

BR9024595

ISSN 0101-3084



**CNEN/SP**

**ipen** *Instituto de Pesquisas  
Energéticas e Nucleares*

**MODALIDADE DE MORTE EM MAMÍFEROS EXPOSTOS A IRRADIAÇÃO  
DE CORPO INTEIRO (SÍNDROME AGUDA DA RADIAÇÃO)**

**Oriando Rebelo dos SANTOS**

IPEN - PUB - 312

**PUBLICAÇÃO IPEN 312**

**JULHO/1990**

**SÃO PAULO**

**MODALIDADE DE MORTE EM MAMÍFEROS EXPOSTOS À IRRADIAÇÃO  
DE CORPO INTEIRO (SÍNDROME AGUDA DA RADIAÇÃO)**

**Orlando Rebelo dos SANTOS**

**DEPARTAMENTO DE APLICAÇÕES EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**CNEN/SP  
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES  
SÃO PAULO – BRASIL**

**Série PUBLICAÇÃO IPEN**

**INIS Categories and Descriptors**

**C10.00**

**MAMMALS**

**BIOLOGICAL RADIATION EFFECTS**

**SYMPTOMS**

---

**IPEN - Doc - 3708**

**Aprovado para publicação em 26/06/90.**

**Nota: A redação, ortografia, conceitos e revisão são responsabilidade do(s) autor(es).**

# MODALIDADE DE MORTE EM MAMÍFEROS EXPOSTOS À IRRADIAÇÃO DE CORPO INTEIRO

(SÍNDROME AGUDA DA RADIAÇÃO)

Orlando Rebelo dos SANTOS

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR-SP  
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES  
Caixa Postal 11049 - Pinheiros  
05499 - São Paulo - BRASIL

## RESUMO

Quando um animal é exposto a uma quantidade suficiente de radiação, ele mostrará alterações em muitos órgãos do corpo, e como resultado dos efeitos em um órgão ou da interação dos efeitos nos vários órgãos, o animal como um todo apresentará síndromes características. Algumas síndromes resultarão em morte inevitável, outras podem ou não ser letais, dependendo da extensão dos danos aos tecidos. O tempo para o aparecimento das síndromes, sua duração e a sobrevivência do organismo, dependerão de vários fatores. No homem, a exposição de corpo inteiro a uma dose única elevada, produz o mesmo conjunto de sinais e sintomas, bem como o mesmo modo de morte que ocorre nos animais. Além dos danos ao Sistema Nervoso Central (SNC), Gastrointestinal (GI) e Medula Óssea (MO), danos às gônadas e pele são também de grande importância.

THE MODES OF DEATH IN MAMMALS EXPOSED TO WHOLE BODY RADIATION  
(ACUTE RADIATION SYNDROMES)

Orlando Rebelo dos SANTOS

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR  
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES  
Caixa Postal 11049 - Pinheiros  
05499 - São Paulo - BRASIL

ABSTRACT

When an animal is exposed to a sufficient amount of radiation, there will be changes in many organs of the body, and as a result of either the effects in one particular organ or the interaction of effects in several organs, the animal as a whole will show characteristic syndromes. Some syndromes result inevitably in death. Others may or may not be lethal, depending on the extent of the tissue damage. The time of appearance of the syndromes, their duration, and the survival of the organism depend on many factors. Whole body acute doses of radiation produce the same spectrum of Central Nervous System (CNS), Gastrointestinal (GI) and Bone Marrow (BM) injury in man as was described for animals. Damage to the skin, ovary and testis are an integral and important part of the symptoms.

## I - CONSIDERAÇÕES GERAIS

### A - Física da Radiação

Para melhor entendimento dos efeitos da radiação, faz-se necessário o conhecimento básico dos tipos e fontes de radiação. A radiação pode originar-se do núcleo por decaimento espontâneo, produzindo um radioisótopo natural. A radiação pode também ser produzida artificialmente como resultado da emissão de um feixe de elétrons altamente energéticos contra um alvo, o resultado será a produção de raios X, ou radionuclídeos produzidos artificialmente por meio de reatores nucleares ou por tipos especiais de geradores. A radiação pode ser de dois tipos: *particulada*, que consiste em partículas com uma massa mensurável com ou sem carga elétrica, e *eletromagnética*, que consiste em ondas de energia sem massa ou carga, movimentando-se na velocidade da luz e que consiste em pacotes de energia, denominados "quanta".

Os efeitos causados pelas radiações são determinados pela combinação de três fatores: carga elétrica, massa e velocidade. A energia da radiação também é uma função destes dois últimos fatores.

As partículas *alfa* são as maiores dentre as partículas. Consistem em dois prótons e dois nêutrons e são idênticas ao núcleo do hélio; têm carga positiva e geralmente possuem nível elevado de energia. Por causa de sua grande massa e carga, são bloqueadas facilmente e dissipam sua energia muito rapidamente; não penetram em pele íntegra, portanto, não produzem danos por irradiação externa, mas podem provocar sérios danos como contaminantes internos, seja por absorção, inalação ou por deposição em ferimentos. Elas são emitidas durante o decaimento de alguns

elementos radioativos que possuem átomos de elevado número atômico.

As partículas *beta*, possuem pequena massa, carga negativa ou positiva, e são equivalentes a um elétron. Por possuírem massa relativamente pequena e geralmente terem maior velocidade do que as partículas alfa, podem penetrar mais profundamente e produzir danos por irradiação externa, principalmente na pele. Entretanto, provocam maiores danos quando depositadas internamente do que quando por exposição externa.

Os *nêutrons* são partículas que têm uma massa semelhante à do próton, não possuem carga e têm velocidades diversas. Geralmente, não representam riscos por irradiação interna, mas podem ser perigosos nos casos de irradiação externa. Têm a propriedade de tornarem radioativos os materiais expostos. Assim, exposição a nêutrons pode resultar em produção de radioatividade no interior do corpo ou causar danos diretamente.

A radiação eletromagnética ionizante localiza-se na região de alta energia do espectro das radiações que incluem microondas, infravermelho, luz visível e radiação ultravioleta. Estas radiações são conhecidas como não ionizantes, e são distinguidas das ionizantes somente pelo fato de que a energia contida no "quanta" é insuficiente para criar uma ionização ao interagir com a matéria. A radiação eletromagnética ionizante consiste em radiação *gamma* e *raios X* que são essencialmente indistinguíveis, exceto quanto à sua origem. Os raios *gamma* são emitidos de materiais radioativos. Estas radiações por não terem massa ou carga são extremamente penetrantes e representam um risco por irradiação externa. Seu efeito primário é provocar a ejeção de elétrons dos átomos com os quais interagem. Estes elétrons ejetados atuam como partículas secundárias e produzem ionizações adicionais. As radiações ionizantes são as que podem induzir átomos ou moléculas a tornarem-se carregados<sup>14</sup>.

## B. Interações da Radiação com a Matéria

Diferentes tipos de radiação quando passam através da matéria podem provocar diferentes interações primárias em nível atômico.

mico, e o resultado final poderá ser a produção de ionizações dentro da matéria. A ionização ocorre pela ejeção de um elétron do átomo, resultando em um átomo carregado positivamente e um elétron carregado negativamente, que se suficientemente energético poderá provocar ionizações adicionais quando passa através da matéria até atingir o estado de repouso ao ser absorvido por outro íon (átomo ou molécula que possui uma carga elétrica positiva ou negativa). A deposição da energia quando a radiação passa através da matéria é denominada transferência linear de energia, e varia diretamente com a massa e carga e inversamente com a energia da radiação. Assim, radiação com grande massa ou carga e baixa energia produz um grande número de ionizações ao longo de sua trajetória do que radiação com massa ou carga pequena mas com alta energia. Os efeitos da radiação sobre a matéria viva são o resultado das ionizações que ocorrem dentro do sistema e são determinados, de certa forma, pela afinidade envolvida na transferência linear de energia<sup>14</sup>.

### C. Modos de Ação da Radiação

Todos os organismos vivos, sejam uni ou pluricelulares, são constituídos de células. Os efeitos biológicos da radiação são o resultado dos danos produzidos ao nível celular. As ionizações aumentam a reatividade química das substâncias no interior da célula e podem alterar a função celular.

O alvo molecular crítico dentro da célula é o ácido desoxirribonucléico (DNA) que é o depósito de informações que controla e mantém a função e a estrutura da célula. O DNA poderá ser atingido direta ou indiretamente pela radiação.

A célula possui componentes químicos de natureza diversa, por exemplo, proteínas, carboidratos, sais minerais etc, entretanto, é mais provável que a radiação interaja com as moléculas de água, que são aproximadamente 80% dos constituintes celulares. As moléculas de água ao serem ionizadas reagem formando radicais livres de hidrogênio ou hidroxila, estes radicais podem ao se combinar produzir hidrogênio molecular, peróxido de hidrogênio ou peroxila (HO<sub>2</sub>) que são espécies químicas altamente reativas e que



quando formadas podem reagir com outras moléculas existentes no interior da célula, produzindo rupturas moleculares em proteínas e ácidos nucleicos. É mais provável, portanto, que a maioria dos efeitos na célula seja o resultado da ação indireta da radiação. Podemos, contudo, considerar a molécula do DNA contida no interior da célula como sendo o alvo crítico para o dano da radiação. Estes efeitos podem determinar a morte da célula ou modificar a sua estrutura ou função, de tal modo que ela não possa efetuar suas atividades normais ou em decorrência da perda do controle destas atividades, venha a produzir por exemplo, um câncer.

A ação direta ou indireta da radiação produz uma série de danos biológicos observados nos organismos vivos irradiados. Uma seleção dos tipos de danos é dada na tabela I que poderá ser utilizada como referência.

Tabela I

## Tipos de Danos Radiobiológicos em Mamíferos

Nível de organização biológica	Efeitos principais da radiação
Molecular	Danos em macromoléculas; enzimas, RNA e DNA, e interferência no processo metabólico.
Subcelular	Danos em membrana celular, núcleo, cromossomos, mitocôndrias e lisossomos.
Celular	Inibição da divisão celular, morte celular; transformação para o estado maligno.
Tecido e Órgão	Falência ou danos severos ao sistema nervoso central, trato intestinal e medula óssea, podendo levar o animal à morte; indução de câncer.
Organismo	Morte; diminuição do tempo de vida.
População	Alterações nas características genéticas (descendentes) e mutações cromossômicas (no próprio indivíduo).

A quantidade e a qualidade dos danos biológicos dependem da dose de radiação, da taxa de dose e da distribuição da dose nos tecidos.

#### DOSE

Há duas unidades de dose de uso comum em radiobiologia, o roentgen (R) e o rad. O roentgen (R) é a unidade de exposição e é relacionada com a habilidade dos raios X ionizarem o ar, isto é, a quantidade de energia de radiação dirigida a um material. O rad é a unidade de dose absorvida pelos tecidos. A dose de exposição (R) e a dose absorvida (rad) quando a radiação é X ou gama, absorvidas na água ou em tecidos moles, poderão ser tratadas para propósitos de trabalho em geral, como sendo equivalentes. O rad é aplicável a todos os tipos de radiação enquanto que o roentgen é somente aplicado para raios X e gama.

Após 1985, o rad foi substituído por uma unidade denominada Gray (Gy), onde 1 Gy é igual a 100 rad. Com a utilização dos submúltiplos do Gray, a centésima parte (cGy) é igual a 1 rad.

O rem (roentgen equivalent man) é uma unidade equivalente de dose utilizada para expressar os efeitos de dose absorvida de radiação no homem, por que a dose em rad de diferentes tipos de radiação não necessariamente produz o mesmo grau de efeito biológico. É determinado pela multiplicação da dose em R ou rad por um fator de qualidade (QF) que varia de 1 para raios X, gama e para a maior parte dos raios beta; 10 para nêutrons rápidos e prótons até 10 MeV e 20 para partículas alfa. Em radiobiologia o fator de qualidade (QF) utilizado em proteção radiológica é conhecido como RBE (eficiência biológica relativa) que é um fator que expressa a eficiência das radiações com diferentes valores de transferência linear de energia (LET) em produzir dado efeito biológico.

Após 1985, o rem foi substituído por uma unidade denominada Sievert (Sv), onde 1 Sv é igual a 100 rem.

#### TAXA DE DOSE

Além do conhecimento da dose absoluta recebida pelo material é frequentemente necessário o conhecimento da taxa de dose

em que a radiação foi liberada, portanto, a taxa de dose é a quantidade de radiação liberada em um intervalo de tempo.

Para radiações ionizantes como raios X ou gama, a taxa de dose é um dos principais fatores que determina as conseqüências de uma dada dose absorvida. Em geral, como as taxas de dose são baixas e o tempo de exposição é longo, os efeitos biológicos neste caso mostram-se reduzidos. Estes efeitos são explicados por dois processos que ocorrem separadamente: a) reparo do dano subletal produzido pela radiação durante a exposição; b) renovação das células como resultado da divisão celular durante as exposições prolongadas.

