

EFEITOS BIOLÓGICOS DAS RADIAÇÕES NOS SERES VIVOS

Paulo Roberto Costa

Primeiras ocorrências de danos biológicos

- Nos primórdios da radiologia
 - Médicos que realizavam radiografias de seus próprios crânios
 - Cabelos caíram
 - Emil Grubbé (1896) – estudante de medicina e fabricante de tubos de raios X
 - Dermatite aguda e dolorida na mão
 - O Médico que tratou Grubbé propôs o primeiro tratamento radioterápico
 - Câncer de mama na paciente Rose Lee
 - Elihu Thomson (1896)
 - Expos seu dedo mínimo da mão esquerda aos raios X por $\frac{1}{2}$ a 1 h por dia, durante vários dias
 - Queimadura severa com bolhas e dor
 - Becquerel
 - Queimaduras na pele atrás do bolso da camisa onde levava frasco contendo Rádio utilizado em demonstrações em conferências

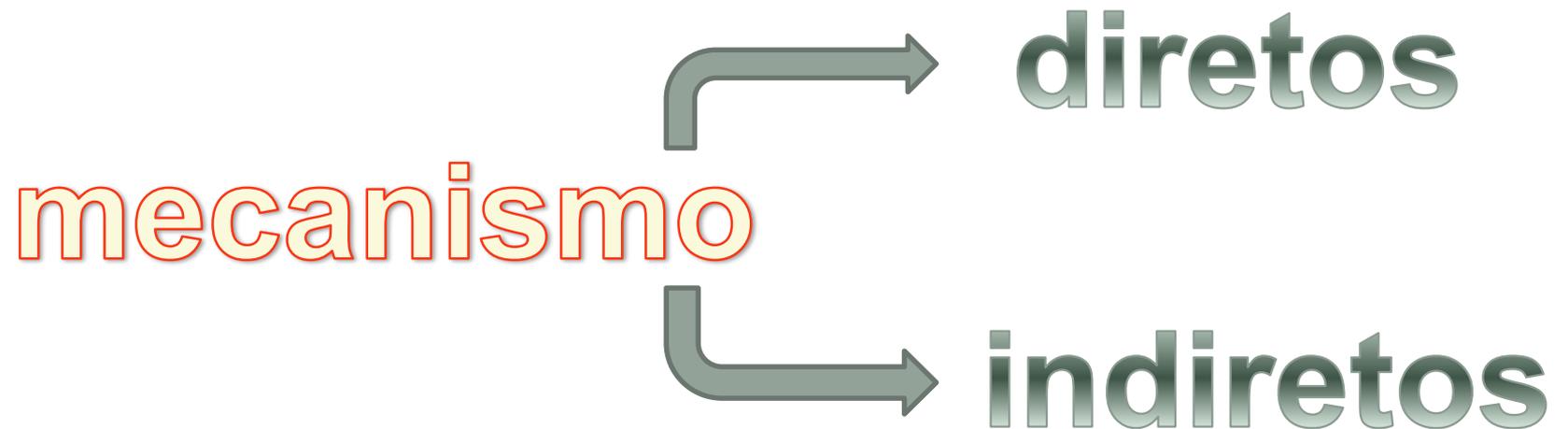
Efeitos biológicos das RI



Estágios da ação

- Estágio físico
 - Dura cerca de 10^{-15} s
 - Ionizações → desequilíbrio eletrostático das moléculas
 - Excitações → pouco efeito
- Estágio físico-químico
 - Dura cerca de 10^{-6} s
 - Quebra de ligações químicas
- Estágio químico
 - Dura poucos segundos
 - Fragmentos da molécula se ligam a outras moléculas
- Estágio biológico
 - Dura dias, semanas ou anos
 - Efeitos bioquímicos ou fisiológicos
 - Alterações morfológicas e/ou funcionais nos órgãos

Efeitos biológicos das RI



Mecanismos de ação

- Direto

- A radiação age diretamente nas moléculas importantes (ex. DNA)

- Indireto

- A radiação age na molécula de água
 - Radiólise
 - Produção de radicais livres
 - Moléculas ou átomos neutros com um elétron desemparelhado na última camada eletrônica
 - Instáveis e reagem rapidamente com outros átomos e moléculas
 - Os átomos ou moléculas que perdem elétrons na reação tornam-se radicais livres → reação em cadeia

Mecanismos diretos

- Ruptura das pontes de hidrogênio
 - Reconstituição, em geral correta, em dezenas de minutos por enzimas produzidas pelas células
- Danos irreversíveis
 - Peroxidação
 - Ligação de uma molécula de O_2 na ponta, impossibilitando o reparo

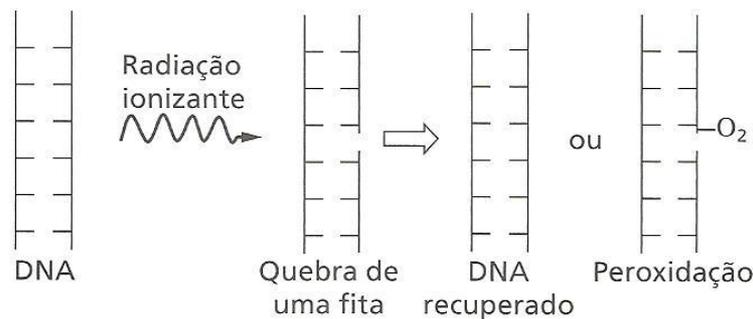


Fig. 10.4 Ilustração de peroxidação no caso de a molécula da DNA danificada não se recuperar adequadamente

Fonte: adaptada de Casarett (1968).

