

## **O USO DA OXIGENAÇÃO TUMORAL PARA AUMENTO DA EFICÁCIA DE TRATAMENTOS RADIOTERÁPICO.<sup>1</sup>**

*THE USE OF TUMOR OXYGENATION TO INCREASE THE EFFECTIVENESS OF RADIOTHERAPY TREATMENTS*

**Marianne Virgili Menezes<sup>2</sup>, Bruna Garcia Pedrolo<sup>3</sup> e Éder Maiquel Simão<sup>4</sup>**

### **RESUMO**

As células quando expostas à radiação sofrem ação de fenômenos físicos, químicos e biológicos. A radiação causa ionização dos átomos, que afetam moléculas do organismo e destroem as células tumorais. A hipóxia altera os padrões da expressão genética de diversas formas, principalmente o potencial de malignidade dos tumores, levando a características mais agressivas de sobrevivência. Em 1995, foi desencadeado um enorme interesse no oxigênio como fator de potencialização da radioterapia. Radiossensibilizadores são agentes químicos que podem aumentar os efeitos letais da radiação, o oxigênio, por ser um exemplo de radiossensibilizador, funciona como um modificador efetivo dos danos provocados pela irradiação, tendo seu efeito observado em todos os tipos celulares. O objetivo deste trabalho é desenvolver um estudo prévio, através de uma revisão da literatura, para encontrar terapias que possam potencializar a oxigenação dos tumores durante o tratamento radioterápico, a fim de melhorá-lo. A presença de oxigênio no meio irradiado aumenta os efeitos das radiações ionizantes, porque a maior parte dos radicais que aparecem pela radiólise, são oxidantes. Consequentemente, a resposta dos tecidos biológicos à radiação é maior quando são irradiados em situação aeróbica do que em condições de anóxia ou hipóxia.

**Palavras-chave:** Hipóxia, oxigênio, radiossensibilizadores.

### **ABSTRACT**

*Cells when exposed to radiation are the action of physical, chemical and biological phenomena. Radiation causes ionization of atoms, which affect the body's molecules and destroy tumor cells. Hypoxia alters patterns of genetic expression in several ways, especially the malignancy potential of tumors, leading to more aggressive survival characteristics. In 1995, a huge interest in oxygen was triggered as a factor of potentiation of radiotherapy. Radiosensitizers are chemical agents that can increase the lethal effects of radiation, oxygen, because it is an example of radiosensitizer, functions as an effective modifier of the damage caused by irradiation, and its effect observed in all cell types. The objective since work is to develop a previous study, through a review of the literature, to find therapies that can potentiate the oxygenation of tumors during radiotherapy treatment, in order to improve it. The presence of oxygen in the irradiated medium increases the effects of ionizing radiation, because most of the radicals that appear by radiolysis are oxidizing. Consequently, the response of biological tissues to radiation is higher when they are irradiated in aerobic situation than in conditions of anoxia or hypoxia.*

**Keywords:** Hypoxia, oxygen, radiosensitizers.

---

<sup>1</sup> Trabalho final de graduação II.

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Radiologia - Universidade Franciscana - UFN. E-mail: marimenezes80@icloud.com

<sup>3</sup> Aluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Nanociências – Universidade Franciscana - UFN. E-mail: brunapedrolo@gmail.com

<sup>4</sup> Orientador - Universidade Franciscana - UFN. E-mail: edersimao@gmail.com

## **INTRODUÇÃO**

O câncer é a segunda maior causa de morte do mundo moderno e seus variados tipos podem ter como causa diferentes fatores de risco (LUO; HE, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2015). Dado a presença de agentes internos ou externos, as células podem acumular mutações. Na presença de danos ao DNA, são ativados vários mecanismos de defesa celular. Quando esses mecanismos não apresentam eficácia, ocorre à divisão desordenada das células e estas tendem a ficar mais agressivas e incontroláveis, determinando a formação e crescimento de tumores (COSTA *et al.*, 2015; SOHAIL *et al.*, 2019).