#### D. Características Gerais das Células Relacionadas com os Efeitos Biológicos da Radiação.

1. ESPECIFICIDADE. Os efeitos da radiação sobre os organismos variam muito dependendo da dose recebida, da natureza da radiação (ondas eletromagnéticas, partículas carregadas eletricamente ou não), tempo de exposição, condições de irradiação, geometria da estrutura irradiada e natureza do material biológico exposto.
2. TEMPO DE LATÊNCIA. Entre a incidência da radiação ionizante sobre o material biológico e o aparecimento de efeitos biológicos mensuráveis, existe um tempo de latência variável que depende da intensidade da dose da radiação incidente, do tempo de exposição, natureza da radiação etc. Em geral, quanto mais intensa for a dose, mais reduzido é o período de latência, levando alguns minutos ou horas para o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas e alguns dias ou semanas até a morte. Para doses menos elevadas ou irradiações crônicas, esses efeitos podem demorar meses, anos ou até mesmo gerações para se tornarem manifestos.
3. TRANSMISSIBILIDADE. Dependendo do tipo de célula atingida ou da estrutura subcelular comprometida pela radiação e do grau de comprometimento da célula, as alterações decorrentes podem não se transmitir para os seus descendentes por várias

razões: a) essas alterações podem levar à morte celular; b) a célula, em resposta ao dano produzido, pode simplesmente perder a capacidade de se reproduzir; c) entre as estruturas comprometidas não está incluído o material genético. Por outro lado o dano causado pela radiação ao atingir o material genético poderá ser transmitido aos descendentes caso a lesão não seja letal. Neste último caso, se as células atingidas forem as germinativas, então a alteração genética será transmitida às gerações seguintes, caso contrário, se as células atingidas forem as somáticas a herança genética não ocorrerá nos indivíduos descendentes.

4. **LIMIAR.** Certos efeitos da radiação somente se manifestam quando a intensidade de radiação tenha sido superior a um dado valor que é denominado limiar (efeitos não estocásticos). Este fato apresenta certa importância clínica e relativa importância dosimétrica, pois por meio de alguns desses efeitos, é possível avaliar, embora de forma pouco precisa, o grau de exposição. Por exemplo, uma dose de 3,5 Sv (350 rem) é limiar para o aparecimento de eritema de pele. Anemia é provocada com doses de 1 Sv (100 rem) quando a exposição for de corpo inteiro.

No entanto, certos efeitos biológicos como a indução de neoplasia, os de natureza genética (mutações), teratogênese e diminuição do tempo de vida, não têm um limiar definido, ao contrário, admite-se que para essas circunstâncias não haja dose limiar (efeitos estocásticos).

5. **RADIOSENSIBILIDADE CELULAR E TECIDUAL.** Para analisarmos os efeitos da radiação em um organismo como um todo, devemos ter em mente a sua estrutura. A menor unidade funcional de um organismo animal é a célula + tecidos, que são agrupamentos de células com a mesma morfologia e função básica. Os tecidos + órgãos + aparelhos ou sistemas + organismo. Como um organismo é formado por vários tecidos com funções básicas diferentes, estes tecidos respondem diferentemente a uma mesma dose de radiação e isto se deve a uma maior sensibilidade das células que os compõem. Este fato, foi observado em 1906 por Bergonié, J. e Tribondeau, L., quando estudavam testículos irradiados. Estes pesquisadores franceses nota

ram que as células espermatogoniais eram mais afetadas do que as células intersticiais (tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e nervos) e que isto era por causa da grande atividade mitótica desenvolvida pelas espermatogônias, fato que não ocorria nas células intersticiais. Assim, estabeleceram a Lei da *radiossensibilidade tecidual*: "A radiossensibilidade tecidual é diretamente proporcional à atividade mitótica e inversamente proporcional ao grau de diferenciação celular".

Por generalização, as células da medula óssea, as células germinativas do testículo e ovário, as células do epitélio intestinal e as da pele são consideradas *radiossensíveis*, enquanto que as células hepáticas, renais, musculares, cerebrais, ósseas, cartilaginosas e conjuntivas são consideradas *radiorresistentes*.

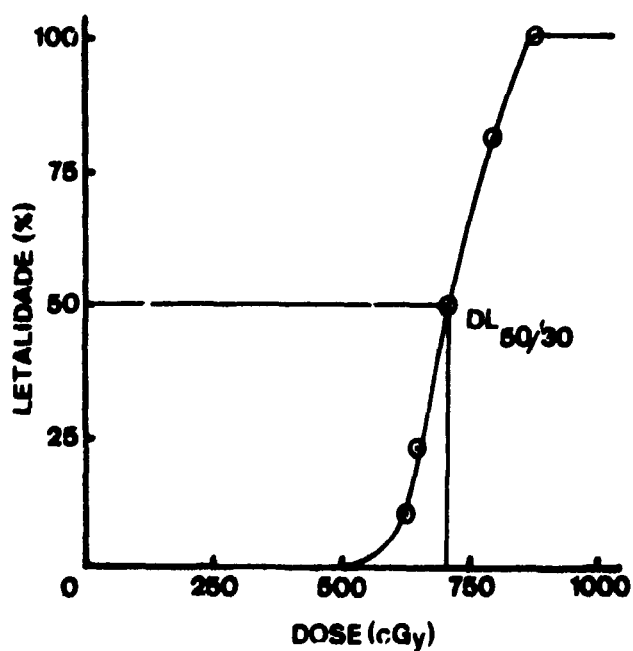
6. **LETALIDADE.** Quantidade suficiente de radiação pode produzir morte em alguns organismos. A dose letal difere largamente entre as várias espécies de mamíferos. A letalidade nos organismos superiores é referida como  $DL_{50/30}$ , isto é, a dose de radiação que matará cerca de 50% dos organismos expostos dentro de 30 dias (tabela II e figuras 1 - 3).

O intervalo de 30 dias é conveniente para determinar a sensibilidade das várias espécies; este intervalo é baseado em estudos com animais de laboratório que indicam que as síndromes agudas por radiação (ou morte aguda por radiação) ocorrem dentro de um mês após a exposição à radiação.

Tabela II

Dados experimentais utilizados para determinar a  $DL_{50/30}$  para uma colônia de ratos expostos de corpo inteiro à radiação  $X^b$ .

Dose (cGy)	Número de ratos expostos	Morte em 30 dias (%)
0	15	0
650	9	11
675	13	23
750	23	48
825	12	83
900	7	100



A tabela II e figura 1 indicam que abaixo da dose limiar (500 cGy) para ratos, nenhum animal morreu. Elevando-se a dose, um percentual de animais vai morrendo até que não haja sobreviventes. O valor da  $DL_{50/30}$  para ratos é estimado diretamente da curva (740 cGy).

Os dados da tabela poderão ser dispostos em um gráfico semilogarítmico e teremos uma reta, donde poderemos extrapolar resultados (figura 2).

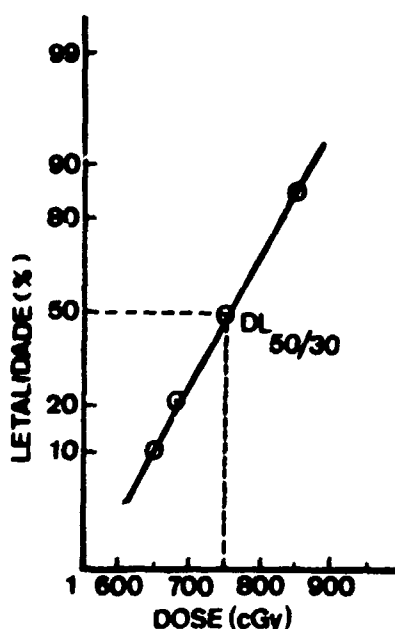


Fig. 2. Método gráfico para a determinação da  $DL_{50/30}$  para ratos expostos de corpo inteiro à radiação X utilizando os dados da tabela.

A figura 3, representa um experimento com macacos rhes expostos de corpo inteiro a doses agudas de radiação X. Até doses pouco acima de 200 cGy, nenhum animal morreu, contudo, com uma dose de 800 cGy todos os animais morreram. Entre estas doses houve um rápido acréscimo na porcentagem de animais mortos quando as doses foram aumentadas. Pela simples inspeção visual do gráfico podemos estimar o valor da  $DL_{50/30}$ , que neste caso é de 530 cGy.

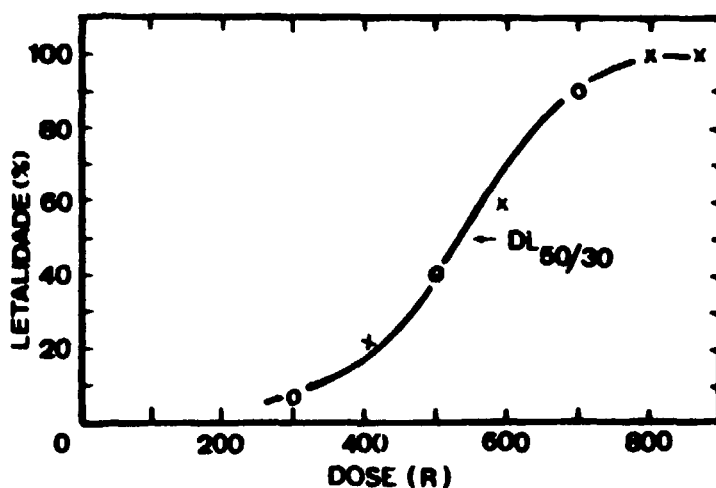


Fig. 3. Letalidade de macacos rhesus em 30 dias após exposição de corpo inteiro a doses agudas de radiação X. (de Henschker, U.K.; Morton, J.L. *Am. J. Roentgenol.* 77:899-909, 1957)<sup>10</sup>.

Valores de  $DL_{50/30}$  têm sido determinados para muitas espécies de animais (tabela 3). Esses valores são estimados, pois dependem de vários fatores, por exemplo, taxa de dose, tipo de radiação, linhagem do animal etc. As espécies podem ser divididas em dois grandes grupos com respeito a  $DL_{50/30}$ . Os animais pertencentes às espécies de grande porte parecem ter uma  $DL_{50/30}$  relativamente baixa, variando de 200 a 400 cGy, enquanto que muitas espécies animais de pequeno porte apresentam valores elevados, entre 700 a 1500 cGy. Algumas espécies que não seguem o modelo foram dispostas na parte final da tabela. Os valores para cobaia e macaco variam porque os animais utilizados nos estudos experimentais frequentemente possuem infecções parasitárias.



Tabela III

Valores de  $DL_{50/30}$  para animais expostos de corpo inteiro a doses agudas de radiação X ou gama <sup>4,9</sup>.

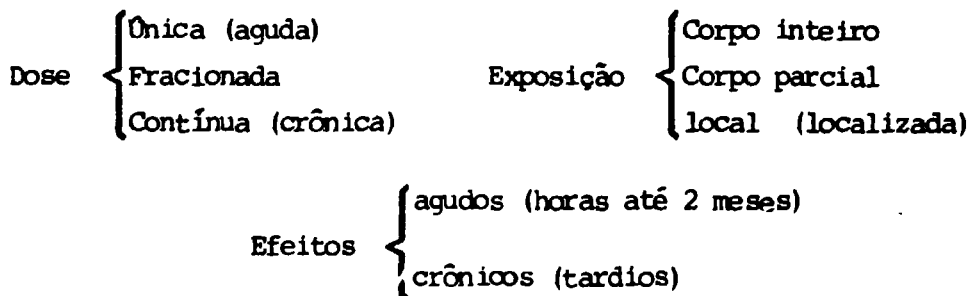
Espécie	$DL_{50/30}$ (cGy)
Carneiro	155
Porco	195
Cão	265
Rã	700
Rato	750
Coelho	800
Pardal	800
Camundongo	900
Hamster	900
Camundongo do deserto	1.500
Tartaruga	1.500
Peixe dourado	2.300
Cobaia	255-400
Macaco	400-600

Os seres humanos apresentam sinais de danos e de recuperação muito mais lentos do que em outros mamíferos. O pico de incidência de morte em decorrência de danos hematológicos

ocorre cerca de 30 dias após a exposição, mas as mortes continuam até 60 dias. A  $DL_{50}$  estimada para o homem é expressada como  $DL_{50/60}$ , em contraste com a  $DL_{50/30}$  para os animais, onde o pico de incidência de morte ocorre 10 - 15 dias após a exposição<sup>9</sup>. Muitas tentativas têm sido feitas para estimar a  $DL_{50/60}$  para o homem baseadas nas irradiações de corpo inteiro de pacientes portadores de doenças malignas, nas exposições dos japoneses em Hiroshima e Nagasaki e em acidentes ocorridos em instalações nucleares. Elas sugerem que o valor esteja situado entre 250 e 450 cGy. Lushbaugh<sup>13</sup> analisando dados disponíveis, estimou a  $DL_{50/60}$  em 300 cGy em indivíduos não tratados. A literatura apresenta um grande número de casos de homens e mulheres expostos acidentalmente de corpo inteiro a doses de até 400 cGy e que se recuperaram; entretanto, estes pacientes receberam tratamento em hospitais modernos e bem equipados. Possivelmente, a  $DL_{50/30}$  para as espécies animais será elevada, se forem utilizados os mesmos tratamentos.

## II - MODALIDADES DE MORTE EM MAMÍFEROS EXPOSTOS À IRRADIAÇÃO DE CORPO INTEIRO (SÍNDROME AGUDA DA RADIAÇÃO)

Quando um organismo é exposto à radiação, devemos considerar: a dose, o tipo de exposição e os efeitos.



Nas modalidades de morte, a dose é geralmente *única*, a *exposição* é de *corpo inteiro* e os *efeitos* são *agudos*.

Se o corpo inteiro de um animal é irradiado com quantidade suficiente de radiação, a lei da radiosensibilidade de

Bergonié e Tribondeau torna-se evidente e como resultado dos efeitos em um órgão ou da interação dos efeitos nos vários órgãos, o animal como um todo mostrará *síndromes características*. Algumas levam inevitavelmente o animal à morte, outras podem ou não ser letais, pois dependerão da extensão dos danos causados aos tecidos.

*Síndrome* é o conjunto de sinais e sintomas característico da resposta de um organismo a um estímulo particular, neste caso à radiação.