Mecanismos diretos

- Quebra de duas fitas
 - Pode haver separação das partes quebradas
 - 50 eV para quebrar uma fita e 200 eV para quebrar 2 fitas
 - As quebras são funções lineares da dose
 - 33% das quebras de fitas são ações diretas no DNA
 - 66% são ataques por hidroxilas (radicais livres OH^\cdot)

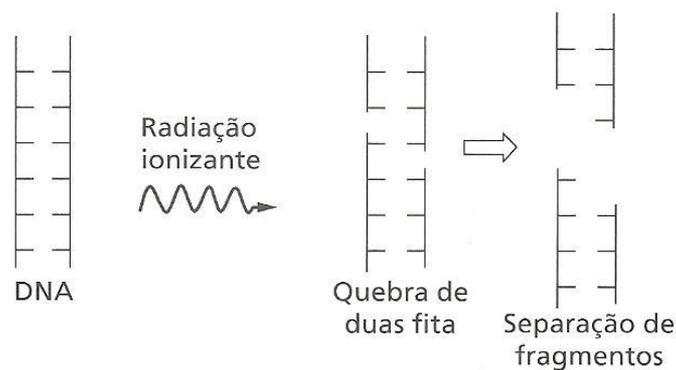


Fig. 10.5 Duas fitas de DNA quebradas pela radiação ionizante podem acarretar a separação dos fragmentos resultantes

Fonte: adaptada de Casarett (1968)

Mecanismos diretos

- 1-2 Gy de dose absorvida
 - 500-1000 quebras de 1 fita
 - 40 quebras de 2 fitas
- } Em uma única célula de mamífero
- Pode ocorrer formação de ligação cruzada
 - Principal causa dos efeitos mutagênicos

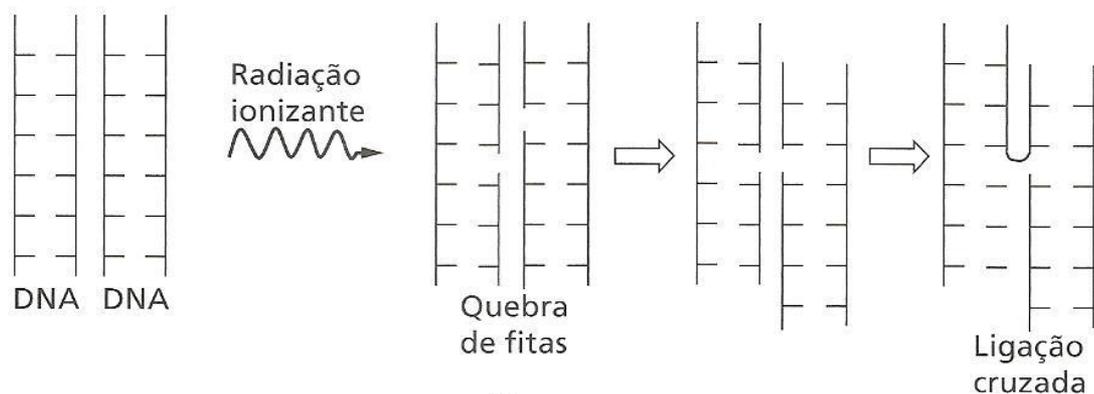


Fig. 10.6 Duas moléculas de DNA próximas, em que uma das fitas em ambas é danificada pela radiação ionizante e os danos não corrigidos resultam na ligação cruzada

Fonte: adaptada de Casarett (1968).

