* verificaram que o espalhamento de nêutrons provenientes do xenônio apresentava simetria esférica dentro dos limites dos erros experimentais, o que reduzia a possível carga elétrica do nêutron a um ínfimo valor, estimado em cerca de 10^{-18} vezes menor que a do elétron.

COMPRIMENTO DE ONDA: Pela teoria de *Louis de Broglie* (1924), para cada partícula com determinada energia existe um comprimento de onda associado, compondo o que ele denominou Dualidade Onda-Partícula, podendo-se abordar a partícula em questão como se fosse uma onda por meio de sua equação sempre que for conveniente. Os fenômenos associados às propriedades ondulatórias dos nêutrons são proeminentes quando as dimensões do material com o qual o nêutron está interagindo é comparável ao seu comprimento de onda, como por exemplo, na interação de nêutrons térmicos com cristais.

ESTATÍSTICA e SPIN: Uma outra característica dos nêutrons que pode ser determinada experimentalmente é a estatística, a qual pode ser de dois tipos: de Fermi-Dirac ou de Bose-Einstein, conforme haja antissimetria (sinal contrário do spin) ou simetria (quando podem existir duas partículas com spins de mesmo sinal), respectivamente. Os nêutrons obedecem sempre a estatística de Fermi-Dirac, de modo que não existem dois nêutrons com os mesmos números quânticos e são, juntamente com prótons e elétrons, denominados FÉRMIONS. O valor 1/2 para o spin dos nêutrons foi confirmado por *Hughes e Burgy* através da reflexão em espelhos magnetizados.

DECAIMENTO: Toda partícula deixada livre tende a decair e os nêutrons decompõe-se em um próton, um elétron e um anti-neutrino. Experimentos realizados em câmaras providas de espectrômetros específicos para essas partículas permitiram que se estimasse a meia-vida do nêutron em 12,8 minutos.

MOMENTO MAGNÉTICO: O momento magnético dipolar do nêutron é associado ao spin e foi determinado pela primeira vez no início da década de 40 com grande precisão. Dados mais recentes fornecem o valor $\mu_n = -1,913148 \pm 0,000066$.

B - CLASSIFICAÇÃO

Os nêutrons são classificados conforme sua energia cinética em grupos bem definidos, uma vez que suas propriedades em interagir com certos núclídeos são relativamente restritas a determinadas faixas de energia. Embora algumas regiões diferentes se fundam ou mesmo se sobreponham, essa divisão é conveniente e necessária para o entendimento de certos tipos de interações.

NÊUTRONS LENTOS: São os que vão do valor 0 (zero) de energia até 1.000 eV, sendo sub-classificados em:

- **Nêutrons Frios** - Situam-se abaixo da média de energia dos nêutrons térmicos, sendo obtidos por espalhamento. Sua energia máxima é de 0,002 eV.

- **Nêutrons Térmicos** - São obtidos em fonte de nêutrons de fissão com energia muito maior que a dos térmicos, rodeada por um moderador que os desacelera até que possuam energia cinética similar às das moléculas do moderador. Obedecem a uma *Distribuição Maxwelliana*, onde a maioria tem energia de 0,0025 eV a 20°C.

- **Nêutrons Epitérmicos** - Considerando-se ainda o caso anterior, em qualquer local onde o equilíbrio completo não tiver sido estabelecido, a distribuição de velocidades conterá nêutrons que excedem as velocidades permitidas em uma *Distribuição Maxwelliana* para aquela temperatura do moderador, sendo estes então denominados Nêutrons Epitérmicos.

-**Nêutrons de Ressonância** - Situam-se na faixa entre 1 e 100 eV, na qual vários núcleos apresentam intensa absorção de nêutrons com energia bem definida, sendo o fenômeno denominado *Absorção de Ressonância*.

NÊUTRONS INTERMEDIÁRIOS: Situam-se na faixa de 1.000 eV até 0,5 MeV (500.000 eV). São relativamente pouco estudados em decorrência das dificuldades encontradas para obtenção de fontes adequadas e detectores sensíveis a nêutrons com esta energia.

NÊUTRONS DE ALTA ENERGIA: São atualmente sub-classificados em:

- **Nêutrons Rápidos** - Possuem energia entre 0,5 e 10 MeV, podendo ser obtidos a partir do decaimento de certos núclídeos, como por exemplo o ^{252}Cf (califórnio 252).

- **Nêutrons Muito Rápidos** - Situam-se no intervalo de energia entre 10 e 50 MeV e são produzidos em aceleradores de partículas.

- **Nêutrons Ultra-Rápidos** - Possuem energia acima de 50 MeV e ocorrem somente como uma forma de radiação cósmica, não acessível a estudos.

APÊNDICE IV

FONTES DE NÊUTRONS

Em decorrência da pequena meia-vida, os nêutrons não são encontrados livres na natureza, mas podem ser obtidos a partir de reações nucleares de fissão ou de emissões espontâneas de núclídeos extremamente instáveis, como por exemplo o ^{252}Cf (califórnio 252). Nas reações nucleares são usados geralmente núclídeos de baixo Z (número de massa atômica), como o ^9Be (berílio) e o ^7Li (lítio), uma vez que nestes, por apresentarem poucos prótons, é mais fácil romper a barreira energética (*Barreira Coulombiana*) que dificulta a penetração de uma partícula carregada positivamente no núcleo. A penetração de partículas alfa nestes núclídeos leva a uma desestabilização e, para retornar a um estado mais estável, o núcleo emite um ou mais nêutrons.

A - FONTES RADIOATIVAS

São constituídas de uma material-alvo misturado ou justaposto a um componente radioativo natural cujas partículas emitidas irão bombardear o alvo do qual desprender-se-ão nêutrons.

Nas fontes de Polônio-Berílio (α, n), o ^{210}Po emite partículas alfa que incidem sobre o ^9Be (alvo) reagindo conforme representa a equação :



De forma análoga funcionam outras fontes radioativas, como Rádio-Berílio, Plutônio-Berílio e Amerício-Berílio, todas com reações do tipo (α, n).

B - ACELERADORES

Os aceleradores permitem a obtenção de partículas com alta velocidade para bombardear o alvo. No caso das partículas alfa, observa-se que quando estas possuem energia acima de 20 MeV podem ocorrer reações do tipo $(\alpha,3n)$ e até mesmo $(\alpha,4n)$, o que resulta numa produção muito maior de nêutrons.

Mais usadas que as reações (α,n) são as (p,n) , cujos alvos podem ser ${}^7\text{Li}$ ou ${}^3\text{H}$ (trítio), para obter nêutrons de baixa energia ou ainda núclídeos de alto peso atômico para a obtenção de nêutrons de alta energia. Neste último caso, acelera-se os prótons desde alguns KeV até 400 MeV, sendo que quanto maior a energia dos prótons incidentes maior será a energia dos nêutrons produzidos.

Aceleradores do tipo *BETATRON* podem produzir nêutrons a partir de raios-gama incidindo sobre qualquer elemento-alvo, desde que com energia adequada

A grande vantagem do uso de aceleradores como fonte de nêutrons é a obtenção de feixes monoenergéticos e homogêneos.

C - REATORES

Os reatores nucleares trabalham com combustível fissil, geralmente o ${}^{235}\text{U}$, o qual tem alta seção de choque para nêutrons térmicos e que levam a uma reação em cadeia liberando muita energia e produzindo nêutrons em grande quantidade. Os reatores podem ser alimentados com o urânio natural (com baixo teor do isótopo 235) ou enriquecido (alto teor do isótopo 235), usando como moderador água deuterada ou grafite no primeiro caso e água leve (normal) no segundo.

O espectro de energia dos nêutrons de fissão vai de zero a mais de 15 MeV, embora a maioria esteja compreendida no intervalo de zero a 3 MeV, com pico em 1 MeV. Os nêutrons produzidos são desacelerados no moderador, de forma que torna-se mais fácil a obtenção de grande número de nêutrons lentos.

Grande parte dos reatores de pesquisa possui COLUNA TÉRMICA, constituída por uma coluna de grafite, material que os conduz por espalhamento do núcleo do reator onde são produzidos, ao local de irradiação dos alvos, permitindo assim a obtenção de feixes intensos e homogêneos.

Em alguns reatores é possível obter nêutrons livres da intensa radiação gama produzida no núcleo utilizando uma blindagem de bismuto. O bismuto tem alto coeficiente de absorção de raios gama e, excepcionalmente, baixa seção de choque de captura para nêutrons térmicos, permitindo uma filtragem dos mesmos. Na medida em que os nêutrons são desacelerados e os raios gama blindados, o número de nêutrons no feixe diminui, de forma que um reator que possua um feixe de 4×10^{14} n.cm⁻².s⁻¹ no núcleo terá na saída da coluna térmica no máximo 4×10^{10} n.cm⁻².s⁻¹, ou seja, será aproximadamente dez mil vezes menos intensa.

APÊNDICE V

CÉLULAS E CULTIVO CELULAR

As células, unidades da organização da maior parte dos seres vivos, foram descobertas em 1665 por *Robert Hook*, sendo que dessa época para os dias de hoje avanços surpreendentes foram alcançados, como por exemplo as descobertas do código genético e de certos mecanismos que regem a origem do câncer.

A estrutura básica de uma célula eucariota é: MEMBRANA PLASMÁTICA (película lipoprotéica que envolve e limita a célula), CITOPLASMA (parte situada entre a membrana e o núcleo, constituída por um gel protéico no qual imergem organelas com funções específicas) e NÚCLEO (porção central, limitada por uma membrana no interior da qual encontram-se os cromossomos, filamentos de DNA que contêm as informações genéticas).

A - CULTURA CELULAR

Muitos tipos de células retiradas de órgãos de animais ou biópsias humanas, quando devidamente tratadas, podem crescer sobre placas de vidro ou plástico, aderidas a superfície de frascos ou suspensas em um meio líquido nutritivo. A cultura que se origina dessa forma é denominada CULTURA PRIMÁRIA. Caso venha a se manter por inúmeras gerações, podendo ser ampliada a vários frascos de cultura sem que suas características se alterem de modo significativo passa a constituir uma CULTURA ESTABELECIDA, ou seja, uma LINHAGEM de células particular e recebe um nome. Células com as mesmas características mas derivadas de culturas primárias diferentes são consideradas linhagens distintas e não podem ter o mesmo nome.

Quando um grupo de células origina-se de duas ou mais células com pequenas diferenças entre elas, o conjunto é denominado COLÔNIA. Se uma única célula originou o grupo e não ocorreram mutações, e portanto, todas são idênticas, trata-se de um CLONE.

As células retiradas de órgãos normais crescem em camada única, dividem-se um número limitado de vezes e morrem. Células retiradas de tumores malignos podem crescer rapidamente em culturas, formam camadas múltiplas e têm vida praticamente ilimitada. Pode ocorrer que células normais passem a exibir o comportamento de células cancerosas, crescendo em camadas e adquirindo maior resistência, além de passarem a formar tumores quando injetadas sob a forma de suspensão em animais sãos (TUMORES TRANSPLANTADOS). Essas células são denominadas TRANSFORMADAS e o processo é conhecido como TRANSFORMAÇÃO MALIGNA, quando ocorre espontaneamente ou por adição de determinados vírus oncogênicos na cultura.

O crescimento das células em cultura requer o uso de meios líquidos nutritivos, contendo sais, glicose (ou outro açúcar simples), aminoácidos, lípidos, vitaminas e também FATORES DE CRESCIMENTO, que são ainda desconhecidos em sua maioria e provenientes da adição de SORO FETAL BOVINO. As células de mamífero são cultivadas a 37°C e podem ser armazenadas a -70°C após lenta e gradual redução da temperatura. Aquecidas rapidamente, quase todas as células readquirem a capacidade de se dividir, retomando seu crescimento.

B - CURVAS DE SOBREVIDA

Uma curva de sobrevida celular descreve a relação entre a dose de radiação absorvida (ou outro fator de interesse, como uma substância tóxica) e a fração de células cultivadas que sobrevive, ou seja, que é capaz de se dividir indefinidamente formando colônias ou clones.

Células cultivadas em suspensões homogêneas são submetidas à diferentes doses de radiação e a seguir são plaqueadas. O plaqueamento consiste em diluir a suspensão de forma que se conheça o número de células por unidade de volume e que esse número seja pequeno o suficiente para evitar que duas ou mais células caiam num mesmo ponto da placa de cultura e, ao mesmo tempo, grande o bastante para ter significado estatístico. Dessa forma, pelo número de clones que crescerem sobre essa placa e sabendo-se o número inicial de células na suspensão é possível obter a porcentagem que mantém viabilidade reprodutiva para cada dose de radiação.

APÊNDICE VI

OBTENÇÃO DE ANTICORPOS

O sistema imunológico dos vertebrados permite que o organismo reconheça microorganismos, moléculas ou mesmo células invasoras ou estranhas, iniciando sua captura e destruição. A resposta do organismo a essa invasão ou agressão geralmente envolve a participação e a produção de ANTICORPOS.

Os anticorpos são glicoproteínas conhecidas como imunoglobulinas, e possuem uma parte constituída por cadeia constante de aminoácidos, idêntica para todos os anticorpos, enquanto a outra parte é uma cadeia variável, na qual a seqüência de aminoácidos é diferente de anticorpo para anticorpo. A sua capacidade de ligar-se especificamente a uma molécula denominada ANTÍGENO pode ser explicada por essa característica, visto que é a parte variável a responsável por tal afinidade química. São produzidos por células do baço e linfonodos, denominadas plasmócitos e derivadas dos linfócitos "B". Cada clone de linfócitos é responsável pela seqüência aleatória de aminoácidos da cadeia variável, sendo assim, o produtor de um tipo específico de anticorpo.

Quando um agente estranho ou invasor evoca respostas imunológicas do organismo é denominado IMUNÓGENO. O organismo reagirá reconhecendo o invasor por meio dos anticorpos já produzidos anteriormente, e existentes na circulação sangüínea em pequenas quantidades. A partir do estímulo dado pelo imunógeno estes passam a ser produzidos em grandes quantidades para marcar o invasor, permitindo a sua localização e destruição. Muitos imunógenos são também antígenos, ou seja, moléculas que tanto estimulam o sistema imunológico como também são capazes de ligarem-se a um determinado anticorpo utilizando um sítio específico ou epitopo. Essa propriedade é decorrente da conformação tridimensional dessas moléculas e permite um perfeito encaixe, formando o complexo antígeno-anticorpo.