Para a diminuição da massa tumoral, são utilizados feixes de radiação ionizante. A radioterapia é uma das principais modalidades terapêuticas para o tratamento de lesões malignas e utiliza feixes de radiação ionizante em alta intensidade externos e/ou internos ao paciente (ALMEIDA, 2018; RAVIRAJ *et al.*, 2015).

As células, quando expostas à radiação, sofrem ação de fenômenos físicos, químicos e biológicos. A radiação causa ionização dos átomos, que afetam moléculas do organismo e destroem as células tumorais (PODGORSK, 2005). A redução de oxigênio nas células - conhecida como hipóxia, é uma característica de várias condições patofisiológicas, incluindo o câncer. Essa diminuição no oxigênio compromete o funcionamento celular através da queda da produção de ATP (molécula fornecedora de energia para célula) e do consumo de oxigênio mitocondrial. A hipóxia altera os padrões da expressão genética de diversas formas, principalmente o potencial de malignidade dos tumores, levando a características mais agressivas de sobrevivência, tornando mais difícil o tratamento de tumores hipóxicos, pois estes apresentam maior resistência à terapia por radiação (MUZ *et al.*, 2015).

Terapias que melhoram o fluxo sanguíneo (como a osteopatia, por exemplo) e, conseqüentemente, a oxigenação nos tecidos, não são indicadas para pacientes oncológicos. Isso porque, em casos tumorais, esse tipo de tratamento – quanto feito isolado, pode ocasionar melhora na entrega do oxigênio ao tumor, estimulando seu crescimento (WIEGAND *et al.*, 2015).

Em 1995, Tomlinson e Gray desencadearam enorme interesse no oxigênio como fator de potencialização da radioterapia (HALL, 2000). Uma vez que, o oxigênio é um exemplo de radiosensibilizador (agentes químicos que podem aumentar os efeitos letais da radiação), funciona então, como um modificador efetivo dos danos provocados pela irradiação, tendo seu efeito observado em todos os tipos celulares. A presença do oxigênio no meio irradiado aumenta os efeitos da radiação ionizante, porque a maior parte dos radicais que aparecem pela radiólise, são oxidantes, por isso, a resposta dos tecidos biológicos à radiação é maior quando são irradiados em situação aeróbica (MUZ *et al.*, 2015).

## **DESENVOLVIMENTO**

### **CÂNCER**

Pertencente ao grupo de doenças crônicas não transmissíveis, o câncer se estabeleceu como um problema mundial de saúde pública (SOUZA *et al.*, 2017). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), essa neoplasia está atrás apenas das doenças cardiovasculares quando se trata de número de mortes no mundo e tem seu aumento ligado ao crescimento e envelhecimento da população (VIANA *et al.*, 2017).

Embora apresente uma grande letalidade, o câncer não surge repentinamente. Trata-se de um fenômeno que representa a superação de diferentes mecanismos celulares de vigilância e homeostasia celular (DIAZ; SAITO; CHAMMAS, 2015). É uma doença multifatorial e seu

desenvolvimento se dá através de danos no DNA, que tem como determinante a instabilidade genética causada pela falha nos mecanismos de manutenção do genoma (OLIVEIRA *et al.*, 2015; COSTA *et al.*, 2015). Por ser resultante do acúmulo progressivo de alterações no material genético de uma célula saudável, pode-se considerar o câncer como uma doença genética que exige a identificação e a caracterização dos genes modificados para que haja compreensão das bases moleculares da doença (PARMIGIANI; CAMARGO, 2010).

O câncer tem seu início através de uma só célula transformada que age com desobediência ao regulamento da diferenciação e proliferação celular, tendo seu crescimento desrespeitoso às necessidades do corpo (SCHEIN *et al.*, 2006). Estudos mostraram que as interações dinâmicas entre as células cancerígenas e as células estromais (células do sistema imunológico e células inflamatórias) do microambiente tumoral resultam no crescimento e disseminação do tumor, causando metástases (MANTOVANI *et al.*, 2008). Esse processo de proliferação em diferentes tecidos ocorre durante o período de progressão da neoplasia, onde algumas células do tumor primário interrompem a membrana basal do tecido de origem por meio da produção de enzimas proteolíticas, atravessam a parede dos vasos sanguíneos e caem na circulação (PARMIGIANI; CAMARGO, 2010).