Mecanismos diretos

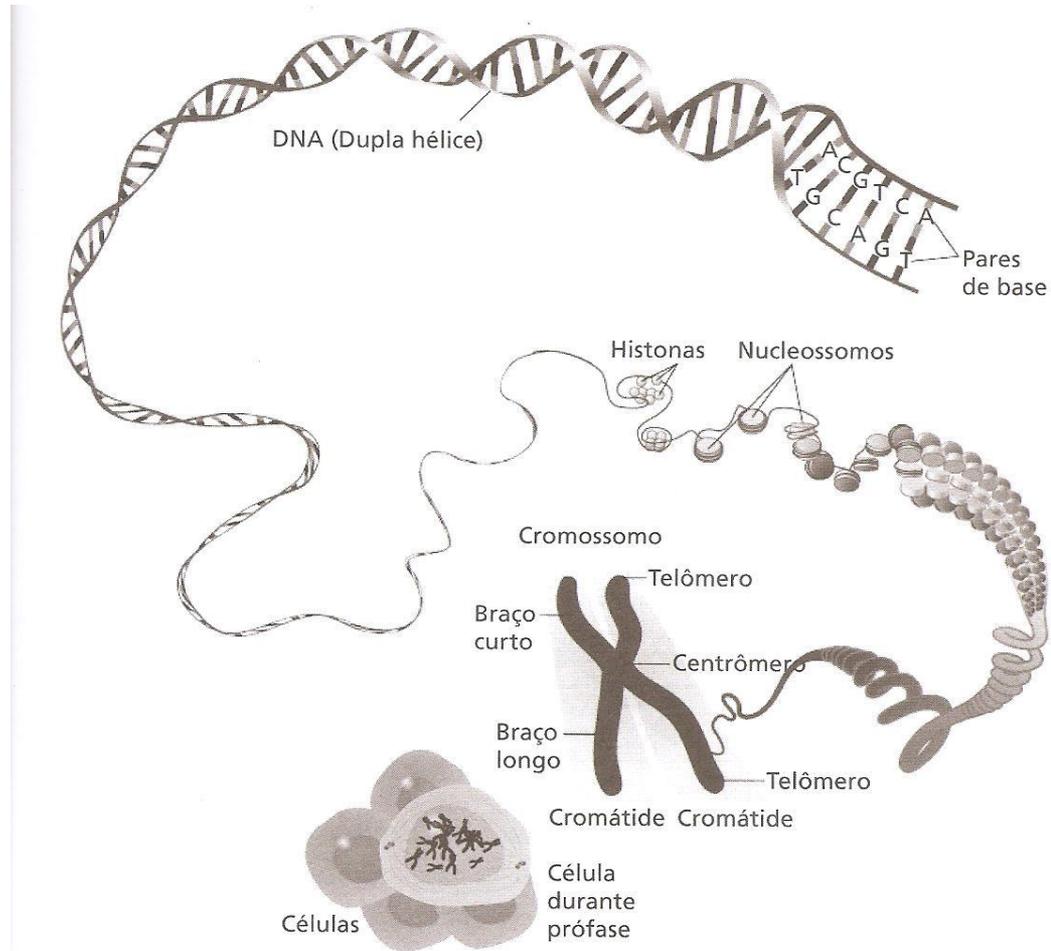


Fig. 10.7 Cromossomos dentro do núcleo da célula, cromossomo com braços, centrômero e molécula de DNA com pares de bases

Fonte: <<http://www.genome.gov/Glossary/index.cfm?id=33&textonly=true>>. Acesso em: fev. 2010.

Mecanismo direto

Aberrações

Cromossômicas:

- Instáveis
 - Acêntricos
 - Anéis
- Estáveis
 - Inversões

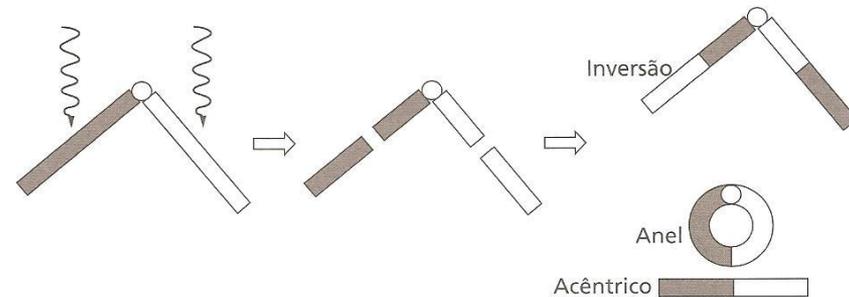


Fig. 10.8 Diagrama de formação de aberração cromossômica dos tipos inversão, anel e acêntrico

Fonte: adaptado de Travis (1975).

Aberrações Cromossômicas estruturais:

- Dicêntrica
- Acêntrica
- Translocação

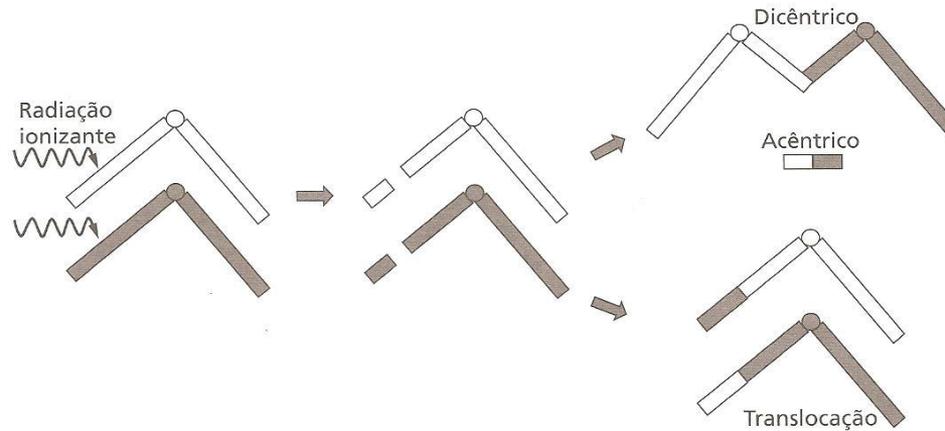


Fig. 10.9 Diagrama de produção de aberração cromossômica dos tipos dicêntrico, acêntrico e translocação

Fonte: adaptado de Travis (1975).

Mecanismo direto

Tab. 10.1 FREQUÊNCIA DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM LINFÓCITOS DE MORADORES DE LOCAIS DE ALTA RADIAÇÃO DE FUNDO E DE CONTROLE NA CHINA

Pessoas (idade)	Área	Nº de pessoas	Nº de células	Frequência (por 10 ³ células)	
				dicêntricos e anéis	translocações e inversões
mulheres (50-65 anos)	Alto nível de radiação	85	8 500	1,76 ± 0,46	2,35 ± 0,53
	controle	76	7 600	0,66 ± 0,29	0,92 ± 0,35
estudantes (15-16 anos)	Alto nível de radiação	122	24 400	0,21 ± 0,09	0,45 ± 0,14
	controle	99	19 800	0,20 ± 0,10	0,05 ± 0,05

Fonte: Chen e Wei (1991).