Após a exposição à radiação, o tempo e a duração da síndrome, bem como a sobrevivência ou não do animal, dependerão da dose, do número de exposições, da espécie animal, da taxa de dose, do tipo de radiação etc., contudo, o tempo é fundamentalmente dependente da quantidade de radiação (dose).

Por causa da maior radiosensibilidade de certos tecidos, os danos serão maiores na medula óssea, no epitélio intestinal, nos linfócitos e na pele. Assim temos:

1. Síndrome do Sistema Nervoso Central (SNC) ou morte do Sistema Nervoso Central;
2. Síndrome Gastrointestinal (GI) ou morte Gastrointestinal;
3. Síndrome da Medula Óssea (MO) ou Síndrome Hematopoiética ou Morte da Medula Óssea.

As síndromes podem ser caracterizadas pelos danos aos órgãos e tecidos, pela dose exigida e pelo intervalo de tempo para que ocorra a morte (figura 4).

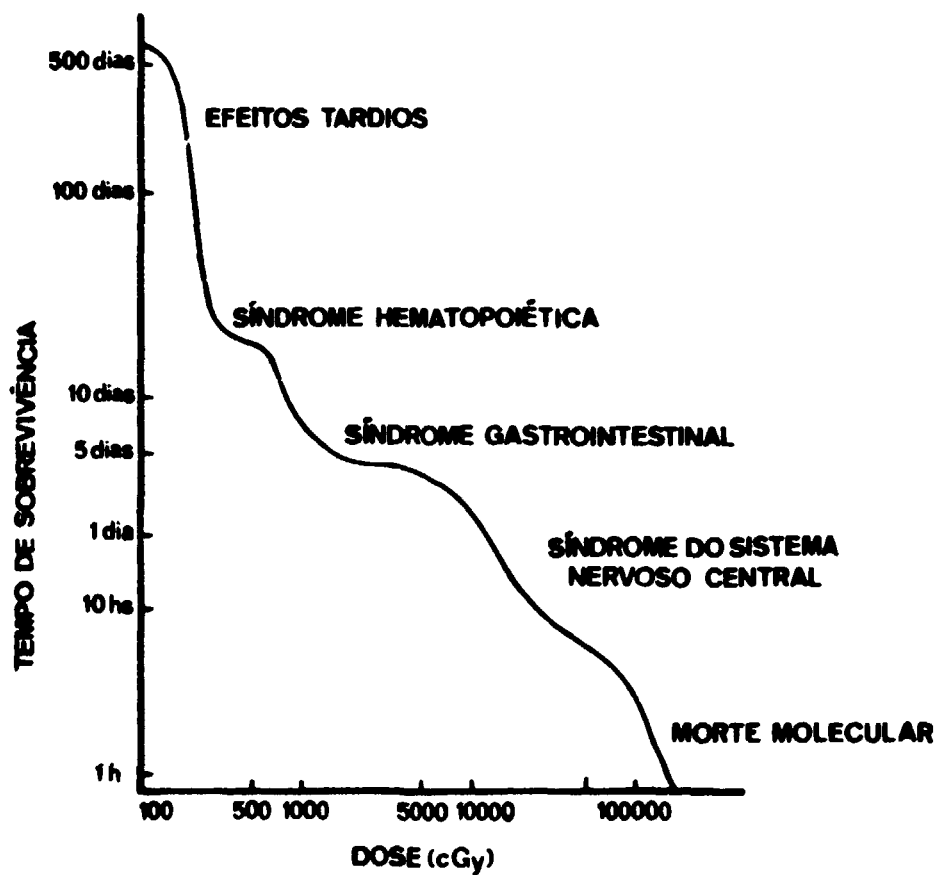


Fig. 4. Relação entre dose e tempo de sobrevivência para o homem, após exposição aguda de corpo inteiro à radiação X. As síndromes estão relacionadas com o tempo de sobrevivência.

A figura 4, mostra:

Dose Corpo Inteiro (cGy)	Tempo de Sobrevivên- cia (ou morte) após a irradiação	Modo de Morte
100.000 ou mais	imediate ou durante a irradiação	Morte Molecular
5.000 a 100.000	minutos a 48 horas	Síndrome SNC
600 a 5.000	3 - 10 dias	Síndrome GI
200 a 600	10- 30 dias	Síndrome MO
abaixo de 200	—	Efeitos Tardios

A classificação não é rígida, porque a radiação não atua em um só órgão e os sintomas por vezes se mesclam e a estes efeitos mistos, damos o nome de SÍNDROME AGUDA DA RADIAÇÃO.

#### FASE PRODRÔMICA

Antecede as síndromes mencionadas. Aparece logo após a exposição à radiação e é caracterizada por vários sintomas, cujo início, gravidade e duração são dependentes da dose. Em indivíduos expostos à dose de alguns milhares de cGy, pode-se esperar que apresentem todos os sintomas da fase prodrômica dentro de 5 a 15 minutos, com reação máxima ao redor de 30 minutos e que podem persistir por poucos dias, diminuindo gradualmente até que os sintomas prodrômicos unam-se a síndrome vascular geralmente fatal ou com dose mais baixa, na ordem de 1.000 cGy, ocorra a síndrome gastrointestinal associada a hematopoiética.

Os sinais e sintomas da fase prodrômica podem ser divididos em dois grupos principais: gastrointestinal e neuromuscular. Os sintomas gastrointestinais são: anorexia, náusea, vômito, diarréia, cólicas intestinais, salivação, perda de fluido, desidratação e perda de peso. Os sintomas neuromusculares in

cluem: fadiga, apatia ou indiferença, exsudação, febre, dor de cabeça e hipertensão. Todos estes sinais e sintomas são observados somente quando a dose de exposição estiver no intervalo supralethal. Para doses que podem ser fatais para 50% dos indivíduos expostos, os sintomas da reação prodrômica são: anorexia, náusea, vômito e fadiga. Diarréia imediata, febre e hipertensão estão frequentemente associadas com exposição supralethal.

#### 1. SÍNDROME DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

É observada quando a dose de radiação ultrapassa 5.000 cGy de radiação gama e menos para nêutrons, e a morte ocorre dentro de 48 horas. A morte ocorre, principalmente, por causa da falência do sistema nervoso central (SNC), embora, todos os outros sistemas orgânicos também demonstrem sérios danos. Os sistemas gastrointestinal e hematopoiético apresentam-se severamente danificados, mas a falência do SNC leva à morte muito rapidamente, de modo que os danos determinados aos outros sistemas não têm tempo para serem expressados.

Os sintomas observados variam com a espécie animal envolvida e também, com o nível de dose de radiação.

Os sintomas observados nos animais são: irritabilidade, hiperexcitabilidade, desmaios do tipo epiléptico e coma; estes sintomas estão associados com os danos nas células nervosas cerebrais (neurônios) e vasos sanguíneos.

Por causa da elevada permeabilidade dos vasos sanguíneos danificados e como o crânio não sofre expansão, ocorre um acúmulo de fluidos, provocando um aumento da pressão intracraniana que leva a danos aos neurônios, contudo é possível que os danos sejam também causados por ação direta da radiação.

Ocorre ainda a possibilidade de danos aos centros respiratórios.

#### Quadro Evolutivo

Inicialmente:

agitação e irritação, seguida de apatia, vômito, salivação, defecação repetida e diarreia.

Posteriormente:

ataxia (incapacidade de coordenação dos movimentos voluntários).

Fase Final:

convulsões, prostração, coma, insuficiência respiratória e morte.

A síndrome do SNC é irreversível e o tratamento é sintomático para aliviar a agonia decorrente das desordens nervosas e gastrointestinais.

Casos acidentais de exposição humana a altas doses de radiação e que tenham levado à Síndrome do Sistema Nervoso Central são poucos, contudo, dois casos ocorridos foram sucintamente descritos:

Rhode Island (E.E.U.U.), 1964, um homem de 38 anos que trabalhava em uma instalação de reprocessamento de  $^{235}\text{U}$  foi envolvido em um acidente, e recebeu uma dose de corpo inteiro estimada em cerca de 8.800 cGy, sendo 6.600 cGy provenientes de radiação gama e 2.200 de nêutrons.

O trabalhador relatou ter visto um clarão, ter sido arremessado para trás tendo ficado atordoado, mas não perdeu a consciência e foi capaz de voltar ao local do acidente. Queixou-se, quase que imediatamente, de cólicas abdominais, dor de cabeça, vômitos e diarreia sangüinolenta incontinente. Durante este dia mostrou-se inquieto. No segundo dia sua condição piorou, mostrou-se inquieto, fatigado, apreensivo, ofegante, visão reduzida e pressão sangüínea alterada que podia ser mantida com grande dificuldade. Seis horas antes de sua morte, apresentava-se desorientado e a pressão sangüínea não podia mais ser mantida. Morreu em decorrência de choque cardiovascular 49 horas após o acidente<sup>9</sup>.

Los Alamos (E.E.U.U.), 1958, em um acidente de crítica

lidade (Pu), um trabalhador se expôs de corpo inteiro a uma dose de radiação mista de nêutron e gama estimada entre 3.900 e 4.900 cGy. Partes do corpo receberam dose de 12.000 cGy. O trabalhador entrou em estado de choque imediatamente e em poucos minutos ficou inconsciente. Após 8 horas, nenhum linfócito foi encontrado no sangue circulante e ocorreu uma completa interrupção do sistema urinário, embora tenha sido administrada uma grande quantidade de fluidos. O trabalhador morreu 35 horas após o acidente apresentando quadro neuromuscular<sup>o</sup>.

## 2. SÍNDROME GASTROINTESTINAL (GI)

Exposição de corpo inteiro no intervalo de dose de 600 a 5.000 cGy de radiação gama ou seu equivalente com nêutrons, comumente leva muitos mamíferos à Síndrome Gastrointestinal em decorrência dos danos no sistema de renovação celular do epitélio intestinal, culminando em morte após alguns dias, usualmente entre 3 a 10 dias.

A superfície de absorção interna do intestino dos mamíferos é grandemente aumentada por numerosas pregas, chamadas *vilosidades*, que se projetam para o lume intestinal (figura 5).



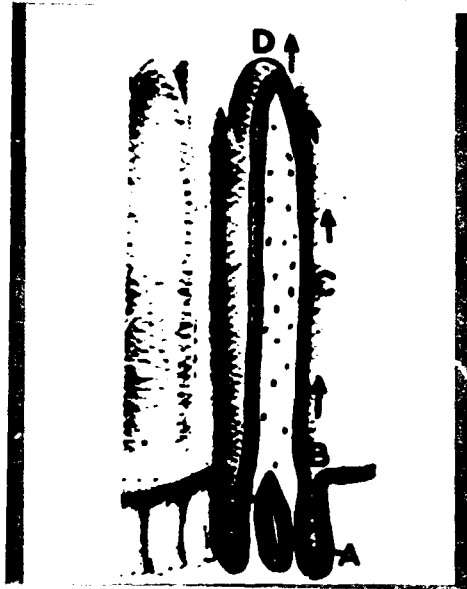


Fig. 5. Diagrama mostrando as regiões mais importantes da vilosidade intestinal de um mamífero.

Região (A): células da cripta-região de renovação celular;

Região (B): manutenção e diferenciação;

Região (C): funcional;

Região (D): eliminação das células para o lume intestinal.

As setas indicam o movimento celular na vilosidade intestinal.

Visto que o processo mitótico é um processo altamente radiossensível, a atividade das células da cripta é reduzida a zero após 30 minutos (*fase inibitória*) (figura 6).

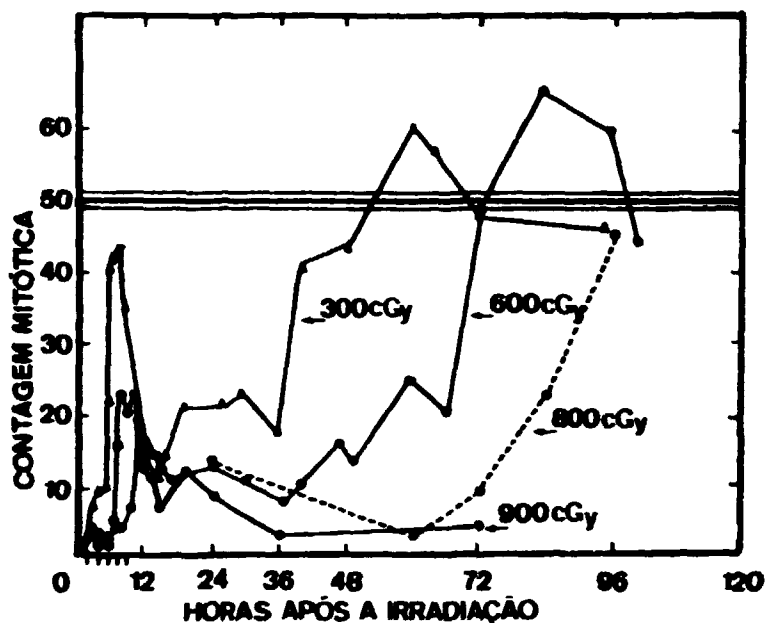


Fig. 6. Variação na contagem mitótica de células de intestino delgado de rato. A faixa representa a variação normal da atividade mitótica (de Williams, R. B. e col. *J. Natl. Cancer Inst.*, 21, 17, 1958)<sup>5</sup>.

A figura 6 mostra ainda que no intervalo de 2 a 6 horas ocorre uma fase de elevação transitória, em seguida uma fase de decréscimo, e que dependendo da dose, os focos de regeneração (células da cripta) poderão recuperar o epitélio intestinal e salvar o animal da morte GI.