As propriedades dos anticorpos possibilitam inúmeras aplicações na pesquisa, em clínica médica, diagnósticos e tratamentos, sendo atualmente

usados como sondas específicas para determinados tipos de tecidos ou tumores, na quantificação de hormônios e de outras biomoléculas, para a marcação de células em cultura, detecção de antígenos específicos etc. . Podem ser basicamente de dois tipos, policlonais ou monoclonais, dependendo de como são obtidos, e conseqüentemente, das características decorrentes de tais processos de obtenção.

A - ANTICORPOS POLICLONAIS

Os anticorpos policlonais são obtidos por meio da purificação da fração imunoglobulina do soro sanguíneo de animais imunizados, usualmente coelhos, carneiros ou cabritos. Por serem produzidos por vários clones de células diferem em muitos aspectos: classes e sub-classes, especificidade e afinidade.

O soro pode ser POLIESPECÍFICO ou MULTIESPECÍFICO quando contém anticorpos para muitos antígenos; OLIGOSPECÍFICO quando tem anticorpos para alguns antígenos; ou então UNIESPECÍFICO se for para um único antígeno.

De qualquer forma, o soro sempre conterá inúmeros anticorpos diferentes, uma vez que estes serão produzidos por grupos celulares distintos. Se o reagente não for homogêneo como no caso de um único imunógeno isolado, a ação será multi-determinante, formando anticorpos diversos que competirão pelo mesmo epítipo nos antígenos.

B - ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais (*Mabs* ou *Moabs* - do inglês "Monoclonal Anti-Bodies") são produzidos por clones selecionados de células híbridas conhecidas como HIBRIDOMAS, resultantes da fusão de linfócitos com células malignas. Esta fusão tem a finalidade de tornar a célula produtora do anticorpo capaz de se perpetuar indefinidamente em cultura, que é a característica de células malignas ou transformadas. No processo de hibridação celular ocorre uma seleção de cromossomos e cada célula híbrida terá apenas parte dos

cromossomos do linfócito e parte dos provenientes da célula maligna, enquanto que o restante dos cromossomos será descartado. Dessa forma são produzidos inúmeros clones que diferem entre si quanto ao material genético que possuem, herdado da célula maligna ou do linfócito. Esses clones são isolados e posteriormente testados quanto a sua capacidade de produzir o anticorpo desejado. Essa capacidade só será encontrada naqueles hibridomas que selecionaram o cromossomo que contém as informações necessárias para a produção do anticorpo desejado.

Por serem idênticos quanto à forma molecular, os Mabs apresentam a vantagem de ter maior especificidade e maior sensibilidade que os policlonais, sendo extremamente úteis nos ensaios onde há contagem dos antígenos ou dos próprios anticorpos. No entanto, como a quantidade produzida é muito pequena, têm baixa reação de precipitação quando são reagentes únicos, não sendo adequados para usos que necessitem de grande número de anticorpos ligados a cada célula, já que o número de epítopos específicos por célula é limitado.

Existem vários métodos de purificação dos anticorpos obtidos: precipitação, imunoeletroforese, imunodifusão, hemaglutinação, radioimunoensaio, entre outros. O método é escolhido conforme o tipo de preparação, o rendimento e a finalidade.

APÊNDICE VII

ANIMAIS DE LABORATÓRIO

A experimentação em animais é usada pela humanidade há muitos séculos, e foi introduzida em diversas civilizações na medida em que a experimentação em humanos tornou-se proibida por questões legislativas ou religiosas.

Inicialmente os trabalhos eram de caráter puramente descritivos e os pesquisadores constataram as inúmeras semelhanças entre o organismo humano e o de determinados animais. Hoje a ciência biológica não apenas descreve fenômenos, mas realiza experimentos para explicá-los. Um experimento consiste na interação de reagentes que podem ser físicos, químicos ou biológicos, ou seja: o animal de experimentação é considerado um reagente e, como tal, deve apresentar-se puro de origem, livre de contaminações e com o menor número de diferenças individuais permitindo a repetição dos resultados experimentais.

A princípio qualquer animal pode ser utilizado em experimentação, no entanto, determinadas características evidenciadas em algumas espécies tornaram-nas quase exclusivas de laboratório. As principais vantagens apresentadas por esses animais são:

- facilidade na manutenção e na observação;
- possibilidade de se trabalhar com grande número de indivíduos;
- ciclos vitais curtos (gestação, lactação, maturidade sexual etc);
- permitirem a padronização das condições ambientais;
- permitirem a padronização genética;
- poderem ser usados em transplantes ou transmissão de tumores;
- existir grande quantidade de informações básicas a seu respeito.

Como desvantagens apresentam:

- características que não correspondem às existentes na populações naturais;
- ambiente totalmente artificial;
- dieta padronizada;
- indução artificial de doenças na grande maioria dos experimentos.

Convencionalmente em laboratório são utilizadas cinco espécies: CAMUNDONGO (*Mus domesticus domesticus*), HAMSTER (*Mesocricetus auratus*), RATO (*Rattus norvegicus*), COBAIA (*Cavia porcellus*) e COELHO (*Oryctolagus cuniculus*). É importante frisar que os atuais representantes destas espécies criados em laboratório há várias gerações diferem em muitas características daqueles que vivem em seu ambiente natural. Isso é decorrente da SELEÇÃO ARTIFICIAL realizada pelo direcionamento do acasalamento e pela eliminação dos filhotes com características indesejáveis durante muitas gerações. Isso levou inclusive a marcantes diferenças comportamentais e como exemplo, temos a docilidade dos ratos de laboratório comparada ao comportamento agressivo e arredo dos ratos de esgoto.

Realizando-se acasalamentos consangüíneos (irmão com irmã) por no mínimo 20 gerações é possível obter uma LINHAGEM PURA ou animais ISOGÊNICOS, que são praticamente idênticos, o que permite transplante de tecidos e de tumores entre eles sem a ocorrência de rejeição. Além disso, muitas linhagens isogênicas apresentam tumores espontaneamente, que tem grande importância na pesquisa e no tratamento do câncer. Em decorrência das peculiaridades de cada linhagem temos aquelas que são mais indicadas para cada tipo específico de estudo.

Com relação ao grau de microorganismos contaminantes e formas de vida associadas, os animais de laboratório podem ser classificados em:

- CONVENCIONAIS (possuem flora indefinida);
- LIVRES DE PATÓGENOS ESPECÍFICOS - SPF (possuem somente microorganismos não causadores de doenças);

- GNOTOBIÓTICOS (possuem somente formas associadas conhecidas e bem definidas).

A manutenção dos animais de laboratório requer local especialmente construído ou no mínimo adaptado para essa finalidade (BIOTÉRIO), pois as condições ambientais devem ser rigorosamente monitoradas com o intuito de preservar a saúde e o bem estar destes, e são fundamentais para a obtenção de resultados experimentais confiáveis. Fatores como: temperatura, ventilação, umidade, iluminação, ruído, água, alimentos e o alojamento devem ser rigorosamente controlados e mantidos da forma mais constante possível a fim de não interferir nos resultados, como por exemplo, causando doenças ou estresse.

Num experimento deve-se utilizar lotes de animais com características tão próximas quanto possível, tais como idade, sexo e peso. Isso limita os grupos experimentais a números que muitas vezes são de difícil análise estatística, podendo até mesmo invalidar os resultados, o que representa uma enorme desvantagem das Ciências Biológicas quando comparadas às Exatas. O lote de animais é dividido em dois grupos básicos: EXPERIMENTAL (sujeito à ação do fator a ser estudado) e CONTROLE (não submetido a esse fator e com as demais condições ambientais idênticas às do grupo experimental). O uso de animais isogênicos é vantajoso por minimizar as diferenças individuais nos resultados.

APÊNDICE VIII

ONCOGÊNESE, ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DE TUMORES

Quando uma ou mais células deixam de obedecer aos mecanismos que regulam a divisão celular e que as mantêm restritas em seus locais normais, começam a se dividir descontroladamente formando grandes massas que são denominadas tumores. Os tumores são denominados **BENIGNOS** quando crescem vagarosamente e permanecem como uma massa discreta, geralmente envolta por uma cápsula. Ameaçam a vida somente se comprimirem algum órgão vital e/ou restringirem o respectivo suprimento sanguíneo. São denominados **MALIGNOS** quando crescem rapidamente, produzem seus próprios capilares sanguíneos, invadem outros tecidos e espalham-se por meio do sangue ou da linfa gerando novos tumores em locais distantes do tumor original, processo este denominado **METÁSTASE**. Alguns autores denominam **CÂNCER** qualquer tipo de tumor, mas a maioria reserva este termo somente para as formas malignas.

Quando o tumor não exerce a função fisiológica do tecido normal do qual se originou é denominado **ANAPLÁSTICO**. É sabido que quanto mais anaplástico for o tumor, ou seja quanto maior for o seu grau de diferenciação em relação às células originais, maior será o risco para o paciente, pois trata-se de tumor metastático e com elevado grau de malignidade.

A - ONCOGÊNESE E ETIOLOGIA

Os agentes capazes de produzir câncer são denominados **CARCINOGENÉTICOS** ou **ONCOGÊNICOS**, e podem ser químicos (substâncias específicas), físicos (radiações ionizantes, ultra-violeta) ou biológicos (determinados vírus). Apesar da diversidade de agentes e também de tipos de câncer, o mecanismo básico é semelhante para todos eles. Após a exposição a dois fatores, um agente **INICIADOR** e um agente **PROMOTOR**, seguida de um curto período de latência, os tumores aparecem com maior frequência do que nos indivíduos expostos a apenas um desses fatores. Sabe-se também que as células tumorais não se desenvolvem se houver resposta imunológica favorável do

inoculados em animais de laboratório. Existem também oncogenes de origem celular, ou seja, já integrantes do genoma normal. Outros, denominados PROTO-ONCOGENES são aqueles que se transformarão em oncogenes após sofrerem uma mutação. Uma terceira categoria de genes relacionados ao câncer é a dos GENES SUPRESSORES DE TUMOR ou ANTI-ONCOGENES, que são capazes de evitar a ação de um oncogene, surgindo o câncer quando falham em sua função.

B - CLASSIFICAÇÃO E NOMENCLATURA

A classificação e a nomenclatura de tumores têm, além das finalidades didáticas, grande importância no diagnóstico, prognóstico e tratamento dos pacientes, e deveriam ser universais e sem sinonímias. Infelizmente a nomenclatura varia muito de autor para autor, conforme o país de origem e a escola anatomopatológica. Vários critérios já foram propostos para a classificar as neoplasias, como: ETIOLÓGICO (agente causal), EMBRIOLÓGICO (origem embrionária), REGIONAL (localização no corpo), HISTOGENÉTICO (pelo tecido de origem) e HISTOLÓGICA (tipo de tecido que constitui o tumor). A mais aceita atualmente é a HISTOLÓGICA, visto que caracteriza os tumores biologicamente. Além disso, os demais critérios foram descartados porque um mesmo agente causal pode ser responsável por diversos tipos de tumor, a localização não especifica o tipo de tumor e a origem é obscura na grande maioria dos casos.

Para tumores benignos mesenquimais usa-se o sufixo *oma* precedido do nome do tecido ou célula de origem ou semelhança anatômica ao tumor. Por exemplo: LIPOMA, FIBROMA, ANGIOMA. Já os tumores benignos epiteliais podem ser subdivididos em: ADENOMA (formam padrões glandulares), PAPILOMAS (formam projeções sobre uma superfície epitelial) e PÓLIPOS (formam projeções sobre uma superfície mucosa).

Os tumores malignos de origem mesenquimal são denominados sarcomas, e dependendo da origem serão: LIPOSSARCOMA, FIBROSSARCOMA, ANGIOSSARCOMA etc. Podem constituir-se de células extremamente indiferenciadas, sendo nesses casos impossível determinar a origem. São genericamente denominados SARCOMAS INDIFERENCIADOS. Os

tumores malignos epiteliais são denominados CARCINOMAS, independente da origem. Se o carcinoma apresentar padrão glandular será um ADENOCARCINOMA, se apresentar células indiferenciadas será um CARCINOMA INDIFERENCIADO.

Algumas formas malignas originam-se diretamente de tecido normal, outras decorrem de transformação de tumor inicialmente benigno. Os melanomas são tumores ricos em pigmento, constituindo manchas escuras, geralmente salientes na pele. Um tumor epitelial benigno bastante comum é o NAEVUS, sendo que pode muitas vezes sofrer transformação maligna em decorrência de traumatismo ou atrito (agente promotor), adquirindo então poder de malignidade muito intenso e rápido, com metástases prematuras em gânglios linfáticos e posteriormente em órgãos vitais, principalmente nos pulmões e no cérebro. Os que originam melanomas, denominados NAEVUS DISPLÁSTICOS, são em geral maiores e costumam aparecer em grande número na superfície do corpo de indivíduos predispostos por hereditariedade.

Os melanomas são em geral assintomáticos, embora alguns pacientes relatem um certo prurido nas lesões, sendo que na maior parte das vezes é observada nesta uma mudança de coloração. Inicialmente os melanomas apresentam crescimento na superfície (horizontal), e nesta fase não é metastático. Com o tempo ocorre o crescimento em profundidade (vertical) aumentando proporcionalmente a probabilidade de ocorrer metástase. Existe uma correlação inversa entre a profundidade e a sobrevida do paciente.

Os tumores do sistema nervoso central apresentam algumas peculiaridades decorrentes de sua localização, uma vez que o cérebro apresenta funções específicas conforme a região. Dois tumores do mesmo tipo e tamanho podem apresentar sintomas, efeitos e prognósticos completamente diferentes dependendo da sua localização e, conseqüentemente, das estruturas do SNC que comprimem. Muitos tumores cerebrais que são benignos histologicamente são malignos biologicamente, por comprimirem e danificarem estruturas cerebrais vitais. Além disso, muitos são inoperáveis, já que infiltram-se no tecido sadio e esse não pode ser removido sem causar sérios danos ao paciente.