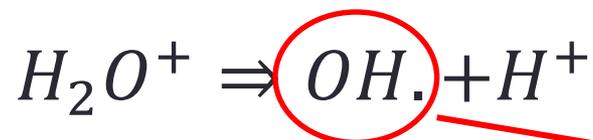
Mecanismo indireto

- Radiólise da água

- Ionização da molécula de água



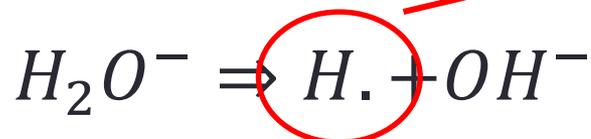
- Dissociação do íon positivo



- Associação do elétron com uma molécula de água



- Dissociação do produto H_2O^-



Radicais
livres

Mecanismo indireto

- Destino dos radicais livres H^\bullet e OH^\bullet
 - Depende da LET
 - Partículas de LET alta (alfa) produzem radicais livres muito próximos uns dos outros
 - Formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2)
 - Agente oxidante poderoso
 - Pode atacar moléculas como as do DNA
- Radiólise
 - Responsável por cerca de 70% dos efeitos biológicos no ser humano

Mecanismo indireto

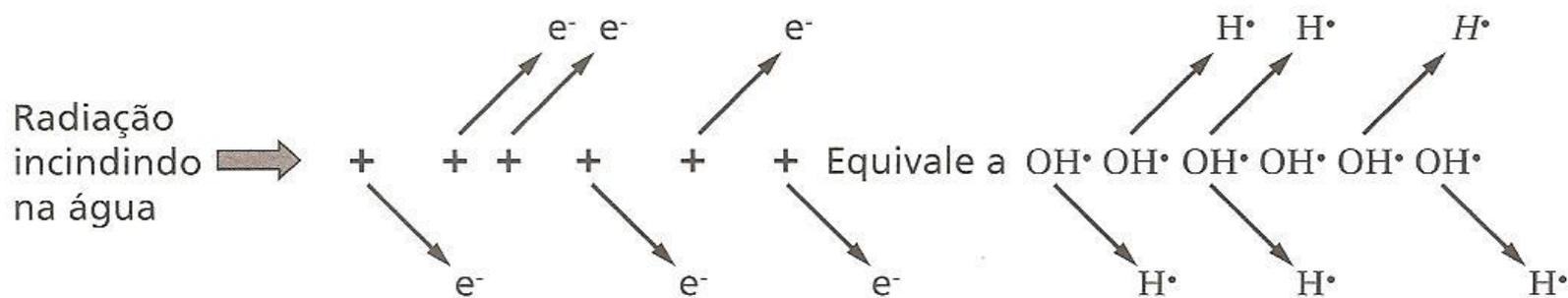
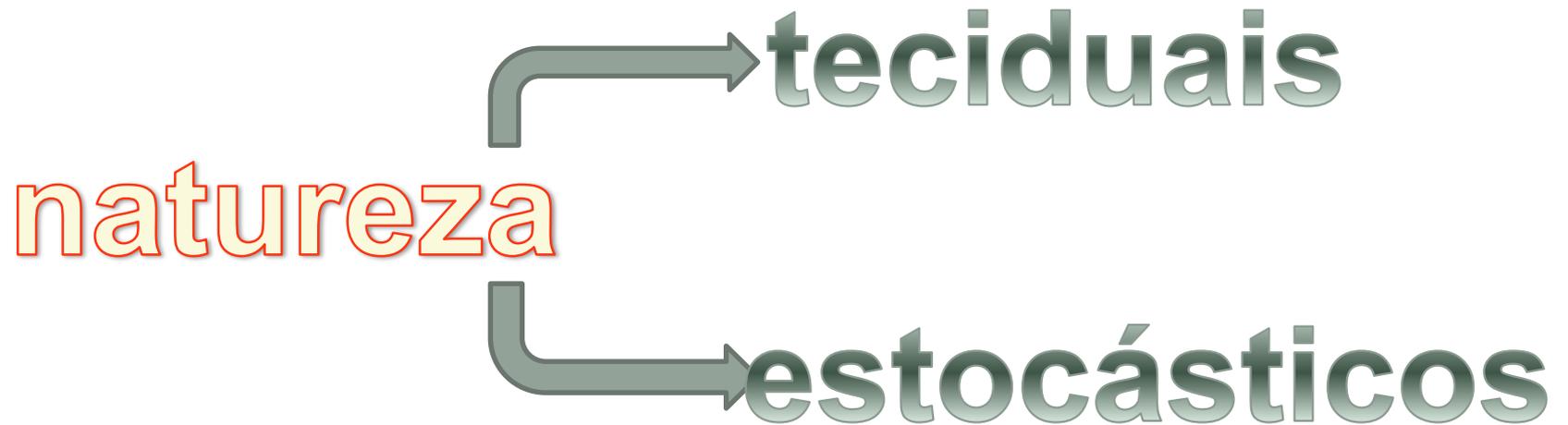


Fig. 10.10 Pares de íons produzidos por radiação diretamente ionizante enquanto atravessa uma camada de água, e as distribuições dos radicais livres ao longo do trajeto de partícula

Fonte: adaptada de Casarett (1968).

