

RADIAÇÕES IONIZANTES E CARCINOGENESE *

Aristides Pinto Coelho **

I — Conceito de Radiações Ionizantes

Radiações de alta energia são feixes de energia associados a partículas extremamente pequenas animadas de velocidade extraordinariamente elevada. Algumas destas partículas possuem carga, como os prótons, os elétrons (chamados também partículas beta negativas), alguns núcleos desnudos, como o núcleo de hélio (partícula alfa), outras não têm carga (nêutrons) e, outras mais, são apenas fótons de luz animados de energias muito elevadas (raios X e raios gama), (ver figura n.º 1).

RADIAÇÃO IONIZANTE	SÍMBOLO	MASSA	CARGA
eletron	○	1	-
positron	○	1	+
proton	○	1,640	+
neutron	●	1,850	0
deutério	●○	3,671	+
alfa	●●●	7,296	++
raios X	→	0	0
gama	→	0	0

Fig. 1 — Principais formas de radiações ionizantes. Não estão assinaladas as partículas pesadas. (Da radiação cósmica e do espaço interplanetário).

Tais partículas, associadas a radiações de alta energia, podem se originar tanto de núcleos instáveis (radioativos) naturais ou artificiais, como de aparelhos especiais (máquinas de raios X, aceleradores de partículas, etc.). Originam-se, também, das reações termo-nucleares que ocorrem em muitas estrélas e que, possivelmente, seriam uma das origens dos raios cósmicos (27). Suas dimensões são da ordem do Angstrom e sua massa, muito pequena (a partícula alfa, que é muito pesada, pesa cêrca de 7×10^{-24} g). (47)

Ao se deslocarem através de um meio material (76) as partículas de alta energia cinética e, em geral, de carga elétrica, produzem uma força de atração (partículas alfa) ou de repulsão (elétrons) em relação aos elétrons periféricos dos átomos encontrados em seu percurso. Essa interação eletrostática provoca uma perturbação na estrutura da periferia atômica que, dependendo das energias em jôgo e das distâncias, tanto pode ser uma simples excitação como pode arrancar um elétron do átomo, constituindo o fenômeno da ionização.

* Trabalho apresentado no Centro de Estudos e Ensino do Instituto Nacional de Câncer, no dia 17 de abril de 1964 e laureado com o prêmio Professor Amadeu Fialho.

** Docente Livre e Professor Adjunto de Química Biológica da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade do Estado da Guanabara. Radiobioquímico do Instituto Nacional de Câncer.

A porção remanescente do átomo ficará, assim, carregada positivamente e constitui, com o elétron afetado, um par iônico (ver figuras ns. 2 e 3). Em geral, a energia média para criar um par iônico, por esse processo, é da ordem de 35 eV, a qual, evidentemente, é cedida pela radiação ionizante.

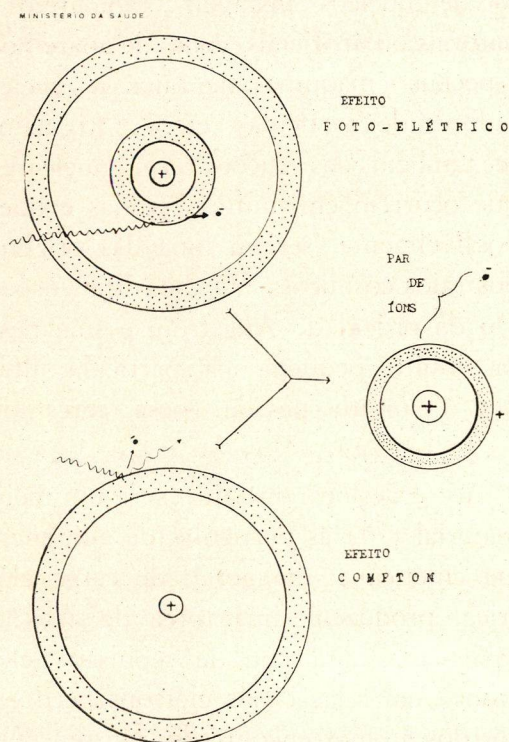


Fig. 2 — Ionização pelas radiações eletromagnéticas.

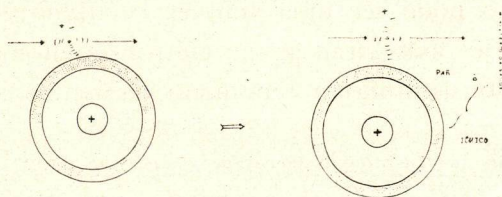


Fig. 3 — Ionização por partícula carregada.

A penetração média de partículas de alta energia, i. e., a distância média percorrida pela partícula antes que ela perca toda sua energia, através das colisões sucessivas, depende de vários fatores, como sua energia total, a energia média perdida por colisão e o número de colisões por centímetro da trajetória, i. e., depende da natureza do meio atravessado pela partícula. Assim, por exemplo, um elétron, com meio milhão Volts, passa através de 3 metros de ar, mas somente, através de 3mm de tecido mole humano. Um elétron, com 5 milhões de Volts, atravessa, entretanto, cerca de 3cm do mesmo tecido.

As radiações ionizantes são, freqüentemente, denominadas de radiações de alta energia, porque seu teor energético é, milhares de vezes, superior às energias de ligação dos elétrons de valência nos átomos e nas moléculas, que são da ordem de 10 elétronvolts e, dos átomos nas moléculas, que variam nos entornos de 5 eV (⁸³). Tanto as radiações eletromagnéticas consideradas ionizantes, como as radiações atômicas de natureza corpuscular são animadas de energias muito maiores, entre 1 e 10 MeV.

Partículas e fótons com energias intermediárias (de 20 a 100 eV) também produzem ionização e apresentam algumas características das radiações de alta energia. Seu poder de penetração, entretanto, é desprezível e são inteiramente absorvidas pela superfície dos líqui-

dos e dos sólidos (ver figura n.º 4). Os fótons do longínquo ultravioleta do sol são absorvidos nas camadas superiores da atmosfera terrestre formando a ionosfera, capa eletrificada de grande importância na rádio-comunicação.

Há evidência (13) de que a ação dos raios ultravioletas não é apenas menor no sentido de intensidade, quando comparada à ação das radiações de alta energia.

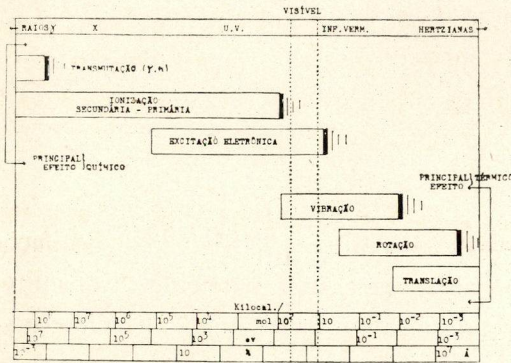


Fig. 4 — Radiações eletromagnéticas de interesse em Radiobiologia.

II — Efeitos das Radiações Ionizantes

As radiações de alta energia podem causar uma série de fenômenos mais ou menos notáveis em função do teor energético do sistema. Entre esses fenômenos lembramos a fosforescência em certos sais como os sulfetos de metais alcalino-terrosos, no vidro, no diamante, no quartzo, etc., a luminosidade provocada, até mesmo no ar, por uma quantidade considerável de material radioativo, a libertação de calor (1 grama de rádio puro emite, por hora, 135 calorias-grama e toda a energia emitida por 1g de

rádio durante sua vida equivale ao calor de combustão de 500 quilogramas de carvão); efeitos químicos como a transformação do fósforo branco em vermelho, do oxigênio em ozônio e a redução da prata em seus halogenetos. Essa última propriedade é utilizada na obtenção de auto-radiografias; no estudo da radiação cósmica e no controle da exposição de trabalhadores com radiações.

Vimos, no capítulo anterior, que as partículas associadas a radiações atravessam a matéria perdendo, paulatinamente, energia e momentum, os quais são transferidos para os átomos vizinhos liberando “calor” e produzindo alterações químicas no meio material em sua trajetória.

Se os elétrons (ou um simples elétron) de um átomo foram apenas excitados pela partícula irradiante poderão re-emitir essa energia de excitação sob a forma de radiação eletromagnética, ou poderão produzir mudança na natureza da molécula a que o átomo pertencia.

Vemos, assim, que o efeito final da passagem de uma radiação num meio material será de natureza química, daí sua importância sob o ponto de vista biológico.

Sob o ponto de vista radiológico acha-se plenamente estabelecido o fato de que as formas atuais de vida são consequência de uma longa evolução biológica, evolução esta que continua se processando. Entre os principais fatores

que ensinaram e ensinam essa evolução (38) as radiações ionizantes ocupam posição de relêvo, especialmente nos dias atuais, onde o emprêgo de raios X, de radioisótopos, de painéis luminosos e as explosões nucleares, aumenta, consideravelmente, o nível de irradiação dos seres vivos e dos seres humanos em particular. Assim é que (80) os processos vitais envolvem transmissões energéticas relativamente baixas e possuem um elevado grau de harmonia auto-regulável. Em contraste, as radiações ionizantes transmitem elevada energia e, por interação com a matéria viva, provocam anarquia molecular e celular. As consequências dessa ação podem variar, desde simples necroses celulares, até alterações hereditárias do organismo ou mesmo à morte dêste. Os efeitos biológicos dependem não só da energia total liberada na célula, bem como da energia absorvida pelas moléculas na trajetória da radiação.

III — Efeitos Radiobiológicos ao Nível Molecular

Uma molécula ativada pode, não necessariamente, levar a um efeito irreversível. A evolução da ação da radiação, desde à excitação ou ionização primária até os produtos finais, representa um dos capítulos mais fascinantes em investigação, no momento. A seqüência de eventos que podem ocorrer em frações de segundos, costuma ser dividida em três estágios, admitindo-se ainda um quarto estágio, mais longo, no caso de

a ação se passar na matéria viva (ver figura 5).

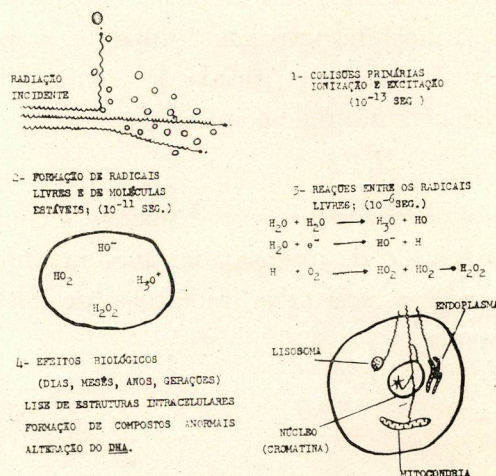


Fig. 5 — Seqüência de eventos provocados pelas radiações.

1.º evento — FÍSICO — Radiações incidentes e suas partículas transmitem energia a inúmeras moléculas liberando elétrons e excitando e ionizando átomos e moléculas, que são chamados produtos primários. Êsses produtos primários localizam-se próximo à trajetória das partículas e sua distribuição no espaço não é uniforme.

O evento físico pode ser visualizado e medido com o auxílio da Câmara de WILSON e das emulsões nucleares. Na água e nos tecidos moles dura cerca de 10^{-13} seg.

2.º evento — FÍSICO QUÍMICO — Os produtos primários sofrem reações secundárias. Os íons colidem e reagem com moléculas normais e as moléculas excitadas se dissociam exponencialmente. Eventualmente, no breve

espaço de tempo em curso, pode haver a formação de moléculas estáveis (algumas ou tôdas das quais podem ser diferentes das originais) e de fragmentos quimicamente instáveis (radicais livres). Duração na água e nos tecidos moles: 10^{-11} seg.

3.º evento — QUÍMICO — Os radicais livres reagem com o meio levando a produtos finais. Duração na água e nos tecidos moles: 10^{-6} seg.

4.º evento — BIOLÓGICO — O organismo responde às substâncias estranhas formadas após o evento Químico e pode alterar sua organização. O estágio biológico pode persistir por dias, anos ou, até mesmo, por gerações.

Muitos dos fenômenos induzidos pelas radiações ionizantes (20) são encontrados em outras formas de ativação. Por exemplo, radicais livres são produzidos como intermediários pela absorção de raios ultra-violeta e mesmo em várias reações químicas comuns. Entretanto, a ação das radiações ionizantes tem características distintas :

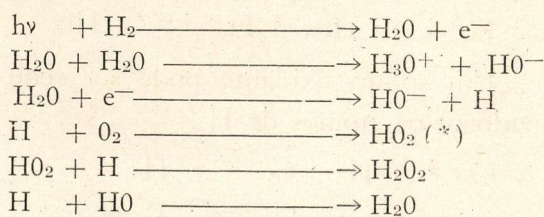
1.ª — A energia de excitação dos produtos primários é normalmente alta. As moléculas ionizantes livres são virtualmente desconhecidas na Química e na Biologia, exceto como produtos primários das radiações ionizantes.

2.ª — A partícula ionizante provoca a distribuição espacial não uniforme ao longo de sua

trajetória. Na ativação pelos raios ultra-violeta, ação química ou ondas ultrasônicas, os efeitos são distribuídos ao acaso.

3.ª — A ionização ao longo da trajetória separa cargas elétricas nas moléculas com extrema violência e rapidez. Em substâncias como a água e as proteínas, onde as moléculas são orientadas pela desigual distribuição de carga no seu interior, a resposta é também violenta.

Na maioria dos sistemas biológicos, grande parte dos efeitos das radiações, decorre da interação dos íons formados inicialmente com a água, componente de, no mínimo, 70% da célula. Os principais produtos que podem resultar formam-se aparentemente, pelo seguinte mecanismo (105) :



(*) (Se houver oxigênio diluído).

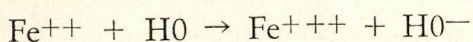
Irradiações de Tradescantia (30) demonstraram que as aberrações cromossômiais seguem, intimamente, a produção de H_2O_2 .

A catalase pode reduzir, consideravelmente, certos efeitos radiobiológicos, devido a sua ação dissociativa de água

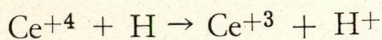
oxigenada. BRITTON CHANCE, (19) estudando cinética enzimática pela formação do complexo enzima substrato, determinou que uma molécula de catalase decompõe $2,6 \times 10^5$ moléculas de H_2O_2 por minuto! (Temperatura entre $0^\circ-10^\circ C$ e $pH = 6,8$). Por outro lado, com a remoção de parte da água que envolve um sistema biológico sem afetar a este (como nos esporos de fungos) há um notável decréscimo da sensibilidade do sistema à irradiação (96).

A presença de pequenas quantidades de certos íons de baixa afinidade eletrônica (como Br^- ou I^-) influencia grandemente as reações que ocorrem na água irradiada (1) elevando a produção de H_2 e de O_2 .

A presença de vários outros reagentes (10) também serve para alterar o equilíbrio radiobioquímico na água. Um soluto redutor pode ser atacado pelos radicais $H\dot{O}$:



Um soluto oxidante pode ser reduzido pelos átomos de H :



Nos últimos cinco anos, (13) experiências cuidadosas demonstraram a existência, em soluções aquosas irradiadas, de um agente redutor, que se difunde mais rapidamente do que o átomo do hidrogênio e que reage de um modo diferente em relação àquele. Esse agente foi identificado como um "elétron hidratado", i.e., um elétron que teria polarizado moléculas de água, que passa-

riam a circundá-lo, orientadas de acordo com o campo eletromagnético daquele.

Atualmente, admite-se que, quando um elétron tenha sido frenado à energia térmica, em qualquer líquido altamente polar e cujas moléculas não possam captar elétrons com facilidade, as moléculas do líquido polar, nas circunvizinhanças do elétron, tendem a se alinhar no campo eletromagnético deste.

O elétron hidratado (com meia vida de ordem de 5 micro segundos) reage diferentemente de outras espécies redutoras previamente encontradas na água irradiada. Reage rapidamente com oxigênio, gás carbônico, óxidos nítrico e nitroso e todos estes, quando em solução, reduzem ou eliminam o espectro de absorção do elétron hidratado.