Independente do local para onde se espalhou a doença, o tipo de câncer recebe o nome do seu local de origem. Sua apresentação varia - em comportamento e em resposta a determinados tratamentos, a depender do seu tipo. As principais categorias que dividem os tipos de cânceres malignos são: carcinomas (iniciam em tecidos que revestem órgãos internos ou na pele); sarcomas (iniciam no osso, cartilagem, músculo, tecido conjuntivo ou gordura); leucemias (iniciam na medula óssea); linfomas e mielomas (iniciam nas células do sistema imunológico) e cânceres do sistema nervoso central (ONCOGUIA, 2017).

## TRATAMENTO

O câncer apresenta um comportamento agressivo e invasivo, mas há uma constante evolução nos métodos diagnósticos e terapêuticos, causando um aumento na possibilidade de cura (NEUMAYER *et al.*, 2018).

A radioterapia é uma das modalidades terapêuticas usada no tratamento de tumores malignos (TOMAZELLI *et al.*, 2018). O tratamento radioterápico pode ser associado a outros tipos de tratamentos, como a quimioterapia e a cirurgia. A cirurgia é indicada para a remoção do volume total do câncer e a quimioterapia utiliza medicamentos administrados ao paciente - podendo ser feito por diferentes vias, para que estes se misturem a corrente sanguínea e auxiliem na destruição das células cancerosas, a fim de que as mesmas não se espalhem (ALMEIDA, 2018).

Os aceleradores lineares (equipamento que faz a aceleração – por um trajeto retilíneo e determinado, dos elétrons ejetados até que estes se choquem contra o alvo e transformem-se em RX) são usados para acelerar os feixes de fótons e transformá-los em feixes de alta energia capazes de destruir as células tumorais - também pode ser utilizado feixe de elétrons, nesse caso, as partículas aceleradas não sofrem choque contra o alvo. No momento de optar pela utilização de determinada modalidade e conformação, é necessário levar em conta não só o estado geral do paciente, mas também o tamanho e localização tumoral, tal como a aplicabilidade da técnica escolhida (PEREIRA *et al.*, 2020).

Ainda segundo Pereira e colaboradores (2020), essa modalidade terapêutica pode ser subdividida em duas técnicas distintas de aplicação: a teleterapia - que faz uso da aplicação da radiação de modo externo ao paciente; e a braquiterapia - que aplica a radiação diretamente no tumor ou em suas proximidades, portanto, de modo interno.

O tratamento com radioterapia pode ocorrer com a irradiação local ou locorregional (incluindo as regiões circundantes) de áreas neoplásicas do corpo do paciente (TOMAZELLI

*et al.*, 2018). No caso do tratamento locorregional do tumor, geralmente aplica-se a radioterapia convencional, que direciona feixes de fótons (raios X) ao tumor com o intuito de erradicar o tecido doente, preservando o tecido sadio adjacente (LEVIN *et al.*, 2005).

Embora eficiente, a radioterapia enfrenta algumas desvantagens durante o tratamento de tumores. Incluso a elas, podemos citar os danos causados aos tecidos saudáveis próximos a região acometida, bem como os efeitos colaterais concomitantes (fadiga, náusea, radiodermite...) e, ainda, a resistência à radiação de células com pouca oxigenação (hipóxicas) (CHAN *et al.*, 2018).

A resposta tecidual a certa dose de radiação depende, basicamente, da cinética do tecido e da radiosensibilidade celular - em síntese, a sensibilidade das células à irradiação é diretamente proporcional à sua capacidade de reprodução e inversamente proporcional ao seu grau de diferenciação (TUBIANA; BERTIN, 1990).

## EFEITOS DA RADIAÇÃO

A exposição à radiação, quanto aos indivíduos expostos no meio hospitalar, pode ser dividida em duas classes: exposição ocupacional, que diz respeito a exposição eventualmente recebida pelos profissionais da saúde que atuam com radiações e se trata, em sua maioria, da radiação espalhada no ambiente e; exposição médica, que diz respeito a exposição à qual um paciente necessita submeter-se para fins de diagnóstico por imagem ou para tratamento (no caso da radioterapia) - em ambas as situações de exposição médica, o indivíduo é atingido pelo feixe primário proveniente do equipamento (UNSCEAR, 2008).