A classificação dos tumores do SNC é muito difícil principalmente por causa da grande variedade de aspectos histológicos. Existem também tumores muito semelhantes histologicamente cujas origem e propagação diferem totalmente. Os tumores originados das células da neuroglia (astrócitos, oligodendrócitos e células ependimais) são genericamente denominados GLIOMAS. Estes correspondem a aproximadamente 40-50 % dos tumores primários, sendo que os GLIOBLASTOMAS correspondem a 25-30 %, os ASTROCITOMAS a 8-12%, os EPENDIMOMAS e os OLIGODENDROGLIOMAS a 2-3 % .

Embora a terminação BLASTOMA signifique tumor de origem embrionária, é utilizada para alguns tumores do SNC que são constituídos por células semelhantes às embrionárias e não propriamente derivados destas. A terminação BLASTOMA é freqüentemente utilizada para designar maligno, em contraposição a CITOMA. Dessa forma, no sistema nervoso central temos o tumor benigno ASTROCITOMA, enquanto que o GLIOBLASTOMA é maligno. Intermediariamente, em malignidade, há o ASTROCITOMA ANAPLÁSTICO.

Há muito tempo foram observadas diferenças no grau de malignidade de tumores e, desde então, inúmeras tentativas de classificação em função deste parâmetro têm sido feitas. De um modo geral, prevalece a escala de I a IV graus, expressa em números romanos, sendo que quanto maior o grau mais maligno é o tumor e pior é o prognóstico. Os critérios utilizados para avaliar a malignidade são: a densidade celular, o pleomorfismo nuclear, presença de necrose ou degeneração, a arquitetura histológica, a vascularização e a atividade mitótica. Trabalhos recentes salientam a subjetividade da utilização desses critérios e a imprecisão da classificação. No entanto, por falta de outros métodos, a atribuição de graus aos tumores conforme sua malignidade é ainda realizada, com os critérios estabelecidos pela WHO (World Health Organization).

APÊNDICE IX

EFEITOS BIOLÓGICOS DAS RADIAÇÕES IONIZANTES

As radiações ionizantes interagem com a matéria que constitui os seres vivos da mesma forma que com a matéria inanimada, porém os efeitos são muito diversos em decorrência do elevado grau de complexidade dos organismos. Esses efeitos são estudados separadamente conforme o nível de organização em questão: molecular, sub-celular, celular, tecidual, órgãos, sistemas e corpo inteiro. No entanto, de forma prática é impossível isolar o efeito ocorrido em um nível do de outro, de forma que essa classificação tem finalidade meramente didática.

A - NÍVEL MOLECULAR E SUB-CELULAR

As radiações ionizantes depositam a energia causando ionizações em inúmeras moléculas. O dano pode ser resultado direto da ionização de moléculas com atividade biológica na célula ou indireto, quando ocorre a formação de radicais livres que vão atuar quimicamente sobre as biomoléculas. A principal molécula que origina radicais livres é a água, presente nas células em proporções que variam de 70 a 90 %. Moléculas orgânicas também podem transformar-se em radicais livres e, reagindo com o O₂, formarão RADICAIS PEROXI ORGÂNICOS que são extremamente reativos e proporcionam uma reação em cadeia que leva a uma grande produção de radicais livres. Esses efeitos são aumentados na presença de alta concentração de oxigênio.

A radiação provoca danos na célula quando transfere a sua energia e não produz nenhuma alteração se atravessá-la diretamente. As partículas pesadas e carregadas como a partícula alfa são densamente ionizantes, pois liberam a energia em trajetórias extremamente curtas. A distribuição da dose dentro da célula, incluindo as ionizações e excitações que ocorrem por unidade de comprimento, é designada pelo termo TRANSFERÊNCIA LINEAR DE ENERGIA (LET). Partículas alfa, prótons e nêutrons são radiações de alta LET, enquanto que as radiações eletromagnéticas como raios X, raios gama e elétrons

têm baixa LET. A LET é expressa como quantidade de energia por unidade de comprimento, tendo como unidade $\text{KeV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$.

Embora os diferentes tipos de radiação provoquem danos similares num sistema biológico, o grau ou a intensidade desses danos varia conforme a distribuição da dose. A EFICÁCIA BIOLÓGICA RELATIVA (RBE) de um determinado tipo de radiação é sempre expressa em relação a uma dose padrão de um tipo bem conhecido e definido de radiação (raios X de 250 KeV). Existe uma correlação exponencial direta entre LET e RBE.

Proteínas são macromoléculas constituídas por cadeias de aminoácidos e podem exercer funções estruturais, enzimáticas ou hormonais na célula. A radiação é capaz de alterar profundamente a forma da proteína e até mesmo quebrar a cadeia polipeptídica. Estudos revelam que a radiação diminui a ação catalítica de enzimas e que este efeito pode ser decorrente da ação direta quando a concentração destas é alta ou indireto quando estão em baixa concentração, e portanto, cercadas por muitas moléculas de água que convertem-se em radicais livres. As doses necessárias para inativar enzimas *in vitro* são muito maiores que aquelas que causam a morte celular.

Os ácidos nucléicos (DNA e RNA) têm suas bases nitrogenadas alteradas ou mesmo destruídas pela radiação. A síntese do DNA, que é realizada entre as divisões celulares a fim de duplicar os cromossomos, é inibida pela ação direta da radiação ou pelos radicais livres, levando à morte celular. Além disso, modificações na seqüência das bases altera o código genético produzindo mutações. Se estas ocorrerem em células somáticas poderão levar ao aparecimento de câncer pela ativação de proto-oncogenes ou pela inativação de genes supressores de tumor. Esses efeitos são denominados TARDIOS porque decorre um grande período de latência entre o momento da irradiação e o aparecimento de um dano detectável. Se as mutações ocorrerem em células germinativas, ou seja, aquelas responsáveis pela formação das células reprodutivas presentes nos ovários e nos testículos, poderão aparecer alterações genéticas na descendência. Para que estes efeitos ocorram não é necessária uma dose mínima ou limiar, podendo aparecer após qualquer dose. No entanto, quanto maior for a dose, maior será a probabilidade de desenvolvê-los. Por esta característica são denominados EFEITOS ESTOCÁSTICOS.

B - NÍVEL CELULAR E TECIDUAL

Além das alterações cromossômicas, a morte celular pode ser decorrente das alterações havidas na permeabilidade da membrana celular, por rompimento de lisossomos com conseqüente extravasamento do seu conteúdo de enzimas digestivas ou ainda por diminuição na produção de energia causada por danos em mitocôndrias.

A MORTE REPRODUTIVA ou MORTE MITÓTICA é a perda da capacidade de divisão celular e ocorre com doses muito mais baixas do que para determinar a MORTE INTERFÁSICA ou MORTE CELULAR propriamente dita, que é aquela ocorrida no período em que a célula não está em divisão mitótica (intérfase). A dose necessária para provocar a morte celular varia conforme o tipo de organismo e o tipo de célula em questão. A forma como essa dose é aplicada também produz resultados diversos, pois uma dose única é muito mais eficiente que a mesma dose dividida em pequenas frações separadas por determinados intervalos de tempo (DOSE FRACIONADA). É também dependente da TAXA DE DOSE.

Em relação ao reparo, os danos podem ser classificados em: Danos Letais (LD), quando são irreversíveis, Danos Sub-letais (SLD), quando são reversíveis e Danos Potencialmente Letais (PLD), quando a morte celular pode ser evitada sob certas condições, embora ocorra em condições normais.

O mecanismo de recuperação ainda não é bem entendido mas sabe-se que o metabolismo está relacionado ao reparo de danos sub-letais. Este reparo é muitas vezes realizado incorretamente, originando as ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS, que podem incluir alterações no número de cromossomos (EUPLOIDIAS) ou na posição de suas partes (ANEUPLOIDIAS).

Em 1906 *Bergonie e Tribondeau* postularam que a radiosensibilidade do tecido é diretamente proporcional a sua atividade mitótica (divisões celulares) e inversamente proporcional ao seu grau de diferenciação (especialização). Dessa forma, tecidos jovens, não especializados e em alto grau

de divisão celular são os mais sensíveis, como por exemplo os tecidos embrionários. Alguns tecidos, embora especializados, mas que efetuam constante divisão como a pele e os epitélios que revestem os órgãos em geral, a medula óssea e as gônadas, são muito radiosensíveis. Já os tecidos que efetuam poucas divisões como os que constituem os rins, o cérebro e os músculos são radiorresistentes. No entanto, quando irradia-se um animal de corpo inteiro com doses elevadas, sabe-se que são produzidos sérios danos ao sistema nervoso central. Isso é decorrente das injúrias provocadas nos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro, diminuindo o suprimento de oxigênio.

C - ÓRGÃOS, SISTEMAS E CORPO INTEIRO

Os efeitos somáticos podem aparecer em decorrência de exposição crônica a baixas doses de radiação por tempo prolongado ou de exposição a uma alta dose recebida num curto período de tempo. Os efeitos denominados AGUDOS são os que se manifestam em prazos de até dois meses após a irradiação e caracterizam-se pela necessidade de uma dose mínima ou limiar, sendo denominados NÃO ESTOCÁSTICOS. Como exemplo destes efeitos pode-se citar a ANEMIA, a LEUCOPENIA, o ERITEMA e a CATARATA.

O conjunto de sintomas e sinais que aparecem no ser humano exposto a uma dose elevada de radiação é denominado SÍNDROME AGUDA DA RADIAÇÃO e consiste num conjunto de síndromes envolvendo três sistemas do organismo: Sistema Hematopoético (medula óssea, onde são formadas as células sanguíneas), Sistema Gastro-Intestinal (estômago e intestinos) e Sistema Nervoso Central (cérebro e medula espinhal). Na FASE INICIAL ou PRODRÔMICA o indivíduo apresenta náuseas, vômito, diarreia, anorexia e fadiga, passando a seguir por uma Fase de Latência na qual os sintomas podem permanecer. Posteriormente ocorre a Fase Crítica, na qual o quadro clínico é mais especificamente associado ao sistema mais injuriado pela radiação.

Os sintomas que decorrem da falta da renovação das células sanguíneas circulantes produzidas na medula óssea são: anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos), hemorragia (redução da coagulação sanguínea pela queda

do nível de plaquetas), infecção (poucas células de defesa). Aparecem para doses absorvidas acima de 2 Sv (200 rem).

Para doses absorvidas acima de 6 Sv (600 rem) ocorrem danos pela ausência de renovação das células do epitélio intestinal, que não absorverá adequadamente a água e os nutrientes. Esses sintomas aparecem associados aos causados pelos danos à medula óssea, de forma que a morte poderá ocorrer como consequência de: nutrição insuficiente, perda de água e eletrólitos (desidratação) e infecção.

A Síndrome do Sistema Nervoso Central manifesta-se quando a dose absorvida ultrapassa 50 Sv (5.000 rem) e a morte ocorre praticamente dentro de 48 horas. A falência do Sistema Nervoso Central será a principal causa da morte, visto que os danos aos sistemas Hematopoético e Gastro-intestinal sequer serão manifestados nesse curto prazo. O indivíduo apresentará inicialmente agitação, irritação, apatia, vômito, salivação e diarreia, seguido de ataxia (incapacidade de coordenar os movimentos), convulsões, coma, insuficiência respiratória e morte. Essa síndrome é irreversível e qualquer tentativa de tratamento servirá apenas para aliviar o sofrimento do paciente.

APÊNDICE X

BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA

A entrada de fármacos ou outras substâncias no organismo ou em determinados compartimentos deste é controlada por barreiras. De um modo geral, as barreiras funcionam impedindo a passagem das substâncias de um determinado compartimento do organismo a outro pelo espaço intercelular, de forma que estas tenham de atravessar uma ou mais células para atingir o outro compartimento. Ao entrar na célula, a substância tem de atravessar a membrana plasmática, a qual possui permeabilidade seletiva (capacidade de selecionar e controlar a entrada e saída de muitas substâncias), o citoplasma e a membrana situada do lado oposto.

A passagem de substâncias pelo espaço intercelular é impedida por estruturas denominadas **JUNÇÕES CELULARES DE VEDAÇÃO**, as quais podem ser estudadas por microscopia eletrônica. A **JUNÇÃO ÍNTIMA** (tight junction), que é um tipo de junção de vedação, consiste na fusão dos folhetos externos das membranas plasmáticas das duas células adjacentes, de forma a vedar o espaço intercelular.

A - ESTRUTURA, FUNÇÃO E MECANISMO

A existência da barreira hematoencefálica foi demonstrada verificando-se que após a injeção intravenosa de um corante vital, praticamente todos os órgãos apresentavam-se corados, com exceção dos órgãos do sistema nervoso central (SNC), os quais apresentavam o corante somente no interior dos vasos sanguíneos. Por outro lado, injetando-se o corante diretamente no líquido céfalo-raquidiano, constatou-se a presença do corante somente no interior do SNC, sem atingir o leito vascular.

Essa barreira entre o sangue e o tecido nervoso, que dificulta ou mesmo impede o trânsito de moléculas entre o sangue e o interstício, tem a importante função de manter constante a composição do meio extracelular do SNC sem as flutuações na concentração dos sais que ocorrem nas demais partes

do organismo, uma vez que tais alterações poderiam comprometer a atividade neuronal.

A barreira hematoencefálica reside na parede dos capilares, que são estruturas contínuas, formados por células endoteliais unidas entre si por extensas junções íntimas, com poucas vesículas de pinocitose e, diferentemente dos capilares de outros locais do organismo, apresentam-se revestidos por pequenas expansões das células da glia. Estas células são os astrócitos e as suas expansões, que são denominadas pés vasculares, foram durante muito tempo consideradas como as responsáveis pela barreira, até demonstrar-se o contrário pela microscopia eletrônica.

De um modo geral, as substâncias lipossolúveis como o álcool, a nicotina e a atropina atravessam livremente a barreira, enquanto que os compostos hidrossolúveis dependem de mecanismos especiais existentes na membrana plasmática, como as bombas transportadoras dos íons Na^+ (sódio) e o K^+ (potássio) e as proteínas facilitadoras para a entrada da glicose. Além disso, enzimas existentes no citoplasma da célula endotelial podem transformar determinados compostos que atravessam a membrana do lado da luz do capilar de forma que não possam atravessar a membrana do outro lado, ou seja, da face da célula voltada para o tecido nervoso.

