

IRRADIAÇÃO DE SANGUE, HEMOCOMPONENTES E CULTURAS CELULARES EM EQUIPAMENTO DE RADIOTERAPIA DE USO CLÍNICO - ESTUDO SOBRE VOLUME E DOSE IDEAIS

Irradiation of blood, blood compounds and cell culture in equipments of radiotherapy of clinical usage - Study about volume and ideal dose

MARCO ANTONIO RODRIGUES FERNANDES¹ ADELINO JOSÉ PEREIRA¹ PAULO EDUARDO RIBEIRO DOS SANTOS NOVAES²

A irradiação de bolsas de sangue, com a finalidade de se minimizar a reação enxerto-hospedeiro nos procedimentos de transfusão sangüínea, tem se consolidado como etapa indispensável nos avanços da terapêutica de doenças do sistema hematopoiético. Esta prática, realizada nos grandes centros de tratamento oncológico, requer equipamento apropriado (cells-irradiator), que devido ao seu alto custo é inacessível à maioria dos serviços.

Este trabalho tem como objetivo mostrar a técnica desenvolvida pelo Serviço de Física Radiológica do Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo, utilizando os equipamentos de teleterapia de uso clínico disponíveis na instituição.

A literatura aponta que uma dose total de 2000 a 3500 cGy deve ser administrada a todo volume-alvo para se obter uma relação dose/volume ideal que proporcione melhor resultado terapêutico, neutralizando as células causadoras das reações de rejeição pós-transfusão, sem no entanto danificar as demais células necessárias para manutenção e preservação das funções do sistema hematopoiético do transplantado.

Com a técnica de otimização da irradiação desenvolvida, pode-se concluir que o emprego de equipamentos de radioterapia de uso clínico para a irradiação de sangue, em substituição ao uso de cells-irradiators, constitui boa opção, possibilitando transfusões seguras de produtos irradiados com dose adequada.

Unitermos: Irradiação de sangue. Hemocomponentes - irradiação - Culturas celulares - irradiação.

Keywords: Irradiation blood. Cell culture- irradiation. Blood compound - irradiation.

Trabalho realizado no Depto de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo - Fundação Antonio Prudente, apresentado nos congressos: XXXVII Reunião Anual de Cancerologia - Hospital A. C. Camargo - São Paulo - SP, 1995; Simpósio sobre Integração Regional na Energia Nuclear - Furnas - Rio de Janeiro - RJ, 1995; III Encontro de Aplicações Nucleares - Águas de Lindóia - SP, 1995.

1 - Físico do Depto de Radioterapia.

2 - Médico Radioterapeuta. Serviço de braquiterapia. Depto de Radioterapia.

Introdução

A irradiação de bolsas de sangue, com a finalidade de minimizar a reação enxerto-hospedeiro nos procedimentos de transfusão sangüínea, é prática conhecida nos Serviços de Radioterapia ligados a centros de tratamento de doenças do sistema hematopoiético.

Utiliza-se nesses procedimentos a radiação produzida por feixes de megavoltagem (raios X de aceleradores lineares ou raios gama provenientes de fontes de Cobalto-60 ou Césio-137), sendo o tempo de exposição determinado segundo a dose requerida no volume desejado e o rendimento do aparelho, na geometria estabelecida.

Estudos (4, 8) têm sido desenvolvidos com o intuito de otimizar a relação dose/volume ideal que proporcione um resultado terapêutico melhor, neutralizando as células causadoras das reações de rejeição pós-transfusão, sem no entanto danificar as demais células necessárias para a manutenção e preservação das funções do sistema hematopoiético do transplantado.

Endereço para correspondência: Depto de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

Os relatos da literatura mostram que uma dose total de 2000 a 3500 cGy deve ser administrada a todo volume-alvo, representado por sangue ou produtos sangüíneos. A dose preconizada pela Associação Americana de Banco de Sangue (AABB) é de 2500 cGy. No Brasil o Ministério da Saúde recomenda uma dose de 1500 cGy.