Durante o processo de interação da radiação com a matéria pode ocorrer ionização e excitação dos átomos, induzindo modificação na estrutura das moléculas correspondentes (SOUZA; SOARES, 2008). A ocorrência de um ou outro depende da quantidade de energia transferida pelo feixe de radiação ao sistema (TUBIANA; BERTIN, 1990). No mecanismo de excitação há uma interação que ocasiona o deslocamento dos elétrons de seus orbitais de equilíbrio que, ao retornarem, emitem a energia excedente em forma de luz ou raios X característicos. Já no de ionização, ocorre uma interação onde há remoção dos elétrons dos orbitais pelas radiações, o que resulta em elétrons livres de alta energia, íons positivos ou radicais livres quando acontece quebra de ligações químicas (TAUHATA *et al.*, 2003).

O processo de transferência de energia de um feixe incidente para a matéria pode ocorrer de duas formas distintas (em ambas existe quebra de DNA), a depender do tipo de radiação. As radiações corpusculares (que possuem carga), atuam basicamente por meio de seu campo elétrico, transferindo sua energia para vários átomos simultaneamente e provocando um efeito deletério em moléculas importantes. Estas são reconhecidas como radiações diretamente ionizantes. As radiações que não possuem carga (eletromagnéticas), como a radiação X, interagem individualmente na transferência da sua energia para os elétrons, que por sua vez provocarão novas ionizações. Estas são reconhecidas como indiretamente ionizantes (PODGORSK, 2005; TAUHATA *et al.*, 2003).

A interação da radiação eletromagnética com a matéria se dá mediante três principais mecanismos: efeito fotoelétrico, efeito Compton e produção de pares (TUBIANA; BERTIN, 1990). Segundo Sá e seus cooperadores (2017) no efeito fotoelétrico o fóton é absorvido pelo átomo e um elétron é liberado para mover-se no material (a absorção fotoelétrica ocorre com a interação entre um elétron ligado a um átomo do meio absorvedor e um fóton, onde o fóton deposita toda sua energia no elétron), sendo mais provável de ser visto para fótons de baixa energia e que incidem em meios com elevados números atômicos. No efeito Compton, também conhecido como espalhamento inelástico, visualiza-se o espalhamento de um fóton por um elétron livre do meio, sendo mais visualizado para energias entre centenas de KeV e alguns MeV que contenham número atômico baixo. Na produção de pares toda a energia

proveniente da absorção do fóton é convertida em massa de repouso e energia cinética de um par  $e^-$  e  $e^+$ , o que ocorre apenas para uma energia incidente de, pelo menos, 1022 KeV.

Para que se entenda o fenômeno radiobiológico, faz-se necessário diferenciar os dois mecanismos pelos quais as radiações podem interagir com o sistema biológico, a ação direta e a ação indireta. Quando a radiação interage diretamente com moléculas importantes da composição celular e estas absorvem sua energia, tem-se a ação direta. Esse mecanismo pode ser simplificado da seguinte maneira: na membrana celular observa-se alterações na estrutura química que influenciam na permeabilidade seletiva, no metabolismo energético ocorre queda na produção de ATP por cisão no mecanismo de fosforização, nas enzimas é provocado o processo de inativação e o DNA é submetido a anomalias genéticas (OKUNO, 2013; TUBIANA; BERTIN, 1990). Quando a radiação é absorvida pelo meio em que estão situados os componentes da célula, geralmente interagindo primeiro com a água, conseguindo quebrar sua molécula e formar radicais livres (moléculas extremamente reativas, neutras eletronicamente, que apresentam um elétron não pareado na camada orbitária mais externa), tem-se a ação indireta. Esse mecanismo é apresentado em quatro fases da radiolesão: estágio físico inicial, estágio físico-químico, estágio químico e estágio biológico, desencadeados respectivamente (TUBIANA; BERTIN, 1990).