Sabe-se hoje que a barreira não é uma característica inerente às células endoteliais dos capilares do SNC, mas que depende de algum tipo de interação com o tecido nervoso. Experiências de transplante efetuadas em embriões de aves demonstraram que quando se implanta um fragmento do SNC na parede intestinal, os capilares que invadem a área transplantada desenvolvem a barreira. Inversamente, transplantando-se tecido muscular em áreas do SNC, os capilares que invadem o enxerto nestes locais não apresentam a barreira. Os capilares do SNC quando cultivados durante algum tempo perdem a barreira, mas readquirem-na se forem acrescentados astrócitos à cultura. Isso demonstra a importância da associação dos pés vasculares dos astrócitos com as células endoteliais, explicando também porque a barreira não ocorre ou é incompleta nos tumores cerebrais, nos quais as células nervosas estão transformadas.

B - ALTERAÇÕES NA PERMEABILIDADE

Alguns agentes, físicos ou químicos, são capazes de modificar a estrutura da barreira hematoencefálica tendo como consequência alterações na sua permeabilidade a determinadas substâncias farmacologicamente ativas ou não. A arabinose em solução hipertônica é capaz de aumentar a permeabilidade em até 5 vezes o valor normal para determinados fármacos, enquanto que as alterações decorrentes da exposição da barreira à radiação ionizante dependem da dose, variando de um simples aumento na velocidade do transporte de certas moléculas até o rompimento das células endoteliais.

Um dos mecanismos propostos para esse aumento da permeabilidade é o de que esses agentes induziriam a formação descontrolada de vesículas de pinocitose, o que pode ser prevenido pela administração de corticóides. Ocorrem também danos às junções íntimas e alterações na membrana plasmática. As alterações imediatas causadas pelo dano decorrente da radiação levam a um desequilíbrio iônico e conseqüentemente ao edema. Alterações tardias são responsáveis pela necrose do tecido cerebral e, parecem ser em parte decorrentes da não recuperação da barreira por causa de injúrias ocorridas nos astrócitos.

Embora para a maioria dos fármacos a alteração da barreira seja no sentido de aumentar a permeabilidade (hiperpermeabilidade), para algumas substâncias parece haver uma redução na mesma (hipopermeabilidade). Isso leva a crer que o efeito seja específico, variando conforme o fármaco, embora saiba-se que a ação da radiação é a mesma nos dois casos. O mecanismo da hiperpermeabilidade após a irradiação não está ainda completamente elucidado. É possível que ocorra o envolvimento de outras estruturas cerebrais, bem como, a participação de substâncias endógenas.

Estudos quantitativos que relacionem o dano à dose de radiação são muito difíceis de serem avaliados, mas imprescindíveis para que se conheça as doses limites toleradas pela barreira hematoencefálica e as implicações desse fato tanto nos tratamentos radioterápicos fracionados como na recuperação do paciente.

APÊNDICE XI

PRINCÍPIOS DA QUÍMICA DO BORO

O boro é um elemento químico do grupo dos SEMI-METAIS que apresenta número atômico 5 e massa atômica de 10,8 *u.m.a.*. Na natureza é encontrado sob a forma de dois isótopos estáveis: o boro-11 e o boro-10, respectivamente com 80,4 % e 19,6 % de abundância. Embora difiram fundamentalmente quanto as suas propriedades nucleares, as características químicas e a reatividade são praticamente idênticas para ambos.

Os compostos mais simples de boro são os sais do íon borato, o ácido bórico, o bórax e o hidreto de boro, que é conhecido pela sua potente ação redutora.

O boro apresenta uma tendência natural para a formação de complexos, a qual foi observada nos primórdios do desenvolvimento da química por *Gay Lussac*. Mais recentemente foi observado o caráter eletrofílico (afinidade por elétrons) dos compostos onde o boro é trivalente, de forma que muitos complexos puderam ser sintetizados ao tratar-se compostos simples de boro com reagentes nucleofílicos.

Outro aspecto importante da química do boro é a sua capacidade de formar ligações boro-boro, o que permite a síntese de inúmeros compostos contendo grande quantidade de átomos deste elemento por molécula. Os compostos denominados DIBORANOS, ou seja, contendo dois átomos de boro unidos entre si por meio de uma ligação covalente, foram inicialmente preparados por *Stock*, em 1925. A nomenclatura seguiu o padrão de outros elementos com essa propriedade, como o silício e o carbono, e os compostos com três átomos de boro foram denominados TRIBORANOS, os com quatro átomos TETRABORANOS e assim por diante.

Os boro-hidretos constituem um grupo quase que ilimitado, visto que podem ser compostos por 2, 4, 5, 10 ou mesmo 20 átomos de boro e um variado número de hidrogênios por molécula. A partir de boro-hidretos mais simples e pequenos é possível a síntese dos maiores e mais complexos, sendo que estes

apresentam formas poliédricas como os cristais. Além das ligações covalentes entre os átomos de boro e entre estes e os de hidrogênio, formam-se pontes de hidrogênio que são responsáveis em parte pela estabilidade destes compostos. São genericamente denominados BORANOS, podendo ser DIBORANOS, TETRABORANOS, PENTABORANOS, DECABORANOS etc., dependendo do número de átomos de boro que contenham.

Em compostos orgânicos podem ser inseridos átomos de boro em pontos específicos da cadeia carbônica, permitindo a obtenção de compostos de boro HETEROAROMÁTICOS, HETEROCÍCLICOS, ORGANOPEROXIBORANOS e os ácidos orgânicos BORÔNICO e BORÍNICO. Estes compostos podem reagir com muitos compostos orgânicos simples como os alcanos ou as aminas. Com referência aos compostos resultantes, a nomenclatura é bastante confusa e imprecisa, pois além dos problemas inerentes ao fato de que as moléculas são complexas, existem ainda os problemas decorrentes das traduções para a língua portuguesa.

Hoje dominam-se algumas técnicas que permitem a inserção ou o acoplamento de grandes cristais de boro à macromoléculas orgânicas, como os aminoácidos, ou em biomoléculas com atividade biológica como por exemplo proteínas com função de anticorpo ou enzimas. A incorporação de grandes moléculas contendo boro em estruturas capazes de penetrar ativamente em células como os LIPOSSOMOS também tem sido alvo de inúmeras pesquisas.

APÊNDICE XII

GLOSSÁRIO

ABERRAÇÃO CROMOSSÔMICA - Modificação na estrutura e/ou no número de cromossomos existentes no núcleo de uma célula, decorrente de mutações espontâneas ou induzidas por produtos químicos, radiações ionizantes ou vírus. Podem ser detectadas por meio de exame de células em METÁFASE observadas ao microscópio óptico comum.

ACELERADOR - Máquinas com câmaras especiais onde partículas são aceleradas a grandes velocidades, a fim de, ao se chocarem contra alvos específicos liberarem outras partículas. São usados na pesquisa básica e em aplicações de física nuclear.

ÁCIDOS NUCLÉICOS - Polinucleotídeos encontrados nos organismos vivos, responsáveis pelo código genético, podendo ser de dois tipos: DNA e RNA.

ADENOCARCINOMA - Tipo de câncer que apresenta organização glandular, como alguns tumores de mama.

ADRENOCORTICOSTERÓIDES - Grupo de hormônios esteróides produzidos pelo córtex da glândula adrenal, sendo também sintetizados pela indústria farmacêutica e utilizados clinicamente como antiinflamatórios e antialérgicos. Nomes genéricos: cortisona, corticóide.

ÁGUA DEUTERADA - D_2O ou 2H_2O , é a água que, no lugar do hidrogênio apresenta átomos de seu isótopo, deutério. Também denominada água pesada.

ÁGUA PESADA - vide **ÁGUA DEUTERADA**

ALCANO - Composto orgânico do grupo dos hidrocarbonetos, com cadeia carbônica simples saturada de hidrogênio.

ALFA, PARTÍCULA - $({}^2_4\alpha)$ Partícula constituída por dois prótons e dois nêutrons, como o núcleo do átomo de hélio (2_4He), que pode ser produzida em reações nucleares ou emitida por determinados radionuclídeos.

ALVO - Material ou amostra bombardeado com radiação ionizante, ou seja, colocado sob um feixe de partículas ou fótons com os quais interage.

AMELANÓTICO - Diz-se do tecido, tumor ou célula que não produz melanina.

AMINA - Classe dos compostos orgânicos derivados da amônia pela substituição de um ou mais de seus hidrogênios por radicais hidrocarbonetos.

AMINOÁCIDO - Classe de compostos orgânicos que contém um grupamento carboxila e um grupamento amino. Unem-se por meio de ligações peptídicas constituindo cadeias que são denominadas peptídeos, polipeptídeos ou proteínas, dependendo do número de aminoácidos encadeados. Existem vinte aminoácidos na composição química das proteínas encontradas nos seres vivos.

ANALGÉSICO - Fármaco com ação inibidora da dor ou dos processos dolorosos.

ANÁLISE POR ATIVAÇÃO - Tipo de análise nuclear na qual o material é submetido a irradiação com nêutrons, os quais ativam-no produzindo radionuclídeos. Por meio da análise do decaimento destes, pode-se deduzir sua composição original ou saber o teor de um determinado elemento.

ANATOMOPATOLÓGICAS, ALTERAÇÕES - Anormalidades na estrutura celular e histológica, observáveis ao microscópio óptico comum em preparações coradas.

ANEMIA - Diminuição da hemoglobina do sangue circulante, com diminuição proporcional dos glóbulos vermelhos (hemácias) ou sem ela.

ANESTÉSICAS, TÉCNICAS - Conjunto de procedimentos que levam à supressão da sensibilidade do paciente, principalmente em relação à dor, utilizado geralmente em cirurgias. Além de substâncias anestésicas são normalmente

administrados relaxantes musculares e/ou substâncias indutoras do sono e que impedem a consciência.

ANOREXIA - Perda total ou parcial de apetite.

ANTAGONISTA - Substância que se liga ao receptor de um fármaco, substituindo-o, embora não produza o mesmo efeito que este. Desta forma, ao administrar simultaneamente o fármaco e seu antagonista, o efeito será menor, pois menos receptores estarão disponíveis para o fármaco atuar.

ANTIARTRÍTICA - Substância com ação farmacológica capaz de aliviar os sintomas da artrite ou de reverter seus efeitos.

ANTICORPOS - Glicoproteínas capazes de ligarem-se especificamente à determinadas moléculas denominadas antígenos, produzidas pelo sistema imunológico do organismo em resposta à invasão por microorganismos, células ou moléculas estranhas. São também denominados imunoglobulinas. (vide APÊNDICE VI).

ANTICORPOS MONOCLONAIS - Anticorpos produzidos por um clone de células que foi isolado de uma cultura, sendo por isso idênticos quanto a sua forma molecular e quanto as suas características imunológicas. (vide APÊNDICE VI).

ANTICORPOS POLICLONAIS - Anticorpos produzidos por inúmeras células do sistema imunológico de um animal estimulado, constituindo um grupo de vários anticorpos molecularmente distintos, diferindo entre si quanto à afinidade e à especificidade para com o antígeno. (vide APÊNDICE VI).

ANTÍGENOS - Molécula geralmente de constituição protéica, capaz de ligar-se a um anticorpo específico por meio de uma região denominada epítopo, na qual se encaixa perfeitamente formando o complexo antígeno-anticorpo. (vide APÊNDICE VI).

ANTIINFLAMATÓRIO - Fármaco capaz de reverter os efeitos e sintomas de uma inflamação, tais como edema, produção de calor e rubor.

ANTINEOPLÁSICO - Fármaco que diminui a proliferação celular descontrolada de uma neoplasia, ou seja, evita o crescimento de um tumor.

ASTRÓCITO - Célula nervosa que faz parte da neuroglia, cuja função é relacionada ao suporte e provisão de nutrientes para outras células nervosas. Possui prolongamentos longos e numerosos.

ASTROCITOMA - Tipo de glioma cujas células se originaram de astrócitos, ou são morfológicamente semelhantes a estes.

ATIVAÇÃO - Formação de um nuclídeo radioativo artificial por meio de uma reação nuclear.

ATIVADO - Diz-se do nuclídeo radioativo formado artificialmente por meio de uma reação nuclear.

ATIVIDADE - Grandeza que corresponde ao número de desintegrações nucleares ocorridas em uma amostra de material radioativo por unidade de tempo. (vide APÊNDICE II).

AUTOPSIADO - Que sofreu autópsia, ou seja, corpo que foi examinado após a morte. O mesmo que necropsiado.

BAÇO - Órgão visceral situado ao lado esquerdo do abdômen, e que exerce importantes funções, como a renovação das células sanguíneas e a destruição de glóbulos vermelhos.

BARN - Unidade de medida da seção de choque microscópica, sendo que 1 barn $\approx 10^{-24}$ cm². (vide APÊNDICE I).

BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA - Barreira funcional, que é constituída pelas paredes dos capilares que irrigam o sistema nervoso central, e impede ou dificulta a entrada de substâncias através do espaço intercelular. Dessa forma penetram no SNC somente aquelas que forem selecionadas pela membrana plasmática das células endoteliais. Conhecida pela sigla BBB, do inglês "Blood Brain Barrier." (vide APÊNDICE X).

BASES NITROGENADAS - Moléculas derivadas das purinas (bases púricas: adenina e guanina) ou das pirimidinas (bases pirimídicas: timina e citosina). Juntamente com um açúcar (ribose ou desoxirribose) e um grupo fosfato, constituem os NUCLEOTÍDEOS, que são os monômeros dos ácidos ribonucléico (RNA) e desoxirribonucléico (DNA). Esses polímeros são os responsáveis pelo código genético dos seres vivos.

BETA, PARTÍCULA - Partícula com carga elétrica positiva B^+ (pósitron) ou B^- (elétron), de massa desprezível e origem no núcleo atômico.

BETAÍNA - Composto análogo aos aminoácidos, de fórmula geral $C_5H_{11}NO_2$, amplamente distribuído entre os animais e vegetais.

BIODISTRIBUIÇÃO - Forma pela qual uma substância ou fármaco se distribui pelo organismo, seus fluidos e órgãos.

BIOMOLÉCULAS - Macromoléculas encontradas nos seres vivos, nos quais exercem funções específicas. Exemplos: proteínas estruturais, proteínas catalizadoras (enzimas), ácidos nucleicos, hormônios.

BIÓPSIA - Pequeno fragmento de tecido que é retirado de organismos vivos para o exame da natureza das alterações nele existentes.

BLINDAGEM - Barreira feita de um determinado material ou da combinação de vários materiais que absorvem certo tipo de radiação, reduzindo a intensidade da mesma.