A extrema instabilidade dos radicais possibilita um vasto número de reações, fragmentações moleculares, junções de fragmentos moleculares, etc. A irradiação de um simples hidrocarboneto, por exemplo, pode levar à uma mistura complexa similar ao petróleo (54).

Os radicais livres são responsáveis pela ação indireta da radiação sobre os sistemas biológicos. Ao nível molecular as modificações podem envolver efeitos sobre enzimas, nucleoproteínas e outros materiais biologicamente ativos resultando, ao nível celular, em inibição da mitose, mutações letais, alterações nas atividades enzimáticas e morte da célula. Tais fenômenos ocorrem nas proximidades da trajetória da partícula ionizante (dimensão média: 30 Å).

Inúmeras experiências demonstram que a passagem de uma simples partícula ou a ionização de uma simples molécula ou estrutura celular pode ocasionar conseqüências biológicas (6). Tais fatos constituem as bases da teoria do alvo, cuja importância reside no dano causado a macromoléculas. Assim, por exemplo, BARRON e colaboradores (7) (8) (9) demonstraram que enzimas contendo grupos sulfidrilas (como gliceraldeído desidrogenase, adenosintrifosfatase, urease e succinoxidase) são, em geral, inativadas em soluções diluídas, por doses relativamente baixas de radiações ionizantes. As baixas doses de raios X enzimas-SH inativadas podem ser reativadas por simples adição de glutatião ao sistema, após irradiação. Essa inativação deve estar ligada à oxidação dos grupos sulfidrilas da cisteína formando as pontes sulfeto da cistina, que podem ser rompidas por simples adição de hidrogênio (redução) ao sistema.

Em Radiobiologia (52) as moléculas de DNA (ácido desoxiribonucleico) e de RNA (ácido ribonucleico) têm especial importância. DNA é o código principal da célula. Governa, não só a duplicação exata e invariável de cada molécula, como também estabelece a informação reguladora da síntese de proteínas. Por outro lado, conhecem-se três formas diferentes de RNA. RNA "mensageiro" refere-se ao tipo de moléculas RNA sintetizadas diretamente do DNA cromossomal e que possuem se-

qüência correspondente de bases púrica e pirimídica admitidas como uma "transcrição" do código genético de DNA. Essas moléculas mensageiras devem levar o código até os ribossomos citoplasmáticos (sítios das sínteses proteicas), os quais são constituídos, na maioria, de RNA "ribossomal", com alto peso molecular. O transporte, aos ribossomos, dos aminoácidos necessários às sínteses proteicas, é realizado por um terceiro tipo de RNA, de baixo peso molecular, denominado RNA aceptor de aminoácidos.

As sínteses proteicas e de RNA são realizadas, quase que continuamente, durante o ciclo da divisão celular. Já o DNA, entretanto, só é sintetizado durante um discreto período de tempo chamado fase S ou de síntese do DNA (fase da interfase), antes de cada divisão celular. A duplicação do complemento de DNA na célula é seguida, na profase, pela progressiva condensação e duplicação dos cromossomos, os quais se alinham no fuso mitótico durante a metáfase e se separam, durante a anafase, para provir cada célula filha de idênticos complementos de DNA (ver figura n.º 6).

Acresce ainda que há evidências da existência de muito poucas moléculas de DNA (muitas vezes apenas uma molécula) com uma determinada frequência de bases nitrogenadas. Desde que uma única molécula de DNA é também a "fôrma" para sua própria replicação, qualquer dano a esta será irreparável e,

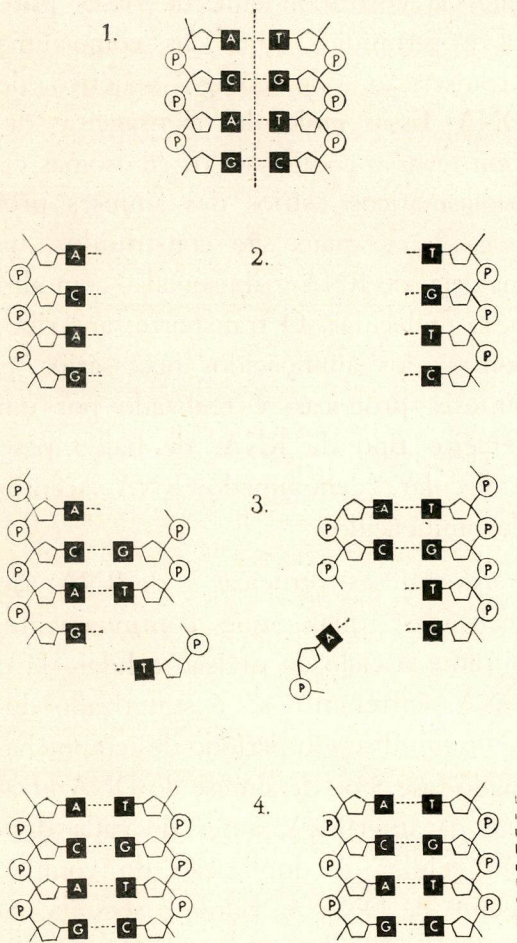


Fig. 6 — O material genético, DNA, consiste de uma cadeia de radicais glicosídicos (pentágonos) e grupos fosfatos (P) com as bases na cadeia lateral: Adenina (A), Citosina (C), Timina (T) e Guanina (G). O provável mecanismo da replicação admite que DNA contém, normalmente, dois fios complementares ligados (1): A-T e C-G. As cadeias se separam (2) e unidades precursoras separadas são "montadas" ao longo de cada cadeia (3). Quando completos os dois fios são idênticos ao original (4).

sua destruição, implicará na destruição da própria célula (ver figura n.º 7).

O dano ou a destruição de moléculas proteicas ou de RNA, ao contrário, não

será tão maléfico à célula, pois aquelas moléculas existem em maior número e podem ser prontamente substituídas.

Investigações Radiobioquímicas (89) (in vitro) das alterações de RNA e DNA irradiados sugerem que o ataque ocorre, preferencialmente, nas bases aminadas. Concomitante com a perda de viscosidade as moléculas danificadas liberam grupos ácidos tituláveis, fosfato inorgânico, amônia, nucleosídios alterados e purinas livres. Alguns mecanismos radioquímicos poderiam explicar tais observações:

- a) desaminação e abertura dos anéis das bases;

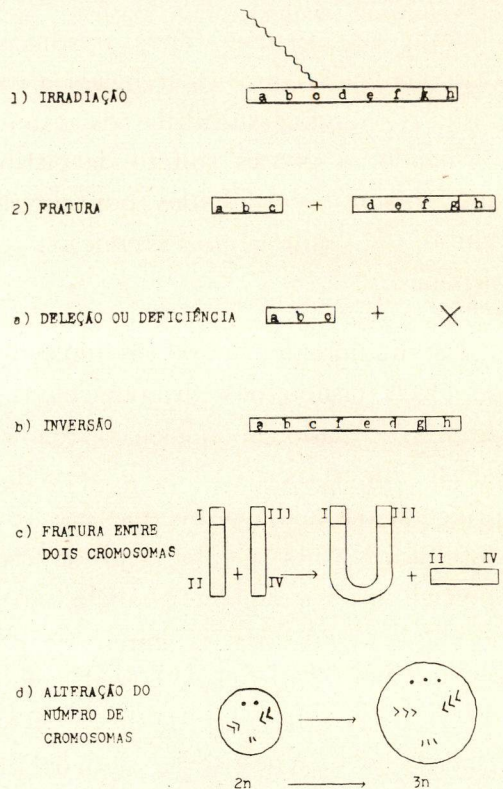


Fig. 7 — Exemplos de mutações cromossomiais radioinduzidas.

- b) clivagem da ligação purina-glicosídeo com liberação de aminas;
- c) clivagem de ligações estéricas dos fosfatos liberando fosfatos inorgânicos e grupos ácidos tituláveis.

Quando as bases livres são irradiadas em solução, as pirimidinas perdem sua absorção ultra-violeta devido ao ataque na dupla ligação entre carbonos 5 e 6. Intermediários instáveis, envolvendo adição de água a estes sítios, podem formar hidroperóxido estável ou derivados do glicol. Nos nucleosídeos purínicos a clivagem da ligação C_8-N_9 resulta na abertura do anel imidazólico. Em presença de oxigênio a ligação glicosídica se torna lábil, com liberação de base alterada e de pentose intacta.

Uma série de análogos pirimidínicos, nos quais um átomo de halogênio é substituinte no carbono 5, tem sido de particular interesse, devido à especificidade que possuem quando de sua incorporação competitiva em DNA e RNA. Assim, por exemplo, o 5-Fluorouracil (FU) ou seu desoxiribosídeo FUDR pode ser incorporado extensivamente em RNA mas não em DNA (46).

Observou-se, ainda, que células de mamíferos apresentam maior sensibilidade, após crescerem em presença de Bromo fluorouracil desoxiribose ou iôdo fluorouracil desoxiribose (52).

De grande auxílio no estudo dos efeitos Radiobioquímicos tem sido o uso de

radiomiméticos, desde a observação inicial referente à ação da H_2O_2 e do KNC, até os derivados da mostarda nitrogenada (96).

O curso dos eventos que se seguem às doses letais (LD_{50}) de raios X e de mostarda é quase idêntico nos mamíferos: dano aos órgãos hematopoiéticos, ao intestino delgado e às suprarenais. Ambos, raios X e mostarda, produzem severo dano ao núcleo celular, provocam inibição da mitose, quebra de cromossomas, mutação e carcinogênese. A despolimerização dos ácidos nucleicos pelas mustardas tem uma seqüência complexa similar à produzida por irradiação.

Observou-se, inclusive, que bactérias rádio-resistentes são também mustarda-resistentes (16).

Já foram assinaladas, contudo, algumas diferenças (96) entre as ações das mustardas e das radiações; elas não afetam proteínas e enzimas do mesmo modo e, nas soluções de mostarda, não foi encontrada H_2O_2 . Deve-se observar que, apesar disso, os efeitos "Radiobiológicos" de ambos os agentes são muito similares.

A ação das radiações sobre proteínas apresenta, além do interesse intrínseco, a possibilidade de se determinar o peso molecular de enzimas. Assim, irradiações de material dessecado (93) permitiram observar relação de 1:1 com referência à ionização primária e ao número de moléculas proteicas inativadas. Tal fato foi observado para pesos molecula-

res de 600 (penicilina) a 6.000.000 (princípio do pneumococos). Várias conclusões ainda não puderam ser obtidas da irradiação de proteínas *in vitro*. De um modo geral observaram-se ⁽²⁾ desnaturações, alterações na sedimentação e na solubilidade com concomitante elevação do número de ligações di sulfeto (fenômeno de oxi-redução). Não foram observados rompimentos da principal cadeia polipeptídica.

IV — *Efeitos Radiobiológicos ao Nível da Célula*

Em 1906 BERGONIÉ e TRIBON-DEAU ⁽¹¹⁾ estabeleceram o conceito básico da radiosensibilidade, admitido como lei, de que os raios X são mais efetivos sobre as células com maior atividade reprodutiva e cuja morfologia e função seriam menos fixas.

Durante os 50 anos que se seguiram a esta lei, foi demonstrado, com inúmeras experiências, a maior vulnerabilidade da célula no decorrer dos processos de divisão, bem como do núcleo celular. A figura 8, por exemplo esquematiza experiências de ZIRKLE ⁽¹⁰⁴⁾ em 1936, demonstrando que esporos de fetos (portadores de núcleos excêntricos), irradiados apenas no citoplasma, sobrevivem mais e em maior número do que aqueles que tenham sido irradiados também no núcleo. Delicados transplantes de núcleos de células irradiadas, para células não irradiadas, previamente enucleadas e vice-versa, ⁽⁴⁵⁾ também comprovaram tal assertiva. Admitiu-se as-

sim, que os tecidos mais vulneráveis às radiações são aqueles cujas células possuem, relativamente, pouco citoplasma e aqueles que se multiplicam mais rapidamente, i. e., os tecidos hematopoiéticos da medula óssea, os tecidos dos órgãos reprodutores e os tecidos embrionários.

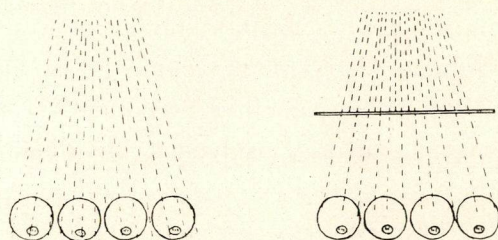


Fig. 8 — A esquerda esporos de fetos, com seus núcleos excêntricos, sendo irradiados pelos raios alfa. À direita, quando filtros impedem a ação dos raios alfa sobre os núcleos das células, estas só perdem sua capacidade germinativa com doses muito mais elevadas que as anteriores ⁽¹⁰⁴⁾.

A figura 9 procura esquematizar alguns dos fenômenos que ocorrem com a irradiação de células. ⁽⁹⁷⁾ Note-se que as alterações radioinduzidas nos cromossomas provocam ruturas de suas estruturas, as quais podem ser observadas por processos citológicos. ⁽⁹⁶⁾ Essas ruturas podem ocorrer dentro de poucos minutos após exposição. Em muitos casos, entretanto, ocorrem as chamadas ruturas em potencial, que só se manifestam algum tempo mais tarde.

O número e a natureza de ré-arranjos, que podem ocorrer, (rever figura 7) são influenciados pelo estágio da célula no momento da irradiação e pelo intervalo de tempo entre exposição e absor-

ção da irradiação. Diferentes estágios do ciclo nuclear apresentam diversos graus de sensibilidade à rutura e também evidenciam diferenças na natureza das aberrações produzidas. As grandes conseqüências da rutura cromossomial são

inibição mitótica e morte celular. Esta ocorre após a perda da cromatina celular proveniente de ruturas, inversões e translocações (rever fig. 7). Também a mutação pode ser conseqüência da rutura cromossomial.

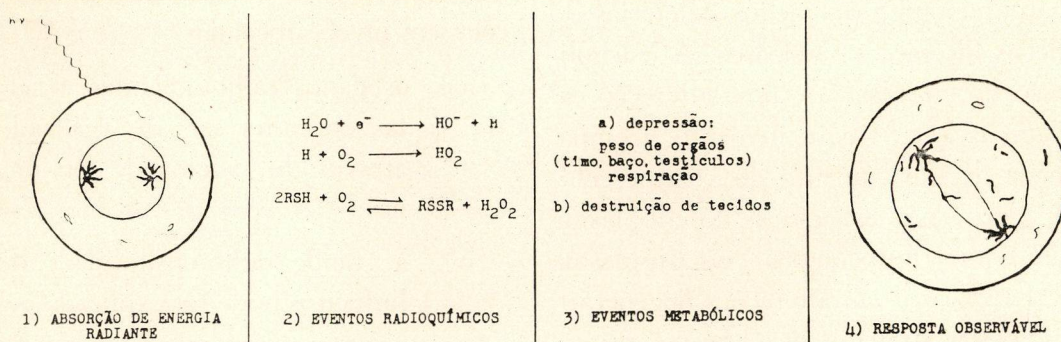


Fig. 9 — Representação esquemática de alguns efeitos biológicos das radiações. Observar alterações estruturais dos cromossomas e gigantismo celular.

A desorientação dos cromossomas impedindo sua migração normal para os centrômeros, no momento da mitose, pode levar à produção de poliploidia e ao crescimento anormal de núcleos sem divisão celular.

Existem na literatura, descrições minuciosas sôbre as mais diversas formas e volumes de núcleos e de nucléolos radio-induzidos (36). (100) Núcleos gigantes são mais comumente observados na região mesolobular.

Além das alterações genéticas produzidas na rutura de cromossomas, a esterilidade, parcial ou total, pode ocorrer em células provenientes de uma translocação ou inversão heterozigótica.

O efeito mitótico devido à ação indireta de raios X parece evidente, pois

que, após irradiação do corpo total de ratos, a síntese de DNA em um sarcoma radioprottegido foi reduzida quase tanto quanto em um tumor não protegido (96).