No estágio físico inicial os átomos e moléculas que foram excitados ou ionizados são altamente instáveis e ativos quimicamente. A duração desse estágio está na ordem de  $10^{-16}$  segundos, que corresponde ao tempo suficiente para que haja a deposição da energia na célula e cause ionização. A reordenação eletrônica das estruturas excitadas ocasiona a formação dos primeiros produtos advindos dos efeitos da radiação, podendo ser moléculas estáveis/instáveis ou radicais livres. No estágio físico-químico ocorre a formação de agentes oxidantes e radicais livres, por meio da interação dos íons com outras moléculas da água. Quando a partícula carregada interage com uma molécula, ocorre a ejeção de um elétron, o que resulta em uma molécula ionizada de água ( $H_2O^+$ ), esta por sua vez pode reagir com outra molécula de água e formar um radical hidroxila (OH), altamente reativo. O elétron não pareado que se originou pela ionização da molécula da água pode combinar com o íon da água ou então ser aprisionado por outra molécula, formando um elétron aquoso ( $H_2O^-$ ) que irá se decompor na presença da água para formar o íon hidroxila (OH $^-$ ) e um radical de hidrogênio. Como os íons de hidrogênio e hidroxila ( $H^+$  e OH $^-$ , respectivamente), não contém energia em excesso, eles irão se combinar para formar água. Esse processo de dissociação de moléculas por radiação é conhecido como radiólise da água. Devido à ação desses produtos das reações da radiólise da água, há produção de peróxido e radicais livres. Os peróxidos são muito tóxicos para as estruturas que possuem lipídeos, pois são fortemente oxidantes e; os radicais livres além de apresentarem energia suficiente para quebrar ligações químicas e poderem se rejeitar através da divisão dos elétrons não pareados, produzindo  $H_2O$ ,  $H_2$  ou  $H_2O_2$  (peróxido) ou reagindo com outras moléculas, também interferem no metabolismo celular através da geração de substâncias oxidadas e o óxido de hidrogênio. No estágio químico é onde os agentes oxidantes e radicais livres interagem com as moléculas orgânicas importantes da célula, como enzimas e proteínas ou ainda, o próprio DNA. Os danos causados por essas reações podem ser corrigidos por dois meios: através da liberação feita por vitaminas C e E de elétrons que inativam os radicais livres ou por mecanismos de recomposição das moléculas danificadas. Todavia, a anulação de toda a ação feita pelos radicais livres e a recomposição total das células prejudicadas, não é possível, o que gera acúmulo de danos no organismo que foi irradiado. Por fim, no estágio biológico é onde visualizamos o resultado final dos estágios anteriores. Todas as reações ocorridas podem danificar o sistema biológico, pois lesionam macromoléculas vitais para o organismo e causam repercussões metabólicas importantes. Os transtornos de estrutura e função celular, bem como as alterações sofridas, podem durar de horas até vários anos. As principais alterações que podem acontecer na célula incluem morte

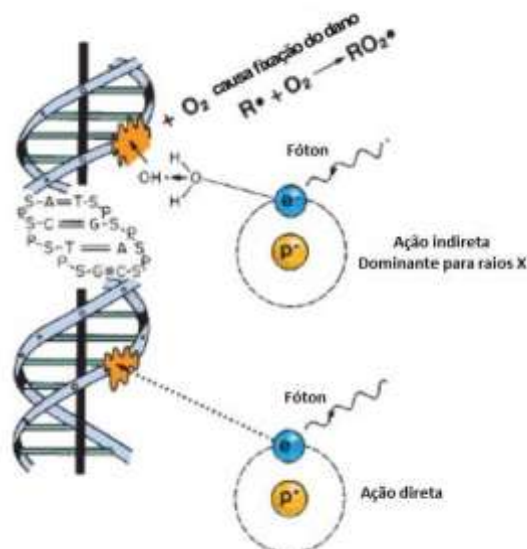
prematura, interrupção temporária ou definitiva da divisão celular e aberrações cromossômicas (mutagênese) (SOUZA; SOARES, 2008; TUBIANA; BERTIN, 1990).