BOMBA OSMÓTICA - Aparelho que permite a lenta infusão de líquidos no sangue, mantendo inalterada a pressão osmótica.

BORATADO - Substância ou material que contém borato ou que derivou do ácido bórico (H_3BO_3).

BORONATADO - Substância ou material que contém boronatos ou que derivou de um ácido borônico (ácido orgânico que contém um ou mais radicais $-B(OH)_2$).

BRAQUITERAPIA - Terapia utilizada contra certos tipos de câncer na qual agulhas ou cápsulas contendo material radioativo (^{226}Ra , ^{60}Co , ^{192}Ir ou ^{198}Au) são dispostas dentro de cavidades do corpo ou no interstício, ao redor ou próximo do tumor, de forma a concentrar a dose de radiação neste.

CALCINAÇÃO - Aquecimento de um composto a altas temperaturas de forma a decompor as moléculas que o constituem sem oxidação e transformando-o em cinzas.

CALOTA CRANIANA - Porção semiesférica da caixa óssea que acomoda o cérebro.

CÂNCER - vide TUMOR MALIGNO

CAPILAR SANGÜÍNEO - Vaso sangüíneo de diâmetro muito reduzido, que interliga as arteríolas (artérias de menor calibre) às vênulas (veias de menor calibre). Sua parede é denominada endotélio e é constituída por células achatadas denominadas CÉLULAS ENDOTELIAIS.

CAPTURA - Reação nuclear na qual uma partícula é absorvida por um certo nuclídeo, o qual decai emitindo outras partículas ou ondas eletromagnéticas até adquirir configuração estável.

CARCINOEMBRIÔNICO, ANTÍGENO (CEA) - Proteína relacionada ao crescimento exagerado e proliferação celular intensa, presente nos embriões e em grande parte dos tumores malignos.

CARCINOGÊNICO, AGENTE - Agente físico, químico ou biológico capaz de iniciar ou promover o aparecimento de um câncer. (vide APÊNDICE VIII).

CARDIOVASCULAR - Relativo ao coração e ao sistema circulatório.

CARGA - Carga elétrica, grandeza física fundamental que mede a quantidade de eletricidade existente num sistema ou em partículas atômicas.

CARÓTIDA - Cada uma das duas grandes artérias que surgem da ramificação da aorta e que levam o sangue à cabeça.

CATARATA - Perda da transparência (opacidade) do cristalino.

CÉFALORRAQUIDIANO, LÍQUIDO - Líquido existente nos ventrículos cerebrais e nos canais raquidianos da medula espinhal, que banha e nutre os mesmos. O mesmo que *licor* ou *liquor*.

CÉLULA - Unidade estrutural básica dos seres vivos, que se compõe basicamente de: membrana plasmática, citoplasma e núcleo. (vide APÊNDICE V).

CÉLULA AMELANÓTICA - vide AMELANÓTICO

CÉLULA DA GLIA - Célula do tecido intersticial do cérebro, que envolve as demais células nervosas. (vide NEUROGLIA).

CÉLULAS ENDOTELIAIS - Células achatadas e justapostas que constituem a parede dos vasos sanguíneos. (vide ENDOTÉLIO).

CÉLULAS EPENDIMAIS - Células da neuroglia que formam uma lâmina que reveste os ventrículos cerebrais e a medula espinhal.

CICLO CELULAR - Ciclo de vida de uma célula, sendo composto pelas seguintes fases: Intérfase (subdividida em G1, S e G2) e mitose (divisão celular - subdividida em: prófase, metáfase, anáfase e telófase). No período S da intérfase é que ocorre a síntese do DNA e conseqüentemente a duplicação dos cromossomos, os quais serão divididos igualmente entre as duas células-filhas durante a anáfase, a fim de que recebam idêntico material genético. Terminada a mitose, a célula entrará novamente em intérfase e assim por diante.

CIRCULAÇÃO SANGÜÍNEA - Movimento do sangue no interior dos vasos, que é regular, contínuo, em sentido único e promovido pelos batimentos do coração.

CIRCULAÇÃO SISTÊMICA - A que inicia-se ao lado esquerdo do coração, distribuindo sangue oxigenado a todo o organismo. O mesmo que grande circulação.

CITOGENÉTICO, EFEITO - Efeito de um agente agressor sobre uma célula que pode ser observado em suas estruturas citoplasmáticas ou em seus cromossomos, tratando-se neste último caso de uma aberração cromossômica.

CITOMETRIA DE FLUXO - Método de determinação do conteúdo de DNA em uma célula, que permite diferenciar fases do ciclo celular e alguns tipos de células anormais.

CLONE - Grupo de células idênticas sob o aspecto genético, visto que se originam de uma única célula inicial. (vide APÊNDICE V).

CLORPROMAZINA - Fármaco utilizado como sedativo, anti-hemético (medicamento para evitar o vômito) e pré-anestésico. Pertence ao grupo dos fenotiazídicos.

COLIMADOR - Conjunto de moderadores, refletores e/ou absorvedores, que visa a obtenção de um feixe mais concentrado e reduzido em área.

COLÔNIA - Grupo de células que se originou de mais de uma célula inicial e que, por este motivo, não são idênticas geneticamente. (vide APÊNDICE V).

COLUNA DE TROCA IÔNICA - Sistema de separação de substâncias de acordo com a carga iônica, no qual a mistura atravessa uma coluna preenchida por uma resina com propriedades iônicas específicas, de forma que diferentes frações da mistura atravessem-na com diferentes velocidades e possam ser coletadas separadamente.

COLUNA TÉRMICA - Coluna de grafite, material que conduz os nêutrons por espalhamento, desde o núcleo do reator, onde são produzidos até o local de irradiação dos alvos. Permite a obtenção de feixes térmicos intensos e homogêneos.

COMPRIMENTO DE ONDA - É a distância percorrida por um pulso de onda no intervalo de tempo igual a um período, ou seja, no tempo necessário para uma vibração completa. É inversamente proporcional à frequência.

CONSTANTE DE DESINTEGRAÇÃO NUCLEAR - Probabilidade de desintegração nuclear por unidade de tempo, característica intrínseca de cada radionuclídeo. (vide APÊNDICE III).

CONTROLE, GRUPO - Grupo de animais de laboratório, células ou outro modelo biológico qualquer submetido às mesmas condições que o grupo experimental, exceto pela variável que está sendo especificamente analisada no experimento, visando a comparação dos resultados. (vide EXPERIMENTAL, GRUPO e APÊNDICE VII).

CONVERSÃO INTERNA - Processo de decaimento radioativo em que a energia de um núcleo excitado se transfere para um elétron orbital que é ejetado do átomo, geralmente acompanhado pela emissão de um raio X característico.

CORANTE VITAL - Corante utilizado em preparações de células vivas para observação ao microscópio óptico comum, que preserva íntegras suas estruturas e respectivas funções.

CORTE HISTOLÓGICO - Corte de tecido extremamente fino e preparado com corantes específicos para ser observado ao microscópio. Pode ser feito de forma seriada, ou seja, inúmeras fatias subseqüentes de um material.

COVALENTE, LIGAÇÃO - Tipo de ligação química entre os átomos que formam moléculas, sendo altamente energética e resistente.

CRANIECTOMIA - Operação cirúrgica na qual a calota craniana é aberta expondo parcialmente o encéfalo. O mesmo que craniotomia.

CRISTAL - Substância sólida cujas partículas constituintes estão arranjadas de forma regular no espaço.

CRISTAS MITOCONDRIAIS - Conjunto de membranas internas da mitocôndria que dobram-se sinuosamente, dividindo-na em dois espaços funcionais: um no interior das cristas e outro entre a membrana externa e as cristas.

CROMOSSOMOS - Filamento constituído por DNA, RNA e proteínas, situado no núcleo da célula, apresentando-se condensado durante a divisão celular. É o responsável pela transmissão dos caracteres hereditários sendo encontrado em número e forma constantes para cada espécie de organismo.

CULTURA CELULAR - Manutenção de células vivas dentro de frascos apropriados e banhadas por meio líquido nutritivo. (vide APÊNDICE V).

CURVA-PADRÃO - Tipo de gráfico traçado a partir de dados conhecidos e confiáveis, que serve de padrão comparativo para a avaliação de valores obtidos experimentalmente.

DANO LETAL - LD (Lethal Damage). Dano produzido em uma célula por radiação ionizante que é irreversível, provocando a morte celular.

DANO LETAL POTENCIAL - PLD (Potentially Lethal Damage). Dano produzido em uma célula por radiação ionizante que, em circunstâncias normais, é letal, embora a morte celular possa ser evitada conforme as condições do meio após a irradiação, como por exemplo, a temperatura, a quantidade de nutrientes etc.

DANO SUBLETAL - SLD (Sublethal Damage). Dano produzido em uma célula por radiação ionizante que é, em condições normais, reparado em questão de algumas horas, a menos que um novo dano subletal seja acrescentado nesse intervalo.

DECAIMENTO RADIOATIVO - vide **DESINTEGRAÇÃO NUCLEAR**

DESINTEGRAÇÃO NUCLEAR - Passagem de um radionuclídeo para uma configuração mais estável, por meio da emissão de partículas e/ou ondas eletromagnéticas. Todos os elementos com número de massa superior a 82 são instáveis (radioativos) e sofrem desintegração nuclear.

DETECTOR - Aparelho ou material sensível à radiação, capaz de produzir uma resposta proporcional à intensidade do sinal recebido, permitindo que seja efetuada medida ou análise.

DESTRÓGIRO - Estereoisômero que, por convenção, tem configuração semelhante ao D-gliceraldeído, sendo a imagem especular do isômero L ou levógiro (vide ESTEREOISOMERIA).

DEUTERAÇÃO - Substituição parcial ou total do hidrogênio existente em um meio por seu isótopo deutério. Nos seres vivos administra-se água deuterada e a substituição pode ser somente parcial por causa da toxicidade decorrente do efeito isotópico.

DEUTÉRIO - (^2H ou D). Isótopo estável do hidrogênio cujo núcleo contém um nêutron e um próton, sendo portanto duas vezes mais pesado que o núcleo do hidrogênio normal. É algumas vezes denominado "hidrogênio pesado".

DIAGNÓSTICO CLÍNICO - Conjunto de exames e observações realizados num paciente e que permite descobrir qual a doença que o afeta.

DICÊNTRICO - Cromossomo aberrante que possui dois centrômeros, originado da fusão de dois cromossomos normais, em decorrência da ação de um agente mutagênico, como por exemplo, radiações ionizantes.

DIFERENCIAÇÃO CELULAR - Processo de desenvolvimento da célula o qual a torna especializada em uma função bem definida, pela aquisição de características morfológicas e/ou bioquímicas adequadas a tal função.

DÍMERO - Composto formado pela adição de duas moléculas de um monômero. (vide MONÔMERO).

DNA - (desoxiribonucleic acid). Ácido desoxirribonucleico. Polinucleotídeo composto por dupla cadeia helicoidal de nucleotídeos, que é o principal constituinte dos cromossomos e o portador das informações genéticas.

DOSE ABSORVIDA - Energia proveniente de irradiação que é efetivamente absorvida por um certo meio, e depende das características deste e da exposição. (vide APÊNDICE II).

DOSE, TAXA DE - Dose de radiação absorvida por unidade de tempo. (vide APÊNDICE II).

DOSIMETRIA - Estudos da quantidade de dose absorvida em um material irradiado ou o conjunto de técnicas de medição da atividade de amostras radioativas e da intensidade de radiação ionizantes.

DOSÍMETRO - Qualquer medidor de radioatividade capaz de medir e registrar uma dose de radiação.

EDEMA - Acúmulo patológico de líquido em qualquer tecido ou órgão.

EFEITO ISOTÓPICO - vide ISOTÓPICO, EFEITO

ELETROFÍLICO - Reagente ou radical que apresenta afinidade por elétrons e a tendência de recebê-los de outros reagentes.

ELÉTRON - Partícula subatômica fundamental portadora da menor quantidade de carga elétrica livre conhecida, situada em orbitais que formam a eletrosfera dos átomos. É responsável tanto pela variação na carga elétrica deste quanto pela sua reatividade e propriedades de estabelecer ligações químicas.

ELÉTRON DE AUGER - Elétron orbital ejetado por um raio X, num processo denominado efeito de Auger, que consiste na transição do elétron de um nível discreto para um nível de energia contínuo, também denominado autoionização.

ELÉTRON-VOLT (eV) - Unidade de medida de energia que corresponde à energia adquirida por um elétron ao ser acelerado, no vácuo, por uma diferença de potencial igual a um volt. Um eV é igual a $1,6 \times 10^{-19}$ J.

ENZIMA - Proteína com propriedade catalítica específica decorrente de sua geometria espacial e conseqüente capacidade de ligar-se especificamente a determinados sítios de biomoléculas.

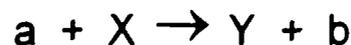
EPENDIMOMA - Tumor do sistema nervoso central que origina-se das células ependimais.

EPITÉLIO - Tecido de revestimento de superfícies externas e internas do corpo, constituído por células justapostas e ligadas entre si.

EPITÉRMICO, NÊUTRON - vide NÊUTRON EPITÉRMICO

EPÍTOPO - Local ou sítio de uma molécula que tem afinidade química por uma substância ou por parte da molécula de uma substância específica, na qual é ligado geralmente de forma reversível com a finalidade de ativar ou desativar determinados mecanismos bioquímicos.

EQUAÇÃO NUCLEAR - equação que representa uma reação nuclear:



ou



onde:

a = partícula incidente

b = partícula emergente

X = núcleo alvo

Y = núcleo resultante

ERITEMA - Dilatação da rede de capilares sangüíneos da derme em resposta à liberação de uma substância denominada histamina, que determina um avermelhamento da pele.

ESFERÓIDE, TUMOR - Modelo de tumor que consiste num grupamento de células cultivadas com agitação, de forma que não se depositam nas paredes dos frascos de cultura, mas crescem em massas de forma esférica.

ESPALHADOR - Material que tem a capacidade de modificar a trajetória de partículas nele incidentes, com ou sem variação da energia da mesma.

ESPECTROFOTOMETRIA - Técnica de análise quantitativa que fundamenta-se na variação da quantidade de luz absorvida e transmitida por uma amostra.