A análise citológica da quantidade de fragmentação cromossomial tem sido usado como auxiliar na Radioterapia. A efetividade do tratamento pode ser controlada com análises de biópsias realizadas em um ou dois dias após o tratamento.

A liberação de substâncias químicas promotoras do crescimento em células normais vizinhas foi observada como conseqüência da ação prolongada de raios ultra-violeta. Tais substâncias foram identificadas como membros do complexo vitamínico B, aminoácidos, nucleotídios e nucleosídios. Admite-se

que tais substâncias provenham de rápida síntese nas células irradiadas e não da destruição parcial de estruturas celulares irradiadas. (96)

Alterações Citoplasmáticas também são observadas após irradiação porém, aparentemente, são menos deletérias do que as alterações nucleares. A Vacuolização do citoplasma é uma alteração característica e, freqüentemente acompanhada de um aumento do volume celular. Formações específicas do citoplasma tais como mitocôndria, ergastoplasma (36) (100) sofrem alterações degenerativas. Doses subletais de radiações provocam fragmentação e aumento do aparelho de Golgi.

Processos fisiológicos também são alterados após irradiação celular. Observam-se elevação da permeabilidade celular, decréscimo nas correntes citoplasmáticas, alterações nas secreções glandulares e, até mesmo, no pH e na viscosidade dos líquidos celulares.

O estudo das células hepáticas que acumularam ouro-198 coloidal injetado em ratos (15uc/rato) evidenciou que o gigantismo celular (36) (100) deva ser consequência de um esforço de regeneração hepática.

Tal regeneração seria desencadeada pela necrose parênquimal radioinduzida, onde as células retomariam, após um certo período de inibição, sua capacidade de sintetizar DNA, mas perderiam, definitivamente, a capacidade mitótica.

Muitas conclusões interessantes podem ser assinaladas com referência às alterações estruturais, induzidas pela radiações ionizantes (31). A microscopia eletrônica, associada a técnicas mais ou menos clássicas, possibilitou algumas observações relativas ao efeito das radiações em nível subcelular:

- a) os danos radioinduzidos a células em interfase são realizados através do sistema de membranas;
- b) a grande radiosensibilidade dos linfócitos pode ser explicada pela pobreza de organitos citoplasmáticos, especialmente mitocôndria;
- c) a integridade do conjunto de membranas, inclusive mitocondrial, é um fator crítico na radiosensibilidade celular;
- d) os fenômenos ocorridos na interfase, ou a morte celular aguda, são explicadas pelo dano causado na região limítrofe membrana-plasma;
- e) a radiosensibilidade diferencial, entre vários tipos de célula, pode ser explicada pela diferença em composição citoplasmática com relação à qualidade e à quantidade do sistema de membranas.

Outro problema de suma importância é aquêle que procura relacionar a natureza da radiação com a energia absorvida. Verificou-se (18) que a quan-

tidade de energia absorvida pelas diferentes estruturas celulares depende da natureza da partícula ionizante e não da composição química da região celular afetada. Assim é que diferentes tipos de radiações de alta energia produzem efeitos biologicamente observáveis, que são *quantitativamente*, mas não *qualitativamente*, diferentes.

Observa-se também, que, em exposições realizadas a curtos intervalos de tempo, o intervalo de tempo entre a exposição e o período de mínima atividade mitótica é diretamente proporcional à dose.

Técnicas analíticas mais aperfeiçoadas têm permitido a verificação da ação de radiações ionizantes sobre tipos específicos de células. Assim, por exemplo, sabe-se que raios X, ainda que em pequenas doses, apresentam efeito citotóxico sobre linfócitos normais *in vivo* como *in vitro*.⁽⁹⁰⁾ Entretanto, observou-se que linfócitos normais humanos, quando transformados a células intermediárias (blastócitos) pela Fitohemaglutinina apresentam, no novo estado, extraordinária radioresistência. Linfócitos de pacientes com leucemia linfocítica crônica, apresentaram, quando tratados pela Fitohemaglutinina, dois comportamentos diversos. Alguns também se tornaram radioresistentes; entretanto, outros não adquiriram tal característica, o que nos permite supor a presença de algum fator imunitário no sangue dos pacientes cujos linfócitos não adquiriram a radioresistência.

A suposição de que alguns fatores químicos seriam mediadores no sentido de minimizar os efeitos das radiações, especialmente sobre os linfócitos, já havia sido estabelecida.⁽⁷³⁾ Foram admitidos, inclusive, intermediários químicos derivados da água e de reações secundárias desta.

A idéia de que a radiação poderia inibir a produção de anticorpos foi utilizada no estudo da resposta celular, post-irradiação, a antígenos.⁽⁹⁴⁾

Observou-se que o tempo de irradiação em relação à injeção do antígeno influencia, grandemente, as respostas celular e do anticorpo. Doses elevadas de irradiação, antes da injeção do antígeno, reduzem o número de células capazes de responder e inibem a produção de anticorpos. A correlação entre a resposta eosinofílica ao antígeno e a capacidade de produção de anticorpos, ambas reduzidas pela irradiação, leva a crer que os eosinófilos têm função intermediária nos eventos celulares que levam à produção de anticorpos.

Quanto à sensibilidade de tumores às radiações ionizantes, experimentos semi-quantitativos⁽⁹⁶⁾ evidenciaram sensíveis variações de células de um mesmo tumor humano. Em geral tumores humanos crescendo em hamster apresentam radiosensibilidade e radioresistência similares às aquelas existentes no hospedeiro original.

Novas variáveis foram ultimamente introduzidas no já complexo quadro de ação biotóxica das radiações quando os

vôos astronáuticos e o emprêgo de aceleradores de partículas pesadas requerem estudos referentes à ação radiobiológica de partículas irradiantes muito pesadas (⁹⁹). Admite-se também, que tais partículas poderiam ter exercido alguma influência na síntese de matéria na primitiva atmosfera terrestre.

Com referência aos efeitos celulares dos íons pesados quatro generalizações procuram relacionar os efeitos dos íons pesados com os efeitos das radiações de baixa LET, mais estudados:

1.º — A multiplicidade das cinéticas de inativação das altas LET é da mesma ordem ou inferior às de baixa LET. Isto significa que as relações dose efeito que possuem características de múltiplos choques podem se tornar simplificadas necessitando igual ou menor número de partículas para provocar evento decisivo.

2.º — À medida que a LET cresce, há um valor de LET para o qual os efeitos biológicos da partícula se tornam saturados. Partículas com LET superiores àquela de saturação não elevam o efeito biológico. A principal conseqüência desse fenômeno de saturação é o fato de que a eficácia biológica relativa (RBE) em LET muito altas deve decrescer.

3.º — Modificadores do efeito irradiante, capaz de atuar tanto a elevadas como a baixas LET, alteram, em geral, os efeitos a elevadas LET por um fator menor ou igual àquele correspondente a baixas LET. Tal fato é evidente pois cada partícula com elevada LET deposita

mais energia no tecido e, portanto, tem probabilidades de iniciar uma transformação irreversível. Alterações das trocas químicas induzidas por tais partículas são portanto menos prováveis.

4.º — Há certos efeitos biológicos provocados pelas radiações de baixa LET, que são, em parte, reversíveis ou que dependem do efeito "dose rate". A reversibilidade e o efeito da razão de dose tendem a desaparecer com elevadas LET.

Muitas dúvidas e controvérsias ainda persistem no que concerne aos efeitos biotóxicos das radiações de alta energia. As maiores dificuldades talvez estejam na interpretação das curvas que procuram relacionar dose e efeito.

Exemplo típico é aquêle em que experiências (⁸⁷) demonstram que elétrons muito pouco energéticos, embora possuindo elevada LET, apresentam baixa RBE. Seria devido a sua pouca penetração?

Entretanto, apesar de dúvidas como essas, muito se aprendeu nesses 50 anos de pesquisas e foi, inclusive, proposto um nôvo conceito de radiosensibilidade, complementando aquêle primeiro de BERGONIÊ e TRIBONDERAU. Tal conceito (³) seria dual no sentido da radiosensibilidade inerente e aparente.

Radiosensibilidade inerente seria a propriedade do DNA nuclear, com pouca ou nenhuma diferença entre as diversas células vivas de mamíferos, mas, sujeitas às modificações produzidas pelas alterações do próprio DNA nuclear.

Radiosensibilidade aparente seria condicionada pelas características da irradiação e dos parâmetros das respostas observadas.

V — *Efeitos Radiobiológicos em corpo inteiro*

Dentro do quadro atual da Radiobiologia parece-nos que a interpretação da ação das radiações ionizantes em um organismo como um todo, será tanto mais problemática quanto maior for a relação da complexidade estrutural para o número de células do organismo. Isto porque, a ação danosa das radiações sobre um determinado órgão poderá perturbar o funcionamento de outros órgãos dependentes ou relacionados. Essa inter-relação entre os diversos órgãos de um todo complica, profundamente, os efeitos primários da radiação. Com o devido tempo, pode haver inclusive, a minimização ou a reversão de alguns efeitos.

Os problemas fundamentais para a interpretação dos efeitos biológicos das radiações em corpo inteiro dependem muito menos da interpretação Física e muito mais da Bioquímica e da Fisiologia do organismo.

Sob o ponto de vista físico a tecnologia atual permite grande controle das doses experimentais de radiação. A análise da interpretação das respostas biológicas é que ainda requer maiores estudos. Podemos imaginar que a interpretação biológica em função das doses está

dividida em dois extremos. Num extremo as doses são suficientemente elevadas e acumuladas em pouco tempo e produzem a síndrome de radiação, já muito estudada, (44) da qual o quadro (1) dá uma idéia com relação aos órgãos mais sensíveis. No outro extremo, as doses são tão baixas ou tão espaçadas que seus efeitos não são perceptíveis, daí o conceito de dose máxima permitível, para controle da exposição dos operadores com radiações ionizantes. Entre esses dois extremos que se aproximam cada vez mais à medida que mais se aprende em Radiobiologia, há uma "falha", uma zona ainda obscura, que é o foco atual do maior número de pesquisas.

Assim, temos informações seguras sobre os efeitos de doses elevadas e mais ou menos instantâneas. Conhecemos algo sobre doses elevadas fracionadas e acumuladas, paulatinamente, por um longo tempo. As extrapolações de dados, aceitáveis quando se comparam doses relativamente altas, parecem não ser válidas para as doses muito baixas.

Com relação aos efeitos das doses devemos observar que, em geral, quanto mais complexo o organismo, mais sensível será às radiações. Há necessidade, por exemplo, de cerca de 20.000 rems para matar um caracol, alguns milhares de rems para matar um lagarto e poucas centenas para matar muitos mamíferos.

A variação das respostas de indivíduos de mesma espécie a doses iguais, bem como a necessidade de se traduzir

QUADRO 1
Conseqüências de irradiação de diversos tecidos

	Trato gastro intestinal	Timo	Vasos linfáticos	Baço	Medula óssea	Túbulo espermático	Cristalino
Maturação (tempo normal) Células maduras (duração normal) .. Irradiação (250-300r) .	2d 2d desnutrição, náuseas, vômitos, diarreia	Infócitos 4d cai imunidade	plaquetas 4d cai coagulação	neutrófilos 4d cai fagocitose	eritrócitos 4d cai transporte O ₂	esperma 3-4 sem. 7-8 sem.	1/2 — 3. ^a catarata

em números a sensibilidade das diferentes espécies às radiações ionizantes, inspirou a criação de conceito de dose letal para metade de uma população de indivíduos expostos à irradiação aguda e mortos 30 dias após (LD_{50}). A figura 10 mostra LD_{50} para vários mamíferos. (64)

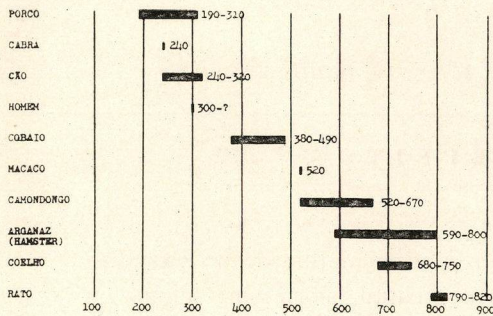


Fig. 10 — LD_{50} para vários mamíferos (64).

Na tentativa de verificar a possível influência de um derivado fenólico específico (5) na dose letal para camundongos (Swiss albinos) tivemos oportunidade de irradiar grupos de 20 indivíduos para cada dose. Os animais eram colocados em gaiolas de plástico (polietileno) (ver figura n.º 11) com acomodações individuais que os imobilizava e que possibilitava aeração adequada. Uma das casas, especialmente reservada para a colocação da câmara do dosímetro, bem como os entornos da gaiola eram guarnecidos de serragem, a fim de tornar mais uniforme a distribuição dos raios X. As irradiações foram realizadas com aparelho Phillips funcionando a 250 Kv e 15m A (filtros de 1.00mm de Cu + 1.00mm de Al). A LD_{50} foi

da ordem de 800 R. Camundongos injetados intraperitônealmente com Neocitol (0,2ml), 10 minutos antes da irradiação, não apresentaram resposta visível ou alteração da LD_{50} .

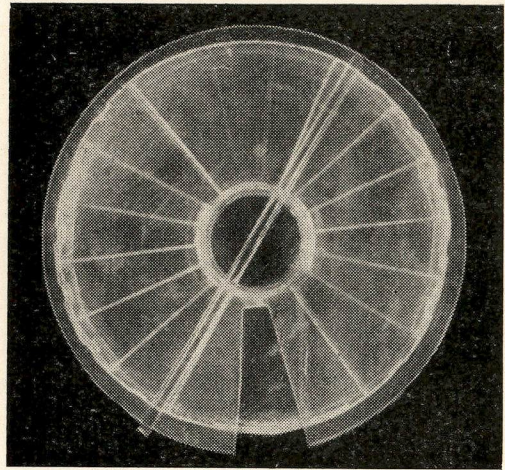


Fig. 11 — Gaiola utilizada para irradiação de camundongos.

Um dos problemas mais em foco atualmente relaciona-se à provável redução do tempo de vida pelo efeito das radiações. (25)

Com base nas medidas realizadas em diferentes espécies de animais, bem como em alguns dados referentes a humanos, a redução da vida em seres humanos foi estimada entre 1 e 30 dias por Roentgen de exposição (valores mais freqüentes entre 5 e 10 dias) (51). Algumas discrepâncias experimentais mostram grande incerteza nos dados acima. Assim, por exemplo, verificou-se que a redução da vida, por Roentgen de exposição, varia com a razão de liberação de dose e com a idade do organismo na época da exposição.

Em virtude das inúmeras conseqüências biológicas das irradiações há tendência, atualmente, para minimizar a exposição (especialmente gonádica) da população em geral. Assim, por exemplo, discussões relativas a doses recebidas por pacientes em clínicas radiológicas (20) admitem uma dose gonádica da

ordem de 4 r/30 anos. Admitem também que, apenas para radiodiagnóstico, a dose média gonádica seja da ordem de 500 mr/30 anos, desde que técnicas adequadas (redução do cone irradiante para proteção das gônada nas radiografias torácicas, por exemplo) sejam respeitadas.

QUADRO 2

Relação dose-efeito em seres humanos

Dose aproximada	EFEITOS
100.000 R	Morte em segundos; paralização da motilidade do esperma.
10.000 R	Disfunção do sistema nervoso central, morte em minutos ou horas.
1.000 R	Necrose do tecido progenitivo; 100% de mortes em 30-60 dias.
400 R	LD 50.
100 R	Doença da irradiação sem mortes.
10 R	Leves efeitos no organismo.
10 R/dia	Debilidade em 3-6 semanas; morte provável em 3-6 meses.
1 R/dia	Debilidade em 3-6 meses; morte em 3-6 anos.
0,1 R/dia	Limite máximo permissível 1930/1950.
0,01 R/dia	Limite máximo permissível 1957.
0,001 R/dia	Radiação natural.