Os efeitos biológicos causados pela radiação ionizante dependem da quantidade de energia e do local onde essa energia é absorvida na célula. Tais efeitos podem ser divididos em efeitos estocásticos e determinísticos (GRONCHI, 2004). Os efeitos determinísticos, também chamados de reações teciduais, se manifestam após um limite de dose aguda de radiação e, mais comumente, na forma de eritemas cutâneos, epilação, necrose tecidual e infertilidade (a dose necessária para o ocasionamento de lesões é tipicamente 3 Gy). As reações teciduais afetam principalmente os pacientes expostos diretamente ao feixe de irradiação em procedimentos que façam o uso de doses mais elevadas - isso porque, para acontecerem, dependem de um limiar de dose, ou seja, uma dose mínima (CANEVARO, 2009; STAHL *et al.*, 2016). Os efeitos estocásticos não são observados na prática e não dependem de um limiar de dose para acontecerem – embora a probabilidade aumente com o aumento da dose. Os principais exemplos desse tipo de efeito são o câncer e os efeitos hereditários. Segundo Stahl e seus colaboradores (2016), a suscetibilidade aos efeitos estocásticos variam conforme alguns fatores como a idade, sexo, órgão exposto e tipo de radiação.

## CONCLUSÃO

Cerca de dois terços dos danos biológicos produzidos por raios X é por ação indireta, mediada pela liberação de radicais livres que são, em sua maioria, oxidantes (ilustrado na figura 1) (MUZ *et al.*, 2015; PODGORSK, 2005). Os danos causados por estas moléculas no DNA podem ser reparados sob hipóxia, mas podem ser fixados (tornados permanentes e irreparáveis) na presença do oxigênio (HALL, 2000).

Figura 1 - Interação da radiação com o meio biológico.

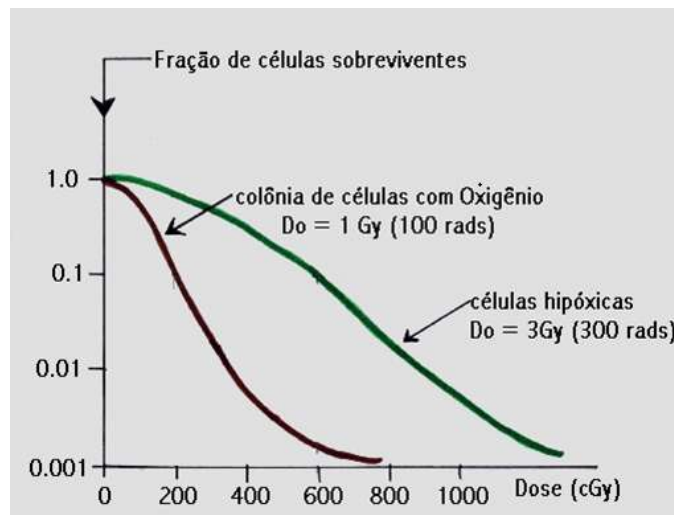


Fonte: Adaptada de HALL, 2000.

Por consequência, o oxigênio acaba exercendo um papel valioso na produção do dano, devido sua excelência como receptor de elétrons - o que possibilita que haja uma combinação com o radical de hidrogênio e, assim, a formação de um radical peroxila altamente reativo (TUBIANA; BERTIN, 1990).

A resistência de células pouco oxigenadas ao tratamento com radiações ionizantes torna altamente desejável o uso de sensibilizadores de radioterapia que ofereçam uma melhora no desempenho radioterapêutico (CHAN *et al.*, 2018). De acordo com Wardman (2007), os radiosensibilizadores se destinam a potencializar a morte de células cancerosas, enquanto causa uma quantidade muito menor de efeito nos tecidos adjacentes saudáveis. Ainda segundo o autor, o oxigênio é o radiosensibilizador definitivo das células em estado de hipóxia, sendo a grande radiosensibilidade diferencial das células aeróbicas versus hipóxicas um fator atrativo, como mostrado na figura 2.