Entretanto, com doses superiores a 800 cGy, as ondas de regeneração são impotentes para compensar:

1. A perda das células devido ao processo normal de substituição;
2. A perda das células decorrente da irradiação.

Com a perda das células da cripta, a vilosidade intestinal torna-se curta e achatada e após 5 a 10 dias apresenta-se desnuda e quase plana, a morte poderá ocorrer por infecção.

### Sinais e Sintomas da Síndrome Gastrointestinal (GI)

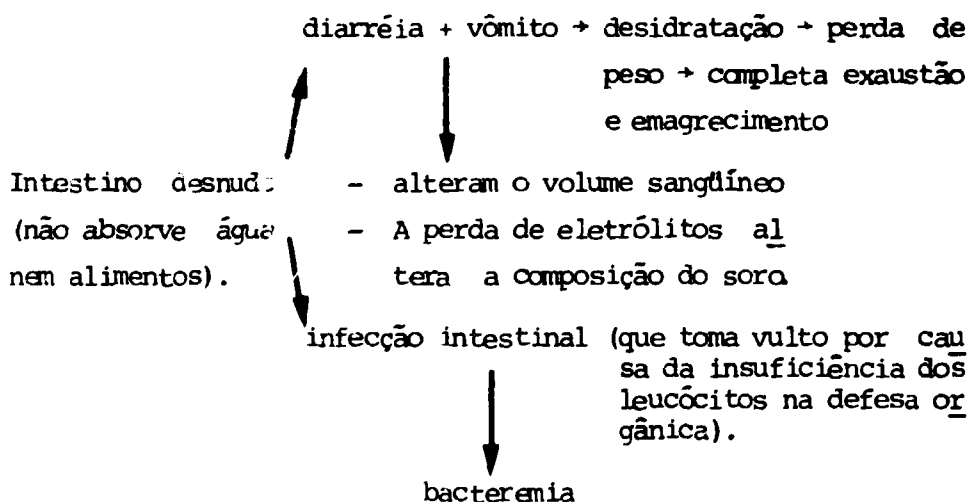
Inicialmente:

Náusea, vômito, anorexia, dor intestinal, indolência, letargia e severa diarreia.

Posteriormente:

Desidratação, perda de peso, enfraquecimento e diarreia sangüinolenta.

### Inter-relação dos Sinais e Sintomas



A morte é decorrente de:

1. Danos ao sistema nutricional;
2. Perda de fluidos e eletrólitos;
3. Infecção.

A diarreia estendendo-se por vários dias é sinal de prognóstico ruim, porque ela indica dose recebida acima de 1.000 cGy e evidencia um curso fatal. A morte usualmente ocorre após poucos dias, o exato tempo varia com a espécie animal envolvida. Não há registro de seres humanos que tenham sobrevivido a doses acima de 1.000 cGy. Os sintomas que aparecem e a morte que se segue, são atribuídas à despopulação da linhagem epitelial do trato gastrointestinal produzida pela radiação.

A linhagem epitelial normal do intestino é um exemplo clássico de tecido de renovação rápida. A estrutura da superfície do intestino delgado é ilustrada na figura 7.



Figura 7. Estrutura normal (intestino humano). Os números mostram a contagem de células epiteliais da superfície da vilosidade.

As células da cripta intestinal são muito ativas mitoticamente, efetuam frequentes divisões e fornecem um contínuo suprimento de novas células. Estas células, movimentam-se nas vilosidades, diferenciam e tornam-se funcionantes. As células no topo da vilosidade são lentamente, porém constantemente elimi

nadas no curso normal do evento, e as vilosidades são continuamente renovadas pelas células que se originam por mitose nas criptas.

Uma dose na ordem de 1.000 cGy esterilizará em grande proporção as células em divisão da cripta; dose desta magnitude não afeta seriamente as células diferenciadas e funcionais. Como a superfície da vilosidade é eliminada pelo uso normal, não será repostas pelas células que seriam produzidas pela cripta. Conseqüentemente, após uns poucos dias a vilosidade começará a reduzir-se, e eventualmente a camada superficial do intestino estará completamente desnuda de vilosidade (figuras 7 - 11). As figuras são secções de jejuno humano obtidas por biópsia de paciente submetido a tratamento radioterápico (página 27) e extraídas de Wiernik, G; Plant, M. *Curr. Top. Radiat. Res.* 7:327-68, 1970<sup>15</sup>.



Fig. 8. Pré-irradiação. Secção histológica de jejuno humano (biópsia). Vilosidades em forma de dedos.



Fig. 9. 7 dias. Dose acumulada 1.000 cGy.

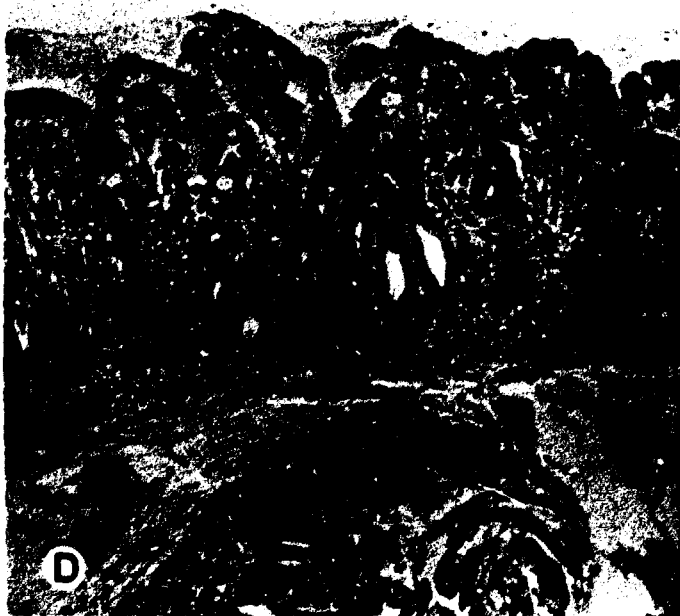


Fig. 10. 12 dias. Dose acumulada 2.000 cGy.  
Mostra o dano progressivo da mucosa jejunal.

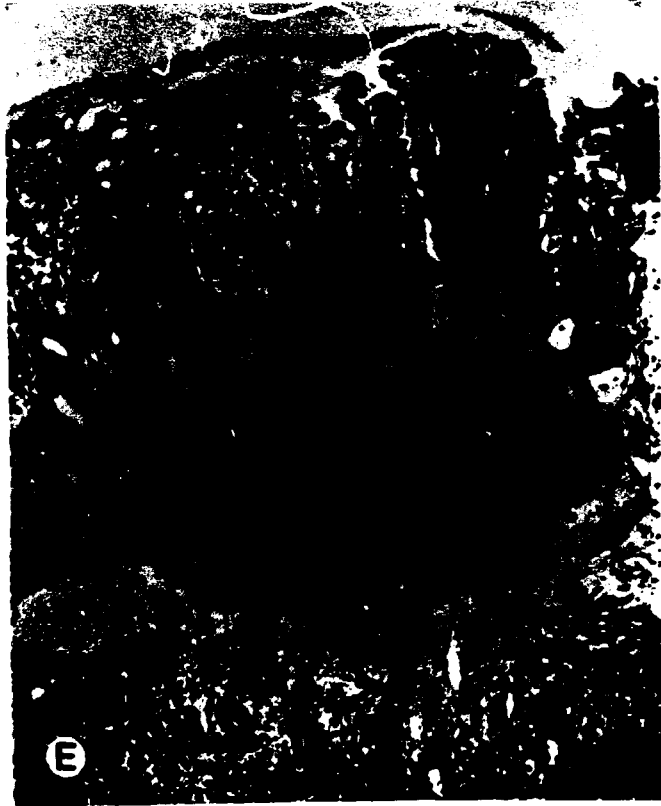


Fig. 11. 18 dias. Mostra o dano severo produzido pela radiação.

---

Esquema do Tratamento Radioterápico

---

<i>Dia</i>	<i>Dose/cGy</i>
0	500
4	500
8	500
12	500

---

As figuras 7 - 11, mostram que o dano provocado às células da cripta é o principal responsável pela Síndrome Gastrointestinal (GI). A redução celular é dependente de dose. Ela ocorre mais rapidamente em doses mais altas do que em doses mais baixas. Quando a morte ocorre por causa da síndrome gastrointestinal, as vilosidades apresentam-se muito aplainadas e quase completamente livres de células.

A seqüência no tempo para a ocorrência destes eventos, e o tempo exigido antes do intestino estar totalmente desnudo de células, varia com as espécies. Nos pequenos roedores esta condição é atingida 3 a 4 dias após a irradiação. Nos grandes mamíferos, tal como o macaco, e provavelmente no homem, ela não ocorre antes de 5 a 10 dias pós-irradiação.

Todos os indivíduos que tenham recebido uma dose suficiente para desenvolver a síndrome gastrointestinal levando à morte, também receberam dose de radiação suficiente para levá-los à morte hematopoiética. Assim, o segundo aspecto importante da síndrome gastrointestinal é a associação aos danos da Medula Óssea (MO). Sabemos que as células primordiais da medula óssea são as que mantêm os níveis das células sanguíneas circulantes: granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), agranulócitos (linfócitos e monócitos), eritrócitos (hemácias) e plaquetas. As células primordiais da medula óssea são muito radiosensíveis e doses acima de 1.000 rGy frequentemente interrompem as divisões. As células sanguíneas circulantes (granulócitos) que têm vida curta, morrem e não sendo substituídas, mostram níveis muito baixos. Os linfócitos por serem também muito radiosensíveis apresentam níveis ainda mais baixos (figura 12).



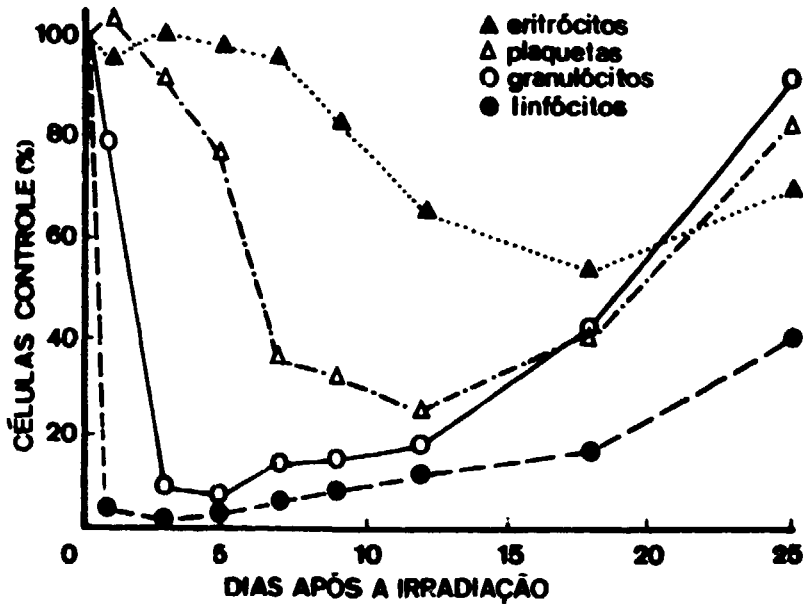


Fig. 12. Alterações típicas no número de células sanguíneas circulantes de ratos em vários tempos após exposição de corpo inteiro a moderada dose (< 1.000 cGy) de radiação (de Casarett, A.P.)<sup>4</sup>.

A depleção das células sanguíneas circulantes, por causa da falta de renovação e por possuírem tempo curto de vida, é a responsável pelos sinais e sintomas:

anemia : + eritrócitos { - morte fisiológica  
 - escape dos vasos lesados  
 + hemoglobina

hemorragia: + plaquetas (não há coagulação do sangue)

infecção : + granulócitos (não há defesa orgânica) → Bacteremia.

Entretanto, a morte ocorre em consequência do desnudamento do intestino antes mesmo do efeito total da radiação sobre os órgãos formadores de sangue e isto acontece por causa da diferença na cinética de renovação celular dos sistemas germinativos envolvidos.

A literatura pertinente, registra e descreve alguns acidentes de exposição de corpo inteiro em seres humanos e que levaram à Síndrome Gastrointestinal e em decorrência à morte. Como ilustração é descrito um desses acidentes.

Los Alamos (E.E.U.), 1946, um operador de reator nuclear, 32 anos, foi acidentalmente exposto de corpo inteiro a uma elevada dose de radiação mista de nêutrons e gama. A dosimetria estimou a exposição de corpo inteiro em 1.000 cGy para nêutrons e 114 cGy para gama. Recebeu ainda, dose localizada nas mãos estimada em 30.000 cGy. O acidente resultou de uma reação em cadeia, não controlada, que utilizava plutônio metálico.

O paciente foi hospitalizado uma hora após o acidente. Vomitou várias vezes nas primeiras horas após a exposição. Sua temperatura e pulso estavam ligeiramente alterados, contudo, o restante dos exames físicos estavam dentro dos limites normais. Sua condição geral permaneceu relativamente boa até o sexto dia, quando apareceram graves sinais de íleo paralítico que podiam ser aliviados somente por contínua sucção gástrica, em 24 horas foram removidos 10 litros de aspirados gástricos.

No sétimo dia, as fezes apresentavam-se líquidas e eram positivas para sangue oculto. O paciente desenvolveu sinais de colapso circulatório e faleceu no nono dia pós-irradiação. Apresentava no momento da morte, icterícia e hemorragias espontâneas.