O quadro 2 procura relacionar efeitos provocados em humanos sujeitos à exposição, em corpo total, de diferentes doses de radiação e a figura 12 mostra ulcerações e depilação características de irradiação em um feto que, ainda em vida uterina, sofreu uma dose de 6.000 r por necessidade de terapêutica materna.

A rica eritropoiese esplênica (14) observada em ratos que sofriam contínua exposição de corpo inteiro a raios gama (70r/dia) demonstra fenômenos adaptativos cujo mecanismo ainda não está esclarecido.

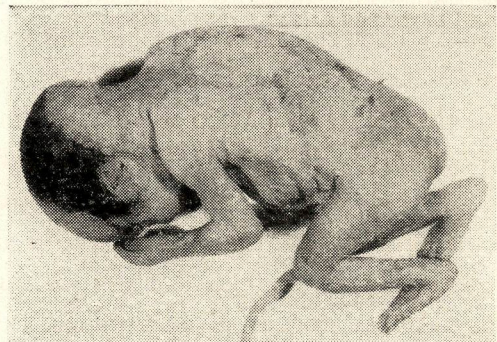


Fig. 12 — Feto irradiado no útero materno (por indicação terapêutica) com 4.000 R. Observar depilação e queimaduras características.

VI — *Carcinogênese — Fatores Naturais e Artificiais*

Desde eras pré-históricas que os seres vivos em geral e, os humanos, em particular, estão sujeitas à ação de agentes cancerígenos. Hidrocarbonetos aromáticos, matérias carbonadas de ignição, raios ultra-violeta, são agentes reconhecidamente cancerígenos e que, sem dúvida, formaram-se nos primórdios do Universo.

Muitas formas de câncer teriam passado despercebidas, não só pela sua relativa raridade, como também pelos primitivos processos médico-biológicos dos estudiosos dos séculos passados.

Entretanto, a literatura especializada vem assinalando progressiva elevação de incidência e de morte por câncer. Admite-se, inclusive, que o câncer seja uma doença da civilização moderna e que o grau de adiantamento técnico-científico de um País pode ser aquilatado na proporção direta da incidência de câncer em seus cidadãos.

As suspeitas sobre a existência de agentes cancerígenos naturais foram confirmadas quando, em 1916, os japoneses YAMAGINA e ITCHIKAWA conseguiram produzir câncer na pele do coelho por sucessivos esfregaços locais com alcatrão de hulha. Tais pesquisas iniciais serviram de ponto de partida para uma série de estudos, todos eles norteados no estabelecimento da relação causal.

Ao levantamento inicial da ação cancerígena por contato com inúmeros agentes (32) como asbesto, minerais de metais ferríferos, gás e asfalto, fuligem e óleo mineral, aminas aromáticas, etc., seguiram-se as demonstrações de que carcinomas poderiam ser produzidos “à distância”. Exemplos clássicos são a produção de câncer hepático em animais, que receberam corantes na alimentação (YOSHIDA) e a produção de câncer mamário em ratas submetidas a injeções prolongadas de estrogênios. (55)

Também experimentações com vírus permitiram a produção do sarcoma de Rous nas galinhas, em 1910, a descoberta do fator lácteo do leite de certas ratas, capaz de transmitir tumores e admitido como vírus nos dias atuais e, ainda, a produção de leucemias em ratos (58) (59) e, possivelmente em outros mamíferos. (68)

O quadro 3 (48) (49) mostra diversos agentes cancerígenos ambientais e os órgãos ou tecidos mais sensíveis àqueles.

Uma segunda etapa no estudo de cancerização teria sido aquela que procurou, além de identificar, encontrar um ponto em comum entre os diversos agentes cancerígenos, o que permitiria relacionar esse(s) ponto(s) em comum e a ação carcinogênica. Foi o que ocorreu quando se pôde demonstrar, após longos anos de grandes contribuições de diversos pesquisadores, (56) que o

QUADRO 3

Agentes cancerígenos mais conhecidos

Fatores Predisponentes	Contato	Órgão Crítico
1 — <i>Hábitos</i>		
Exposição ao sol (U.V.) e aos elementos	Cutâneo	Pele
Mastigação de bétel	Oral	Cavidade oral, lábios
Fumar com a ponta acêsa na bôca (Oriente e Américas Central e do Sul)	Oral	Cavidade oral, pálate
Mastigação de tabaco	Oral	Cavidade oral
Fumo	Respiratório	Vias respiratórias
Chimarrão (calor), (Sul Brasil, América do Sul)	Oral	Esôfago
2 — <i>Usos Tradicionais; Fatores de Irritação</i>		
Fimose	Cutâneo	Pênis
Inflamações crônicas uterinas	Útero	Colo uterino
3 — <i>Fatores Dietéticos</i>		
Tipo nutrição proteica e vitamínica (África, Ásia, Norte Escandinávia)	—	Fígado Hipofaringe
Pimentas (alcalóides?) Chilies? (África) ...	—	Fígado?
Deficiência de iôdo (regiões bócio endêmico)	—	Tireóide
Substâncias bocígenas	—	
4 — <i>Infecções</i>		
<i>Schistosoma hematobium</i> (África, Ásia)	Oral, cutâneo	Bexiga
<i>Clonorchis sinensis</i> (Ásia)	Oral	Fígado?
5 — <i>Agentes de Poluição (ar e água)</i>		
Fuligem, exaustão de automóveis e máquinas diesel, arsenicais	Respiratório	Pulmões
Mateiral radioativo		Pele
6 — <i>Agentes Físico-Químicos</i>		
Raios ultra-violeta	Cutâneo	Pele
Radiações ionizantes	Cutâneo, transcutâneo	Pele, ôsso, fígado, laringe, sino nasal, útero, tireóide, tecido conectivo, órgãos internos, tecido mielóide, vagina, vulva
Radioisótopos	Oral parenteral	Ossos, tireóide
Alcatrão de hulha	Cutâneo	Pele
Arsenicais	Oral	Pele, pulmões? fígado
Anilinas	—	Bexiga

poder de cancerização dos hidrocarbonetos aromáticos pentacíclicos está relacionado com o grau de concentração de elétrons livres em determinados pontos da molécula (zona K).

Em dias mais atuais, a determinação de que um desequilíbrio químico na alimentação pode permitir o desenvolvimento de vírus até então, em estado presumivelmente latente, teria estabelecido um elo entre o câncer induzido por vírus e o câncer químico ou físico-induzido. Assim, além de outras experiências similares, a ação de radiações ionizantes (59), de raios ultra-violeta, ou de mustardas nitrogenadas sobre cultura de bactérias lisogênicas permitiu a síntese, em tempo mínimo (1 hora), de centenas de vírus em cada célula e a conseqüente lise dessas células.

Atualmente, um dos assuntos de máximo interêsse relaciona-se com o difundido conceito da elevação de óbitos por câncer.

Alguns exemplos estatísticos esclarecem que o número de mortes por câncer na França, (57) cresceu de 15% entre 1936 e 1949, na Inglaterra, cresceu de 18% entre 1939 e 1946. Ainda na Inglaterra, os óbitos por câncer do pulmão dobraram nos últimos trinta anos. (48)

Na verdade, vários fatores (48) (57) estariam concorrendo, associativamente, para a maior incidência de câncer nos dias atuais:

1.º — Maiores porcentagens de cura de várias outras doenças, fatais no século passado (tuberculose, sífilis, etc.); com a conseqüência de que “se morre mais da doença incurável”.

2.º — *Elevação da duração da vida média* do homem, o que permite eclosão dos fenômenos decorrentes do longo período latente característico da *cancerização*. A longevidade média na França, de 19 anos em 1820 (57) passou a 62 anos nos dias atuais. Em 1900 morriam 17,2 pessoas por 1.000 nos Estados Unidos, atualmente morrem 9/1.000. Assim, a população do globo, que hoje atinge cerca de 2,5 bilhões deverá chegar a 4,0 bilhões de habitantes no fim do século. Deve-se observar que a idade onde há maior incidência média de câncer no mundo é de 62 anos, a qual é, também, a idade média de longevidade nos países mais civilizados.

3.º — *Agentes exteriores químicos e físicos* (radiações ionizantes, raios ultra-violetas, substâncias químicas, gases e vapores, tabaco, etc.).

4.º — *Mutações*. A *mutação* é uma modificação brusca, hereditária, que ocorre numa célula e induz, na descendência desta, a alteração de um de seus caracteres. Em geral as *mutações* ocorrem nos *núcleos* das células.

A *mutação genética* (ou *germinal*) ocorre numa célula sexual (óvulo ou espermatozóide). Se esta célula sexual participa de um óvo (fecundado) ela transmite seu caráter mutado a tôdas

às células do indivíduo (que, mesmo recessivo, poderá evidenciar-se nas gerações seguintes). *Mutações* produziram a *evolução*, através de inúmeras competições e seleções sucessivas, até os indivíduos atuais. Dificilmente uma mutação terá caráter benéfico, já que as formas de vida em nossos dias, representam milênios de adaptação. Os geneticistas acreditam que, entre as mutações que ocorrem naturalmente nos dias atuais, 1 em 1.000 seja de caráter benéfico e contribua para a seleção evolutiva.

Por outro lado, uma tara muito grande tende a se eliminar em poucas gerações. Uma tara mais ligeira persiste por maior número de gerações e é transmitida a maior número de indivíduos. De qualquer modo, mutações maléficas (no sentido adaptativo), ou leves, representam sempre um perigo para a espécie, pois o número de descendentes que ela afeta é inversamente proporcional ao dano sofrido por cada indivíduo. Forma-se assim, um *equilíbrio genético* em toda a população terrestre.

Com o aumento contínuo da *longevidade*, as gônadas permanecem mais tempo expostas aos fatores mutagênicos naturais e têm maior probabilidade de aumentar a taxa mutagênica deletéria, rompendo assim, o equilíbrio.

Torna-se portanto, admissível que o fator mutagênico natural seja também uma causa de degeneração e de cancerização. Este assunto é uma das mais

apaixonantes questões abertas na ciência atual.

VII — Contaminações Radiobiológicas

Pelo exposto nos capítulos anteriores torna-se justificável o incomum interesse de bioquímicos e fisiologistas em estudar as fontes de radiação bem como, o papel dos mecanismos de irradiação na gênese do câncer.

Quanto à intensidade de Energia irradiante na terra é forçoso ressaltar que a criação das fontes artificiais de raios X e dos isótopos radioativos artificiais, ocorrida nos primeiros trinta anos do século atual, elevou a radiação ambiente e, irradiou, com doses elevadas, muitos seres humanos (terapia com radiações, com radioisótopos, explosões nucleares).

Nas primeiras décadas do século atual o uso desavisado de agentes ionizantes foi de conseqüências desastrosas.

Logo após a descoberta dos raios X e do rádio seu uso se generalizou especialmente no campo médico, daí o grande número de queimaduras e de lesões, principalmente cutâneas, ocorridas entre o pessoal médico, manipuladores pioneiros dos novos raios. Exemplos conhecidos foram as lesões das mãos de operadores como HALL EDWARDS, que em sua bibliografia (39) (40) descreve toda a seqüência da formação de lesões; de operadores de rádio como o Dr. GEOFFREY BODEN (65), ex-chefe de Radioterapia do London Hospital, etc.

Também o uso indiscriminado de sais de rádio em solução para terapia oral ou parenteral, das mais variadas doenças, ocasionou inúmeras vítimas, das quais muitas ainda sobrevivem, principalmente nos Estados Unidos da América. As inúmeras "qualidades terapêuticas" do rádio foram enaltecidas por C. E. FIELD que, em 1917, escrevia: ⁽⁹¹⁾ "Radium has absolutely no toxic effects, it being accepted as harmoniously by the human system as is sunlight by plants". Por essa mesma época, operários pintores de painéis luminosos que molhavam o pincel na boca para, em seguida, passá-lo nos sais de rádio e fixar nos painéis, sofreram grandes contaminações por introdução oral de sais de rádio.

Foi uma nota ao pé de página de um trabalho odontológico ⁽¹²⁾ que chamou a atenção dos cientistas para as graves conseqüências do uso indiscriminado do rádio. Cuidadosos estudos realizados nos anos subseqüentes ⁽⁶⁷⁾ estabeleceram a etiologia e muito dos aspectos patológicos das rádio lesões. A medição do radônio, no ar expirado de pacientes contaminados e a posterior dosagem de rádio em depósitos ósseos e do sistema retículo endotelial, correlacionou a gravidade das lesões apresentadas pelos indivíduos com as doses de irradiação.

A literatura registra também inalações de rádio por contaminação acidental da atmosfera e em minas de pechblenda (principalmente Joachimistahl).

Outra via de contaminação pelas substâncias radioativas foi o uso inadvertido de "Thorotrast" como agente de contraste radiográfico em arteriografias. A figura 13 mostra, como exemplo, auto-radiografia de um "torotrastoma" proveniente do extravasamento da solução radioativa na região ínguino crural esquerda. Esse paciente desapareceu após biópsia. ⁽⁷⁵⁾

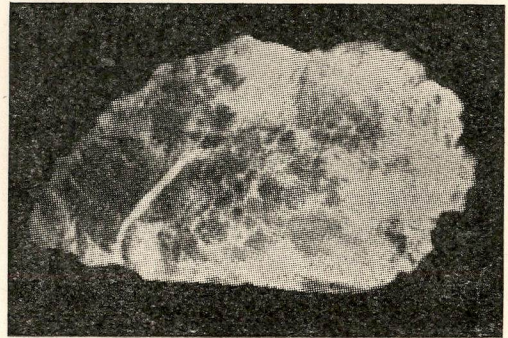


Fig. 13 — Torotrastoma da região ínguino crural 8 anos após arteriografia com "Thorotrast". Auto-radiografia obtida com 15 dias de exposição.

Investigações em pacientes contaminados indicam que apenas pequenas quantidades de Ra-228 e de Th-232 se localizam no esqueleto após administração de "Thorotrast", mesmo após longo tempo. ⁽⁶⁷⁾

Isto porque, não só a produção de rádio a partir do tório é lenta e não cumulativa (pois o rádio se desintegra em outros radioelementos), ⁽⁷⁶⁾ como também, o tório e grande número de radioisótopos de sua família, é fixado pelo sistema retículo-endotelial. ⁽³⁴⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽⁶⁷⁾.

A verificação de que elementos radioativos naturais existem disseminados na superfície terrestre e nas águas constituindo as famílias radioativas naturais (U,Th e Ac) (⁷⁶) levou à necessidade de se medir êsses elementos nos sistemas biológicos. Atenção maior foi dada ao rádio, pelas razões expostas acima e pela sua semelhança com os demais alcalinoterrosos, acompanhando o cálcio em seu metabolismo.

A tabela 1 mostra o conteúdo médio de rádio em produtos alimentícios ingleses e a tabela 2, a concentração do mesmo elemento em órgãos de indivíduos que viveram em regiões de radioatividade média. (⁶⁹)

Usando métodos já publicados (⁷⁷) (⁸⁰) anteriormente, verificamos em sucessivos experimentos, a elevada concentração de rádio pela castanha-do-

TABELA 1

Conteúdo de rádio em produtos alimentícios ingleses (⁶⁹) e brasileiros (⁷⁷)

Alimento	(gRa/g alimento) x 10 ¹⁵
Carne	8,0
Amendoim	16,0
Amêndoa	20
Trigo	20 - 26
Batata	67 - 125
Castanha do Pará	200
Leite	0,0575 g/ml

TABELA 2

Concentração de rádio em diversos órgãos humanos (⁶⁹)

Tecido	N.º Amostras	Ra x 10 ⁻²³ g/g tecido		
		mínimo	médio	máximo
Ossos	6	4,9	9,7	16
Pulmões	4	1,6	2,3	3,5
Fígado	4	0,4	3,4	11
Baço	3	1,8	4,6	7,4
Músculos	2	—	1,4	—
Testículos	28	—	0,6	—

Pará, possivelmente pela analogia daquele elemento com o bário, o qual existe, por motivos ainda obscuros, em concentração elevada no fruto da castanha. Assim, enquanto outros alimentos apresentam quantidades extremamente baixas de rádio (tabela 1) a castanha tem cerca de $2,5 \mu\text{c/g}$ de peso úmido.