Efeitos biológicos das RI



Natureza dos efeitos biológicos

- Reações teciduais
 - Danos em tecidos ou órgãos que causam morte celular em grande número
 - Antes chamados de efeitos não-estocásticos ou determinísticos
 - Altas doses de radiação
 - Tecido ou órgão perde sua função ou seu funcionamento fica prejudicado
 - Acidentes ou radioterapia
 - Gravidade é função da dose e da taxa de dose
 - Há um limiar de dose para o surgimento da reação tecidual
 - Abaixo do limite um número pequeno de células é danificada e o organismo processa sua recuperação

Natureza dos efeitos biológicos

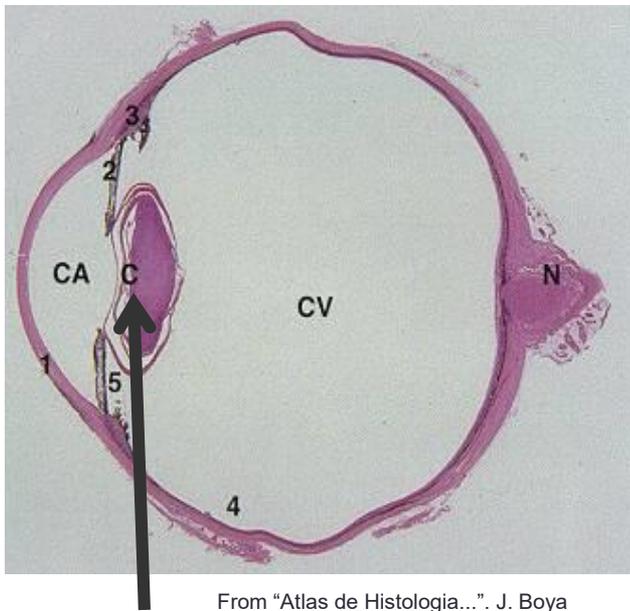
- Morte celular
 - Falência reprodutiva
 - Incapacidade de reprodução
 - Danos nas instruções para divisão celular
 - Ocorre rapidamente em células que se dividem rapidamente, mas também aparecem em células que se dividem lentamente
 - Necrose
 - Danos nas mitocôndrias
 - Inchaço e rompimento da célula
 - Inflamação
 - Apoptose
 - Morte celular programada ou suicídio coletivo
 - O importante é o organismo sobreviver

Natureza dos efeitos biológicos

- Reações teciduais
 - Imediatas
 - Horas ou semanas após a exposição ultrapassando o limiar
 - Em geral são do tipo inflamatório
 - Alteração da permeabilidade celular
 - Eritemas (queimadura) na pele
 - Mucosite → inflamação da mucosa do revestimento do trato gastrointestinal
 - Escamação da epiderme
 - Tardias
 - Demoram meses ou anos (até 10 anos)
 - Latência depende do tecido
 - Ocorrências em técnicas de intervencionismo



Efeito nos olhos



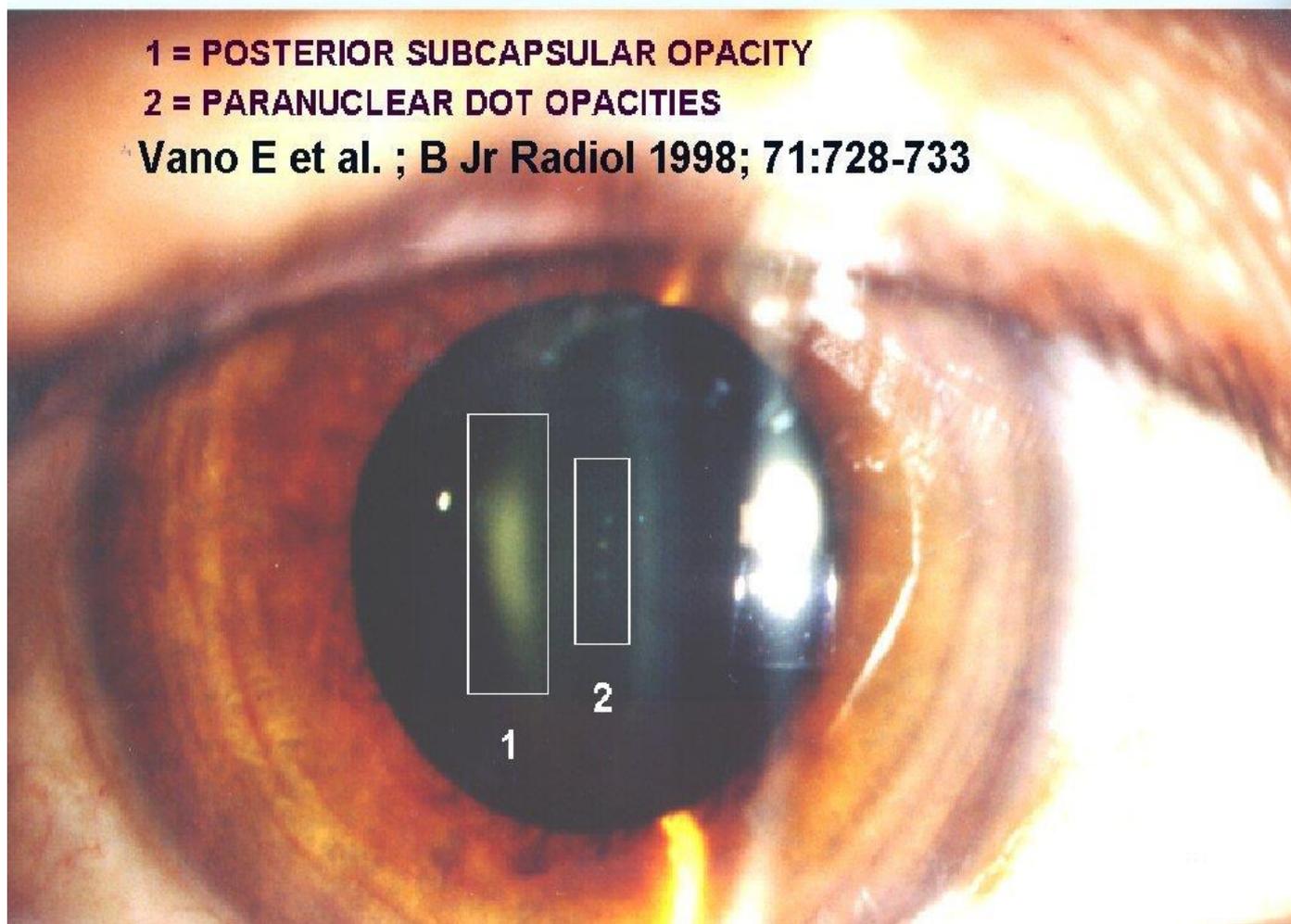
From "Atlas de Histologia...". J. Boya

O cristalino é altamente RS

- Cristalino é altamente RS.
- Coagulação de proteínas ocorrem com doses da ordem de 2 Gy.
- Dois efeitos básicos:

Efeito	Sv exposição única e curta	Sv/ano por muitos anos
Opacidade detectável	0.5-2.0	> 0.1
Dano Visual (catarata)	5.0	> 0.15

Danos nos olhos



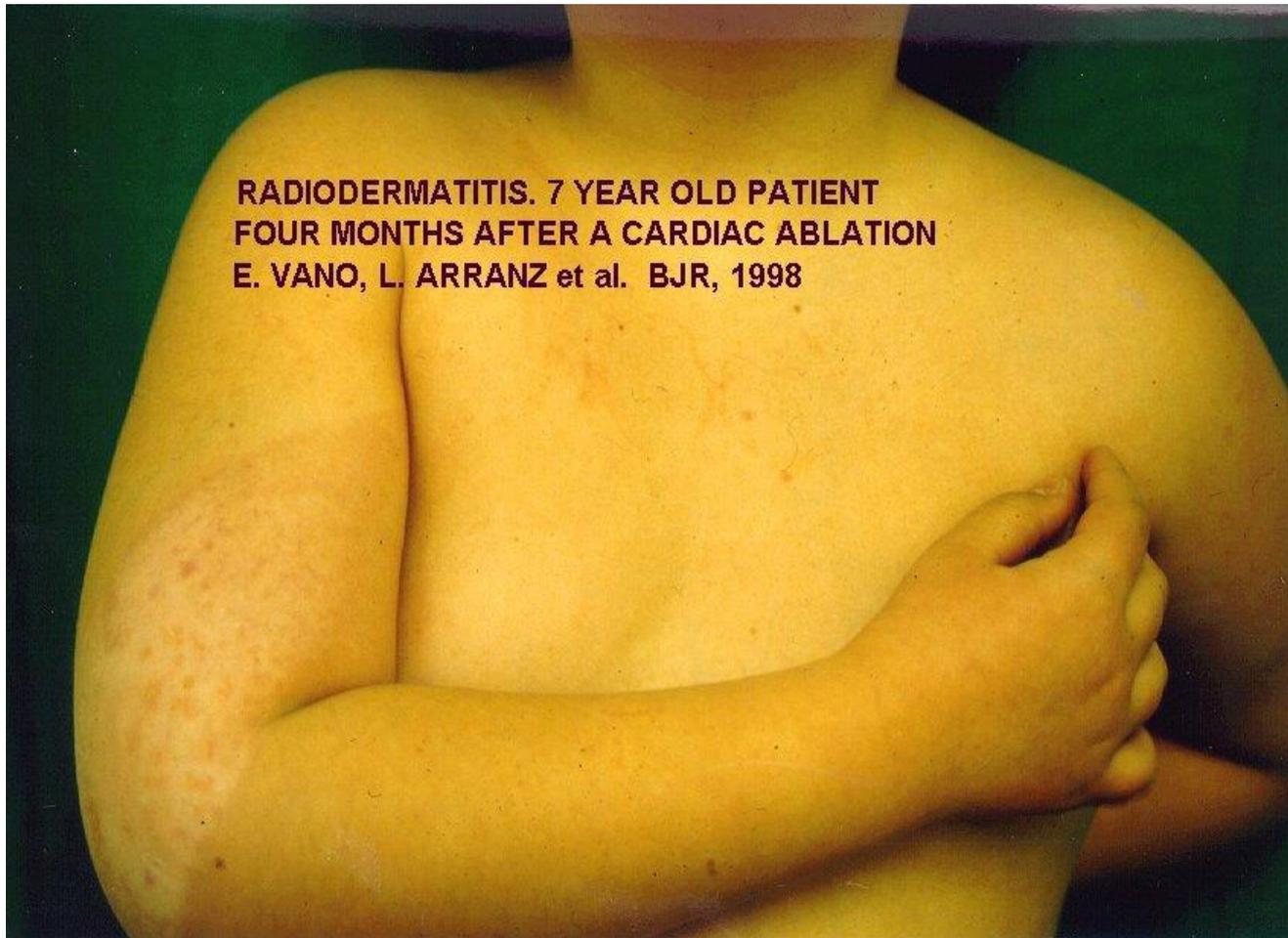
Danos locais nos tecidos

Efeitos na pele

Injury	Threshold Dose to Skin (Sv)	Weeks to Onset
Early transient erythema	2	<<1
Temporary epilation	3	3
Main erythema	6	1,5
Permanent epilation	7	3
Dry desquamation	10	4
Invasive fibrosis	10	
Dermal atrophy	11	>14
Telangiectasis	12	>52
Moist desquamation	15	4
Late erythema	15	6-10
Dermal necrosis	18	>10
Secondary ulceration	20	>6