Na autópsia, o intestino delgado mostrou-se distendido, flácido e preenchido com matéria semilíquida de coloração castanho-escuro. Congestão vascular e numerosas petéquias hemorrágicas estavam presentes na superfície serosa. A superfície mucosa estava edemaciada e eritematosa e o jejuno estava coberto por um exsudato membranoso. Microscopicamente, observou-se completa erosão do jejuno e íleo, bem como, perda das camadas superficiais da submucosa. O epitélio duodenal estava destruído com exceção da região das criptas, contudo o cólon apresentava melhor preservação. As superfícies desnudas estavam cobertas por uma camada de exsudato contendo depósitos bacterianos, e no jejuno as bactérias haviam invadido a parede intestinal.

Culturas de sangue evidenciaram a presença de *Escherichia coli*<sup>9</sup>.

#### TRATAMENTO

Como tratamento são preconizadas medidas terapêuticas essenciais, por exemplo, repouso, adequada nutrição, controle rigoroso de enfermagem e dos serviços de enfermagem para evitar contaminação, e se possível utilizar câmaras assépticas. Durante o período latente da Síndrome Aguda da Radiação efetuar tratamento preventivo utilizando drogas anti-inflamatórias para esterilização do intestino, trato respiratório, pele e mucosas. Transfusões de sangue total fresco e/ou inoculação de elementos sanguíneos. Quando a infecção e febre aparecerem devem ser administrados antibióticos. Transplante de medula óssea geneticamente idênticas. A figura 13, mostra a relação entre o número de colônias formadas no baço de camundongos e o número de células transplantadas.

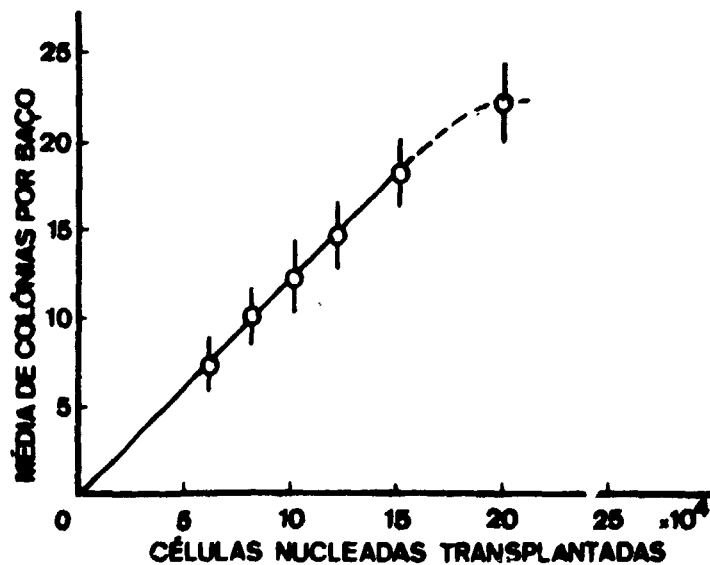


Fig. 13. Relação entre o número de colônias formadas no baço de camundongos recipientes e o número de células nucleadas de medula óssea transplantadas (de Mc . Culloch, E.A., Till, J.E. *Radiat. Res.* 16:822,1962)<sup>5</sup>.

A figura 14 mostra que o transplante de células de medula óssea aumenta a porcentagem de sobreviventes e que com a utilização do método é possível salvar cerca de 60% dos animais.

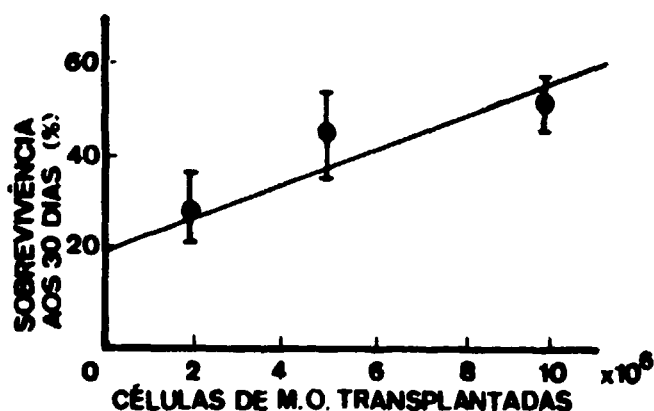


Fig. 14. Sobrevivência de camundongos 30 dias após a irradiação em função do número de células nucleadas de medula óssea transplantadas (de Coogle, J.E.)<sup>5</sup>.

### 3. SÍNDROME DA MEDULA ÓSSEA (MO) OU HEMATOPOIÉTICA

Sabemos que as células da medula óssea tomam parte significativa na Síndrome Gastrointestinal (GI) e com doses na ordem de 200 a 600 cGy a habilidade regenerativa das células da cripta é suficiente para salvar o animal da morte gastrointestinal. Assim sendo, quando o animal é irradiado no intervalo de dose mencionado, a morte se ocorrer, é resultado do dano produzido pela radiação ao sistema hematopoiético. A morte ocorrerá dentro de 15 dias para certas espécies animais e ao redor de 30 dias para a espécie humana.

As células precursoras mitoticamente ativas são esterilizadas pela radiação e o suprimento subsequente de células maduras: vermelhas, brancas e plaquetas, como consequência estão diminuídas. A figura 15 mostra que após a irradiação com dose igual ou maior do que 100 cGy o índice mitótico da medula óssea, na primeira hora, aproxima-se do nível zero (fase degenerativa).

Posteriormente, as células germinativas que não foram mortas, entram em divisão e apresentam uma fase de regeneração, contudo por apresentarem anormalidades, morrem rapidamente e ocorre no va queda. Neste intervalo de dose também são observadas degenerações vasculares.

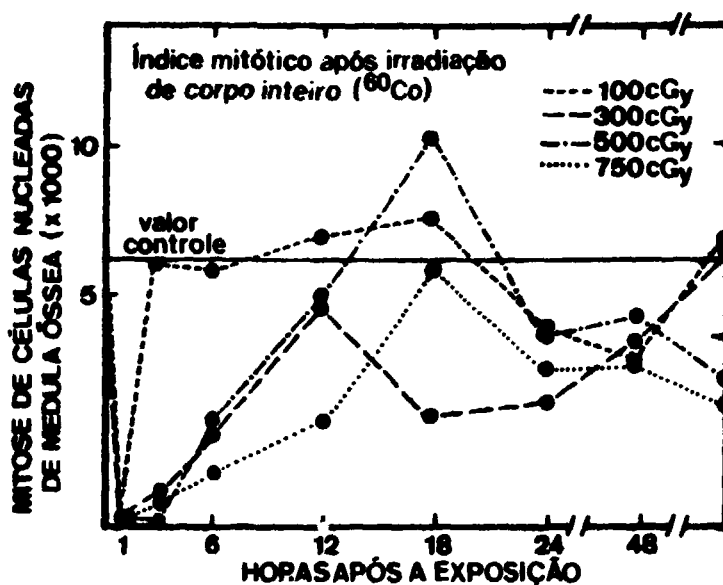


Fig. 15. Alterações no índice mitótico em preparações de medula óssea de rato após exposição de corpo inteiro a várias doses de  $^{60}\text{Co}$  (de Bond, V.P.; Fliedner, T.M.; Archambeau, J.A. In: *Mammalian Radiation lethality*, p.166, 1965)<sup>5</sup>.

O tempo da crise potencial, quando o número de células sanguíneas circulantes atinge um valor mínimo, é retardado por algumas semanas. Quando as células circulantes maduras começam a morrer e o suprimento de novas células que se originariam das células precursoras que foram destruídas, não é repostado, é que o efeito da radiação torna-se aparente.

Conforme foi dito anteriormente, a espécie humana parece desenvolver sinais de danos hematopoiéticos e de recuperação, muito mais lentamente do que nos outros mamíferos (figuras 16 - 18). O pico de incidência de mortes em seres humanos, decorrente dos danos ao sistema hematológico, ocorre ao redor de 30 dias,

mas as mortes continuam até cerca de 60 dias.

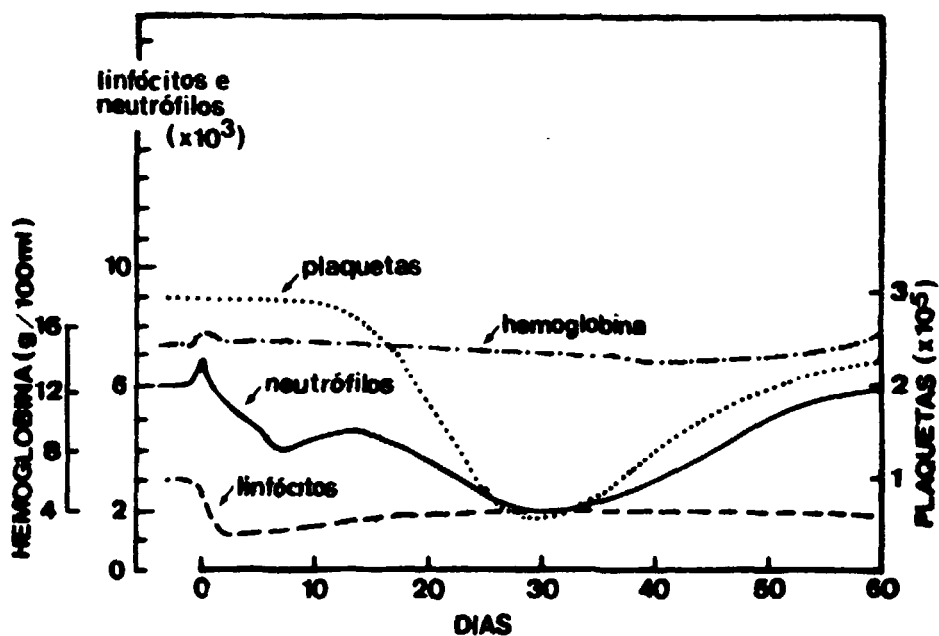


Fig. 16. Resposta hematológica típica em seres humanos expostos a uma dose de radiação de 200 cGy (de Andrews, G.A.)<sup>2</sup>.

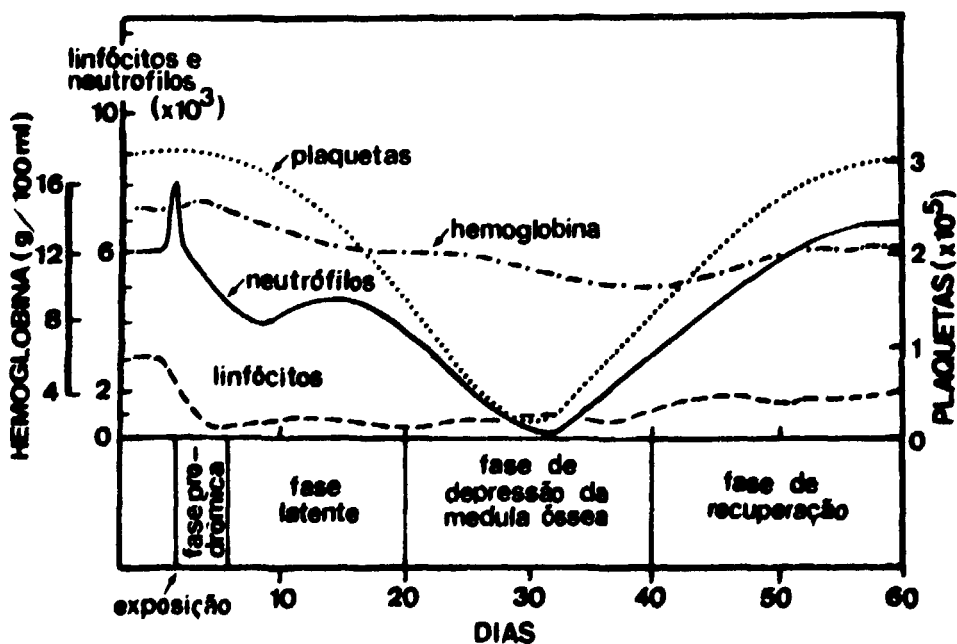


Fig. 17. Resposta hematológica típica em seres humanos expostos a uma dose de radiação de 300 cGy (de Andrews, G.A.)<sup>2</sup>.

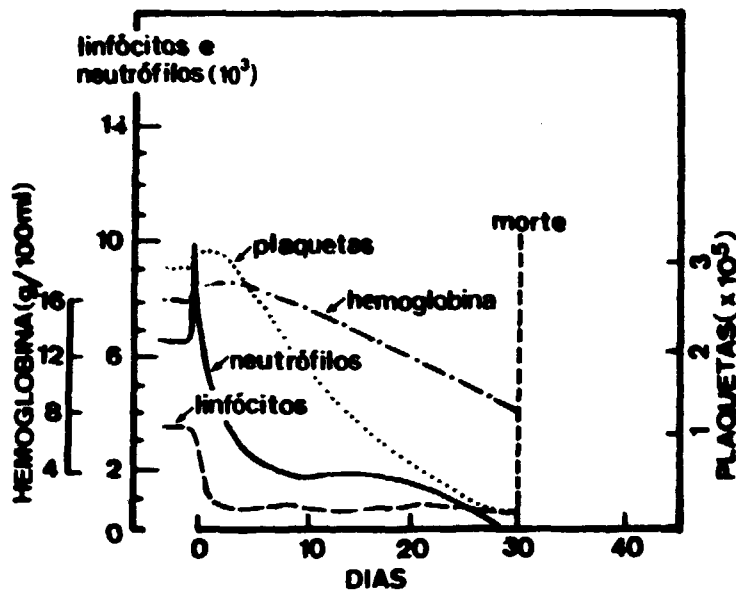


Fig. 18. Resposta hematológica típica em seres humanos expostos a uma dose de radiação de 450 cGy (de Andrews, G.A.)<sup>2</sup>.