ESPECTROMETRIA - Conjunto de técnicas de análise qualitativa baseado na observação de espectros de emissão ou de absorção, que são característicos para cada elemento ou substância.

ESPECTROMETRIA DE NÊUTRONS - Análise e medida da distribuição de energia e da intensidade num feixe de nêutrons.

ESTEREOISOMERIA - Tipo de isomeria na qual o composto orgânico possui um ou mais carbonos assimétricos (com quatro ligantes diferentes) e é classificado conforme a disposição desses ligantes quando comparados a um padrão, geralmente o gliceraldeído, como L (levógiro) ou D (destrógiro). Caso o composto apresente atividade óptica, será designado (+) se desviar o plano da luz polarizada para a direita (destrorrotatório) ou (-), se o fizer para a esquerda (levorrotatório). Neste caso diz-se isomeria óptica. É importante frisar que um composto L pode ser (+) ou (-), o mesmo ocorrendo com o D, pois a atividade óptica não está relacionada à configuração absoluta da molécula. De qualquer modo, os estereoisômeros que apresentarem configurações absolutas como imagens especulares um do outro, terão atividades ópticas também opostas.

ESTEREOQUÍMICA - Conjunto de propriedades químicas decorrentes da estrutura geométrica de uma molécula no espaço, dependente do seu tamanho e da posição de seus ligantes.

ESTERÓIDE - Grupo de substâncias derivadas do esterol, um álcool cuja estrutura é formada por um conjunto de anéis denominado

ciclopentanofenantreno. Geralmente realiza funções hormonais, com por exemplo a testosterona, o cortisol, o estradiol e o estrogênio.

ESTRÓGENO - Tipo de hormônio esteróide feminino, relacionado à reprodução e com importante papel no desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, por exemplo, crescimento das mamas.

eV - vide ELÉTRON-VOLT

EXCITAÇÃO - Ocorre quando um átomo ou íon recebe energia e um ou mais de seus elétrons passam para níveis superiores de energia, sem no entanto desprenderem-se deste. Para retornar ao estado normal a energia excedente será eliminada pela emissão de uma onda eletromagnética. (vide APÊNDICE I).

EXPERIMENTAL, GRUPO - Grupo de animais de laboratório, células ou outro modelo biológico qualquer submetido à condições rigorosamente controladas a fim de que se estude o efeito de uma única variável. (vide CONTROLE, GRUPO e APÊNDICE VII).

EXPOSIÇÃO - quantidade de radiação ionizante fornecida ou absorvida por um sistema e que corresponde ao número de ionizações ocorridas em certa massa de ar. É definida para os raios X, quantificada em ROENTGEN e não é apropriada para outros tipos de radiação. (vide APÊNDICE II).

FÁRMACO - Substância que apresenta ação farmacológica, ou seja que apresenta a capacidade de modificar determinada função do organismo, seja estimulando ou inibindo processos bioquímicos.

FARMACOCINÉTICA - Estudo quantitativo dos fenômenos de absorção, distribuição, transformação e excreção dos fármacos, incluindo comparação de vias de administração.

FATOR DE CRESCIMENTO - Substância de natureza peptídica, que provê a comunicação entre as células de forma a controlar o crescimento de um tecido ou órgão. Sua ação deve-se ao desencadeamento de certas reações químicas após sua ligação a um receptor específico na membrana plasmática.

FEIXE DE NÊUTRONS - Conjunto de nêutrons com energias variadas ou não, provenientes de um reator ou acelerador de partículas.

FENOTIAZÍDICOS - Grupo de substâncias que apresentam dois anéis aromáticos ligados a um átomo de nitrogênio e, em outra posição, um átomo de enxofre, cada um ligado a um vértice de cada anel. Muitas dessas substâncias têm utilidade farmacológica.

FIBROBLASTO - Célula do tecido conjuntivo, cuja função é produzir fibras e manter a união dos outros tecidos. Uma das poucas células normais que é relativamente fácil de ser mantida em cultura.

FIGURAS MITÓTICAS - Imagens dos cromossomos observados durante a mitose ao microscópio óptico comum, que podem ser normais ou indicativas de aberrações cromossômicas.

FILTRO - Elemento constituído de material que absorve e barra determinados tipos de radiação enquanto é mais transparente a outros tipos, usado para selecionar e purificar feixes.

FISSÃO - Quebra ou divisão de um núcleo atômico, geralmente pesado, com a produção de novos núcleos e partículas, com grande liberação de energia.

FLUÊNCIA DE PARTÍCULAS - Número total de partículas que incide sobre um alvo durante o período de exposição, cuja unidade é m^{-2} ou cm^{-2} . (vide APÊNDICE II).

FLUIDOS CORPÓREOS - Líquidos contidos no corpo, circulantes ou não. Ex. plasma sangüíneo, linfa e líquido intersticial (intercelular).

FLUXO - Número total de partículas produzidas em um certo intervalo de tempo, cuja unidade é s^{-1} . Muitas vezes esse termo é utilizado para designar TAXA DE FLUXO. (vide APÊNDICE II).

FLUXO, TAXA DE - Grandeza que relaciona o fluxo à área sobre a qual as partículas incidem, cuja unidade é $m^{-2}s^{-1}$ ou $cm^{-2}s^{-1}$. É com frequência denominada simplesmente de FLUXO. (vide APÊNDICE II).

FÓTON - Partícula sem carga e com massa de repouso nula, associada à radiação eletromagnética de qualquer frequência pela constante de Planck. São pequenos pulsos de onda, chamados pacotes de energia, que caracterizam a natureza corpuscular das ondas eletromagnéticas, incluindo o espectro da luz visível, os raios X e os raios gama.

FOTONTERAPIA - Terapia contra o câncer que utiliza ondas eletromagnéticas para matar as células do tumor, como por exemplo a irradiação com raios X ou com raios gama.

FRAÇÃO - Cada uma das sessões de um tratamento radioterápico.

FRAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA - Porcentagem de uma população de células cultivadas que sobrevive após a ação de um agente agressor como substâncias químicas ou radiações ionizantes.

FRACIONAMENTO - Divisão do esquema de irradiação de um paciente em duas ou mais sessões ou frações de menor duração.

FUSÃO ALCALINA - Método de decomposição de amostras para análise química, que consiste em proceder à fusão da mesma num cadinho contendo uma base forte, como o NaOH.

GAMA, RAIOS - Radiação eletromagnética com comprimento de onda inferior a 10^{-10} m, altamente penetrante e ionizante, produzida em certos núcleos atômicos.

GÂNGLIOS LINFÁTICOS - vide LINFONODOS

GENE - Segmento de DNA responsável por conter o código genético para a síntese de uma proteína específica, a qual pode dotar de certas características o organismo que a produz. Por vezes o gene é definido como a unidade do código

genético responsável por uma característica, sendo esta decorrente da presença ou da ausência de uma ou mais proteínas.

GENÉTICO - Relativo aos genes e ao que apresenta transmissão hereditária.

GLIA - Tecido intersticial dos centros nervosos, ou seja que preenche os espaços entre os neurônios cerebrais.

GLICOPROTEÍNA - Categoria de substância química encontrada nos organismos que é de natureza protéica (proteína) e glicídica (glicídeo = açúcar), simultaneamente.

GLIOBLASTOMA - Tipo de glioma cujas células têm a aparência semelhante às células da glia em estágio embrionário.

GLIOMA - Qualquer tumor originário das células da glia cerebral, podendo ser maligno ou não. É também denominado neuroglioma.

GÔNADAS - Glândulas que produzem as células reprodutivas dos organismos (gametas). A gônada feminina é o ovário, e produz os gametas femininos (óvulos). A gônada masculina é o testículo e produz os gametas masculinos (espermatozóides).

HEMATOENCEFÁLICA, BARREIRA - vide BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA

HETEROAROMÁTICO - Composto orgânico da categoria dos aromáticos que possuem um átomo de elemento que difere dos habitualmente encontrados em compostos orgânicos (heteroátomo) inserido no anel benzênico.

HETEROCÍCLICOS - Compostos orgânicos cíclicos que possuem um átomo de elemento diferente daqueles normalmente encontrados em compostos orgânicos (heteroátomo) inserido na cadeia cíclica entre átomos de carbono.

HIDROFÍLICO - Que tem afinidade, adsorve ou liga-se às moléculas de água.

HIPÓXICO - Diz-se da célula, tecido ou órgão submetido à ausência ou falta parcial de oxigênio (anóxia ou hipóxia).

HISTOLÓGICO - Relativo aos tecidos dos organismos ou ao seu estudo.

HORMÔNIO - Secreção de glândulas endócrinas lançada na corrente sanguínea e que exerce sua função reguladora ou estimulante em outros órgãos ou tecidos do organismo.

ICOSAÉDRICO - Com a forma geométrica de um sólido de 20 faces.

IMUNÓGENO - Substância que, ao entrar em contato com o organismo é capaz de estimular a produção de anticorpos ou qualquer outra resposta do sistema imunológico. (vide APÊNDICE VI).

IMUNOGLOBULINA - vide ANTICORPO.

IMUNOQUIMIOTERAPIA - Terapia contra o câncer que visa aumentar a imunidade do paciente e evitar a proliferação das células cancerosas, pela administração de determinadas substâncias químicas.

INCUBAÇÃO - Período para o crescimento celular de uma cultura, durante o qual ela recebe os nutrientes necessários pelo meio de cultura e permanece na temperatura mais adequada, geralmente a 37°C.

INDIFERENCIADO - Diz-se da célula ou tecido que não sofreu diferenciação, ou seja, que permanece sem especialização e com características embrionárias.

INFUSÃO - Ato de introduzir um líquido diretamente num tecido ou vaso sanguíneo.

IN LOCO - vide *IN SITU*.

IN SITU - No próprio local, o mesmo que *in loco*.

INTERAÇÃO NUCLEAR - Ação de uma partícula ou onda eletromagnética sobre o núcleo de um átomo, podendo ou não ocorrer alteração no número de massa do mesmo. (vide APÊNDICE I).

INTÉRFASE - Fase do ciclo celular na qual a célula não se encontra em divisão e na qual ocorre a duplicação dos cromossomos como consequência da síntese de DNA. É subdividida em: G1 (gap 1), S (synthesis) e G2 (gap 2). (vide CICLO CELULAR).

INTRA-ARTERIAL, VIA - Via de administração de fármacos que consiste em injetá-los no interior de uma artéria.

INTRACAPILAR - Refere-se ao que se situa no interior dos CAPILARES SANGÜÍNEOS.

INTRACEREBRAL - Diz-se da estrutura ou tecido que se encontra no interior do cérebro.

INTRACRANIAL - Diz-se da estrutura ou tecido que se encontra no interior do crânio.

INTRAGÁSTRICA, VIA - Via de administração de fármacos na qual uma cânula vai da boca do animal até o estômago, garantindo que uma determinada quantidade da substância chegue nesse órgão.

INTRAMUSCULAR, VIA - Via de administração de fármacos na qual uma injeção é aplicada na musculatura de forma que haja lenta liberação.

INTUMESCIMENTO - Aumento do volume pelo acúmulo de líquido.

IN VITRO - Experimentos que utilizam culturas celulares ou somente enzimas e outras biomoléculas, em oposição a *in vivo*.

IN VIVO - Experimentos realizados com animais vivos, considerando portanto, a interação dos vários órgãos e sistemas, em oposição a *in vitro*.

IÓNICA, FORMA - Forma de substância na qual seus constituintes estão unidos entre si por meio de ligações iônicas, ou seja, pela atração de cargas elétricas opostas.

IONIZAÇÃO - Perda de elétrons por um átomo ou molécula que recebeu energia de uma partícula ou onda eletromagnética, a qual interagiu com a eletrosfera, tornando-o eletricamente carregado. (vide APÊNDICE I).

IRRADIAÇÃO - Ato de submeter um alvo à radiação de qualquer tipo.

ISOGÊNICO - Linhagem de animais de laboratório, originada a partir de cruzamentos consanguíneos consecutivos por no mínimo vinte gerações, de forma que o material genético seja praticamente igual entre todos os indivíduos. (vide APÊNDICE VIII).

ISOMERIA - Fenômeno apresentado por duas ou mais substâncias que têm os mesmos átomos na molécula, no mesmo número, mas com diferentes disposições espaciais ou diferentes posições de certos radicais. Pode ser de vários tipos, como, por exemplo: isomeria espacial, isomeria de posição, estereoisomeria, isomeria óptica. (vide ESTEREOISOMERIA).

ISÓMERO - Forma molecular que apresenta os mesmos elementos, nas mesmas proporções que outra, porém com estrutura diferente. (vide ISOMERIA).

ISOTÓPICO, EFEITO - Efeito causado numa enzima, geralmente diminuindo a atividade desta, quando a substância sobre a qual ela atua é substituída por outra similar, que difere da original por possuir um isótopo de um dos elementos no lugar do átomo normal. Quanto maior a diferença do tamanho relativo entre os dois isótopos, maior será o efeito isotópico.

ISÓTOPO - Forma de um determinado elemento químico com igual número de prótons e diferente quanto ao número de nêutrons e ao de massa. Possui propriedades químicas iguais, mas propriedades nucleares diferentes.

ISÓTOPO ESTÁVEL - Isótopo cujo núcleo está em equilíbrio, não necessitando emitir partículas ou ondas eletromagnéticas para adquirir maior estabilidade. O mesmo que isótopo não radioativo.

ISÓTOPO RADIOATIVO - vide RADIOISÓTOPO e RADIONUCLÍDEO

JUNÇÃO CELULAR - Regiões de contato entre a superfície da membrana de células adjacentes, podendo ser de três tipos: de comunicação (ex. "gap"), de coesão (ex. desmossomos) ou de vedação (ex junção íntima ou "tight junction"). As funções por elas exercidas são: trocar substâncias, manter a união entre as células e bloquear a passagem de substâncias pelos espaços intercelulares, respectivamente.

LD - (Lethal Damage). vide DANO LETAL

LEITO DO TUMOR - Local onde o tumor está assentado, nutrido por vasos sangüíneos e por vezes provido de tecidos de sustentação.

LET - (Linear Energy Transfer). Transferência Linear de Energia. Quantidade de energia liberada pela radiação ionizante em seu percurso, no qual interage com a matéria produzindo ionizações. (vide APÊNDICE IX).

LEUCOPENIA - Diminuição do número de leucócitos (glóbulos brancos) no sangue.