Em algumas instituições (5) utiliza-se unidades de Cobalto-60 ou Césio-137 autoblindadas e confeccionadas apropriadamente para este fim, tornando o procedimento de irradiação de hemocomponentes mais prático. O custo de um irradiador (tipo Gamma-Cell) é de aproximadamente US\$ 150 mil. Uma fonte de Césio-137 para este fim possui uma atividade de 600 a 2400 Ci. Com uma fonte de 1800 Ci pode-se liberar uma dose de 1500 a 5000 cGy de 1 a 5 minutos. Estes equipamentos geralmente ficam localizados no banco de sangue à disposição por 24 horas. Os recipientes com o conteúdo a ser irradiado podem ser dispostos sobre um suporte rotatório para garantir a homogeneidade da dose absorvida.

Este trabalho tem como objetivo apresentar as técnicas de irradiação de sangue utilizadas, bem como relatar a experiência do Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo.

Material e métodos

Os equipamentos atualmente utilizados no Hospital A. C. Camargo nas irradiações das bolsas com hemocomponentes são: um acelerador linear (AL) modelo Clinac-4 com distância foco-superfície (DFS) de 80 cm, uma unidade de telecobaltoterapia modelo Gammatron-II (GII) com distância fonte-superfície de 60 cm, e uma unidade de telecobaltoterapia modelo Gammatron-S (GS) com DFS de 80 cm.

Para a determinação do tempo de irradiação nas unidades de cobalto ou das unidades monitoras no acelerador linear, os parâmetros necessários são (9, 10):

- a - dose total a ser administrada no volume-alvo;
- b - porcentagem de dose na profundidade correspondente à metade da espessura do material a ser irradiado (3);
- c - rendimento do equipamento para o campo de irradiação na data da exposição.

As expressões matemáticas utilizadas no cálculo são:

1 - Para determinação do tempo de irradiação nas unidades de cobalto:

$$\text{tempo} = \text{Dose}/(\text{PDP}(\text{d}). \text{Rend}) \quad (1)$$

onde PDP (d) corresponde à porcentagem de dose na profundidade "d", para a energia campo e DFS fixadas. Por exemplo: PDP (2) = 94,3% para o GS e PDP (2) = 92,8% para o GII.

2 - Para determinação das unidades monitoras no acelerador linear:

$$\text{UM} = \text{Dose}/(\text{PDP}(\text{d}). \text{Rend}) \quad (2)$$

$$\text{PDP} (2,0) = 96,8\% \text{ no A. L.}$$

O campo de irradiação utilizado na nossa instituição é o de abertura máxima de cada equipamento: 40 cm x 40 cm no GS, 17 cm x 17 cm no GII e 32 cm x 32 cm no AL. Nessa situação, o conteúdo a ser irradiado, isto é, as bolsas, deverão estar contidas dentro do campo luminoso a pelo menos 1 cm das bordas para se evitar queda de dose nas extremidades (6).

O sangue e os hemocomponentes são acondicionados em bolsas plásticas apropriadas para o processo de transfusão. As unidades são diferenciadas de acordo com o tipo de células.

Uma unidade de plaqueta ou de leucócitos contém em média 50 ml cada, enquanto uma unidade de concentrado de hemácias encerra um volume de cerca de 250 a 300 ml.

As bolsas com o conteúdo a ser irradiado são colocadas sobre uma placa de lucite de 5 cm de espessura. Esta placa tem a função de produzir retrodispersão máxima ao nível da saída do feixe, evitando a diminuição da dose absorvida na face de apoio da bolsa (6, 7). A subdosagem na entrada do feixe pode ser evitada com a colocação de uma placa de 5 mm de espessura de um material com densidade $d = 1,0 \text{ g/cm}^3$ (figura 1).

Orientação para irradiação de sangue no Departamento de Radioterapia:

Dose = 2000 cGy a 2,0 cm de profundidade.

* Colocar o sangue (ou seus derivados) sobre a placa de lucite;

* Colocar sobre o sangue a placa superficializadora de 0,5 cm ("bolus").