Uma dose de radiação próxima da  $DL_{50}$  resulta na síndrome prodrômica cujos sintomas principais são náusea e vômito, seguida de um intervalo de tempo livre de sintomas, denominado período latente. Isto é de fato um nome inapropriado, visto que durante este período as consequências mais importantes da exposição à radiação que levam por vezes à morte, estão em evolução. Cerca de três semanas após a exposição à radiação, há um início de desânimo, fadiga, hemorragias petequiais na pele e ulcerações na boca. Estes sintomas são a manifestação da depleção dos elementos sanguíneos, dos sangramentos e das alterações dos mecanismos imunológicos, e possivelmente a anemia seja proveniente da hemorragia que resulta da diminuição das plaquetas. A anemia proveniente da diminuição das células sanguíneas vermelhas não ocorre usualmente. A morte ocorre neste estágio a menos que a medula óssea inicie a regeneração a tempo. A infecção é uma importante causa de morte, mas ela pode ser controlada por meio de terapia antibiótica.

Alguns casos acidentais de exposição de corpo inteiro à radiação com doses próximas ou pouco acima de 600 cGy e que

levaram à morte em decorrência da Síndrome Hematopoiética estão descritos na literatura e como ilustração descrevemos dois de les.

Los Alamos (EE.UU.), 1945, um trabalhador de reator nuclear, 25 anos, foi hospitalizado 25 minutos após ter-se acidentalmente exposto de corpo inteiro. Enquanto suas mãos haviam recebido entre 5.000 e 40.000 cGy a exposição de corpo inteiro foi de aproximadamente 590 cGy.

O trabalhador apresentou náuseas dentro de uma hora e meia e vomitou intermitentemente durante as primeiras 24 horas. No segundo dia apresentava ligeira melhora que se estendeu do terceiro ao sexto dia a despeito da leve febre. No quarto dia, contudo, suas mãos estavam vermelhas e inchadas.

A partir do sexto dia até o vigésimo-quarto ele exibiu sinais aumentados de toxicidade e perdeu peso. No nono dia, havia evidência não somente de edemaciação, mas também de perda de pele, ulceração em grandes áreas e bolhas visíveis por toda a extremidade superior do corpo. Pelo décimo dia, sua língua ulcerou e ele desenvolveu inflamação generalizada nas membranas mucosas de sua boca. Subitamente, apresentou distensão abdominal e diarreia, que persistiu até a morte.

No décimo-segundo dia as lesões haviam progredido, e seu abdome e tronco estavam vermelhos e inflamados. No decimo-sétimo dia foram observados sinais clínicos de pericardite-inflamação das membranas que envolvem o coração. Dois dias antes seu cabelo começou a cair, e no dia anterior a sua morte, vigésimo-quarto dia, seu tronco mostrava-se como se houvesse sido severamente queimado. Como consequência, ocorreu uma destruição generalizada dos tecidos, particularmente da pele das extremidades superiores e do abdome que provocou uma excessiva elevação da temperatura e morte.

Durante todo o período, a contagem das células sanguíneas vermelhas caiu moderadamente, enquanto que a das células brancas inicialmente aumentou e então, caiu rapidamente. Os linfócitos - células brancas mais radiosensíveis e envolvidas na resposta imune - desapareceram rapidamente, e muitas



que permaneceram apresentavam anormalidades.

A autópsia mostrou líquido nos pulmões, inflamação do pericárdio e intestino, ulceração do cólon, depleção de células da medula óssea e destruição extensa dos tecidos moles<sup>1</sup>.

Acidente nuclear de Chernobyl, abril de 1986. Da população cuidadosamente examinada 299 pessoas foram hospitalizadas em Moscou, muitos eram bombeiros e trabalhadores da usina, e apresentavam dose de exposição que variava de 200-800 cGy ou mais. Duzentas e dez foram diagnosticadas sofrerem de síndrome aguda da radiação, sendo que 51 com séria gravidade. Destas, 35 excediam a 500 cGy. Duas vítimas morreram imediatamente, uma na explosão e a outra carbonizada. Na segunda semana, duas morreram em decorrência da síndrome aguda da radiação e na terceira mais nove. Na quarta semana não houve mortes, na quinta morreram dez, três na sexta e duas na décima-segunda, perfazendo 28 mortes e mais duas em julho de 1986.

As mortes ocorridas a partir da quinta semana até a décima-segunda foram diagnosticadas como tendo sido provocadas pela síndrome hematopoiética. A dose de exposição foi calculada entre 400-500 cGy ou mais. Algumas das nove vítimas, com dose estimada em 700 cGy ou mais, e que morreram na terceira semana foram diagnosticadas como tendo sido provocadas pela síndrome gastrointestinal; contudo, sete apresentavam severos efeitos na medula óssea. Nenhuma vítima morreu em decorrência da síndrome do sistema nervoso central.

Os pacientes que tiveram síndrome hematopoiética apresentaram náusea e vômito nas primeiras horas, acompanhados de perda do apetite, diarreia e apatia com 2 ou 3 dias de duração. A contagem de linfócitos diminuiu dentro de poucas horas e as outras células da linhagem sanguínea branca, bem como as plaquetas, após alguns dias. Na terceira e quarta semanas os pacientes apresentavam calafrio, fraqueza, dor de cabeça, fadiga, perda de apetite e deficiência respiratória. Alguns apresentaram dor de garganta, edema de gengiva, hemorragias na pele e tendência a sangramentos com facilidade. Posteriormente, as gengivas e as amígdalas tornaram-se ulceradas e apresenta

ram sangramentos. A diarreia retornou e desenvolveram febre. Houve queda de cabelos ao redor da quarta semana.

Na autópsia das vítimas foram observados graus variáveis de destruição de medula óssea e de tecido linfóide. Os pulmões apresentavam focos pneumônicos e abscessos<sup>1</sup>.

#### TRATAMENTO

Se a exposição for comprovadamente menor do que 200 cGy é recomendado que o paciente seja vigiado cuidadosamente, mas nenhum tratamento especial deverá ser administrado, a não ser tratamento sintomático. Contudo, se a dose exceder ao valor citado a morte hematopoiética é uma possibilidade real, então outras medidas deverão ser tomadas, como isolamento, esterilização da pele por meio de banhos com soluções antissépticas e uso de grandes doses de antibióticos. Posteriormente, o isolamento será feito em unidade de bolha plástica, a alimentação deverá ser esterilizada e deverão ser tomados cuidados máximos para evitar o contato com microorganismos patogênicos durante o período em que os elementos sanguíneos estejam diminuídos. Transfusões são necessárias quando existirem sangramentos abundantes. Caso não haja necessidade, as transfusões deverão ser evitadas para não interferirem no procedimento de transplante de medula óssea que poderá vir a ser uma tentativa em dias posteriores. Quando ocorrerem hemorragias na pele, fato pouco comum nos indivíduos expostos acidentalmente, transfusões de plaquetas é um tratamento eficiente.

A área de maiores discussões e desacordos é o uso do transplante de medula óssea. No acidente de Vinca, Iugoslávia (1958), esta técnica foi utilizada em cinco cientistas iugoslavos que foram expostos acidentalmente à dose de radiação estimada em cerca de 700 cGy. Quatro sobreviveram e muitos autores acreditam que a sobrevivência foi decorrente da técnica aplicada, enquanto que outros mais cépticos acreditam que o enxerto foi rejeitado e que de fato os indivíduos sobreviveram a despeito da transplantação<sup>9</sup>.

Em alguns casos a dose de radiação recebida pode estar associada a uma alta probabilidade de falha irreversível da medula óssea a despeito dos cuidados intensivos de manutenção, por exemplo, transfusões de células vermelhas e brancas, plaquetas etc; nestas circunstâncias, outras intervenções deverão ser consideradas, e uma delas é o transplante de medula óssea. É importante considerar que este objetivo é muito complexo, contudo, dada a importância do transplante de medula óssea em pacientes irradiados com doses acima de 900 cGy por causa da provável irreversibilidade da medula óssea destruída pela radiação, é oportuno mencionar as considerações feitas por Gale, R.P. após a sua participação no acidente de Chernobyl ocorrido em 26 de abril de 1986: "Para doses baixas de radiação de corpo inteiro, o transplante de células germinativas ("stem cell") hematopoiéticas histoincompatíveis é tipicamente rejeitado sem um efeito deletério. Para doses médias letais, transplante de células germinativas hematopoiéticas histoincompatíveis estão associadas à diminuição de sobrevivência em camundongos mas não em cães e macacos. No camundongo este efeito oposto é denominado "midzone effect", e está associado à rejeição do enxerto; o mecanismo é muito pouco conhecido. Para doses altas, transplante de células germinativas hematopoiéticas histoincompatíveis pode aumentar a sobrevivência por vários mecanismos. Por vezes, enxertos temporários têm permitido a recuperação das células germinativas hematopoiéticas endógenas. Este efeito é somente observado em transplantes histoincompatíveis quando as células T são removidas da medula óssea inoculada.

Se a medula óssea está irreversivelmente destruída pela radiação, a manutenção dos enxertos hematopoiéticos é um pré-requisito de sobrevivência. Em humanos, isso tem sido conseguido em várias circunstâncias após transplantes de células germinativas histocompatíveis ou histoincompatíveis.

A decisão para determinar qual paciente deverá receber o transplante, é muito complexa. É necessário identificar os indivíduos cuja dose de radiação de corpo inteiro esteja associada a um alto risco de morte por falha da medula óssea. É também

necessário excluir os indivíduos com probabilidade de morrer por efeitos tóxicos de origem não hematopoiética, por exemplo, como aqueles com queimaduras de pele ou com danos pulmonares severos. É necessário efetuar a reação sorológica HLA dos candidatos potenciais ao transplante e de seus parentes para determinar o doador eficaz"<sup>7</sup>.

A reação sorológica HLA, designa o complexo de histocompatibilidade principal do homem (MHC) e corresponde ao H-2 do camundongo. No homem estes genes estão localizados no braço do cromossomo 6 e no camundongo no 17. Estes genes constituem o sistema genético principal que controla os antígenos de transplantação, bem como outros genes que desempenham papel importante na imunoregulação<sup>6</sup>.

De acordo com Gale<sup>7</sup> : "A reação sorológica HLA em pacientes expostos à radiação é dificultada pela linfocitopenia que ocorre pós-irradiação, porque o método utiliza os linfócitos para a tipificação. Se os doadores histocompatíveis puderem ser identificados, a possibilidade do transplante pode ser considerada. Para indivíduos que não se enquadram na situação anterior , resta a alternativa da pesquisa de doadores histocompatíveis não aparentados. Outra alternativa quando não haja doadores histocompatíveis é o uso de células hepáticas fetais, pois durante o segundo trimestre de gravidez o fígado fetal é uma fonte de células germinativas hematopoiéticas. Visto que o sistema imune não é totalmente desenvolvido neste período, as células hepáticas fetais hipoteticamente histoincompatíveis são menos propensas em causar rejeição do enxerto. Transplantes de células hepáticas fetais têm sido bem sucedidos em camundongos e cães.

A complexa relação entre transplante e sobrevivência é indicada esquematicamente na figura 19, que é baseada em intensivos estudos com camundongos.

## RADIÇÃO TRANSPLANTE T-DEPLEÇÃO

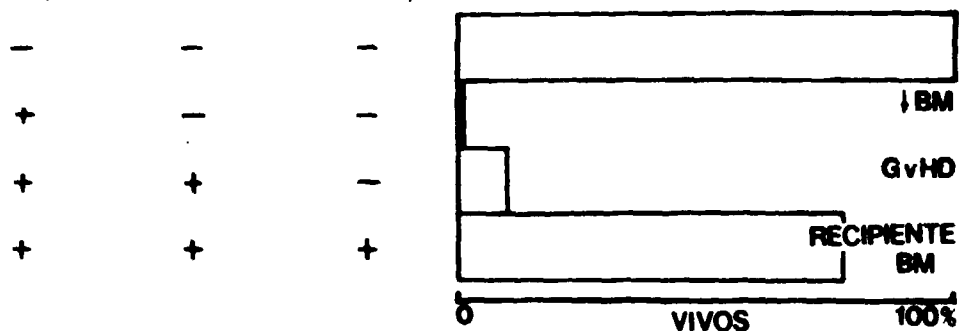


Fig. 19. Efeitos de transplante em camundongos histoincompatíveis (H-2). *Radiação* indica irradiação de corpo inteiro com doses superiores a 900 até 1.000 cGy; *transplante* : medula óssea H-2 incompatível; *T-depleção*: remoção dos linfócitos T do transplante "in vitro"; *GvHD* : morte por doença enxerto x hospedeiro; e *recipiente BM* : recuperação da hematopoiese do recipiente.

No acidente de Chernobyl, mais de 100 pessoas receberam dose acima de 100 cGy e mais do que 35 pessoas receberam dose acima de 500 cGy. Considera-se como proposta, atualmente, a dose letal que mata 50% dos indivíduos da espécie humana em 60 dias como sendo de 450 cGy. Todos os indivíduos irradiados com dose acima da  $DL_{50/60}$  receberam tratamento de manutenção anteriormente mencionados, dentre estes, 13 receberam transplantes de medula óssea e 6 outros receberam infusões de células hepáticas fetais. Os danos produzidos por efeitos da radiação ou térmicos mataram 28 pessoas durante os três meses seguintes, incluindo 11 recipientes de transplantes de medula óssea e os 6 que receberam células hepáticas fetais. Muitas dessas mortes foram por queimaduras de pele ou danos a outros órgãos, por exemplo, trato gastrointestinal ou pulmões. Dois pacientes que receberam transplantes sobreviveram. A interpretação destes dois casos é muito incerta, pois é possível que a recuperação da medula óssea autóloga tenha sido em decorrência dos transplantes livres de linfócitos T, contudo, alguns indivíduos que receberam dose de corpo inteiro acima de 600 cGy sobreviveram sem transplantes.