A espectrometria de raios gama, com espectrômetro modelo 1810 Nuclear Chicago, demonstrou que o rádio da castanha pertence à família do tório e não do urânio como se admitiu inicialmente (76, 77) (figura n.º 14).

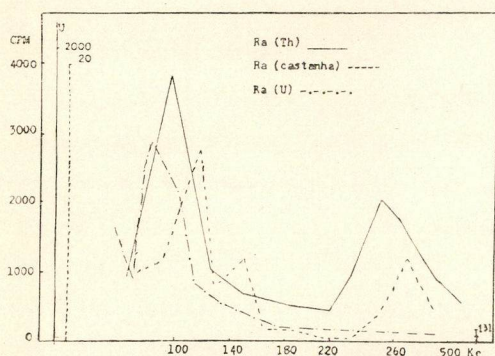


Fig. 14 — Comparação entre os espectros de rádio de duas famílias naturais (Th e U) e do rádio extraído da Castanha-do-Pará. Embora haja diferença de atividade e de tempo de equilíbrio entre os rádios da castanha e do tório a semelhança é evidente.

Usando rádio e bário como traçadores pudemos constatar sua fácil incorporação e translocação em vegetais. (81)

O teor aproximado de rádio ingerido, diariamente, através da água só tem significado radiobiológico se a concentração do elemento no líquido é, no míni-

mo, $10^{-5} \text{g Ra}^{226}/\text{ml}$. Consumindo-se água com esta composição será possível concentrar-se o teor de rádio no corpo. Entretanto, como a concentração desse elemento nas águas costuma ser inferior supõe-se que, em geral, o equilíbrio do rádio no corpo depende de sua concentração nos alimentos ingeridos, (69) os quais, mesmo no caso da castanha, possuem níveis extremamente baixos e não constituem perigo de dano no organismo.

Em certas regiões da crosta terrestre (77, 80), seja por sedimentação de areia monazítica, seja por extrusões vulcânicas, seja por rochas especiais, o teor de elementos radioativos é surpreendentemente elevado. Analisando (77) plantas da região do morro do ferro em Poços de Caldas (Minas) encontramos considerável concentração foliar de radioatividade (sendo 70% desta devidos ao rádio) e a figura 15 mostra auto-radiografia de uma das plantas.

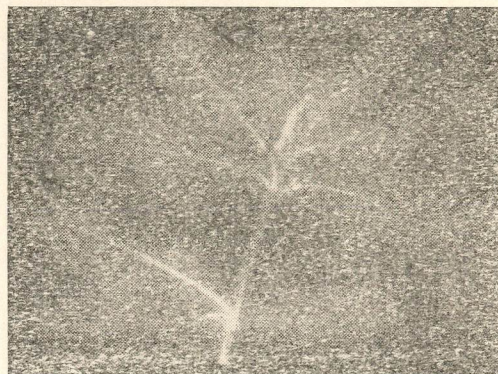


Fig. 15 — Auto-radiografia de planta proveniente do morro do ferro. 1 mês de exposição. Kodack Medical X-ray Film, Blue Brand.

Na região de Kerala (Índia), também com elevado teor de radioatividade, verificou-se que areias monazíticas contém até 10,5% de tório e a espectrometria de cintilação para raios gama indicou a presença, nas plantas, de vários radioelementos da família do tório: Th-228, Ra-224, Ac-228, Bi-222, Tl-208, sendo o Ra-224 o mais abundante. Diferentes espécies vegetais apresentam diferentes capacidades de acumular rádio. (33)

A *Calotropis gigantea* acumula mais do que outras plantas, enquanto o coqueiro (côcos) acumula níveis muito baixo de rádio. Deve-se assinalar, também, pelo interesse relativo à alimentação no Brasil, que as Euforbiáceas (mandioca, mamona, seringueira) concentram razoável quantidade de rádio.

Ainda com relação à alteração das condições ecológicas, pela contaminação radiobiológica, a tecnologia moderna criou novos problemas para a higiene coletiva com a eliminação dos dejetos radioativos dos reatores nucleares.

No período de 1950/1953 realizaram-se estudos sobre contaminação radioativa no lago White Oak (Tennessee, U.S.A.) (20) o qual fôra grandemente contaminado pelos detritos do reator do Oak Ridge National Laboratory.

Análises de plantas próximas do reator permitiram auto-radiografias com exposição entre 24 e 72 horas. Entre as plantas que mais concentram radioelementos o olmo americano apresentou

maiores níveis (radiorutênio) e suas fôlhas encrespavam e morriam. De um modo geral notaram-se poucas alterações morfológicas nas plantas.

Inúmeras variedades de insetos concentraram rádio-fósforo por fatôres até 10.000 vêzes mais elevados que os normais, sem, contudo, apresentarem efeitos deletérios.

Notou-se desaparecimento de duas espécies de paixes do lago, os quais receberam doses mínimas da ordem de 57 reps/ano de radiação externa e, possivelmente, 200-600 reps/ano de radiação interna. Outras espécies sofreram retardo no crescimento e na duração da vida.

Entre os mamíferos, os ratos almiscarados e as marmotas acumularam mais radioatividade do que os teixugos e esquilos. Encontrou-se um rato almiscarado com 1 μ c de Sr⁹⁰/g de ôsso, tendo acumulado um total de cerca de 100 μ c de Sr⁹⁰. Êsse animal portava um sarcoma osteogênico na tíbia direita com metástases renais e pulmonares.

O levantamento ecológico das regiões, com radiação ambiente acima do comum, deverá fornecer dados referentes à longa ação de doses relativamente baixas de irradiação (exposição crônica) em corpo inteiro e em órgãos críticos (rádio nos ossos, por exemplo).

Sob o ponto de vista da população em geral as explosões nucleares representam uma ameaça real e já concorreram para a contaminação e a irradiação de um grande número de seres humanos.

Assim, é que PAULING (72), apesar de sofrer as agruras de intensa pressão política (embora interessado apenas em suas conclusões científicas) admitiu que, devido à formação de excesso de C-14 na atmosfera (proveniente da reação de neutrons das explosões nucleares com nitrogênio do ar) o número de deformações genéticas seria espantoso. Segundo suas previsões, se 30 megatoneladas de explosões nucleares ocorressem por ano (em 1962 os russos, entre outras bombas, explodiram uma de 50 megatons) haveria, em futuro próximo, 55.000 crianças com anomalias físicas e mentais, 170.000 partos prematuros, 425.000 mortes embrionárias ou neonatais. O fato de PAULING ter recebido, em 1963, o prêmio NOBEL da Paz, bem como a suspensão abrupta das explosões ao ar livre, por tôdas as nações, parece confirmar suas previsões.

Na verdade o carbono 14 representa, apenas, um dos produtos secundários das explosões nucleares. Quando ocorre a fissão do urânio, formam-se centenas de nucleos radioativos, alguns de meia vida ($t_{1/2}$) curta (segundos e minutos) outros de $t_{1/2}$ média (dias e anos) e, outros, com $t_{1/2}$ da ordem de vários anos. (78)

Tais elementos compreendem os chamados produtos de precipitação (aliados a esporádicos resíduos maiores) e representam perigo potencial e mesmo atual para a vida sobre a terra. Isto porque, muitos desses elementos, podem se

introduzir na cadeia alimentar e causar dano a animais, vegetais e ao homem. Entre esses elementos, o de maior perigo potencial é o estrôncio-90 (78) devido a vários fatores, como:

- 1.º grande rendimento nas reações de fissão (5,3%);
- 2.º grande período de meia vida física (28 anos);
- 3.º possibilidade de transferência no organismo humano através da cadeia alimentar;
- 4.º facilidade de absorção seletiva pelo organismo humano;
- 5.º grande período de retenção biológica (meia vida efetiva no esqueleto: 18 anos);
- 6.º emissor de raios beta fracos e formador do Y-90, emissor beta forte.

Empregando métodos específicos (78) conseguimos determinar os níveis de estrôncio-90 em materiais biológicos brasileiros, discutir detalhadamente suas características físicas e biológicas, bem como seus possíveis efeitos radiobiológicos. A comparação dos valores que encontramos nos materiais biológicos brasileiros com os valores encontrados em outros países permite-nos admitir, como das mais baixas no mundo, a contaminação pelo Sr-90 entre nós. Permite-nos admitir, também, que a incorporação de Sr-90 pelos seres humanos varia grandemente com a natureza da alimentação e com a geografia.

Ocorre, ainda, que o Sr-90, ao contrário do C-14, é disseminado por todo

o globo terrestre e, até 1962, o total de explosões nucleares havia depositado cerca de 90 mC (explosões russas) + 40 mC (explosões norte-americanas) de Sr-90 por milha quadrada na superfície do solo dos Estados Unidos. (22)

Um vasto programa da contaminação de Sr-90 em seres humanos (86) vem sendo realizado em St.-Louis (U.S.A.) e consiste na medição do teor do Sr-90 em dentes de leite de crianças da região (no período 1956/1961 foram coletados 61.000 dentes).

Sob o ponto de vista radiobiológico interessa determinar se há níveis atuais de rádio (que devem permanecer constantes) e de estrônio (que, devido à lenta precipitação estratosférica, devem se elevar ainda por algumas décadas até equilíbrio) ou de outros radioelementos de interesse (Pu, por exemplo), que representem perigo imediato ou futuro para os seres vivos, especialmente humanos.

VIII — *Carcinogênese radioinduzida*

Os fatos acumulados no presente século não deixam margem a dúvidas de que as radiações ionizantes são dos mais positivos agentes cancerígenos conhecidos. Entretanto, persistem muitas dúvidas e controvérsias referentes a *como* as radiações ionizantes induzem câncer e *quanto* dessas radiações é necessário à cancerização. Tais dúvidas, focos das pesquisas radiobiológicas atuais, são de resposta extremamente difícil, em especial quando se referem à espécie huma-

na. Isto devido a vários fatores que passamos a discutir abaixo:

1.º — Sòmente nos últimos anos a aquisição de novos conhecimentos relativos à estrutura e a fisiologia celular tem permitido o estudo dos fenômenos bioquímicos fundamentais da vida. Para tal fim muito contribuíram a microscopia eletrônica, o uso de radioisótopos como traçadores aliados a técnicas microquímicas, a ultracentrifugação, possibilitando o isolamento de partes específicas da célula, técnicas microcitológicas que permitem a retirada ou mesmo o transplante de zonas específicas da célula e, mais modernamente ainda, a bioquímica molecular, trazendo novas contribuições relativas à interpretação de ações enzimáticas, de atividades imunológicas, etc.

2.º — Com o uso das técnicas esboçadas acima, estamos obtendo resultados cada vez mais próximos de conclusivos com referência aos efeitos das radiações ionizantes em outros seres vivos que não o homem. Ocorre, entretanto, que embora o estudo da cancerização em outros animais possa orientar o estudo de cancerização no homem há a impossibilidade biológica de se extrapolar, para o homem, dados de irradiação animal.

3.º — Os dados referentes à irradiação do homem, que permitem algumas conclusões sobre cancerização são, felizmente, muito poucos e esparsos, além de oferecerem senões incontornáveis, conforme discutiremos a seguir.

VIII — 1 — *carcinogênese por irradiação*

Os melhores exemplos relativos à cancerização interna em seres humanos são aqueles fornecidos pelos acidentes com inalação ou pela introdução desavisada, oral ou parenteral, de rádio. Isto porque tais fatos se deram há cerca de 40 anos atrás e houve variações consideráveis de dose o que permite observar os efeitos de diversas doses a longo prazo.

O rádio, como o cálcio, é incorporado seletivamente ao esqueleto; mas a excreção do rádio pelo homem não obedece a processo exponencial, o que implica numa grande dificuldade na determinação da meia vida biológica do elemento. No primeiro período, após introdução desse elemento no organismo, sua excreção é relativamente rápida e, após algum tempo, declina constantemente. ⁽¹⁵⁾ Possivelmente, sua rápida eliminação inicial seja devida ao fato de que este elemento se localize em pontos facilmente acessíveis na superfície óssea. Em seguida o Ra^{++} progride, à partir da superfície, até sob os osteoblastos e até às profundas zonas calcificadas do osso, formando os chamados "pontos quentes". Essa migração está interdependente com a relação $Ca/P = 1,3-2,0$ (valor médio 1,66) no sangue. Assim, a distribuição do rádio será mais uniforme nos ossos de crianças do que nos ossos de adultos e a remoção de rádio, permanentemente fixado no interior do osso, só poderá ser feita por

completa desmineralização de todo o esqueleto. ⁽⁴⁾

A desuniforme distribuição do rádio no osso (e também de outros cationes osteófilos, como o estrôncio), dificulta os cálculos da dose de radiação em osso que tenha concentrado tal elemento.

Outra via de contaminação pelo rádio, foi o "Thorotrast". Entretanto, nesse caso, como já discutimos anteriormente, o rádio aparece como filho radioativo do tório e é localizado, em quantidade de interesse, no sistema retículo endotelial.

Considerando que a dose externa local, capaz de produzir alterações ósseas malignas, é da ordem de 1000 R e que, o envenenamento pelo rádio produz câncer após acúmulo de poucos microcuries (0,06 μ c de rádio nos ossos já produzem alterações não malignas), muitos autores procuram comparar os diferentes dados obtidos por envenenamento de seres humanos a fim de tirar conclusões sobre a ação biológica das radiações a longo prazo. Os dados existentes poderão, inclusive, dar indicações sobre a possível linearidade entre dose e efeito. ⁽⁷⁹⁾

Assim, por exemplo, o quadro 4 representa um resumo ⁽⁷⁰⁾ de estudos de vários portadores de câncer ósseo radio-induzido (3 outros pacientes contaminados apresentaram carcinoma epidermoide do nasofaringe). Para o grupo de pacientes com doses elevadas de rádio a incidência média anual pode ser admitida como 2 a 3 vezes maior do que a

incidência média natural. Se a incidência de tumor nos pacientes radiocontaminados fôsse igual à da população em geral haveria menos de uma chance em

10 (0,03/0,1) de se encontrar um único tumor nesse pequeno grupo de 74 pacientes; entretanto, 11 tumores foram observados.

QUADRO 4

Estudos da incidência de tumores em 74 pacientes radiocontaminados (70)

Conc. no corpo ($\mu\text{c Ra}$)	Tempo de exposição — (anos)	Incidência de Tumores Pacientes	Tumor ósseo Tumores/ano/Pessoa
8,0 — 23,0	31	1/8	0,004
2,0 — 7,0	27	2/9	0,008
0,7 — 2,0	31	—	0,008
0,02 — 0,5	—	0/4	—
1,0 — 10,0	25	4/21	0,008
0,1 — 1,0	25	2/19	0,004
0,03 — 0,1	25	0/4	—
Incidência média natural			0,00002
			0,00006

O quadro 5 estuda 7 de 15 portadores de câncer ósseo radioinduzido, com níveis calculados entre 0,8 e 10,5 μc de Rádío, cálculos êstes baseados, principalmente, em estudos de microautora-diografia. (88)

No estudo do efeito da irradiação óssea por elementos osteófilos devemos observar que (79) uma fonte radioativa, localizada no tecido ósseo, pode, em princípio, provocar dois tipos de efeitos biológicos:

- 1.º efeito sôbre o próprio ôsso com eventual transformação maligna;
- 2.º efeito sôbre órgãos transformadores de glóbulos sangüíneos.

Não encontramos, na literatura, nenhuma observação referente ao 2.º caso para os sêres humanos contaminados com rádío.

A análise de milhares de radiografias realizadas em 38 indivíduos que haviam recebido doses “terapêuticas” de rádío e em 6 pintores de painéis luminosos, demonstrou uma correlação geral entre o nível de rádío no corpo e freqüência e severidade das lesões ósseas.