**Figura 2** – Curva de sobrevivência das células sob efeito do Oxigênio.



**Fonte:** Adaptada de HALL, 2000.

Em um dos artigos referentes ao assunto, Kim e colaboradores (2012) observaram que a irradiação de nanopartículas metálicas (MNPs) por feixe de prótons aumentou a regressão completa do tumor de 37% para 62%, com isso tem-se um aumento na sobrevivência *in vivo*. O nível de espécies reativas de oxigênio foi de 12% a 36% *in vitro*, sugerindo um aumento da dose tumoral da radiação secundária como uma via potente de aprimoramento terapêutico.

Meng e seus cooperadores (2018) realizaram um estudo utilizando uma nanoplaca responsiva a espécies reativas de oxigênio (ROS), baseada em nanopartículas de dióxido de manganês, capaz de adicionar com sucesso a oxigenação tumoral e a inibição funcional do fator induzível por hipóxia (HIF-1) aos tumores. Essa nanoplaca faz a administração do acriflavina, um inibidor do HIF-1, junto com outros fármacos catiônicos hidrofílicos nos tecidos doentes. Como consequência da reação que ocorre com o peróxido de hidrogênio sobre-expresso dentro dos tecidos tumorais, Mn<sup>2+</sup> e moléculas de oxigênio são liberadas para ressonância magnética e oxigenação do tumor, respectivamente. Os benefícios terapêuticos obtidos com o uso desse material (aos quais se inclui a resistência regulada

negativamente, expressão de proteínas relacionadas à exaustão de células T e aumento do dano induzido pela radiação ionizante) alcançaram de forma sinérgica a inibição ideal do crescimento tumoral. O que afirma a nanoplaqueta responsiva a ROS como grande potencial na sensibilização da radiação para combater as doenças primárias e metastáticas dos cânceres.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. R. C. **Farmacêuticos em oncologia**: uma nova realidade. 3 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.

CANEVARO, L. Aspectos físicos e técnicos da Radiologia Intervencionista. **Revista Brasileira de Física Médica**. v. 3, n. 1, p. 101-115, 2009.

CHAN, L. *et al.* Sequentially Triggered Delivery System of Black Phosphorus Quantum Dots with Surface Charge Switching Ability for Precise Tumor Radiosensitization. **ACS Nano**. v. 12, n. 12, p. 12401-12415, 2018.

COSTA, R. J. *et al.* Biomarcadores em câncer de pulmão, próstata e mama. **Disciplinarum Scientia**. v. 16, n. 2, p. 1-12, 2015.

DIAZ, E. E. F.; SAITO, R. F.; CHAMMAS, R. Introdução ao Câncer. In: SAITO, R. F. *et al.* (Eds.). **Fundamentos de Oncologia Molecular**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2015. cap. 1, p. 1-14.

GRONCHI, C. C. **Exposição ocupacional às radiações ionizantes nos serviços de hemodinâmica**. 2004. 109 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

HALL, E. J. **Radiobiology for the radiologist**. 15 ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

KIM, J. K. *et al.* Enhanced proton treatment in mouse tumors through proton irradiated nanoradiator effects on metallic nanoparticles. **Phys. Med. Biol.** v.57, p. 8309–8323, 2012.

LEVIN, W. P. *et al.* Proton beam therapy. **British Journal of Cancer**. v. 93, p. 849-854, 2005.

LUO, L.; HE, Y. Magnetically driven microfluidics for isolation of circulating tumor cells. **Cancer Med**. v. 8, p. 1–25, 2020.

MANTOVANI, A.; ALLAVENA, P.; SICA, A.; BALKWILL, F. Cancer-related inflammation. **Nature**. v. 454, p. 436–444, 2008.



MENG, L. *et al.* Tumor Oxygenation and Hypoxia-Inducible-Factor-1 Functional Inhibition via a Reactive-Oxygen-Species Responsive Nanoplatfrom for Enhancing Radiation Therapy and Abscopal Effects. **ACS Nano**. v. 12, n. 8, p. 8308-8322, 2018.

MUZ, B. *et al.* The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. **Hypoxia**. v. 3, p. 83-92, 2015.