Danos locais nos tecidos Efeitos na pele

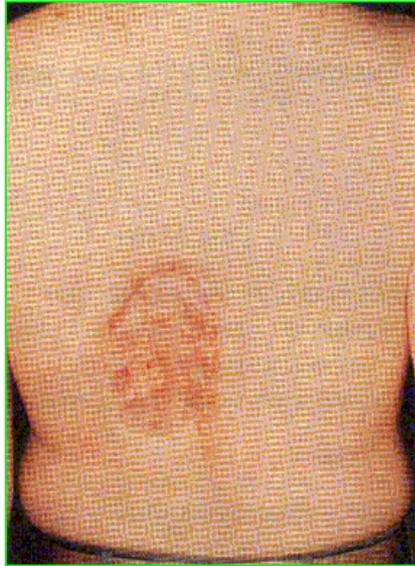


Danos locais nos tecidos

Efeitos na pele

**RADIODERMATITIS. 17 YEAR OLD PATIENT
TWO YEARS AFTER 2 CARDIAC ABLATIONS
E. VANO, L. ARRANZ et al. BJR, 1998**





Tab. 10.2 ESTIMATIVA DOS LIMIARES DE DOSE PARA REAÇÕES TECIDUAIS EM TESTÍCULOS, OVÁRIOS, CRISTALINO E MEDULA ÓSSEA DE ADULTOS HUMANOS.

tecido e efeito	limiar de dose		
	Dose única aguda (Gy)	Dose alta total fracionada (Gy)	Taxa anual de dose fracionada (Gy/ano)
<i>testículos</i>			
esterilidade temporária	0,15	não aplicável	0,4
esterilidade permanente	3,5 – 6,0	não aplicável	2,0
<i>ovários</i>			
esterilidade	2,5 – 6,0	6,0	> 0,2
<i>crystalino</i>			
opacidade detectável	0,5 – 2,0	5,0	> 0,1
catarata	5,0	> 8	> 0,15
<i>medula óssea</i>			
depressão hematopoética	0,5	não aplicável	> 0,4

Fonte: ICRP-103 (2007).

Tab. 10.3 ESTIMATIVA DOS LIMIARES DE DOSE ABSORVIDA AGUDA NO CORPO TODO PARA 1% DE INCIDÊNCIA DE MORBIDADE E MORTALIDADE ENVOLVENDO ÓRGÃOS E TECIDOS DE ADULTOS HUMANOS APÓS EXPOSIÇÃO NO CORPO TODO COM RADIAÇÃO GAMA

Efeito (1% de incidência)	Órgão ou tecido	Tempo de latência	Dose absorvida (Gy)
Morbidade*			
Esterilidade temporária	Testículos	3 a 9 semanas	~ 0,1
Esterilidade permanente	Testículos	3 semanas	~ 6
Esterilidade permanente	Ovários	< 1 semana	~ 3
Depressão no processo de formação de sangue	Medula óssea	3 – 7 dias	~ 0,5
Fase de avermelhamento da pele	Pele (grandes áreas)	1 – 4 semanas	< 3 – 6
Queimaduras de pele	Pele (grandes áreas)	2 – 3 semanas	5 – 10
Perda temporária de pelos	Pele	2 – 3 semanas	~ 4
Catarata	Olho	Vários anos	~ 1,5
Mortalidade**			
Síndrome da medula óssea:			
– sem tratamento médico	Medula óssea	30 – 60 dias	~ 1
– com bom tratamento médico	Medula óssea	30 – 60 dias	2 – 3
Síndrome gastrintestinal:			
– sem tratamento médico	Intestino delgado	6 – 9 dias	~ 6
– com tratamento médico convencional	Intestino delgado	6 – 9 dias	> 6
Pneumonite	Pulmão	1 – 7 meses	6

*Morbidade: frequência de doença ou de doente numa dada população em um determinado período.

**Mortalidade: frequência de morte numa dada população em um determinado período.

Fonte: ICRP-103 (2007).

Fonte: Okuno; Yoshimura
Física das radiações. 2010

Tab. 10.4 INTERVALO DE DOSE ASSOCIADA COM SÍNDROMES E MORTES NOS SERES HUMANOS EXPOSTOS UNIFORMEMENTE, NO CORPO TODO, A UMA DOSE ALTA AGUDA DE RADIAÇÃO DE BAIXA LET

Dose absorvida no corpo todo (Gy)	Principal efeito que leva à morte	Tempo de vida até a morte (dias)
3 – 5	Dano na medula óssea ($^{50}_{30}DL$)	30 – 60
5 – 15	Dano no trato gastrintestinal	7 – 20
5 – 15	Dano nos pulmões e nos rins	60 – 150
> 15	Dano no sistema nervoso	< 5, depende da dose

Fonte: ICRP-103 (2007).

Natureza dos efeitos biológicos

- Efeito em embriões (reações teciduais tardias)
 - Retardo mental severo
 - 300 mGy no caso de embrião irradiado no útero
 - Período gestacional mais sensível
 - 8-15 semanas após a concepção
 - Indução de malformações
 - Ao redor de 100 mGy (pesquisas com animais)
 - Redução do QI com o aumento da dose
 - Anormalidades no crescimento e desenvolvimento

Natureza dos efeitos biológicos

- Efeitos estocásticos
 - Cancerígeno
 - Ocorre em células somáticas
 - Hereditário
 - Ocorre em células germinativas
 - Pode ser passado aos descendentes
- Podem ocorrer com qualquer dose
- São efeitos probabilísticos
 - Probabilidade baixa em doses baixas
 - Probabilidade cresce linearmente com a dose acima de 100 mGy
 - Acredita-se que é linear para doses baixas também
 - Modelo linear sem limiar – LTN (voltamos a isso em Proteção Radiológica)