Campo de irradiação máximo:

GII = 17 cm x 17 cm - DFS = 60 cm

GS = 40 cm x 40 cm - DFS = 80 cm

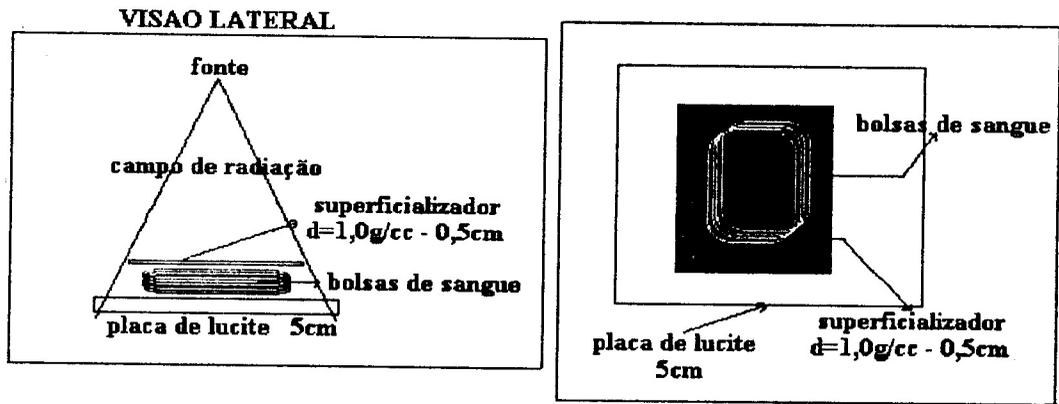
AL = 32 cm x 32 cm - DFS = 80 cm

Equipamento	Cálculos para dose = 2000 cGy (set/95)	
GS	Rendimento/minuto = 88,3	tempo de irradiação = 24,05 min
GII	Rendimento/minuto = 52,6	tempo de irradiação = 40'45"
AL	Fator Rendimento = 1,07	unidades monitoras = 1931

Resultados

A irradiação de compostos de sangue tem sido realizada pelo Serviço de Física Radiológica do Departamento de Radioterapia da Fundação Antonio Prudente há aproximadamente 5 anos. Atendendo a solicitação do Banco de Sangue, no último trimestre a média mensal de irradiação foi de 280 unidades de hemocomponentes.

Figura 1 - Arranjo experimental para irradiação de bolsas de sangue.



Recentemente este serviço foi estendido para atender as solicitações de bancos de sangue de outros hospitais, como o Banco de Sangue de São Paulo.

Arranjos experimentais específicos para irradiação de culturas celulares são também montados para fins de pesquisa e análise da absorvância celular em função da dose de irradiação. Nesses casos, entretanto, a dose de radiação solicitada seguirá as características da pesquisa, sendo ajustada em função das necessidades do pesquisador.

A figura 2 ilustra o arranjo experimental realizado para a irradiação de culturas de células MOT em estudo no laboratório do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer.

Estas células vêm sendo utilizadas como células esti-

muladoras de linfócitos B infiltrantes de tumores, para análise de seu repertório. Nesta pesquisa, uma dose de 1250 cGy é administrada a 2 cm de profundidade com campo de irradiação de 15 cm x 15 cm.

Ainda é recente a experiência do Hospital A. C. Camargo no processo de transplante de medula óssea (TMO). Nos 10 transplantes (8 pacientes) até então realizados, todos os componentes sanguíneos transfundidos foram irradiados. A quantidade de unidades transfundidas por paciente, nos 3 primeiros transplantes, foram respectivamente: 6, 8 e 4 unidades de glóbulos vermelhos (concentrado de hemácias) e 31, 149 e 20 unidades de plaquetas.

