



## ARTIGOS ORIGINAIS

### O FATOR TEMPO EM ROENTGENTERAPIA \*)

ÁLVARO OZÓRIO DE ALMEIDA

A O INICIAR a "Holmes Lecture" em 18 de maio de 1945, feita perante a "New England Roentgen Society" e publicada no número de dezembro de 1946 do "Radiology", *George Holmes* diz, com toda a sua autoridade: "Nós todos falamos do fator tempo, mas o que sabemos sobre êle? Os intervalos de tempo (de aplicações de Raios X) são frequentes vezes determinados pelas conveniências do doente e do aplicador. Nenhum de nós procurou saber o que aconteceria se um intervalo de tempo fosse fixado e estritamente seguido. Não há nenhuma dúvida quanto à importância do fator tempo na determinação dos resultados finais. Pois que necessitamos melhor conhecê-lo, abre-se nesse caminho um fecundo campo de investigação".

Êsse trecho de *Holmes* exprime bem o sentir geral e explica o aparecimento de numerosos trabalhos sobre o fator tempo. Mas por que as esperanças em melhorarem a eficiência dos Raios X não se fixam em outras de suas características como comprimento de onda ou a intensidade com que é administrada? Que outras possibilidades podem oferecer êses estudos?

Fóra da radioterapia, a eficácia de muitas medicações, não só dependem da grandeza da dose administrada, como também da sua distribuição no tempo. Lembremos as medicações anti-sifilíticas; sobretudo lembremos as aplicações da quinina no paludismo, em que o efeito ob-

tido depende do valor da quantidade total administrada, do valor de cada dose parcial e dos intervalos de tempo entre as doses parciais. O máximo de eficácia, a experiência fixou em uma certa quantidade de quinina dividida em tantas doses administradas com intervalos determinados, todo êsse conjunto especificamente adaptado a cada forma de paludismo. Vemos assim qual a importância do tempo de administração na obtenção de bons resultados finais.

Nes Raios X a dose  $D$  é medida em Roentgens ( $r$ ) segundo a relação  $D = ixt$ , sendo  $i$  a intensidade medida em  $r$  por minuto e  $t$  o tempo. A dose é pois o produto de dois fatores a saber:

$i$  = fator intensidade.

$t$  = fator tempo.

Se agora dividirmos a dose total em  $n$  doses parciais  $d$ , conservando-se  $i$  invariável, teremos cada dose parcial:

$$d = ixt/n$$

e a dose total se conservará invariável segundo a relação:

$$D = nxd = n \left( ix \frac{t}{n} \right) = ixt$$

Quando se faz  $n$  aplicações de Raios X, há  $(n-1)$  intervalos de aplicações; se chamarmos  $u$  a duração de cada intervalo, a soma de todos êses intervalos será igual a  $(n-1)u$ . O tempo total de aplicações da dose  $D$  dividido em  $n$  doses parciais  $d$ , será pois:

$$T = t + (n-1)u$$

O que se chama fator tempo é  $T$  que no caso de aplicações fraccionadas é soma de duas parcelas a saber:  $t$  tempo real de aplicação de raios X e  $(n-1)u$  soma dos tempos entre as aplicações.

\* Comunicação feita à Sociedade Brasileira de Cancerologia e perante ela verbalmente desenvolvida e comentada pelo autor.

A expressão fator tempo só é legítima no caso de uma única aplicação de raio X; mas por uma extensão de linguagem tão comum em ciência, conserva-se a mesma expressão para o caso em que se trata da soma de tempos embora cada um desses tempos seja por sua vez fator em outras expressões.

Definido o que é fator tempo podemos agora perguntar por que se voltamos para seu estudo com o fim de melhorar a eficácia das aplicações de raios X? O emprego de raio X de comprimento de onda cada vez menor não poderia aumentar cada vez mais sua eficiência?

A experiência mostra que a ação dos raios X não varia quando o comprimento de onda varia de 2,4 Å: (equivalente a 5 kilovolts), até muito além de 1 milhão de volts ou seja quando se trata de ação dos raios gama do rádio.

O valor de  $\lambda$  (comprimento de onda) só influencia a penetrabilidade dos raios X, o que permite levar esses raios X bem fundo no corpo humano quando se os emprega de pequeno comprimento de onda ou, ao contrário, limitar sua ação à pequenas espessuras de pele ou mucosa, poupando tecidos situados mais para além, quando se os emprega de maiores comprimentos de onda.