Acidentes com cápsulas de rádío e radônio também levaram à contaminação humana. O estudo de dois homens contaminados por rutura de cápsula de rádío (50 mg) demonstrou (62) que 76% do rádío inalado foram excretados

QUADRO 5

Estudo de pacientes radiocontaminados (88)

Número	Rádio (uc)	Sexo	Idade contam.	Idade morte	Anos decorridos	Introdução de Rádio	Observações
1	0,8	F.	28	53	26	Medicação intravenosa 18 inj. semanais	10 uc Ra ²²⁶ /injeção
2	1,2	M.	33	59	26	Idem 45 inj. semanais	Idem
3	3,6	F.	32	56	24	Idem 40 inj. semanais	Idem (sarcoma osteogênico)
4	2,7	F.	20	53	33	Pintora de painéis (1 ano)	Carcinoma mastóideo dir.
5	3,8	F.	15	47	32	Idem (2 meses)	Sarcoma osteogênico
6	6,8	F.	36	64	28	Medicação intravenosa	Fibrosarcoma
7	10,5	F.	48	84	36	Medicação sol. de Ra?	—

nos primeiros 5 dias, sendo que, as fezes continham 97% do rádio eliminado. Isto parece demonstrar que somente doses continuadas e elevadas de solução de rádio podem levar à concentração óssea do elemento em níveis deletérios.

Outra observação acidental (37) demonstrou que sementes de radônio, envoltas em ouro e implantadas em câncer uterino, provocaram o aparecimento, 19 anos mais tarde, de fístulas radio-induzidas. O longo tempo necessário à formação das fístulas não indica recorrências, que nesse caso, deveriam ocorrer nos 5 primeiros anos, ou no máximo, até o 10.º ano. A análise de algumas sementes recuperadas mostrou a formação de raios X pelo "Bremmstrahlung" devido a raios beta do RaE ($E_{max} = 1,17 \text{ MeV}$) sobre o ouro. O exame de 4 pacientes indica que as doses de irradiação variaram de 100 a 300 rads durante um período de 10 a 20 anos. Tais doses permitem admitir-se a possibilidade de provocarem irritação crônica iniciante do processo maligno.

O outro elemento osteófilo com perigo potencial de provocar câncer em seres humanos é o estrôncio-90. Entretanto, até o presente, o único caso divulgado de cancerização em mamíferos por acúmulo natural de estrôncio-90 foi o do rato almiscarado em Oak Ridge.

Sob o ponto de vista radiobiológico interessa determinar se os níveis atuais de estrôncio-90 em materiais biológicos

apresentam perigo imediato ou futuro para seres vivos, especialmente para os seres humanos. Inúmeras tentativas foram feitas para o cálculo aproximado da irradiação óssea por contaminantes radioativos. (79) Tais cálculos indicam que os níveis ósseos atuais, para a população em geral (ver figura n.º 16) acham-se a cerca de 1.000 vezes do nível máximo permissível para aquele elemento. Esse nível máximo permitido foi proposto pelas autoridades da Academia Nacional de Ciências dos EE. UU. da América (NAS) com bases nos acidentes de rádio e nas experimentações em animais com Sr⁹⁰. (24) (25) As observações dos fatos conhecidos levam a crer que rádio e estrôncio-90 parecem produzir mudanças patológicas à mesma razão, se relacionados a iguais quantidade de energia liberada. A maior incerteza está justamente na ausência de

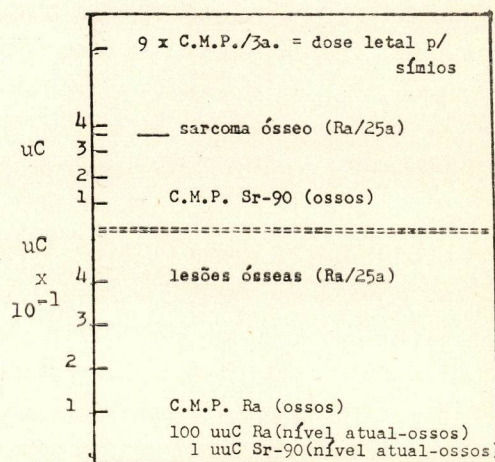


Fig. 16 — Comparação entre os níveis atuais de Sr-90 e Ra-226 nos ossos com os níveis máximos permissíveis (C.M.P.).

dados do Sr-90 para seres humanos. Contudo a NAS baseia-se nessa relação para concluir que 1 μ c de Sr⁹⁰ equivale a 0,1 μ c de rádio nos ossos.

Um outro agente interno capaz de produzir radiocarcinogênese é o radio-iôdo, ainda em fase inicial de observação. I¹³¹ utilizado em doses elevadas (805 μ c), por um período de 4 anos, para o tratamento de carcinoma diferenciado com metástases funcionantes, (60) provocou o aparecimento de leucemia na paciente. Estudos de dosimetria levam a crer (61) numa dose sanguínea total de 1.600 rads.

A cancerização por fontes irradiantes externas ao organismo tem sido comprovada em inúmeras experiências com animais. A natureza dos agentes cancerígenos varia desde raios ultra-violeta (53) até neutrons rápidos. (71) Entretanto, as experiências que mais interessam são aquelas que permitem observações relacionadas com o mecanismo das transformações radioinduzidas. Assim, por exemplo, (26) a irradiação, com raios X, de células ascíticas do tumor de YOSHIDA, permitiu observar que a duração média da mitose nessas células é de 51 minutos e que a duração da interfase é de 17½ horas. A irradiação do corpo total do hospedeiro, com 425r, inibiu a mitose dentro de 1 hora, inibição esta mantida por mais 3 horas. Entretanto, células em divisão, no momento de irradiação, completam normalmente a mitose. Cerca de 64% das células em repouso, no momento da irra-

dição, apresentam inibição mitótica. Em geral, a recuperação da atividade mitótica é conseguida 20 horas após irradiação.

Observações relativas à leucopenia por mamíferos (29) alguns dias após altas doses de irradiação, permitem admitir-se dano direto à medula óssea. Por outro lado, o aparecimento de leucocitose antes da leucopenia indica que outros fatores podem influenciar o nível de leucócitos circulantes nesta fase.

Com relação aos seres humanos os exemplos comuns de radiocarcinogênese são os casos de leucemia provocada em pacientes tratados por espondilite anquilosante (21) (ver figura n.º 17). Os danos, entretanto, não permitem concluir sobre os efeitos das doses mais baixas.

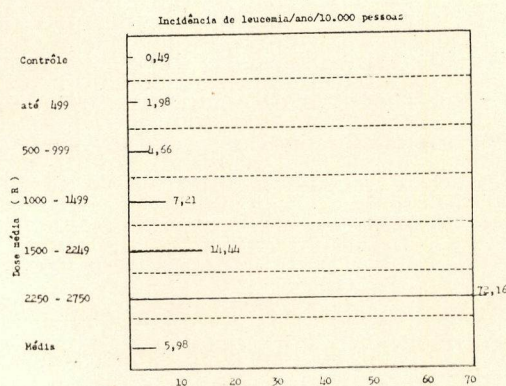


Fig. 17 — Doses fracionadas de raios X na espinha de pacientes ingleses para tratamento de spondilite anquilosante provocaram elevação da incidência de Leucemia (64).

Há divergências com relação ao grau de leucemização comparada à irradiação de crianças. Alguns dados (84) indicam

maior incidência de leucemia entre crianças previamente irradiadas no timo. Entretanto, os dados relativos a fluoroscopia e radioscopia para diagnóstico, mesmo para exposição fetal, não são significativos. Também não significativo foi o resultado do controle (95) de 1.564 crianças, que haviam sofrido radioterapia do tórax.

Casos de mielite (23) e de carcinomas de laringe e do faringe (28) devidos à radioterapia são também conhecidos.

Entretanto, as fontes mais proveitosas para estudo de leucemias parecem ser os sobreviventes das explosões nucleares de Hiroshima e Nagasaki. As estatísticas demonstram que houve elevação da incidência de leucemia entre tais sobreviventes e que essa incidência está na razão direta das proximidades dos indivíduos em relação ao epicentro do local da explosão. A figura n.º 18 mostra a (42) curva de incidência anual de leucemia naquelas duas regiões desde a data da explosão. É interessante observar os picos esporádicos, especialmente o de 1950/1952. (41) Estudos recentes (42) (98) demonstram que há, nessas regiões, maior incidência de casos malignos entre homens e mulheres sobreviventes das explosões, especialmente entre aqueles situados nos 1.500 metros mais próximos do epicentro. Quando a incidência de todas as neoplasias malignas (i. e. 28/100.000 pessoas na população não irradiada) é subtraída da incidência de neoplasmas malignos em Hiroshima a curva obtida (fig. n.º 19)

é linear e paralela à incidência de leucemia. Outro ponto importante da observação relaciona-se com a maior susceptibilidade das crianças à leucemia. Embora os números obtidos pela "U. S. Atomic Bomb Casualty Commission", sejam pequenos quando distribuídos em idade, parece claro que há maior incidência nas crianças entre 0-9 anos.

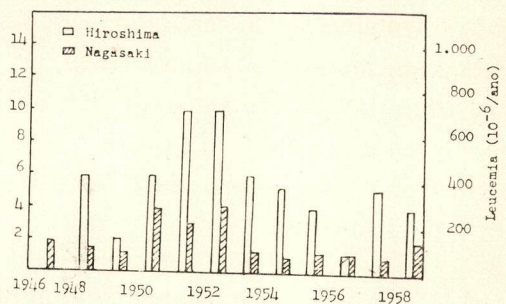


Fig. 18 — Incidência anual de Leucemia em Hiroshima e Nagasaki segundo dados da U.S. Atomic Bomb Casualty Commission (41).

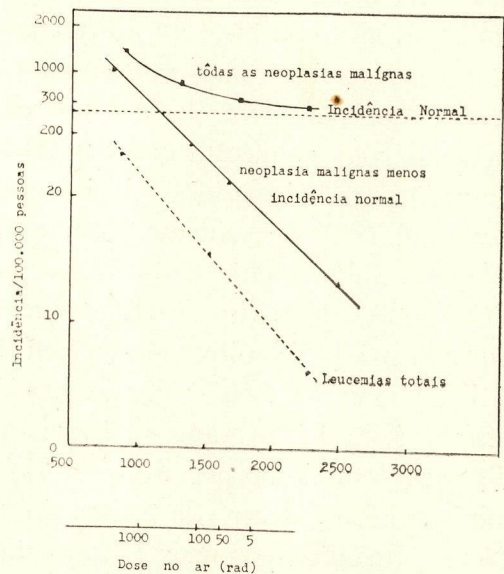


Fig. 19 — Freqüência Relativa de neoplasias entre os sobreviventes da bomba atômica por 100.000 pessoas por ano. Dados sobre leucemia são para 1950/1957 e para neoplasias — 1957/1958 (41).

Quanto à relação dose-efeito, foi observada linear para doses acima de 100 rad.

Tais observações coincidem com as referentes à morte por leucemia linfática aguda e leucemia mielóide aguda que, na Inglaterra e na Escócia, crescem da idade de 0 a 5 anos com pico aos 4 anos.

As discussões que expusemos aqui levam a crer na possível multiplicidade de mecanismos de carcinogênese radioinduzida.

Parece claro, entretanto, (103) que não se pode tirar conclusões sobre a linearidade ou não, na relação dose-efeito em leuceumia, especialmente quando as doses são relativamente baixas, pois, nesses casos, a incidência de leucemia é, estatisticamente, igual à normal. Esta é outra questão aberta para futuros estudos.

Uma das hipóteses levantadas, (41) com referência à radiocarcinogênese, admite a existência de um limite de dose abaixo da qual não haveria formação de neoplasias malignas. A possibilidade de produção de tumores seria secundária, (17) i. e., decorrente dos fenômenos primários da ação das radiações, os quais levariam a mutações genéticas em células somáticas.

IX — *Carcinogênese e Geografia*

A necessidade de encarar a incidência de Câncer sob novos ângulos bem como algumas evidências notáveis provocou

estudos estatísticos procurando relacionar incidência de determinados tipos de câncer com usos e costumes, ou mesmo, com condições ecológicas características de algumas regiões específicas.

Na Grã-Bretanha, (74) por exemplo, a taxa de mortalidade por leucemia era 1,1/100.000 em 1920. Desde então houve um aumento progressivo e, em 1957, a taxa passou a 5,3/100.000. Entre 1953 e 1957 êsse aumento foi mais rápido, sendo de 13% a média em todo o país. Em algumas regiões como montanhas, proximidades de reatores nucleares ou com elevadas precipitações pluviométricas, os aumentos variaram entre 50 e 140%.

A possibilidade de que a incidência de óbito por leucemia estivesse correlacionada com a radiação ambiente em diferentes áreas geográficas inglesas (91) foi levantada com relação a 4 categorias radiogeológicas e analisada entre os anos de 1925/1954. Contudo, nenhuma relação dose-efeito pôde ser estatisticamente estabelecida, não só devido à baixa radiação ambiente, como também, às pequenas variações dessa radiação com as posições geográficas das zonas estudadas.

No Japão, já foram apresentados alguns estudos estatísticos (85) procurando correlacionar a incidência de diversos tipos de Câncer com a geografia. Durante a III.^a Jornada Brasileira de Canceroologia (Recife — 1963) o Dr. Silvany Filho apresentou interessante estudo relativo ao assunto. (66)

QUADRO 6

Exemplo de levantamento dos casos de leucemia do Instituto Nacional de Câncer

A última coluna à direita não pôde ser esclarecida

Número	Diagnóstico	Local do Nascimento	Sexo	Idade	Vive no Lugar	Mudou-se há quanto tempo
42.457	Leucemia linfocítica — crônica	Bahia	Masc.	62	Não	—
45.435	Leucemia linfocítica — crônica	Minas Gerais	Masc.	62	Sim	—
45.775	Leucemia linfocítica	Itália	Fem.	73	Não	—
46.762	Leucemia linfocítica — crônica	Portugal	Fem.	56	Não	—
48.621	Leucemia mielóide	Guanabara	Masc.	30	Sim	—
41.823	Leucemia (?)	Minas Gerais	Fem.	21	Não	—
40.659	Leucemia mielóide — crônica	Estrado do Rio	Fem.	61	Não	—
38.975	Leucemia mielóide — aguda	Estrado do Rio	Fem.	20	Sim	—
46.665	Leucemia linfocítica	Espírito Santo (Castelo)	Masc.	50	Sim	—
46.089	Leucemia granulocítica — crônica	Espírito Santo (Virgínia)	Fem.	18	Sim	—
47.760	Leucemia mielóide	Portugal	Masc.	25	Não	—
45.432	Leucemia granulocítica — crônica	Rio de Janeiro	Fem.	45	Sim	—
45.431	Leucemia mielocítica — crônica	Espírito Santo	Masc.	30	Não	—
45.072	Leucemia mielóide	Rio de Janeiro	Fem.	41	Sim	—
47.020	Leucemia mielóide — crônica	Rio de Janeiro	Masc.	37	Sim	—
47.789	Leucemia crônica	Portugal	Fem.	80	Não	—

X — Plano de Pesquisas

No quadro atual dos conhecimentos em Cancerologia nenhum trabalho pode ser conclusivo. A grande maioria dos estudos visa apenas a levantar problemas e propor soluções. É o que pretendemos fazer com a análise da incidência de leucemia em nosso País.

Infelizmente, as estatísticas sobre leucemia no Instituto Nacional de Câncer, são relativamente pobres e, vários fatores, como dispersão de pacientes por outros Estados (São Paulo, Minas, Pernambuco) falta de assistência médica no interior do País, falta de contato mais íntimo entre equipes especializadas do Instituto Nacional de Câncer e de outras instituições de estudo de Câncer no País, etc., concorrem para tal deficiência.

O quadro 6 representa nossa tentativa de distribuição de incidência de leucemia nos diversos Estados do País. Pode-se verificar que faltam dados referentes às migrações dos pacientes e dos tempos de permanência desses pacientes nas diversas regiões. Tais dados só poderão ser colhidos quando formulários especiais o possibilitarem. O mapa da figura n.º 20 traduz o levantamento que fizemos dos dados acima referidos. Embora sem nada podermos concluir, devido às ressalvas apresentadas acima, é digna de nota a incidência de leucemia no Nordeste do Estado do Rio.