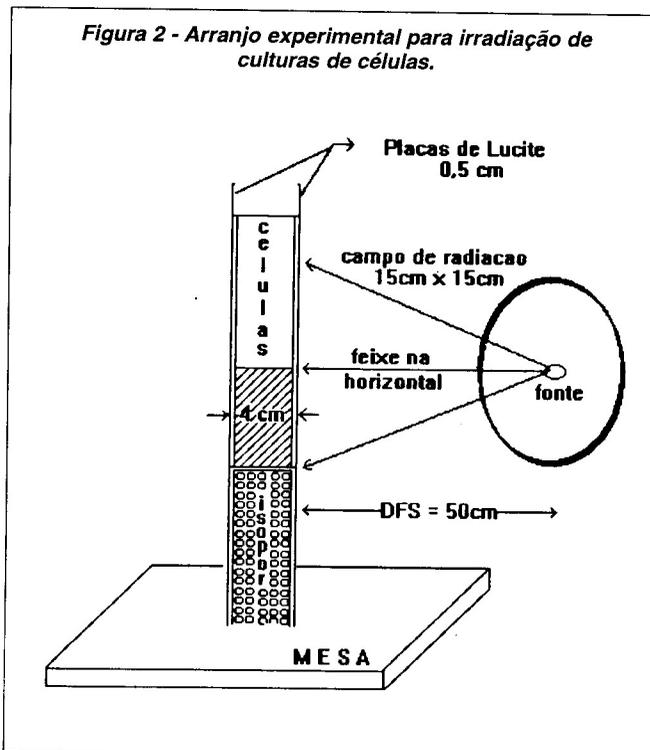
Na rotina do Banco de Sangue, o sangue colhido pode ser armazenado por até 42 dias, e a irradiação normalmente se processa até o vigésimo quinto dia. Após irradiado pode ser transfundido imediatamente sem nenhum procedimento intermediário. Não existe diferença nos procedimentos de transfusão de sangue irradiado ou não. O sangue irradiado pode, porventura, ser reirradiado sem sofrer alterações que comprometam o resultado terapêutico quando da sua utilização, ou ainda, se necessário, ser transfundido também em pacientes não-oncológicos ou imunodeprimidos.

Discussão

O paciente oncológico normalmente é imunodeprimido, apresentando grande flutuação na contagem de linfócitos no sangue periférico, muitas vezes provocada por agentes quimioterápicos ou pela radioterapia, tornando grande o risco da ocorrência da reação enxerto-hospedeiro pós-transfusão. Tal condição determina a necessidade de irradiação dos compostos sanguíneos transfundidos aos portadores de neoplasias, tais como leucemias (LMA, LLA...), linfomas e tumores sólidos (12).

A literatura demonstra que a contaminação dos derivados

Figura 2 - Arranjo experimental para irradiação de culturas de células.



do sangue por linfócitos é uma das principais causas das complicações pós-transfusão sangüínea, e que estas células parecem ser as mais sensíveis aos efeitos da radiação ionizante dentre todas as outras componentes do sangue.

Várias instituições têm se empenhado na discussão quanto à eficácia e segurança da irradiação dos derivados do sangue, com o intuito de determinar a dose ótima de radiação para prevenir a reação enxerto-hospedeiro. Recomendam atualmente que uma dose homogênea em todo o volume-alvo de 2000 cGy a 3500 cGy é suficiente para neutralizar as células causadoras das reações indesejáveis de rejeição pós-transfusão. Segundo estudos realizados por *Button* e colaboradores (2), não são necessárias doses acima deste patamar, além de que quando se ultrapassa os 5000 cGy, alterações indesejáveis começam a ocorrer em outros componentes sangüíneos.

A ação da radiação sobre as células do sangue pode também ser verificada através da alteração das funções das respectivas células de acordo com a dose administrada. Estudos *in vitro* realizados por *Baral* e cols. (1) apontam que os linfócitos são as células do sangue mais sensíveis a irradiação. Uma dose tão baixa quanto 1000 cGy reduz em 70% a capacidade de estimulação da fitoemaglutinina, e uma redução de cerca de 85% a 90% pode ser notada com dose entre 1500 e 3000 cGy.

Stankova e col. (11) demonstra que após uma dose acima de 5000 cGy o consumo de oxigênio e a função de fagocitose

pelos leucócitos diminuem em 30% e 20% respectivamente, doses inferiores não apresentam alterações.

Conclusão

A técnica de irradiação de hemocomponentes utilizada na rotina do Serviço de Física Radiológica do Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo tem sido uma boa opção em substituição ao uso de cell irradiators. Tem se mantido todo o cuidado necessário quanto à homogeneidade do volume-alvo, bem como da dose administrada e, adotando um valor de dose intermediário entre o preconizado pela AABB e o recomendado pelo MS do Brasil, pode-se garantir a eficácia nos procedimentos de transfusão sangüínea aos pacientes imunodeprimidos.