Quanto aos efeitos qualitativos e quantitativos de iguais doses de raios X, são eles perfeitamente iguais, quer sejam raios duros ou raios moles. A escolha de  $\lambda$  é pois apenas uma questão de técnica radiológica e não de efeito bio-físico.

"A conclusão que a natureza da reação não é influenciada pelo comprimento de onda do feixe incidente é apoiada por considerações físicas. Quando os raios X e gama são absorvidos, um "electron" primário é expulso do átomo que se absorveu. Esse electron, cuja velocidade depende do comprimento de onda do feixe incidente, colide com átomos ao longo de sua trajetória, libertando centenas ou

mesmo milhares de electrons secundários, e assim prossegue até esgotar toda sua energia e entrar em repouso. A extensa ionização produzida desse modo é o ponto de partida de uma série de reações biológicas que produzem lesões ou a morte das células. Se, pois, os mesmos números de electrons secundários são produzidos por ambos os raios moles ou duros; se, por outras palavras, o mesmo grau de ionização se produz, deve esperar-se que as reações biológicas sejam as mesmas. E quando a grandeza da ionização é maior em um caso do que noutro, deve esperar-se tão somente uma diferença na grandeza da reação e não na sua natureza." (*Packard v. 1,465, Biological effects of irradiation*).

Na verdade todas as tentativas feitas com o fim de melhorar os resultados da aplicação dos raios X pela elevação da voltagem não deram os resultados desejados, o que já podia ser previsto, desde que pela aplicação dos raios gama produzidos por muitas gramas de rádio no Instituto de Câncer de Paris (o que equivale a voltagem maior do que 2 milhões de volts), não se colheu melhores resultados do que aqueles obtidos com voltagens médias.

Todas essas considerações e fatos afastam a influência do comprimento de onda, mas nos conduzem outra vez a considerar somente os elementos contidos nas fórmulas  $D = ixt$  e  $D = n \left( ix \frac{t}{u} \right)$ . Essas fórmulas mostram que os efeitos dependem da grandeza da dose  $D$  e possivelmente para um mesmo valor de  $D$ , da variação do tempo de aplicação e dos intervalos de aplicação. O primeiro problema que então se apresentou foi estabelecer a relação entre a dose física de Raio X, ( $D$ ), e os efeitos biológicos observados. Esse problema é muito simples em farmacologia: os efeitos tóxicos de uma substância administrada a um indivíduo aparecem para uma certa dose, crescem com ela e a morte sobrevem quando a dose

atinge um certo valor. Se a mesma experiência se estende a muitos indivíduos semelhantes de uma população homogênea, verifica-se a existência de uma variação de resistência individual que obedece às leis do acaso: no grupo, as percentagens de indivíduos com cada resistência se distribuem em relação às doses segundo a clássica curva em forma de sino. Devemos entretanto ter bem em mente que todo e qualquer indivíduo em experiência recebe a mesma dose e foi submetido à mesma concentração da droga em estudo; aqui o que determina a forma de curva assinalada é tão somente a resistência individual que varia.

O problema é muito mais complicado para os raios X. Aqui há também uma variação da resistência individual (*Zupping*) mas sobretudo há variações de efeito que são devidos à própria constituição dos raios X e que condicionam a sua maneira de agir. Para bem compreender tal ação podíamos imaginar o que aconteceria a uma população ideal em que todos os indivíduos apresentassem o mesmo grau de resistência aos Raios X, e a uma determinada substância tóxica. Se a uma metade dessa população se aplicasse os Raios X, e a outra se administrasse a substância tóxica, veríamos que para esta última metade no momento em que a droga atingisse uma concentração mortal morreriam todos os indivíduos ao mesmo tempo, pois que, por hipótese, todos os indivíduos reagiriam da mesma maneira.

Na metade da população submetida aos Raios X, veríamos, ao contrário, que já ao começar sua aplicação, alguns indivíduos estariam mortalmente atingidos; esse número cresceria com o desenvolvimento da dose, de tal modo, que se a dose fosse representada no eixo dos X e as percentagens de mortos no eixo dos Y, obteríamos uma curva com a forma de S alongado; essa curva na qual se eliminaram por hipótese as variações de resistência individual, é consequência da maneira de

agir dos Raios X. Digamos logo que a explicação real e indiscutível desse fato reside na ação descontínua dos Raios X. que em seus efeitos se assemelham àquela produzida pelos impactos de um bombardeio.