O Brasil apresenta condições *sui-gêneris* para os estudos de Radiobiolo-

gia natural. Isto porque, como pode ser visto no quadro 7, possui várias regiões onde, devido a condições geológicas especiais, a radiação ambiente é das mais elevadas no mundo, somente comparáveis às da Índia.

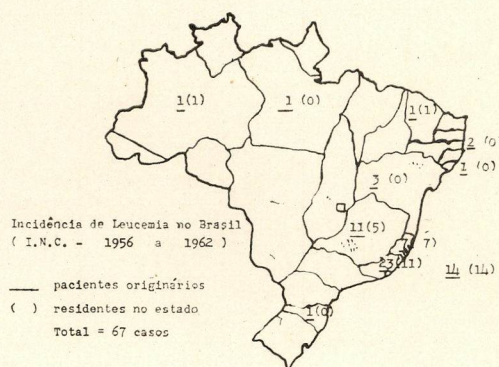


Fig. 20 — Distribuição de leucemia no Brasil segundo dados do I. N. C. (4 anos: 1957/1961).

Na Índia, entretanto, tradições religiosas obrigam aos casamentos consanguíneos e, tal fato, deve dificultar, de muito, os estudos de genética. Em algumas regiões brasileiras, de alta radioatividade ambiente, existem populações mais ou menos isoladas e que habitam tais regiões há algumas gerações.

Acreditamos que o estudo Radiobiológico de populações dessas regiões, especialmente o levantamento estatístico da incidência de leucemia, poderia trazer alguma contribuição para o esclarecimento do assunto. Acreditamos também, que nenhuma Instituição estará mais indicada para realizar tais estudos do que o Instituto Nacional de Câncer.

QUADRO 7

Regiões com elevado índice de radioatividade natural

Geologia	Local	Superfície	População	Irradiação Externa mrad/ano
Depósitos aluviais de areias monazíticas.	Brasil (Est. do Rio e Espírito Santo).	Faixas costeiras, vários Km de compr. centenas de metros de largura.	50.000	Média: 500 Máxima: 1.000
Intrusões vulcânicas mineralizadas.	Brasil (Est. de Minas Gerais e Goiás).	6 km ² dispersos.	granjas, aldeia de 350 habit.	Média: 1.600 Máxima: 12.000
Depósitos de areias monazíticas.	Índia (Kerala).	200 km comprimento. 300 m de larg.	100.000	Média: 1.300 Máxima: 2.800
Regiões graníticas.	França	Várias	7.000.000	Média: 200 Máxima: 350
Comuns (média).	—	—	—	Média: 75

CONCLUSÕES

Experiências com explosões nucleares realizadas, principalmente no hemisfério norte, estimularam o estudo da distribuição de isótopos radioativos na biosfera. Investigações dessa natureza estão sendo realizadas em grande número de países como os EUA, a Inglaterra, a França, o Japão, a Austrália etc., e esclareceram vários processos biogeofísicos. Nossos trabalhos aqui no Brasil também contribuíram para tais estudos.

Assim, por exemplo, acha-se plenamente estabelecido o fato de que as formas atuais de vida são consequência de uma longa evolução biológica, evolução esta que ainda se processa. Entre os principais fatores que ensejaram e ensejam essa evolução, as radiações ionizantes ocupam papel de relêvo, especialmente nos dias atuais, onde o emprêgo comum de raios X, de radioisótopos, de painéis luminosos e as explosões nucleares, aumentou consideravelmente, o nível da irradiação dos seres vivos.

Tanto os elementos radioativos naturais, (tório, urânio, potássio, rádio, chumbo etc.,) como os artificiais, (Sr^{90} , Cs^{137} , Ba^{140} , I^{131} etc.,) acham-se disseminados no solo, nas águas e no ar. A localização desses radioelementos na crosta terrestre não depende de sua radioatividade, mas unicamente, de suas propriedades químicas. Em geral os óxidos desses elementos (seus compostos mais estáveis) têm densidades relativamente baixas o que coincide com a densidade da crosta terrestre. Assim, admite-se que

cêrca de 50% da radioatividade da terra estejam localizados nos 40 primeiros quilômetros de profundidade, à partir da superfície.

Muitos desses isótopos radioativos já foram ou estão sendo utilizados como meios de diagnóstico ou de terapêutica em seres humanos, ao lado das fontes de radiação externa, como aparelhos de raios X, aceleradores de elétrons, etc.

Considerando-se que alguns dos elementos radioativos pesados, especialmente aqueles produtos da fissão nuclear, são osteogênicos, compreende-se como a maioria dos casos conhecidos de resposta neoplásica ao acúmulo de radioisótopos se refira ao tecido ósseo.

Discussões referentes a diversos fatores responsáveis pela efetividade oncogênica dos radioisótopos demonstram que tal efetividade depende da natureza e da energia da radiação, da meia-vida física e da retenção fisiológica do radioisótopo e das características dos filhos desses radioisótopo.

Desde que o momento da alteração neoplásica não pode ser precisamente conhecido costuma-se, em experimentos a longo prazo sobre toxidês, definir o período latente como o tempo decorrido entre a administração do radioisótopo e a morte do animal portador de tumor. Em ratos e camundongos esse período é relativamente longo (de 10 a 20% do tempo normal de vida).

O problema de linearidade ou não entre dose e efeito é também discutido

e é sabido que sua interpretação se torna mais difícil nas zonas de baixas doses de irradiação.

Outro fato interessante é que agentes químicos oncogênicos podem induzir neoplasias similares àquelas produzidas por raios X, bem como, agentes que inibem leucemogênese induzida por raios X também inibem a indução de leucemia por outros meios.

Exemplo típico é o da uretana, agente potenciador da indução de leucemia no camundongo, tanto pelos raios X, como por hormônios estrogênicos ou metilcolantreno. Tal fato sugere uma fase comum a todos os três tipos de leucemogênese.

Apresentamos um estudo detalhado do que se sabe sobre a natureza das radiações e de seus efeitos, especialmente nos sistemas biológicos.

Os possíveis mecanismos de cancerização são também discutidos à base dos atuais conhecimentos radiobioquímicos e fisiológicos.

Considerando-se que um dos principais efeitos maléficos da irradiação do homem é a produção de leucemia, procuramos estudar os casos de leucemia atribuíveis à irradiação, seja pelos raios X, seja por ação de radioisótopos como rádio, tório, iôdo-131, fósforo-32, raios gama ou nêutrons.

Os fatores de maior importância quando se considera a leucemia são a idade e o sexo. Entretanto, outros fatores como raça, meio ambiente, nutrição,

constituição e genética devem também ser considerados. Tais considerações são especialmente importantes em pacientes irradiados terapêuticamente, que sejam portadores de males neoplásicos, metabólicos, infecciosos ou degenerativos. Deve-se levar ainda em consideração a ação sinérgica de drogas e hormônios capazes de sensibilizar ou afetar os tecidos hematopoiéticos.

Os primeiros casos de leucemia radioinduzida foram descritos entre os pioneiros da Roentgenologia. De 1911 até o presente, existem 24 casos citados na literatura. Por outro lado, já foram publicados dados que admitem relação de 10:1 na incidência de leucemia entre médicos radiologistas e não radiologistas.

A literatura especializada discute, também, os seguintes casos de incidência de leucemia devido à irradiação de seres humanos.

49 pacientes que adquiriram leucemia após Roentgenterapia para espondilite anquilosante.

18 pacientes tornados leucêmicos após irradiação terapêutica para câncer de mama, seminoma, fibróide uterina, asma, micose fungóide, psoríase, artrite e osteocondrite.

7 casos de leucemia após terapia com I^{131} , sendo 4 casos de câncer de tireóide e 3 de hipertireoidismo. (Admite-se, inclusive, possível efeito sinérgico de drogas antitireoidianas conhecidas como depressoras da medula óssea).

10 casos de leucemia após injeção de Thorotrast sendo que 7 pacientes foram convenientemente estudados com relação à dose acumulada, resposta hematológica etc.

Demonstrou-se, em estudos preliminares na Inglaterra, que 85 crianças irradiadas no útero apresentaram leucemia enquanto somente 45 casos foram encontradas entre as crianças não irradiadas.

116 japoneses contraíram leucemia (até 1958) devido às explosões atômicas de 1945.

Deve-se acrescentar, ainda, que grande coleta de dados vem sendo realizada com relação à irradiação da glândula timo de crianças.

Em resumo, os casos conhecidos de leucemia radioinduzidas fornecem o seguinte quadro:

CATEGORIA	Casos aceitos	Dados incompletos	Estudados
Ocupacional .	12	12	24
Terapêutica ..	81	6	7 (timo)
Diagnóstico ..	—	—	40 (in útero)
Bomba Atôm.	116	24	—
Total	209	42	71

Sendo que dêsse total mais de 63% são casos de leucemia mielóide aguda e crônica não havendo casos de leucemia linfática crônica.

Procurando relacionar a possível influência das zonas de alta radioatividade existentes no Brasil com os casos de leucemia da população, apresentamos alguns dados relacionando leucemia e Geografia e propomos que o Instituto Nacional de Câncer realize um levantamento Clínico-Radiobiológico dessas regiões.

ABSTRACTS

The problems of radiocarcinogenesis are discussed on the basis of the known experimental facts, since the early physical events induced by ionizing radiations to the biological responses of molecules, cells, tissues, and organisms.

The lethal dose (LD 50) for mice (Swiss albinos) with X rays were confirmed as 800 r after careful experimentation with Phillips X rays apparatus. This LD 50 was not altered when the mice were previously injected intraperitoneally with a phenolic derivative (trade mark NEOCITOL).

Admitting leukaemia as the main deleterious effects of human irradiation we discuss the factors related with leukaemia incidence. The literature points out 24 cases of

radioinduced leukaemia among Radiologists since 1911. Eighty one more cases are known as induced after clinical irradiation (either with X rays or radioiodine and thorotrast) but the main source of radioinduced leukaemia are the Japanese casualties after atomic explosions in Hiroshima and Nagasaki (116 registered cases).

The atomic bomb explosions stimulated the studies of distribution of radioactive isotopes in biosphere. The data we determined for Sr-90 in Brazilian biological materials (vegetables, cow milk, human urine, and still born bones) shows that the artificial contamination in Brazil is about three times lower when compared to the contamination on the northern hemispheres countries (which is in accordance with the previsions).

Brazil meanwhile has some regions with very high natural radioactivity and the table 7 shows these regions compared with similar zones in different countries with the highest levels of natural radioactivity in the world. This data justifies our planification for an extensive Clinic-Radiobiologic study of several Brazilian zones which will enable better knowledge related to the biological effects on living beings (specially human beings) subjected, for a long time, to a relatively low level of ionizing radiation.

This program was started with a preliminary survey based on 65 leukaemic patients registered at the National Cancer Institute (Rio de Janeiro) during the period 1957/1961. Unfortunately the total number of registered patients is very low and do not have informations related with the length of time

the patients lived in their birth place or elsewhere. So, we can not have final conclusions, yet.

Therefore we should emphasize the higher incidence of registered patients originated from eastern regions with high levels of radioactivity. The figure 20 shows the geographic distribution, of the principal high radiation areas (marked as dotted lines) and of 65 patients on the Brazilian territory. The number in between parenthesis indicates the patients that are still living, or lived on their birth places. More complete inquiries, based on the hints proposed on this work and sponsored by the National Cancer Service, are being distributed through all the Country and we hope that a wide Radiobiologic and Clinic study will contribute somehow to clear up the controversial problem.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ANNEN, A. O. — Radiation Chemistry of Aqueous Solutions, U.S.A.E.C., Doc. n.º MDDC: 1056, 1947.
- 2 — ALLEXANDER, P., HAMILTON, L. D. e STACEY, K. A. — Disorganization of Secondary Structure in Proteins Exposed to Ionizing Radiations in Solid State, *Nature*, **184**, 226-228, 1959.
- 3 — ANDREWS, J. R. — A concept of Radiosensitivity — *Am. J. Roentgenol. Rad Therapy Nuclear Med.*, **87** (3): 601-605 (editorial), 1962.
- 4 — ARMSTRONG, R. C. — Medical and Industrial Hygiene Procedures of Nuclear Operations, Convair WADD, Technical Report 60, 813, San Diego, 1960, 434 p.
- 5 — AZEVEDO, S. L. — Novos Aspectos Experimentais com um Derivado Fenólico na Quimioterapia do Câncer, *Rev. Bras. Cancerol.* **16** (20): 55-66, 1959.
- 6 — BACH, Z. M. — A Proteção Química contra Radiações Ionizantes, *Triângulo* (Sandoz), V, (1): 2-10, 1961.
- 7 — BARRON, E. S. G. e DICKMAN, S. — Studies on the Mechanism of Action of Ionizing Radiations. I: Inhibition of Enzymes by X rays, *J. Gen. Phys.*, **32**: 537-552, 1949.
- 8 — BARRON, E. S. G. e DICKMAN, S. — Studies on the Mechanism of Action of Ionizing Radiations. II: Inhibition of Sulfhydryl Enzymes by Alpha, Beta, and Gamma Rays, *J. Gen. Phys.*, **32**: 595-605, 1949.
- 9 — BARRON, E. S. G. e FLOOD, V. — Studies on the Mechanism of Action of Ionizing Radiations. VI: The Oxidations of Thiols by Ionizing Radiations, *J. Gen. Phys.*, **33**, 229-241, 1950.
- 10 — BARRON, E. S. G. — The Effect of Ionizing Radiations on Systems of Biological Importance. In: MINER, R. W. (ed.) — Ionizing Radiation and the Cell, *Ann. New York Acad. Sci.*, **59** (4): 574-594, 1959.
- 11 — BERGONIÉ, J. e TRIBONDEAU, L. — De Quelques Resultats de la Radiothérapie et Essai de Fixation d'une

- Technique Rationelle, **Compt Rend. Acad. Sci**, 143: 983-985, 1906.
- 12 — BLUM, I. — Osteomyelitis of the Mandible and Maxillar, **J. Am. Dental Assoc.** 2: 802, 1924 (nota).
- 13 — BOAG, J. W. — Primmary Process of Deposition of Radiant Energy and Initial Radiochemical Events, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.**, 90 (4): 896-906, 1963.
- 14 — BRECHER, G., BRAMBEL, C. E. e BRAMBEL, F. D. — Patterns of hemopoietic Response to Continuous Whole — Body Irradiation. In: Whipple (ed.) — Physical Factors and Modification of Radiation Injury, **Ann. New York Acad. Sci.** 114 (1): 549-556, 1964.
- 15 — BRODA, E. — Radioactive Isotopes in Biochemistry, New York, Elsevier, 1960, 376 p.
- 16 — BRYSON, V. — Reciprocal Cross Resistance of Adapted Escherichia coli to Nitrogen Mustard and Ultra-Violet Light, **Genetics**, 33: 99, 1948.
- 17 — BURCH P. R. — Leukemogenesis in man, In: WHIPPLE (ed.) — Physical Factors and Modification of Radiation Injury, **Ann. New York Acad. Sci.**, 144 (1): 213-224, 1964.
- 18 — CARLSON, J. G. — Immediate Effects on Division, Morphology, and Viability of the cell. In: HOLLAENDER, A. — Radiation Biology, New York, Mc Graw Hill, vol. I, 763-824, 1954.
- 19 — CHANCE, B. — Enzyme Mechanism in Living Cell, In: Mc Elroy, W. e GLASS, B. (ed.) — A Symposium on the mechanism of enzyme action, New York, The Johns Hopkins Press, 1954, 399-460.
- 20 — CLAUSS, W. C. (ed.) — Radiation Biology and Medicine, Reading (USA). Addison Wesley Pub. Co. 1958, 944 p. il.
- 21 — COURT — BROWN, W. M. — Nuclear and Allied Radiations and the Incidence of Leukaemia in Man, **Brit Med. Bull.**, 14 (2): 168-173, 1958.
- 22 — DUNNING, G. M. — Fallout from U.S.S.R. 1961 nuclear tests, USAEC, II, D — 14.377, 22 p. 1962.
- 23 — DYNES, J. B. e SMEDAL, M. G. — Radiation Myelitis, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.** 83, (1): 78-87, 1960.
- 24 — ENGSTROM, A. — Bone and Radiostrontium, New York, John Wiley 1958, 139 p. il.
- 25 — FINKEL, MIRIAN, BERGSTRAND, P. e BISKIS, B. — The consequences of the Continuons Ingestion of Sr⁹⁰ in mice, **Radiology**, 74 (3): 458-461, 1960.
- 26 — FREYMAN, J. G. — The effect of x-irradiation on the Yoshida Ascites tumor, **Cancer Res.**, 16 (10): 930-936, 1956.
- 27 — FRIEDLANDER, G. e KENNEDY, J. W. — Nuclear and Radiochemistry, John Wiley, New York, 1955, 468 p.
- 28 — GARRET, M. — Eight Further Cases of Radiation Induced Cancer, **Brit. Res. J.** 1: 1329-1331, 1959.
- 29 — GIDALI, JULIA e FEHER, I. — Some data on Mechanism of Leucopenia and Leucocytosis Following irradiation, **Blood**, XXIII (1): 27-37, 1964.
- 30 — GILES, N. H. e RILEY, H. P. — Studies on the Mechanism of the oxygen effect on the Radiosensitivity of Tradescantia chromosomes, **Proc. Nat. Acad. Sci.**, 36: 337-344, 1950.
- 31 — GOLDFEDER, ANNA — Cell Structure and Radiosensitivity, **Trans. New York Acad. Sci.**, II 26 (2): 215-241, 1963.
- 32 — GOLDBLATT, M. W. — Ocupational carcinogenesis, **Brit. Med. Bull.**, 14 (2): 136-140, 1958.
- 33 — GOPAL-AYENGAR e MISTRY, K. B. — The radioactivity of plants from high radiation areas of Kerala coast (of India) and adjoining regions. I — The uptake of gamma emitting radionuclides, Radioisotopes soil — plant nutrition studies. Proc. Symp. Bombay. 3-16, 1962.