Agradecimentos

Agradecemos ao dr. Silvano Wendel e ao dr. Anésio Vieira pela valiosa orientação neste trabalho e informações sobre a utilização pelo Banco de Sangue dos produtos irradiados, ao dr. José Alexandre M. Barbuto (Instituto Ludwig), pelas explicações sobre as pesquisas com células MOT, ao dr. Robson Ferrigno e à dra. Mônica Helena Pereira (Departamento de Radioterapia), pelas discussões dos aspectos clínicos envolvidos, ao sr. Carlos Nova (Fundação Educacional de Araçatuba) pelo importante suporte computacional na diagramação do texto.

Summary

The irradiation of blood bags with the objective of minimizing the graft-versus-host disease in the proceedings of blood transfusion has been consolidated as an indispensable step in the advances of hematopoietic system diseases therapeutics.

This practice performed in the great oncological treatment centers requires appropriate equipments (cells irradiators), that due to the high cost, is inaccessible to the majority of the services.

The main objective of this work is to show the technique developed by the Radiological Physics Service of the Hospital A. C. Camargo Radiation Department, using the teletherapy equipments of clinical usage available at the Institution.

The literature shows that a total dose of 2000 to 3500 cGy must be administered to all target volume to get an ideal dose/volume relation that proporcionates better therapeutic results, neutralizing the cells which are causative of post transfusion reactions of rejection, without prejudicing the other cells that are necessary to the maintenance and preservation of the transplanted person's hematopoietic system functions.

With the technics developed for optimization of the irradiation, it is possible to conclude that the utilization of radiotherapy equipments of clinical usage for blood irradiation, substituting cells irradiators, is a good option, permitting safe transfusion of products irradiated with adequate dose.

Referências bibliográficas

- 1 - BARAL, E.; BLOMGREN, H. - *Time factor in PHA responsiveness of human blood lymphocytes after in vitro irradiation.* Acta Radiol Oncol., 17:138-44, 1978.
- 2 - BUTTON, L. N.; De WOLF, W. C.; NEWBURGER, P. E. - *The effect of irradiation on blood components.* Transfusion, 21:419-26, 1991.

- 3 - COHEN, M.; JONES, D. E. A.; GREENE, D. - *Central axis depth dose data for use in radiotherapy.* Br J Radiol., (suppl 11), 1972.
- 4 - CONARD, R. A. - *Quantitative study of radiation effects in phytohaemagglutinin stimulated leukocyte cultures.* Int J Rad Oncol Biol Phys., 16:157-65, 1969.
- 5 - GREENBAUM, B. H. - *Transfusion associated graft - versus - host disease: historical perspectives, evidence and current use of irradiated blood products.* J Clin Oncol, 9:1889-902, 1991.

- 6 - JOHNS, H. E.; CUNNINGHAM, J. R. - *Measurements of radiation: dosimetry*. In: - The physics of radiology. 4 ed. Illinois, Charles C. Thomas, p. 217-69, 1981.
- 7 - KHAN, F. M. - *A system of dosimetric irradiation*. In: The physics of radiation therapy. 2 ed. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 200-25, 1994.
- 8 - LUHMAN, S. P.; HOLLAND, P. V. - *Irradiation of blood products: indications and guidelines*. Transfusion, 25:293-303, 1985.
- 9 - PURDY, J. A.; HIGHTFOOT, D. A.; GRASSOW, G. P. - *Principles of radiologic physics dosimetry and treatment planning*. In: Perez, C. A.; Brady, L. W. - Principles and practice of radiation oncology. 2 ed. Philadelphia, J B Lippincott, 1992.
- 10 - SAMPTERE, V. A.; AUTOND, P. R.; SITALEN, R. J. - *Radiation measurement and dosimetric practices*. In: Fletcher, G. H. - Textbook of radiotherapy. 2 ed. Philadelphia. Lea & Febiger, 1973.
- 11 - STANKOVA, L.; RIGAS, D.; HEAD, C. - *Determinants of resistance to radiation injury in blood granulocytes from normal donors and from patients with myeloproliferative disorders*. Rad Res., 80:49-60, 1979.
- 12 - WENDEL, S. - *O uso racional de sangue e componentes hemoterápicos: manual prático de utilização no final deste século*. Acta Oncol Bras., 15:211-9, 1995.