Na verdade, os Raios X são constituídos de grãos isolados de energia, os ftons, que atravessam o espaço em todos os sentidos e podem ou não chocarem-se com uma célula viva; depois ao atravessarem essa célula e no caso de serem absorvidos por um átomo podem dele arrancar um "electron"; esse "electron" cria *trassados ionizados* (ionization loci) e esses destroem as células quando as atingem em um ponto mortal. Se pudéssemos traçar no tempo as percentagens progressivamente crescentes produzidas por um bombardeio lançado ao acaso sobre uma população, obteríamos uma curva semelhante àquela que se obtém na ação dos Raios X. Ainda mais, veríamos que uma vítima, no início do bombardeio, poderia cair atingida por duas ou mais balas ao lado de indivíduos que atravessariam o bombardeio sem serem atingidos, segundo as leis do acaso.

O mesmo se passa com os Raios X., a dose em  $r$  lançada sobre a população em estudo é uma dose total que atravessa o espaço ocupado pela população considerada; mas em frações desse espaço da ordem de grandeza de uma célula há variação sensível do número de impactos ou, em outras palavras, da dose. Em resumo, para uma dose administrada de Raios X., haverá células em maior número que recebem essa dose; haverá outras que recebem doses muito maiores do que aquela dose média administrada e outras que recebem doses muito menores ou mesmo não recebem nenhum Raio X. Esse fato é muito grave quando se trata de destruir a última célula de um câncer para que ele não mais se desenvolva.

A digressão feita define bem o problema e mostra que só é possível estabelecer uma relação fixa entre as doses e os efei-

tos decorrentes, quando não nos limitarmos a estudar a ação sobre uma ou poucas células, mas ao contrário recorremos a uma numerosa população como é o caso do revestimento cutâneo, das células dos testículos, ou a algumas centenas ou milhares de ovos de *Drosófila* ou de *Áscaris*. Então e só então verifica-se que, para um determinado material, há uma relação invariável entre a dose aplicada e os efeitos observados; essa relação tem um caráter estatístico e independente das variações individuais e do acaso dos impactos dos raios X. Para exemplificar, podemos definir a dose mortal como sendo a dose que mata 50% da população considerada. Na fórmula  $D = ixt$ ,  $D$  tem um caráter estatístico e é independente das variações individuais da população em estudo e do modo de agir dos Raios X. Nessa fórmula para uma mesma dose fixada quando aumenta  $t$  diminui naturalmente  $i$  e tanto se pode atribuir então os resultados obtidos à variação do fator tempo como à variação do fator intensidade. Mais se conservarmos  $i$  invariável e fraccionar-

mos  $t$  poderemos então observar e estudar a ação do fator tempo.

Obedecidas as condições acima assinaladas veremos que quanto  $t$  varia, embora conservando a mesma dose, os efeitos variam também; aqui temos pois em toda a sua pureza a verificação de que o tempo de aplicação de uma determinada dose de Raios X., é um fator dessa ação e um elemento a ser considerado em seus resultados. E as teorias que procuram explicar esse fato são variáveis desde a hipótese da existência de substâncias tóxicas geradas pelo Raios X., até aquelas de adaptações de caráter defensivo; todas essas explicações pretendem esclarecer os efeitos observados e suas variações sob a influência do tempo em que é aplicado. Pensamos como *Holmes* que de seu estudo poderão advir grandes progressos no tratamento do câncer; e pensamos que ainda maiores promessas existem no estudo simultâneo do fator tempo com as fases de desenvolvimento celular e da distribuição dos tempos de sua maior sensibilidade aos Raios X.

## FÈOCROMOCITOMA

*Normalmente a glândula supra-renal contem 0,4 mgr. de adrenalina por grama de glândula. Nos casos de tumor cromafínicos ou fèocromocitoma da médula-suprarenal, esta taxa pode chegar a 20 mgrs. por grama (Mac Keith 1944). J.M.K. Spalding publicou no Brit. Med. J. de 26*

*de abril de 1947, mais um caso de fèocromocitoma operado, enquanto que Alexander Brunschwig de Chicago, no J. A. M. A. 134 : 253 (Maio) 1947, historia os 5 casos de fèocromocitomas que teve ocasião de observar e operar a partir de 1937.*