A decisão de quando ou se um transplante é indicado, é semelhante às decisões terapêuticas em medicina, exige uma análise crítica dos benefícios e riscos potenciais ao paciente em um acidente específico. Não há nenhum substituto adequado neste processo complexo e falível, mas é uma tarefa médica a ser cumprida".

#### INTER-RELAÇÃO DOS SISTEMAS ORGÂNICOS NA SÍNDROME AGUDA DA RADIAÇÃO

Devemos admitir que uma dose de radiação não produz efeitos somente em um sistema orgânico. Uma dose elevada certamente causará grandes danos aos sistemas hematopoiético e gastrointestinal. Se o animal morre no primeiro dia em decorrência da Síndrome do Sistema Nervoso Central, as alterações aos sistemas hematopoiético e gastrointestinal provavelmente não contribuirão grandemente para a morte; sem dúvida, alterações nestes órgãos podem não ser aparentes nesse momento. Com doses mais baixas, contudo, quando o animal irradiado sobrevive pelo menos uma ou duas semanas, os efeitos da radiação nos vários sistemas contribuirão para o dano total.

A figura 20 resume algumas características da Síndrome Aguda da Radiação. Indica as contribuições dos vários sistemas orgânicos envolvidos e as prováveis causas de morte.

A inibição da mitose e a destruição das células no trato gastrointestinal (principalmente no intestino delgado) levam à perda do epitélio da vilosidade. Sem uma superfície intacta ocorre uma diminuição na absorção dos elementos nutrientes. O animal desenvolve inapetência e perde considerável quantidade de fluidos e eletrólitos como resultado da diarreia. Todos estes fatores contribuem para um estado nutricional pobre. A perda de eletrólitos tem sido indicada como uma das causas de morte em animais irradiados.

A ulceração no trato digestivo remove uma das "barreiras naturais" do corpo e permite a entrada de material estranho que poderá resultar em infecção. Concomitantemente com

a remoção desta barreira há uma diminuição nos granulócitos - células sanguíneas brancas - que removem por fagocitose o material estranho. O declínio acentuado de linfócitos, que são as células relacionadas com a produção de anticorpos, diminui a capacidade do organismo para resistir à infecção.

O aumento na permeabilidade capilar e a fragilidade vascular permite a saída do sangue do sistema vascular; diminuição das plaquetas favorece a não coagulação do sangue e como indicação observamos hemorragias em vários órgãos. Este quadro leva à anemia e anoxia que pode produzir danos aos tecidos radiorresistentes por exemplo, cérebro e rins. A diminuição das células sanguíneas vermelhas e a obstrução dos vasos também contribuem para a anoxia dos tecidos.

O aumento da secreção de glicocorticóides após a irradiação também facilita o alastramento da infecção pelo rompimento da fisiologia normal do tecido conjuntivo e pela inibição da regeneração do tecido hematopoiético.

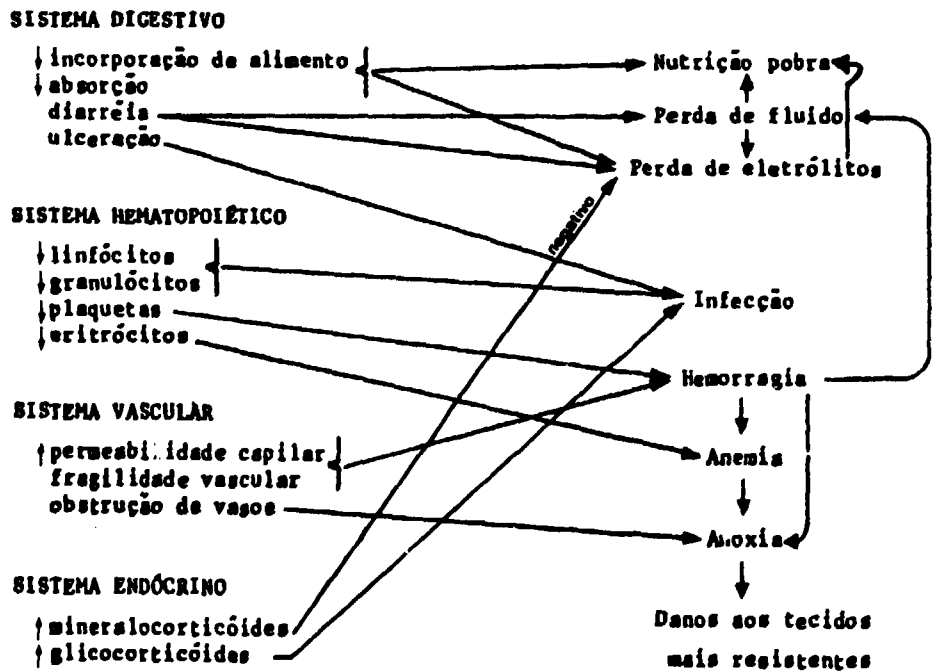


Fig. 20. Inter-relação dos sistemas envolvidos nas várias Síndromes que constituem a Síndrome Aguda da Radiação<sup>4</sup>.

### III - Síndrome Aguda da Radiação no Homem

No Cap. II, foram descritas as três síndromes ou modalidades de morte (SNC, GI e MO) que ocorrem após a exposição aguda de corpo inteiro à radiação. Embora algumas das citações feitas nesse capítulo tenham sido observações extraídas de acidentes que envolveram indivíduos da espécie humana, a maior parte dos conhecimentos sobre a evolução dos sinais e sintomas nas três modalidades de morte têm sido obtidas de experimentos realizados com animais.

As fontes de informações que têm permitido estudar e relatar os efeitos da irradiação aguda de corpo inteiro no homem, fornecendo os subsídios necessários, são as seguintes:

1. Japão, 1945, vítimas sobreviventes das bombas atômicas lançadas em Hiroshima e Nagasaki. A dose variou com a distância do centro da explosão, desde o nível letal imediato (milhares de cGy) até um cGy. A qualidade da radiação era uma mistura de raios gama e nêutrons. A incerteza sobre a dose recebida pelas vítimas, as queimaduras e a má nutrição tornaram complexa a avaliação dos efeitos da radiação;
2. Ilhas Marshall (Bikini), 1954, teste de explosão termonuclear realizada pelas autoridades militares dos Estados Unidos. As cinzas radioativas ("radioactive fallout") atingiram 239 habitantes das ilhas, 28 militares americanos e 23 pescadores japoneses. Um pescador morreu;
3. Acidentes em reatores e exposições em altas doses de radiação em acidentes de laboratórios, hospitais e indústrias;
4. Pacientes portadores de leucemias ou outros tipos de câncer que são submetidos a tratamento radioterápico;
5. Pessoas da população que tiveram contato com fontes radioativas.

O modelo dos eventos que segue a uma exposição de corpo inteiro à radiação no homem, obtido destas fontes, tem sido bem do



cumentado. Com base nestas informações, a tabela 4, mostra os principais sinais clínicos observados no homem nas três formas da Síndrome Aguda da Radiação.

Tabela IV

Principais Sinais e Sintomas Observados nas Três Formas da Síndrome Aguda da Radiação no Homem.

Tempo após a Irradiação	Forma Cerebral e cardiovascular (5.000 cGy)	Forma Gastrointestinal (1.000 cGy)	Forma Hematopoiética (400 cGy)
Primeiro dia	náusea vômito diarréia dor de cabeça desorientação agitação ataxia fraqueza sonolência coma convulsão choque morte	náusea vômito diarréia	náusea vômito diarréia
Segunda semana		náusea vômito diarréia febre emagrecimento prostração morte	
Terceira e quarta semanas			fraqueza fadiga anorexia náusea vômito febre hemorragia epilação recuperação(?)

De Upton, A.C. Effects of radiation on Man. *Ann. Rev. Nuclear Science*, 18:495, 1969<sup>5</sup>.

#### IV - Efeitos da Irradiação Aguda sobre as Gônadas e Pele no Homem

Os danos produzidos pela radiação nas gônadas: testículos e ovários e na pele são parte integrante dos sintomas decorrentes da exposição à radiação aguda em humanos.

##### A - TESTÍCULO

Nos mamíferos machos, os espermatozóides têm origem no epitélio germinativo dos túbulos seminíferos dos testículos e sua produção é contínua desde a puberdade até a morte. As células espermatogoniais consistem em várias populações diferentes que variam em sua sensibilidade à radiação<sup>9</sup>. As células espermatogoniais primordiais ("stem cell") são denominadas espermatogônias do tipo A e que ao se dividirem mitoticamente produzem 2 espermatogônias do tipo B, estas após sucessivas divisões transformam-se em espermatócitos primários, espermatócitos secundários que se dividem meioticamente produzindo as espermátides e finalmente os espermatozóides.

Da divisão das espermatogônias primordiais ao desenvolvimento do espermatozóide maduro envolve um período de 6 semanas para o camundongo, 7 semanas para a cobaia e 10 semanas para o homem. O efeito da radiação na fertilidade não é imediatamente aparente por causa das células pós-espermatogoniais que são relativamente resistentes quando comparadas com as espermatogônias primordiais<sup>9</sup>.

Após exposição a doses moderadas de radiação, a fertilidade não é imediatamente reduzida, visto que somente as espermatogônias são facilmente mortas, os espermatócitos, as espermátides e os espermatozóides são comparativamente não afetados e estas células sobreviventes são capazes de, por um curto tempo, maturar e produzir espermatozóides. Posteriormente, haverá diminuição da fertilidade ou mesmo esterilidade temporária, mas se todas as espermatogônias do tipo A forem destruídas, esterilidade permanente ocorrerá (azoospermia)<sup>5</sup>.

No homem, uma dose tão baixa quanto 10 cGy produzirá uma diminuição na contagem espermato gênica (oligozoospermia) e isto

poderá perdurar por 12 meses; dose próxima de 250 cGy pode causar esterilidade temporária por 2 a 3 anos ou mais. Uma exposição aguda de 400 a 600 cGy ou fracionada com dose acumulada de 1.500 cGy em 10 dias, frequentemente leva à esterilidade permanente<sup>9</sup>. A indução de esterilidade por radiação em humanos, machos, não produz alterações significativas no quadro hormonal, libido ou capacidade física<sup>5</sup>.

## B - OVÁRIO

A produção de células germinativas maduras em fêmeas de mamíferos segue um procedimento diferente no tempo, quando comparada à dos machos. Ao contrário da espermatogênese que só tem início na puberdade, a ovogênese é muito precoce, iniciando-se já na vida intrauterina. Células germinativas primordiais aparecem na parede do saco vitelino durante a terceira semana do desenvolvimento humano e migram para os sulcos germinativos (gônadas embrionárias) ao redor da quinta semana, onde se dividem e se diferenciam. Ao fim do terceiro mês de desenvolvimento os ovogônios dão origem aos ovócitos primários que consomem longo tempo antes de completarem sua diferenciação para a primeira divisão meiótica (redução cromossômica). O processo meiótico é interrompido e os ovócitos primários permanecem em repouso até a puberdade.

A maioria dos ovócitos de recém-nascido está sob as formas primordial e primária, com predomínio da forma primordial. Estimativas do número total de ovócitos mostram que nos ovários do recém-nascido existem, pelo menos, 400.000 ovócitos nos estádios primordial e primário.

Desse grande número, relativamente poucos estão destinados a atingir a maturidade total. A vida reprodutiva da mulher, da puberdade à menopausa, dura cerca de trinta a trinta e cinco anos. Durante esse período, matura normalmente um óvulo por mês, de modo que somente cerca de quatrocentos óvulos atingem efetivamente a maturidade.

Por ocasião da puberdade e durante a fase adulta, os ovócitos são encontrados em todos os estádios de desenvolvimento, e

um limitado número de folículos entra em maturação por um processo que se repete a cada ciclo menstrual<sup>3,12</sup>.

Dose única no intervalo de 150 a 200 cGy em ambos os ovários, provoca esterilidade temporária com supressão da menstruação por 12 a 36 meses. Dose única no intervalo de 300 a 800 cGy em ambos os ovários, poderá levar a uma esterilidade permanente. Em regime de fracionamento, doses acumuladas de 1.000 a 2.000 cGy quando aplicadas em poucos dias, e envolvendo ambos os ovários, produzirá uma esterilidade permanente<sup>5</sup>. Alterações hormonais, comparáveis àquelas associadas à menopausa natural acompanham a esterilidade induzida pela radiação<sup>9</sup>.

#### C - PELE

A pele é formada de uma camada externa denominada *epiderme*, uma camada interna, a camada *subcutânea*, e entre elas a *derme*. A epiderme tem cerca de 0,1 mm de espessura, contudo é muito mais espessa na sola dos pés e palma das mãos. É desprovida de vasos sanguíneos e compõem-se de camadas de células epiteliais, sendo a camada mais externa formada de células mortas, queratinizadas e enucleadas. A camada mais interna da epiderme, também denominada camada de Malpighi, é composta de células germinativas mitoticamente ativas e que mantêm a epiderme propriamente.

A derme possui 1 - 2 mm de espessura e é uma camada de tecido conjuntivo denso, formado por tecido elástico e fibroso e contém as glândulas sudoríparas e sebáceas, órgãos do sentido, uma rede capilar e as raízes dos pêlos mais sedosos.

A camada subcutânea consiste em tecido conjuntivo gorduroso que contém os vasos sanguíneos de maior porte e as raízes dos pêlos maiores.