NEUMAYER, A. C. *et al.* Efeito do diagnóstico do câncer e sugestões para comunicação diagnóstica na visão dos pacientes. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 64, n. 4, p. 489-497, 2018.

OKUNO, E. Efeitos biológicos das radiações ionizantes, acidente radiológico de Goiânia. **Estudos Avançados**. v. 27, n.77, p. 14-29, 2013.

OLIVEIRA, M. M. *et al.* Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 18, p. 146-157, 2015.

ONCOGUIA. São Paulo, 2017. Como os cânceres se diferenciam. Disponível em: <<http://www.oncoGUIA.org.br/conteudo/cancer/12/1/>>. Acesso em: 29 jun. 2020.

PARMIGIANI, R. B.; CAMARGO, A. A. O Genoma Humano e o Câncer. In: FERREIRA, C.G.; ROCHA, J. C. (Eds.). **Oncologia Molecular**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2010. cap. 1, p. 3-13.

PEREIRA, A. A. C. *et al.* Avaliação da qualidade de vida e prevalência de sintomas depressivos em pacientes oncológicos submetidos à radioterapia. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 66, n. 1, p. 111-119, 2020.

PODGORSAK, E. B. **Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students**. 01 ed. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005.

RAVIRAJ, J. *et al.* Radiosensitizers, radioprotectors, and radiation mitigators. **Indian J Dent Res**. v. 25, p. 83-90, 2015.

SÁ, J. R. *et al.* Interação da física das radiações com o cotidiano: uma prática multidisciplinar para o ensino de física. **Revista Brasileira de Ensino de Física**. v. 39, n. 1, p. 1503-1514, 2017.

SCHEIN, C. F. *et al.* Efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes oncológicos hospitalizados. **Disciplinarum Scientia**. v. 7, n. 1, p. 101-107, 2006.

SOHAIL, M. *et al.* Polygenic adaptation on height is overestimated due to uncorrected stratification in genome-wide association studies. **eLife**. v. 8, p. 1-17, 2019.

SOUZA, R. G. *et al.* Avaliação do estado nutricional, consumo alimentar e capacidade funcional em pacientes oncológicos. **Brazilian Journal of Oncology**. v. 13, n. 44, p. 1-11, 2017.

SOUZA, E.; SOARES, J. P. M. Correlações técnicas e ocupacionais da radiologia intervencionista. **Jornal Vascular Brasileiro**. v. 7, n. 4, p. 341-350, 2008.

STAHL, C. M. *et al.* Radiation Risk to the Fluoroscopy Operator and Staff. **American Journal of Roentgenology**. v. 207, n. 1, p. 737-744, 2016.

TOMAZELLI, J. G. *et al.* Tratamento radioterápico no Sistema Único de Saúde: uma análise do período 2012 a 2016. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 64, n. 4, p. 461-469, 2018.

TAUHATA, L. *et al.* **Radioproteção e dosimetria: fundamentos**. 09 ed. Rio de Janeiro: CNEN, 2013. 345 p.

TUBIANA, M.; BERTIN, M. **Radiobiologia e radioproteção**. 01 ed. Brasil: Edições 70, 1990. 104 p.

UNSCEAR. Nova Iorque, 2008. Fontes e efeitos da radiação ionizante. Disponível em: <[https://www.unscear.org/docs/publications/2008/UNSCEAR\\_2008\\_Report\\_Vol.I.pdf](https://www.unscear.org/docs/publications/2008/UNSCEAR_2008_Report_Vol.I.pdf)>. Acesso em: 27 jun. 2020.

VIANA, A. R. *et al.* Produtos bioativos na prevenção e no tratamento do câncer, em especial o melanoma. **Disciplinarum Scientia**. v.18, n. 3, p. 511-528, 2017.

WARDMAN, P. Chemical Radiosensitizers for Use in Radiotherapy. **Clinical Oncology**. v. 19, n. 1, p. 397-417, 2007.

WIEGAND, S. *et al.* Osteopathic manipulative treatment for self-reported fatigue, stress, and depression in first-year osteopathic. **The Journal of the American Osteopathic Association**. v. 115, p. 84-93, 2015.