LEVÓGIRO - Tipo de estereoisômero cuja estrutura é, por convenção, associada à estrutura do isômero L do gliceraldeído. (vide ESTEREOISOMERIA).

LINFÓCITOS - Célula sangüínea da série branca (glóbulo branco) relacionada com a produção de anticorpos e o reconhecimento de antígenos, podendo ser de dois tipos: Linfócito-T ou Linfócito-B.

LINFONODOS - Dilatações observadas no trajeto dos vasos linfáticos, abundantes nas regiões: do pescoço, da nuca, das axilas e da virilha. São também denominados Gânglios Linfáticos e estão relacionados à defesa imunológica do organismo.

LINHAGEM - Subgrupo de animais pertencentes a mesma espécie ou de células em cultura originadas de um grupo de células em comum. Possuem características bem definidas, perpetuadas ao longo das gerações e que permitem comparações quando utilizados em experimentos. Geralmente são obtidas e estabelecidas por meio de seleção artificial.

LIPOSSOMOS - Vesícula lipídica de pequeno tamanho (diâmetro inferior a um micrômetro), capaz de atravessar membranas lipoprotéicas em decorrência de suas propriedades apolares.

LÍQUIDO CÉFALORRAQUIDIANO - vide CEFALORRAQUIDIANO, LÍQUIDO

LISOSSOMOS - Organela celular citoplasmática, constituída por vesícula limitada por uma membrana lipoprotéica, contendo enzimas digestivas em seu interior. É responsável pela digestão intracelular.

MALIGNA, CÉLULA - Tipo de célula que é capaz de perpetuar-se indefinidamente em cultura, formando várias camadas e que pode gerar tumor quando transplantadas em animais a ela susceptíveis. Originam-se a partir de um tumor maligno extraído de um animal ou pela transformação maligna realizada *in vitro* por meio de agentes carcinogênicos. (vide APÊNDICE V).

MALIGNA, TRANSFORMAÇÃO - Processo de transformação de uma célula normal em célula maligna, que ocorre em várias etapas, por sucessivas mutações e pela aquisição de características específicas, como a grande resistência, a capacidade de multiplicar-se sem obedecer aos comandos do organismo, de invadir outros tecidos e de perpetuar-se indefinidamente quando em culturas celulares. A transformação pode ser espontânea ou induzida por agentes carcinogênicos químicos (substâncias), físicos (radiações) ou biológicos (determinados vírus). (vide APÊNDICE V).

MALIGNO, TUMOR - Tumor de caráter intensamente invasivo, geralmente letal por ser capaz de formar muitas metástases e apresentar crescimento muito rápido. (vide APÊNDICE VIII).

MEDULA ESPINHAL - A parte do sistema nervoso central contida no interior da coluna vertebral.

MEDULA ÓSSEA - Tecido formador das células sanguíneas, que preenche as cavidades ósseas, como por exemplo a do fêmur.

MEDULOBLASTOMA - Tumor indiferenciado da medula espinhal.

MEIA-VIDA - Tempo necessário para ocorrer a desintegração nuclear da metade dos núcleos radioativos contidos em uma amostra. É uma característica intrínseca de cada radioisótopo. (vide APÊNDICE III).

MELANINA - Pigmento escuro existente na pele, nos pêlos e em outras partes do corpo, responsável pela coloração observada e pela absorção da luz e dos raios ultra-violeta, com a função de proteger contra os danos que eventualmente possam ser causados por estas formas de energia radiante.

MELANOGÊNESE - Síntese (produção) de melanina.

MELANOMA - Tumor maligno de pele altamente metastático, também denominado MELANOCARCINOMA, cujas células geralmente produzem grandes quantidades de melanina. (vide APÊNDICE VIII).

MELANÓTICO - Diz-se da célula, tecido ou tumor que possui ou produz melanina.

MEMBRANA CELULAR - vide MEMBRANA PLASMÁTICA

MEMBRANA PLASMÁTICA - Membrana lipoprotéica que reveste e limita as células de todos os organismos. É dotada de permeabilidade seletiva (capacidade de selecionar as substâncias que entram ou saem da célula), de forma a manter a composição química do meio intracelular diferente daquela observada no meio extracelular.

MEMBRANOFÍLICO - Diz-se da substância que tenha afinidade química por membranas biológicas e a elas se ligue.

METABOLISMO - Conjunto de fenômenos químicos e físico-químicos mediante os quais são realizadas a assimilação de substâncias necessárias, a obtenção e a liberação de energia, e a eliminação das substâncias tóxicas com a finalidade de manter a vida do organismo.

METABOLIZADO - Substância que é produto do metabolismo ou que foi alterada quimicamente pela ação deste.

METÁFASE - Fase da divisão celular (mitose) na qual os cromossomos estão densamente condensados e são facilmente visíveis ao microscópio óptico comum, sendo portanto, a melhor fase para observá-los.

METÁLICA, FORMA - Forma de substância na qual os átomos estão unidos entre si por meio de uma nuvem de elétrons compartilhados, denominada ligação metálica.

METÁSTASE - Aparecimento de um tumor secundário originado a partir de uma ou mais células do tumor primário que dele se desprendem. É transportada pela circulação sanguínea ou linfática e instala-se em local distante do foco original. (vide APÊNDICE VIII).

METASTÁTICO - Relativo ao que é da natureza da METÁSTASE.

MITOCÔNDRIA - Organela citoplasmática da célula que é responsável pela oxidação dos alimentos e conseqüente liberação de energia que ocorre no processo denominado respiração celular.

MITOSE - Divisão celular na qual as duas células-filhas formadas são idênticas à célula-mãe que as originou, ocorrendo normalmente em tecidos em fase de crescimento ou para substituição de células mortas. É o processo responsável pelo crescimento das células em cultura.

MITÓTICO - Relativo à MITOSE.

MODERAÇÃO - Efeito ou ação de um MODERADOR.

MODERADOR - Material capaz de interagir com determinados tipos de partículas diminuindo a energia das mesmas e conseqüentemente a sua velocidade. Geralmente diminui também a capacidade de penetrar em outros materiais.

MONOCLONAIS, ANTICORPOS - vide ANTICORPOS MONOCLONAIS

MONOENERGÉTICO - Diz-se do feixe no qual todas as partículas ou ondas que o compõem estão com aproximadamente a mesma energia.

MONÔMERO - Moléculas fundamentais que constituem os dímeros, quando ligadas duas a duas e interligadas em cadeia formam os polímeros.

MONOSSACARÍDEO - Denominação genérica para todos os açúcares simples.

MORTE CELULAR - vide MORTE INTERFÁSICA

MORTE INTERFÁSICA - Morte que ocorre durante a intérfase, ou seja, no período em que a célula não está em divisão mitótica (mitose).

MORTE MITÓTICA - vide MORTE REPRODUTIVA

MORTE REPRODUTIVA - Perda da capacidade de efetuar divisão celular e, conseqüentemente, de originar novas células.

MURINO - Relativo aos animais roedores, como ratos, camundongos etc .

MUTAÇÃO - Alteração no DNA (ou nos cromossomos), com conseqüente modificação do código genético.

MUTAGÊNICO - Agente físico, químico ou biológico capaz de induzir o aparecimento de mutações.

NECROSE - Morte de um tecido no interior de um organismo vivo.

NEOPLASIA - Tecido anormal originado a partir de sucessivas mutações em um tecido normal do organismo. Denominação genérica para qualquer tipo de tumor, benigno ou maligno.

NEUROGLIA - Rede de células ramificadas e fibras que servem de sustentação ao sistema nervoso central e são responsáveis pela manutenção dos neurônios. Podem ser de três tipos: **ASTRÓCITOS**, **OLIGODENDRÓCITOS** e **CÉLULAS EPENDIMAIS**.

NEUROGLIOMA - vide **GLIOMA**.

NEUROLÓGICO - Relativo aos nervos e ao sistema nervoso em geral.

NEURÔNIO - Célula do sistema nervoso central responsável pela troca de informações e condução do impulso nervoso, sendo a unidade funcional do sistema.

NEUROTÓXICO - Substância tóxica para as células nervosas.

NÊUTRON - Partícula subatômica fundamental residente no núcleo, desprovida de carga elétrica e cuja massa é aproximadamente igual à de um próton. (vide **APÊNDICE III**).

NÊUTRONS EPITÉRMICOS - São os que excedem as velocidades dos nêutrons em equilíbrio numa distribuição Maxwelliana para certa temperatura do moderador. (vide **APÊNDICE III**).

NÊUTRONS INTERMEDIÁRIOS - São os nêutrons com energia na faixa de 1.000 eV a 0,5 MeV (500.000 eV). (vide **APÊNDICE III**).

NÊUTRONS RÁPIDOS - São os nêutrons com energia entre 0,5 MeV e 10 MeV. (vide **APÊNDICE III**).

NÊUTRONS TÉRMICOS - São os nêutrons cuja energia cinética é similar à das partículas do meio moderador e obedecem a uma distribuição Maxwelliana, na qual a maioria tem energia de 0,0025 eV a 20°C. (vide **APÊNDICE III**).

NÓDULO - Pequeno espessamento globoso localizado em qualquer órgão ou tecido.

NÚCLEO CELULAR - Parte central da célula, limitada pela membrana nuclear (carioteca), que contém os cromossomos em seu interior.

NÚCLEO COMPOSTO - Núcleo de um átomo que absorveu uma ou mais partículas, sendo instável e geralmente de duração efêmera. Decai para um núcleo com maior estabilidade em pouco tempo, pela emissão de partículas ou ondas eletromagnéticas.

NÚCLEO DO REATOR - Local do reator no qual situa-se o combustível nuclear e onde as reações nucleares têm seu início. É onde há a maior quantidade de nêutrons originados da fissão do combustível que geralmente é o ^{235}U .

NUCLEOFÍLICO - Reagente ou radical que tem afinidade pelas cargas positivas, sendo atraído para a proximidade do núcleo de outros grupamentos químicos.

NUCLEON - Nome genérico dado às partículas fundamentais que constituem o núcleo atômico (prótons e nêutrons).

NUCLEOSÍDEO - Unidade estrutural dos ácidos nucléicos formada por uma base nitrogenada e um açúcar de cinco carbonos (pentose), que, quando unido a um grupo fosfato, constitui o NUCLEOTÍDEO.

NUCLEOTÍDEO - Unidade estrutural dos ácidos nucléicos formada por uma base, uma pentose e um grupo fosfato. O encadeamento de centenas de nucleotídeos constitui um segmento de ácido nucléico, que pode ser o DNA ou o RNA.

NUCLÍDEO - Termo geral aplicado a todas formas atômicas do elemento, sendo por vezes utilizado erroneamente como sinônimo de isótopo. Diferem entre si quanto ao número atômico, número de massa e conteúdo energético.

NUDE, CAMUNDONGO - Linhagem de camundongos cujas características principais são a ausência de pêlos e a baixa imunidade. São muito usados em

experimentos com agentes infecciosos ou para transplantes de tumores, uma vez que não os combatem de forma eficiente.

OBTURADOR DE FLUXO - Equipamento móvel, instalado entre o núcleo do reator e a saída do feixe, modificando as características deste por ser feito de material que blindar ou modera determinados componentes. Permite blindar o feixe quando este não está sendo utilizado ou alterar suas características conforme a necessidade.

OER - (Oxygen Enhancement Rate). Taxa de aumento pelo oxigênio. Taxa que mede o aumento do efeito biológico conforme a quantidade de oxigênio presente no meio. Quanto maior a concentração de oxigênio maior será o dano causado pela radiação em decorrência da formação de maior quantidade de radicais peroxi, que são altamente reativos.

OGF - (Oxygen Gain Factor). Fator de ganho pelo oxigênio. Fator que mede o ganho terapêutico decorrente do maior dano ao tumor produzido pela radioterapia quando as células irradiadas encontram-se em um meio com elevada concentração de oxigênio.

OLIGODENDROMA - Tumor do sistema nervoso central originado a partir de oligodendrócitos.

OLIGODENDRÓCITOS - Tipo de células da NEUROGLIA cuja característica principal é a presença de prolongamentos curtos e em pequeno número. Sua função é a produção de uma substância isolante, a mielina, de importância fundamental na condução do impulso nervoso pelo neurônio.

PARTÍCULA - Termo genérico para todo e qualquer corpo que tenha dimensões inferiores às de um átomo.

PARTÍCULA ALFA - vide ALFA, PARTÍCULA

PARTÍCULA BETA - vide BETA, PARTÍCULA

PARTÍCULA DE RECUO - Partícula emitida por um núcleo ativado em direção oposta à da radiação incidente.

PAT - (Photon Activation Therapy). Terapia por ativação de fótons. Terapia contra tumores que se baseia na ativação de deoxiuridina iodada (ligada ao DNA do tecido tumoral), por fótons com energia apropriada, resultando num efeito cascata pela produção de elétrons de Auger.

PERILESIONAL, VIA - Via de administração de substâncias que consiste em uma ou várias injeções em locais próximos ou ao redor de uma lesão.

PÍONS - Partículas pesadas e carregadas produzidas artificialmente em aceleradores.

PIRIMÍDICO - Diz-se de um composto que se originou ou é semelhante à pirimidina, como por exemplo as bases nitrogenadas dos nucleotídeos: citosina, uracila e timina.

PLD - (Potentially Lethal Damage) vide DANO LETAL POTENCIAL

PLASMÁTICA, MEMBRANA - vide MEMBRANA PLASMÁTICA

PLEOMORFISMO NUCLEAR - Várias formas de núcleos celulares observadas em certos tumores.

POLICLONAIS, ANTICORPOS - vide ANTICORPOS POLICLONAIS

POLIÉDRICO - Que tem a forma de um poliedro, ou seja, de um sólido geométrico multifacetado.

POLÍMERO - Composto formado pelo encadeamento de várias unidades moleculares, geralmente repetidas, denominadas MONÓMEROS.

PORFIRINA - Compostos nitrogenados complexos, derivados do aminoácido glicina, contendo quatro anéis do tipo pirrólico, geralmente circundando um átomo metálico central. Exemplo: hemoglobina, citocromo e clorofila.

POTÊNCIA - Num sistema gerador de energia, como um reator nuclear, é a quantidade de energia produzida por unidade de tempo. A potência de um reator depende de vários fatores: o tipo de combustível nuclear, sua quantidade, grau de enriquecimento e disposição no espaço, a configuração do núcleo do reator etc.