O efeito da radiação na pele produz um complexo de danos nos tecidos da epiderme, derme e subcutâneo, entretanto, o sítio principal do dano é a camada germinativa da epiderme e a resposta mais rápida é dada pela rede capilar da derme. A dilatação destes capilares e a liberação de histamina produz um

característico avermelhamento da pele, denominado *eritema*<sup>5</sup>. O eritema é explicado pela liberação de histamina ou de outros dilatadores capilares quando as células são danificadas. O curso do evento pode depender das diferentes sensibilidades celulares ou em tempo mais prolongado. Uma porção de células morre imediatamente resultando em uma resposta inicial temporária; necrose retardada de outras células pode contribuir para a reação principal. Contudo, uma compensação circulatória quando da oclusão de arteríolas ou colapso de vênulas que produzem esquia (diminuição na oxigenação) do tecido, pode também ocasionar a dilatação capilar e o aparecimento de um avermelhamento na pele. A melanização é uma resposta comum da pele a danos de vários tipos, mas seu aparecimento durante exposição à radiação ionizante é um aviso de que a dose acumulada está próxima das alterações degenerativas, por exemplo, dermatite, úlcera e carcinoma.

Em casos de exposição a doses elevadas, a pele torna-se vermelha escura ou púrpura, pequenas bolhas se formam e eventualmente coalescem formando grandes vesículas. A distribuição celular é seguida por uma coleção de fluido entre as camadas celulares. Considerável tensão pode se desenvolver e então, as bolhas se rompem expondo a camada basal ou mesmo a superfície da derme. Após doses muito elevadas, as células da epiderme e derme são mortas originando uma úlcera profunda. Os vasos sanguíneos são estruturas muito importantes da epiderme. As artérias e veias têm paredes complexas e são revestidas internamente por uma camada de células planas denominada endotélio. As células danificadas são substituídas pela divisão das células de reserva. A radiosensibilidade das células endoteliais é difícil de ser determinada por causa de sua divisão esporádica. Sua sensibilidade parece estar situada entre as das células germinativas e as das células diferenciadas.

Camadas de músculos e tecido conjuntivo completam as paredes dos vasos, dando a eles resistência, e estas estruturas conferem relativa radiorresistência aos grandes vasos sanguíneos. Contudo, a radiação inibe a renovação do epitélio

desgastado.

Alterações da permeabilidade do endotélio capilar e de seu cemento intercelular pode contribuir para as falhas circulatórias iniciais após uma exposição aguda letal. Doses mais baixas podem danificar somente umas poucas células mas estas podem servir como um local para a formação de um coágulo.

As cicatrizes são pouco vascularizadas, deficientes em tecido elástico e possuem mais tecido fibroso do que a derme normal. A pressão sobre as terminações dos nervos sensoriais pela contração do tecido fibroso provoca um grande desconforto, também a destruição da camada protetora da pele resulta em área de grande hipersensibilidade<sup>6</sup>.

Após doses de 300 a 800 cGy, o eritema pode ocorrer dentro de poucos minutos, mas usualmente não permanece mais do que 24 - 48 horas. Após este eritema transitório há um período latente antes que o eritema retorne após 2 a 3 semanas. Esta segunda fase ocorre também, como consequência da dilatação capilar que é considerada ser a resposta ao bloqueio induzido pela radiação das pequenas artérias que produz uma redução na oxigenação da pele. A dilatação capilar é uma tentativa para compensar o suprimento reduzido de oxigênio. A segunda fase do eritema é acompanhada pela perda das camadas superficiais da epiderme que é o resultado da morte das células germinativas pela radiação. O efeito na pele assemelha-se a queimadura térmica de 19 grau, tal como queimadura solar do tipo brando, perdura por algumas semanas e então evolui para a cura, deixando cicatriz ou não. As cicatrizes quando permanecem deixam manchas amarronzadas na pele.

Uma dose de 1.000 cGy produz na pele a segunda fase do eritema que ocorre uma semana após a irradiação e é acompanhada por danos severos à pele. A morte da camada germinativa induzida pela radiação leva a uma grave perda da epiderme por descamação. Esta descamação pode ser seca ou úmida e é acompanhada por emolamento, ulceração e exsudato fluido. Este efeito assemelha-se a queimadura térmica de 29 grau. Evolui

para cura, mas leva muitas semanas e deixa cicatrizes permanentes.

Doses que excedem 5.000 cGy produzem danos muito graves; a epiderme é destruída, as camadas dérmica e subcutânea são severamente danificadas. As reações na pele aparecem precocemente nestas altas doses e a cicatrização das ulcerações e dos outros danos levam muitos anos.

As células germinativas formadoras de cabelo, situadas nos folículos capilares, são radiosensíveis e doses no intervalo de 300 a 400 cGy afetam o crescimento do cabelo. Doses próximas a 700 cGy determinam a queda do cabelo em 1 a 3 semanas após a irradiação, posteriormente, o cabelo volta a crescer, mas com doses acima desse valor ocorre a perda permanente dos cabelos<sup>5</sup>.

Como ilustração, são descritas algumas lesões de pele observadas em acidente radioativo.

Em 1 de março de 1954, um teste de explosão termonuclear foi realizado em Bikini pelas forças armadas do EE.UU. Um barco com 23 pescadores japoneses que estava nas proximidades da área de detonação foi exposto às cinzas radioativas ("fallout") produzidas pelo teste.

Após o acidente, foram observadas síndrome prodrômica, conjuntivite, lesões na pele e epilações. As lesões na pele foram em decorrência da radiação beta e seguiram a sequência de eritema, edema, vesículas, erosão e úlcera ou necrose, principalmente nas superfícies dos corpos que estavam descobertas. A epilação foi observada, na região da nuca em 18 pescadores. Completa epilação foi vista em 2 pessoas que não usavam capacetes quando da queda das cinzas radioativas.

As lesões agudas da pele estavam curadas em poucos meses. Entretanto, a área necrótica permaneceu alopecica em um caso. Resíduos de lesões na pele são ainda observados na área próxima do umbigo e na superfície anterior das orelhas, onde a atrofia da epiderme, pigmentação, despigmentação e dilatação capilar são microscopicamente observadas em 9 casos<sup>11</sup>.

As lesões provocadas pela radiação apresentam o fenômeno de recidivas cíclicas, isto é, após um certo intervalo de tempo as lesões já cicatrizadas tornam-se evidentes novamente.



**APÉNDICE**

Tabela V

Características da Síndrome Aguda da Radiação relacionando intervalo de dose, tipos de síndrome, sinais e sintomas principais, alterações linfocitárias e plaquetárias, tratamento e prognóstico<sup>10</sup>.

Intervalo de dose (cSv)	Tipos de Síndrome	Sintomas	Linfócitos (Dia 2)	Plaquetas (Dia 30)	Tratamentos	Prognósticos
0-25	Nenhuma	Nenhuma	Normal	Normal	Nenhuma	
25-100	Nenhuma	Prodromáticos (leve)	Normal ou ligeiramente diminuído em relação à linha basal.	Normal ou ligeiramente diminuído em relação à linha basal.	Nenhuma	
100-200	Hemato - poietica (leve)	Prodromáticos: náusea e vômito	Redução de 50%	Redução de 25-50%	Sintomático	Recuperação esperada
200-400	Hemato - poietica (moderada)	Prodromáticos: período latente; alterações hematológicas definidas: náusea e vômito	Redução de 75%	Redução de 50-75%	Antibióticos; transfusão (total ou parcial)	Alguns mortalidade; muita recuperação
400-600	Hemato - poietica (severa); gastrointestinal	Prodromáticos marcantes; período latente; alterações hematológicas marcantes; náusea; vômito; sangramento, infecção	Redução de 90%	Redução de 90%	Reposição de fluidos; antibióticos; transfusões; transplante de medula óssea	Mortalidade de 50% ou mais
600-1000	Gastrointestinal	Prodromáticos marcantes; período latente diminuindo; náusea; vômito; diarreia; prostração; coma; morte. Alterações hematológicas dependentes do tempo de sobrevivência	Ausentes	Ausentes	Todos acima	Mortalidade aumenta para 100% acima de 900 cSv
5000	Sistema Nervoso Central	Prodromáticos marcantes; desorientação; agitação; ataxia; fraqueza; escoliose; coma; convulsão; insuficiência respiratória; choque; morte	Ausentes	Ausentes	Sintomático	Morte em 2 dias

A figura 20 fornece informações sobre o comportamento dos elementos sanguíneos quando de exposição aguda de corpo inteiro a doses altas e baixas em relação ao tempo decorrido pós-irradiação<sup>14</sup>.

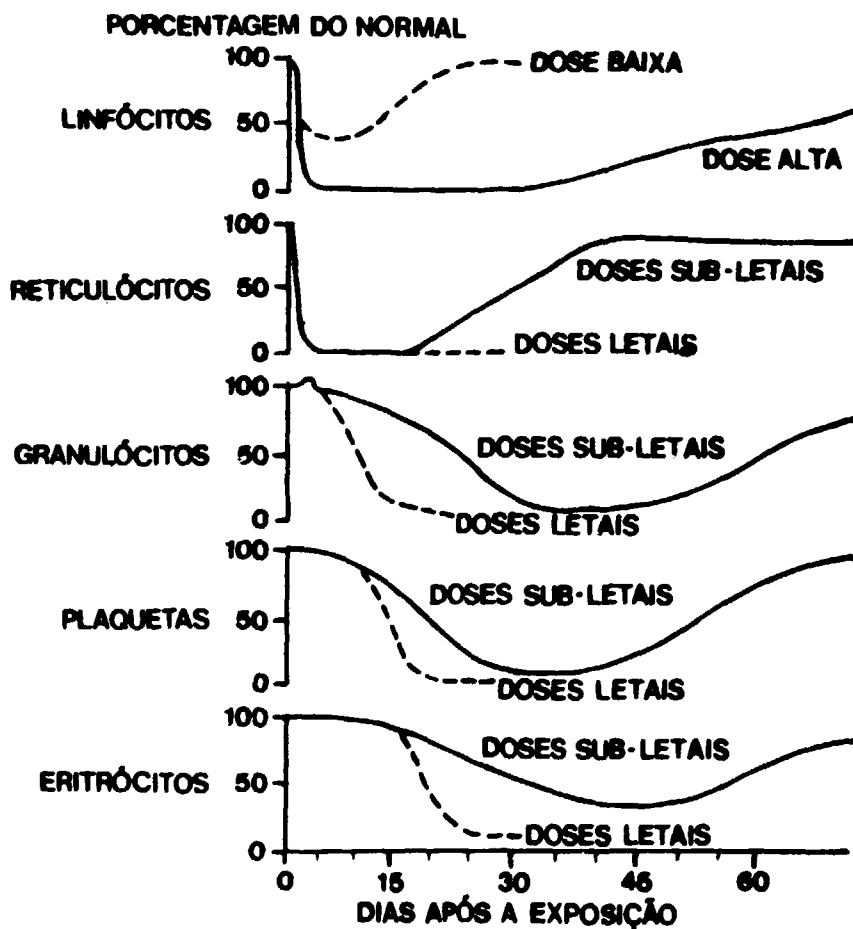


Fig. 20. Resposta dos elementos sanguíneos a uma exposição de corpo inteiro à radiação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ABRAMS, H.L. How radiation victims suffer. *Bull At. Sci.*, 43 (1): 13-17, 1986.
02. ANDREWS, G.A. Radiation accidents and their management. *Radiat. Res.*, Suppl. 7:390-7, 1967.
03. BAYLEY, F.R.; COPENHAVER, W.M; BUNGE, R.P.; BUNGE, M.B. *Histologia*. São Paulo, Edgard Blücher, 1973.
04. CASARETT, A.P. *Radiation biology*. New Jersey, Prentice-Hall, 1968.
05. COOGLE, J.E. *Biological effects of radiation*. London, Wykeham Publications, 1971.
06. DeWOLF, W.C.; CANNADY, W.G.; YUNIS, E.J. HLA: O complexo da histocompatibilidade principal. In: HENRY, J.B. *Diagnósticos clínicos e conduta terapêutica por exames laboratoriais*. 16. ed. São Paulo, Manole, 1982. p.1467-96.
07. GALE, R.P. Immediate medical consequences of nuclear accidents. *JAMA*, 258(5):625-8, 1987.
08. GROSCH, D.S.; HOPWOOD, L.E. *Biological effects of radiations*. New York, Academic, 1979.
09. HALL, E.J. *Radiobiology for the radiologist*. 2. ed. Hangerstown, Harper & Row, 1978.
10. HENSCHKE, U.K.; MORTON, J.L. The mortality of rhesus monkeys after single total body radiation. *Am.J.Roentgenol.*, 77:899-909, 1957.
11. HÜBNER, K.F.; FRY, S.A. *The medical basis for radiation accident preparedness*. New York, Elsevier/North-Holland, 1980.

12. JUNQUEIRA, L.C.U.; ZAGO, D. *Fundamentos de embriologia humana*. 2 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977.
13. LUSHBAUGH, C.C. Reflections on some recent progress in human radiobiology. In: AUGESTEIN, L.G.; MASON, R.; ZELIE, M., eds . *Advances in radiation biology*. New York, Academic, 1969. p.277-314.
14. MILROY, W.C. Management of irradiated and contaminated casualty victims. *Emerg. Med. Clin. North. Am.*, 2 (3):667-86, 1984.
15. WIERNIK, G.; PLANT, M. Radiation effects on the human intestinal mucosa. *Curr. Top. Radiat. Res.*, 7:327-68, 1970.