- 34 — GUIMARÃES, J. P., LAMERTON, L. T. e CHRISTENSEN, W. R. — The late effects of Thorotrast Administration. A review and an experimental study, **Brit. J. Cancer**, **11**, 253-267, 1955.
- 35 — GUIMARÃES, J. P. e LAMERTON, L. T. — Further experimental observations on the late effects of thorotrast administration, **Brit. J. Cancer**, **10**, 527-532, 1956.
- 36 — GUIMARÃES, J. P. — Estudo Cito-morfológico dos efeitos do ouro radioativo (Au-198) sobre o parênquima hepático, **O Hospital**, **63** (2): 201-207, 1963.
- 37 — GRAHAM, J. B. et al — Spent Seeds I — Late effects, **Radiology**, **74** (3): 399-403, 1960.
- 38 — HALDANE, J. B. S. — The Formal Genetics of Man, **Proc. Roy. Soc. London B** **135**: 14 — 170, 1947/1948.
- 39 — HALL EDWARDS, J. — On Chronic x-ray Dermatitis, **Brit. Med. J.** (2): 993-996, 1904.
- 40 — HALL EDWARDS, J. — Treatment of Chronic x-rays Dermatitis, **Brit. Med. J.** (4): 826, 1906.
- 41 — HAMILTON, L. D. — Somatic Effects. In: Radiation and Man, **Nucleonics**, **21** (3): 48-53, 1963.
- 42 — HAMILTON, L. D. — The Hiroshima and Nagasaki Data and Radiation Carcinogenesis. In: Whipple, H. E. (ed.) — Physical Factors and modification of Radiation Injury, **Ann. New York Acad. Sci.**, **114** (1): 241-248, 1964.
- 43 — HASTERLIK, R. J. — Delayed Toxicity of Radium Deposited in the Skeleton of Human Beings, Proc. conf. Intern. Uso Pacifico Energia Atômica, Geneva, 1955, **11**, 149-155, Publ. 1956.
- 44 — HENSHAW, P. S. — Whole-Body Irradiation Syndrome, In: CLAUSS, W. D. (ed.) Radiation Biology and Medicine, Reading (USA), Addison-Wesley, 1958, 317-336.
- 45 — HOLLAENDER, A. e STAPLETON, G. E. — Ionizing Radiation and the Living Cell, **Scient. Amer.** **201**, (3): 94: 100, 1959.
- 46 — HOROWITZ, J. e CHARGAFF, E. — Massive Incorporation of 5-fluorouracil into Bacterial Ribo Nucleic Acid, **Nature**, **184**: 1213-1215, 1959.
- 47 — HOYT, ROSALIE, C. — What is Radiation? **Bull. Atom. Scient.**, sp. iss.: Radiation and Man, **XIV** (1): 9-11, 1958.
- 48 — HUEPER, W. C. — Environmental Carcinogenesis in Man and Animals. In: WHIPPLE, H. E. — Epizootiology of cancer in Animals, **Ann. New York Acad. Sci.**, **108** (3): 963-1038, 1963.
- 49 — JANSEN DE MELO, E. — Comunicação Privada.
- 50 — JOHNS, H. E. e SKARSGARD, L. D. — Spent Radon Seeds: II — Radiation from spent Radon Seeds, **Radiology**, **74** (3): 403-406, 1960.
- 51 — JONES, H. B. — Estimation of Effect of Radiation upon Human Health and life Span, Proc. of The Health Phys. Soc. (USA), 1956.
- 52 — KAPLAN, H. — Biochemical Basis of Reproductive Death in Inactivated Cells, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.**, **90** (5): 907-916, 1963.
- 53 — KELNER, A. e TAFT, E. B. — The Influence of Photo reacting light on the Type and Frequency of Tumors Induced by Ultraviolet Radiation **Cancer Res.** **16** (9): 860-866, 1956.
- 54 — KRENZ, F. H. — The Effects of High Energy Raditions on Water and Aqueous Systems, **Can. Jour. Res.**, **268**: 647,-656, 1958.
- 55 — LACASSAGNE, A. Cancers et Hormones, Bol., Centro Estudos Hosp. Serv. Estado (Rio de Janeiro), **7**, (10): 477-485, 1955.
- 56 — LACASSAGNE, A. — La Cancerization par Substance Chimiques, Bol. Centro Estudos Hosp. Serv. Estado (Rio de Janeiro), **7**, (10): 505-511, 1955.

- 57 — LATARGET, R. — Causes de l'extension du Cancer, **Bol. Centro Estudos Hosp. Serv. Estado** (Rio de Janeiro), 7, (10): 457-465, 1955.
- 58 — LATARGET, R. — La leucemie de la Souris est-elle due à un virus? Idem, 468-495.
- 59 — LATARGET, R. — Cancer à Virus, Idem, 512-518.
- 60 — LEWALLEN, C. G. e GODWIN, J. T. — Acute Myelogenous Leukaemia Complicating Radioactive Iodine Therapy of Thyroid Cancer, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.**, 89 (3): 610-617, 1963.
- 61 — LEWALLEN, C. G. — Some Observations on Radiation Dose to Bone Marrow during I-131 therapy of thyroid Cancer, item 618-623.
- 62 — LOONEY, W. B. e ARCHER, V. E. — Radium Inhalation Accident and Radium Excretion Study, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.**, 75: 548-55, 1956.
- 63 — LOONEY, W. B. — An Investigation of the Late Clinical Findings Following Thorotrast (thorium dioxide) Administration, **Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.**, 83, (1): 163-185, 1960.
- 64 — LOUTIT, J. F. — Nonizing Radiation and the Whole Animal, **Scient. Amer.** 201, (3): 117-134, 1959.
- 65 — MACHADO, O. — Informação Privada.
- 66 — MARSILLAC, J. de — Informação Privada.
- 67 — MARTLAND, H. S., CONLON, O. e KNEF, J. P. — Unrecognized Dangers in the Use of and Handling of Radioactive Substances, with special Reference to the Storage of Insoluble Products of Radium and Mesothorium in the Reticulo endothelial system, **J. A. M. A.** 85: 1789 — 1925.
- 68 — MCKERCHER, D. G. et al — Possible Viral Etiology of Bovine and Equine Leukaemia. In: WHIPPLE, H. E. — Epizootiology of Cancer in Animals, **Ann. New York Acad. Sci.**, 108 (3): 1163-1172, 1963.
- 69 — MUTH, H. et al — The Normal Ra Content and the Ra 226 Ca Ratio of various Foods, Drinking Water and Different Organs and Tissues of the Human Body, **Health Physics** (2): 239-245, 1960.
- 70 — NEUMAN, W. T. — The somatic effects of fission products. In: Radiation and Man, **Bull. Atom. Sci.** XIV (1): 15-18, 1958.
- 71 — NOWELL, P. C. COLE, L. J. e ELLIS, MARIE — Induction of intestinal Carcinoma in the mouse by whole Body fast-neutron irradiation, **Cancer Res.** 16, (9): 873-876, 1956.
- 72 — PAULING, G. L. — Genetic and Somatic Effects of C-14, **Science**, (128): 1183-1186, 1958.
- 73 — PATT, H. M. — Factors in the Radiosensitivity of mammalian Cells, **Ann. New York Acad. Sci.**, 59 (40): 649-664, 1955.
- 74 — PHILLIPS, T. A. — Leukaemia and Geography, **Lancet**, II, 659-661, 1959.
- 75 — PINTO COELHO, A. — Proteção Contra Radiações, Conferência realizada Soc. Bras. Medicina Física. **FOTON**, 1 (4): 26-31, 1959.
- 76 — PINTO COELHO, A. — Elementos de Física Nuclear, Rio de Janeiro, Comissão Nacional de Energia Nuclear (IBBD), 1959, 96 p. il.
- 77 — PINTO COELHO, A. — Contaminantes Radioativos em Materiais Biológicos, Inst., Biofs. Esc. Med. Cir. Rio de Janeiro (Comiss. Nac. En. Nuclear), 1960, 32, p. p. il.
- 78 — PINTO COELHO, A. — Aspectos do Ciclo Biológico do estrôncio-90, tese, Rio de Janeiro. Comissão Nacional Energia Nuclear, 1960, 44 — pag. il.

- 79 — PINTO COELHO, A. — Dosimetria de Radiações de Beta-emissores osteófilos e sua ação cancerígena, II Jornada Brasileira de Cancerologia, Rio de Janeiro, Outubro, 1961.
- 80 — PINTO COELHO, A. — Técnicas de Radiobioquímica (Apêndice), Rio de Janeiro, Inst. Biof. Esc. Med. Cir. Rio de Janeiro (Com. Nac. En. Nuclear), 1960, 32 p. il.
- 81 — PINTO COELHO, A. — Funções Biológicas dos Alcalino-Terrosos e Ação Cancerígena de seus Radioisótopos, Rev. Bras. Cancerol., 20 (28): 121-178, 1964.
- 82 — PINTO VIEIRA, A. — Informação Privada.
- 83 — PLATZMAN, R. L. — What is Ionizing Radiation?, *Scient. Amer.*, 201 (3): 74-83, 1959.
- 84 — POLHEMUS, D. W. e KOCH, R. — Leukaemia and Medical Radiation, *Pediatrics*, 23: 453-461, 1959.
- 85 — PRUDENTE, A. — Patologia Geográfica do Cncer no Brasil, *Bol. Oncol.* 46 (4): 281-287, 1963.
- 86 — REISS, L. R. — Sr-90 Absorption by deciduos teeth, *Science*, 134 (3491): 1669-1673, 1961.
- 87 — ROSSI, H. H. — Correlation of Radiation Quality and Biological Effect. In: WHIPPLE, E. (ed.) — Physical Factors and modification of Radiation Injury. *Ann. New York Acad. Sci.*, 114 (1): 4-15, 1964.
- 88 — ROWLAND, R. E., JOWSEY, J. e MARSHALL, D. H. — Structural changes in human bone containing Ra226. II Conf. Intern. das Nações Unidas para Uso Pacífico da Energia Atômica, EE.UU. da América, A/Conf. 15/P/910, 1958.
- 89 — SCHOLE, G., WARD, J. F. e EWISS, J. — Mechanism of Radiation. Induced Degradation of Nucleic Acids, *J. Mol. Biol.*, 2: 379-391, 1960.
- 90 — SCHRER, R. e STEFANI, S. — Cytotoxic Effects of x-rays on normal and leukaemic lymphocytes, In: WHIPPLE, H. E. — Leukopoiesis in Health and Disease, *Ann. New York Acad. Sci.*, 113 (2): 1033-1042, 1964.
- 91 — SCHUBERT, J. e LAPP, R. E. — Global Radiation Limits, *Bull. Atom. Sci.*, XIV, (1): 23-26, 1958 (citação).
- 92 — SEGAL, L. — Leukaemia and Background Radiation in Northern New England, *Blood*, 23 (2): 250-261, 1964.
- 93 — SETLOW, R. — Radiation Studies of Proteins and Enzymes. In: MINER, R. W., Ionizing Radiation and the cell, *Ann. New York Acad. Sci.*, 59, (4): 471-483, 1955.
- 94 — SFEIRS, R. S. — Effects of x-irradiation on the Cellular and Humoral Responses to Antigen. In: WHIPPLE, H. E. (ed.) — Physical Factors and Modification of Radiation Injury, *Ann. New York Acad. Sci.*, 114 (1): 425-441, 1964.
- 95 — SIMPSON, C. L. e HEMPELMANN, L. H. — The Association of Tumors and Roentgen Ray Treatment of the Thorax in Infancy, *Cancer*, 10: 42-56, 1957.
- 96 — SPARROW, A. H. e RUBIN, B. A. — Effects of Radiations on Biological system, In: AVERY, G. S. (ed.) — Survey of Biologic Progress, Vol. II, New York, Academic Press, 1952, 1-52.
- 97 — SWANSON, C. P. e MERZ, T. — Radiation Citology. In: CLAUSS, W. D. (ed.) Radiation Biology and Medicine, Reading (EE.UU.) Addison, Wesley, 1958, 944 p.
- 98 — TANAKA, N. et al — A case of Atomic Bomb survivor with chronic granulocytic leukaemia in the early stage, *Kyushu Hematological Soc. J.*, 13 (2): 124-128, 1963.
- 99 — TOBIAS, C. A. — MANNEY, T. Some molecular and cellular effects of heavily ionizing radiations. In: WHIPPLE, H. E. (ed.) — Physical Factors

- and modification of Radiation Injury, *Ann. New York Acad. Sci.*, **114** (1): 16-31, 1964.
- 100 — UPTON, A. C., FURTH, J. e BURNETT, W. T. — Liver Damage and Hepatomas in mice produced by radioactive colloidal gold, *Cancer Res.*, **16**, (3): 211-215, 1956.
- 101 — WARREN, S. e GATES, O. — The Response of Explanted Human Tumors to Radiation, *Cancer Res.*, **17** (3): 163-165, 1957.
- 102 — AMADA, K. — Enlargement of the thyoid gland among school children living in the vicinity of radioactive springs. Results of investigations on the basal metabolic rate, FBI and C. R. of plasma- I^{131} , *Nippon onsen Kikô Gakkai Zasshi*, **23**: 579-593, 1959.
- 103 — ZELDIS, L. J., JABLON, S. e ISHIDAN, M. — Current Status of ABCC-NIH studies of carcinogenesis in Hiroshima and Nagasaki. In WHIPPLE Physical Factors and Modification of Radiation Injury, *Ann. New York Acad. Sci.* **114** (1): 225-240, 1964.
- 104 — ZIRKLE, R. E. — Some effects of alpha irradiation upon plant cells. *J. Cellular Comp. Physiol.*, **2**: 251-274, 1932.
- 105 — ZIRKLE, R. E. — Relationships between Chemical and Biological effects of ionizing radiations, *Radiology*, **52**: 846-855, 1949.