PRECURSOR - Composto que antecede a um outro numa VIA DE SÍNTESE, ou seja, que sob a ação de uma ou mais enzimas vai se converter neste outro.

PRESSÃO PARCIAL - Numa mistura de gases ideais, a pressão que cada gás teria se ocupasse isoladamente e na mesma temperatura, todo o volume da mistura. Nos fluidos corpóreos a pressão parcial de um gás dissolvido é proporcional à sua concentração.

PROTEÍNA - Macromolécula formada pela ligação de mais de uma centena de aminoácidos, que apresenta forma tridimensional bem definida no espaço e cuja função pode ser estrutural, hormonal ou enzimática nos organismos vivos.

QUERMA - Soma das energias cinéticas liberadas por partículas ionizantes e eletricamente carregadas que incidem num determinado material.

QUIMIOTERAPIA - Terapia contra o câncer que utiliza produtos químicos denominados QUIMIOTERÁPICOS.

QUIMIOTERÁPICO - Agente farmacológico que impede ou dificulta a progressão de um tumor, geralmente por inibir a divisão celular.

RADIOISÓTOPOS - Isótopo instável de um determinado elemento químico. (vide RADIONUCLÍDEO)

RADIOMODIFICADORES - Substâncias capazes de modificar o efeito das radiações ionizantes nos organismos ou em cultura de células. São denominados radiosensibilizadores ou radioprotetores, quando aumentam ou diminuem o efeito biológico, respectivamente.

RADIONUCLÍDEO - Nuclídeo instável, que emite radiação (partículas ou ondas eletromagnéticas) e transmuta-se em outro, adquirindo configuração mais estável.

RADIORESISTENTE - Diz-se do tecido, tumor, célula, órgão ou organismo que é muito resistente à radiação, necessitando doses altas para o surgimento de danos, quando comparados a outros mais radiosensíveis.

RADIOSENSIBILIDADE - Sensibilidade à radiação, ou seja, a propriedade de um sistema vivo de reagir à radiação. Quanto maior a radiosensibilidade de um tecido, maior o dano por ele sofrido e menor a dose necessária para causar-lhe a morte.

RADIOTERAPIA - Terapia contra o câncer na qual utiliza-se radiação ionizante com o intuito de matar as células cancerosas.

RAIOS GAMA - (γ) Tipo de radiação ionizante altamente penetrante constituída por ondas eletromagnéticas emitidas do núcleo de certos radionuclídeos.

RAIOS GAMA-PRONTO - Raios gama emitidos imediatamente após a reação de captura por determinados nuclídeos.

RAIOS X - Tipo de radiação ionizante altamente penetrante constituída por ondas eletromagnéticas originadas na eletrosfera de átomos excitados ou por desaceleração num tubo catódico, processo conhecido como "Bremsstrahlung".

RBE - (Relative Biological Effectiveness). Eficácia Biológica Relativa. É uma medida do dano biológico causado pelas radiações ionizantes, que permite comparar diferentes tipos de radiação quanto ao efeito biológico produzido.

REAÇÃO NUCLEAR - Tipo de interação de radiação com a matéria na qual o núcleo produzido difere no número de massa e/ou no número atômico em relação ao núcleo-alvo. A representação de uma reação nuclear é feita por uma EQUAÇÃO NUCLEAR. O termo reação nuclear é utilizado por alguns autores como sinônimo de INTERAÇÃO NUCLEAR, sendo que neste caso também inclui aquelas interações com o núcleo nas quais não ocorre alteração no número de massa.

REATOR NUCLEAR - Projeto que permite a obtenção de partículas e energia por meio de material nuclear fissil, em quantidade suficiente e arranjado de tal forma que é capaz de manter uma reação em cadeia de fissão nuclear, auto-sustentável e controlada.

RECEPTOR - Estrutura protéica ou glicoprotéica localizada na membrana plasmática de determinadas células, com forma espacial bem definida e afinidade química específica por um determinado tipo de molécula. Quando a molécula específica liga-se ao receptor desencadeiam-se mecanismos dentro da célula que modificam sua atividade.

RECIDIVAR - Termo usado para indicar o reaparecimento de um tumor ou de uma outra doença. O mesmo que reincidir.

REDISTRIBUIÇÃO - Refere-se à mudança de fase do ciclo celular ocorrida em células sobreviventes de uma população irradiada com taxa de dose baixa, durante um curto período após a exposição, que as torna mais sensíveis à radiação.

REFLETOR - Elemento utilizado para direcionar feixes de partículas, feito de material com a propriedade de desviar a trajetória das mesmas.

REOXIGENAÇÃO - Aumento da vascularização e da oxigenação observado em regiões hipóxicas de um tumor no intervalo entre as frações de irradiação.

REPARO - Regeneração de organelas, membranas ou cromossomos de uma célula danificada por um agente físico, químico ou biológico. Termo frequentemente utilizado com o significado de recomposição do ácido nucléico (DNA) constituinte dos cromossomos após a quebra dos mesmos causada pela radiação ionizante.

REPARO DE DANO SUBLETAL - Reparo dos danos causados por radiação quando a dose não é suficiente para matar a célula. Em radioterapia, o

fracionamento aumenta a tolerância do tecido normal à radiação em decorrência do reparo de danos subletais.

REPOPULAÇÃO - Divisão e crescimento de células em um tumor tratado por radioterapia, que geralmente ocorre quando doses baixas fracionadas são administradas em períodos de algumas semanas ou mais.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR - (RMN OU MR) Método de análise não destrutivo baseado na absorção de energia na região de frequência das ondas de rádio por parte dos núcleos de determinados átomos, quando estes são colocados num campo magnético intenso e altamente homogêneo.

RIBOSSOMO - Pequena organela globular localizada no citoplasma das células, que aparece em grande número e é responsável pela síntese de proteínas. É constituída quimicamente por RNA e proteínas.

RNA - (Ribonucleic acid). Ácido Ribonucléico. Tipo de ácido nucléico que tem em sua composição as bases nitrogenadas adenina, citosina, guanina e uracila; um açúcar de cinco carbonos denominado ribose e grupos fosfato. É responsável pela decodificação genética de praticamente todos os seres vivos.

SEÇÃO DE CHOQUE MICROSCÓPICA - Grandeza que quantifica a probabilidade de ocorrer determinada reação ou interação nuclear, para um certo nucléido e um tipo específico de radiação incidente. (vide APÊNDICE I).

SEMIMETAL - Designação dos elementos químicos de aspecto metálico porém que não são dúcteis. Possuem algumas características dos metais e outras dos não metais.

SIMULADOR - Modelo físico ou matemático que visa a realização de estudos dosimétricos. Por vezes conserva-se a denominação "phantom", da língua inglesa.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) - Conjunto formado pelo cérebro e medula espinhal, que regula e controla todas as atividades do organismo a partir da centralização das informações.

SÍTIO - vide EPÍTOPO

SLD - (Sublethal Damage) vide DANO SUBLETAL

SOBRENADANTE - Parte mais fluida e menos densa de uma suspensão, que acumula-se na parte superior da mesma após centrifugação ou a simples deposição.

SOBREVIDA - Período de vida após um procedimento terapêutico ou experimental ao qual se submeteu um organismo, cultura celular ou paciente.

SOLUÇÃO FISIOLÓGICA - Solução aquosa de sais que se assemelha àquela encontrada nos fluidos corpóreos. Pode ser somente NaCl a 0,9% ou conter além deste outros sais, como potássio, cálcio, magnésio etc. .

SUBCELULAR - Nível que corresponde às estruturas componentes da célula, como organelas e membranas.

SUBCUTÂNEA, VIA - Via de administração de substâncias de ação farmacológica que consiste na aplicação de injeção sob a pele, ou no espaço existente entre esta e a musculatura.

SUSPENSÃO - Mistura de líquidos e sólidos na qual não ocorre dissolução, de forma que os componentes não se misturam homogeneamente e podem ser separados pela deposição após o repouso ou centrifugação.

SUSPENSÃO DE CÉLULAS - Cultura de células soltas em um meio líquido, não aderidas às paredes do frasco.

TAMPONANTE, AÇÃO - Ação de uma substância que impede a variação do pH do meio. A solução que apresenta essa propriedade é denominada solução tampão.

TAXA DE DOSE - vide DOSE, TAXA DE

TAXA DE FLUXO - vide FLUXO, TAXA DE

TECIDO - Conjunto de células altamente especializadas para a realização de determinada função, que reunidos constituem os órgãos.

TERAPÊUTICO - Relativo à cura ou ao alívio dos sintomas de uma doença.

TÉRMICOS, NÊUTRONS - vide NÊUTRONS TÉRMICOS

TIOURACIL - Composto cíclico HETEROAROMÁTICO, utilizado como fármaco no tratamento de angina, problemas cardíacos e como agente anti-tireoideano.

TIOURÉIA - Composto de fórmula geral H_2NCSNH_2 , utilizado como agente anti-tireoideano.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA - (CT) Método de diagnóstico que consiste em radiografias de camadas do corpo, sem a sobreposição que ocorre na radiografia convencional. A imagem é obtida a partir de várias imagens de diferentes ângulos, integradas por um programa de computador.

TÓXICO - Substância que envenena, produzindo um ou mais efeitos danosos aos sistemas do organismo.

TRANSFORMAÇÃO MALIGNA - vide MALIGNA, TRANSFORMAÇÃO

TRIVALENTE - Característica do íon que possui três valências, ou seja, três cargas, e , conseqüentemente a capacidade de estabelecer três ligações químicas.

TUBO GUIA DE NÊUTRONS - Tubo de material transparente a nêutrons, que os conduz do núcleo do reator onde são produzidos à saída do "beam hole".

TUMOR - Massa de células com crescimento anormal e não controlado pelo organismo, com características geralmente distintas da célula que o originou. (vide APÊNDICE VIII).

TUMOR BENIGNO - Tumor que não gera metástases, geralmente encapsulado por um tecido especial. (vide APÊNDICE VIII).

TUMOR ESPONTÂNEO - Tumor não induzido por nenhum agente. Experimentalmente têm valor superior aos induzidos por serem mais semelhantes àqueles ocorridos nos pacientes.

TUMOR INDUZIDO - Tumor gerado propositalmente no animal submetido a um determinado agente carcinogênico. Muito usado experimentalmente por permitir que se trabalhe com um número razoável de animais.

TUMOR MALIGNO - Tumor que gera novos tumores por metástase, e/ou pela sua capacidade de invadir outros tecidos. O mesmo que câncer. (vide APÊNDICE VIII).

TUMOR PRIMÁRIO - Tumor original do qual podem surgir novos tumores ou obter-se células para cultura. (vide APÊNDICE VIII).

TUMOR TRANSPLANTADO - Tumor inoculado em um animal de experimentação a partir de uma suspensão de células em cultura. Essas células são injetadas no local do corpo onde se deseja a formação do tumor, o qual cresce em alguns dias. Da mesma forma que os tumores induzidos, permitem que se trabalhe com um número razoável de animais. (vide apêndice VIII).

TUMORICIDA - Substância capaz de matar as células cancerosas tumorais ou impedir que elas se reproduzam.

ULTRAESTRUTURA - Aspecto detalhado de uma estrutura minúscula observada por meio de um ultramicroscópio ou de um microscópio eletrônico.

VASCULARIZADO - Relativo ao tecido ou órgão que é suprido e oxigenado por vasos sangüíneos.

VASO SANGÜÍNEO - Tubo constituído por uma ou mais camadas celulares no interior do qual circula o sangue, sendo denominado artéria ou veia, dependendo do sentido da circulação. Apresenta também denominações diferentes conforme o

seu diâmetro, sendo que os menores são denominados CAPILARES SANGÜÍNEOS.

VIA DE SÍNTESE - Conjunto de reações químicas em seqüência, que ocorre em um meio biológico e que leva obtenção de um determinado produto final. Cada etapa é geralmente catalisada por uma enzima.

X, RAIOS - vide RAIOS X

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- AMORIM,M.F. *Patologia de Tumores*. São Paulo, Prociencx, 1964
- CATHY,D. *Antibodies*. Oxford, IRL Press, v.1. 1968.
- COGGLE,J.F. *Biological Effects of Radiation*. London, Wikeham, 1971.
- COTRAN,R.S.; KUMAR,V.; ROBBINS,S.L. *Robbins pathologic basis of disease*. IV ed. Philadelphia, W.B. Saunder, 1969.
- CURTIS,L.F., *Introduction to neutron physics*. Princeton, N.J., Van Nostrand, 1959.
- FURSTENAU,E. *Dicionário de termos técnico, Inglês- Português*. II ed. Porto Alegre, Globo, 1980.
- HALL,E.J. *Radiobiology for the Radiologist*. London, Harper & How, Wikehan, 1978.
- LAMPERT,A. Entry into the brain across a modified blood brain barrier. *Radiat. Res.* 115:303-13, 1988.
- LEHNINGER,A.L. *Fundamentos de Bioquímica*. São Paulo, Sarvier, 1980.
- MARZZOCO,A & TORRES,B.B. *Bioquímica Básica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1990.
- NOVIKOFF,A.B. & HOLTZMAN,E. *Células e estrutura celular*. Rio de Janeiro, Interamericana, 1971.
- OKUNO,E.; CALDAS,I.L.; CHOW,C. *Física para ciências biológicas e biomédicas*. São paulo, Harper & How do Brasil, 1982.
- PAULUS,W. & PEIFFER,J. Intratumoral histologic heterogeneity of gliomas. A quantitative study. *Cancer*, 64:442-7, 1989.
- ROTHSCHILD,H.A., ed. *Manual para técnicos de biotério*. São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1980.

SANTOS, O.R. *Modalidade de morte em mamíferos expostos à irradiação de corpo inteiro (síndrome aguda da radiação)*. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 1990. (Publicação IPEN, 132).

STEINBERG, M. & McCLOSKEY, A.L., ed. *Progress in boron chemistry*. N.Y., McMillan, v.1. 1964.

ZAGO, D.A. Barreiras biológicas. In: VALLE, L.B.S.; OLIVEIRA-FILHO, R.M.; DE LUCIA, R.; OGA, S. *Farmacologia integrada - Princípios básicos*. Rio de Janeiro, Atheneu, v.1. 1980. p. 54-9.