Natureza dos efeitos biológicos

- Efeitos cancerígenos
 - Não há limiar de dose
 - Até radiação ambiental natural pode causar câncer
 - Não há relação de gravidade entre dose e câncer
 - Quanto maior for a dose, maior a probabilidade de ocorrência
 - Tempos de latência
 - Leucemia – 8 anos em média
 - Câncer sólido – 15 – 25 anos em média
 - Tecidos mais sensíveis
 - Tireoide infantil
 - Mama feminina
 - Medula óssea
 - Tecidos menos sensíveis
 - Musculares e conectivos

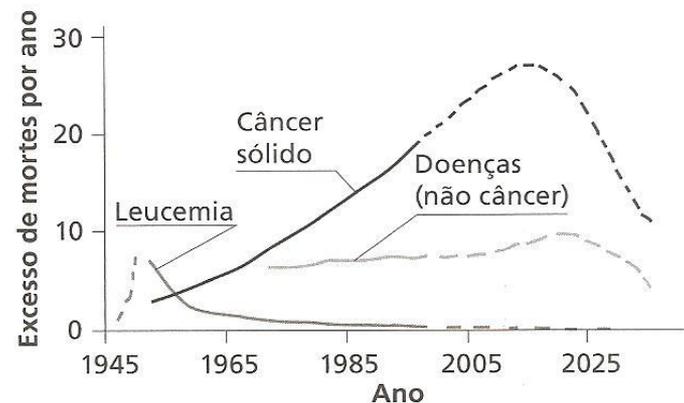


Fig. 10.11 Excesso de morte por leucemia, câncer sólido e outras doenças por ano, entre os expostos à radiação das bombas de Hiroshima e Nagasaki. As linhas tracejadas são previsões

Natureza dos efeitos biológicos

- Efeitos estocásticos cancerígenos no embrião
 - Estudo em irradiações médicas *in utero*
 - Evidências de aumento de câncer infantil de todos os tipos
 - Muitas incertezas
 - Considera-se o risco *in utero* igual aos dos primeiros anos de vida
 - Risco cerca de 3 vezes superior ao da população em geral
- Efeitos estocásticos hereditários
 - Mutação de células germinativas que carregam o dano hereditariamente
 - Não há evidências de que a exposição dos pais cause aumento de doenças hereditárias nos descendentes
 - Evidências ocorrem em experimentos com animais
 - O risco foi superestimado no passado

Indução de outras doenças

- Exposições a doses ao redor de 1 Sv
 - Aumento de doenças cardíacas, respiratórias, digestivas e derrames cerebrais
- Doses altas (10-40 Gy, fracionadas)
 - Pacientes de radioterapia
 - Aumento de complicações cardíacas
 - Problemas nos vasos sanguíneos (arteriosclerose)
 - Pesquisas com animais
 - Formação de lesão arteriosclerótica em doses únicas de 5 Gy
 - Papel da radiação ainda não é bem compreendido
- Outras doenças
 - Catarata, tumores benignos, mioma uterino, pólipos gástricos
- Não há evidências de aumento de mortes por câncer em filhos de sobreviventes das bombas de H-N

Resultados recentes

- Efeito *bystander* (espectador)
 - 1% das células irradiadas → 30-50% apresentam aberrações cromossômicas
 - Informação química
- Instabilidade genômica
 - Aumento da taxa de aberrações cromossômicas após irradiação
 - Mantém-se durante muitos ciclos celulares
- Resposta adaptativa
 - Após dose prévia, as células desenvolvem resistência contra uma segunda irradiação
 - Efeitos de múltiplas exposições não-aditivo

Hormesis

- Doses baixas → efeitos benéficos ou estimulantes
- Doses altas → efeitos nocivos
- Conhecido em farmacologia e toxicologia
- Hormesis da radiação
 - Defendido por alguns cientistas
 - Estímulo do sistema imunológico
 - Aumento do tempo de vida
 - Aumento do crescimento de plantas e animais
 - Aumento da fertilidade de plantas e animais
 - Redução da frequência de câncer
 - Questão polêmica e não aceita pela ICRP (LNT)

Radiação ambiental

- Radionuclídeos (K-40 e C-14, principalmente)
 - Corpo humano de 70 kg → 3700 Bq
- Viagem de avião NY-Tóquio
 - 50 μ Sv de radiação cósmica
- Radiação gama terrestre
 - São Paulo – 2,0 mSv
 - Bauru – 1,3 mSv
- Radiação cósmica em São Paulo
 - 0,22 mSv/ano

Tab. 10.5 DOSE EFETIVA ANUAL (MÉDIA MUNDIAL) DECORRENTE DA EXPOSIÇÃO EXTERNA E INTERNA A AGENTES RADIOATIVOS NATURAIS

Fonte	Dose efetiva (mSv/ano)	Intervalo típico de dose efetiva (mSv/ano)
Exposição externa		
raios cósmicos	0,4	0,3 – 1,0
raios gama terrestres	0,5	0,3 – 0,6
Exposição interna		
inalação (principalmente Rn)	1,2	0,2 – 10
ingestão	0,3	0,2 – 0,8
Total	2,4	1-10

Fonte: UNSCEAR (2000).

Proteção Radiológica

Evitar efeitos determinísticos (reações teciduais) Reduzir a probabilidade de efeitos estocásticos

- Natureza aguda
- Dose > Limiar

- Aumentam com a dose
- Doses altas ou baixas