

DOENÇAS AMBIENTAIS E RADIAÇÃO IONIZANTE

DISCIPLINA IMT2001

Andrés Jimenez Galisteo Jr., PhD.
Pesquisador científico HC-FMUSP
galisteo@usp.br



Doenças Ambientais



O termo doenças ambientais refere-se a condições causadas pela exposição a agentes químicos, físicos ou biológicos no meio ambiente, local de trabalho e no ambiente pessoal.

Carga Mundial de Doenças

- ✓ **Subnutrição** – 1/3 da carga de doenças em países em desenvolvimento.
- ✓ **Doenças cardíacas isquêmicas e doenças cerebrovasculares** – principal causa de mortes em países desenvolvidos. (tabagismo, hipertensão, obesidade, colesterol alto e abuso de álcool).
- ✓ **Causas de 70% de mortes infantis:** pneumonia, doenças diarreicas, malária, sarampo e problemas perinatais e neonatais. (todas evitáveis)
- ✓ **Doenças infecciosas** – 5 em 10 causas de mortes em países em desenvolvimento.

Carga Mundial de Doenças

✓ Doenças infecciosas emergentes (DIE):

1) Doença causadas por novas cepas ou organismos evoluídos.

Ex.: malária resistente à cloroquina ou *Staphylococcus aureus* resistente à metilcilina.

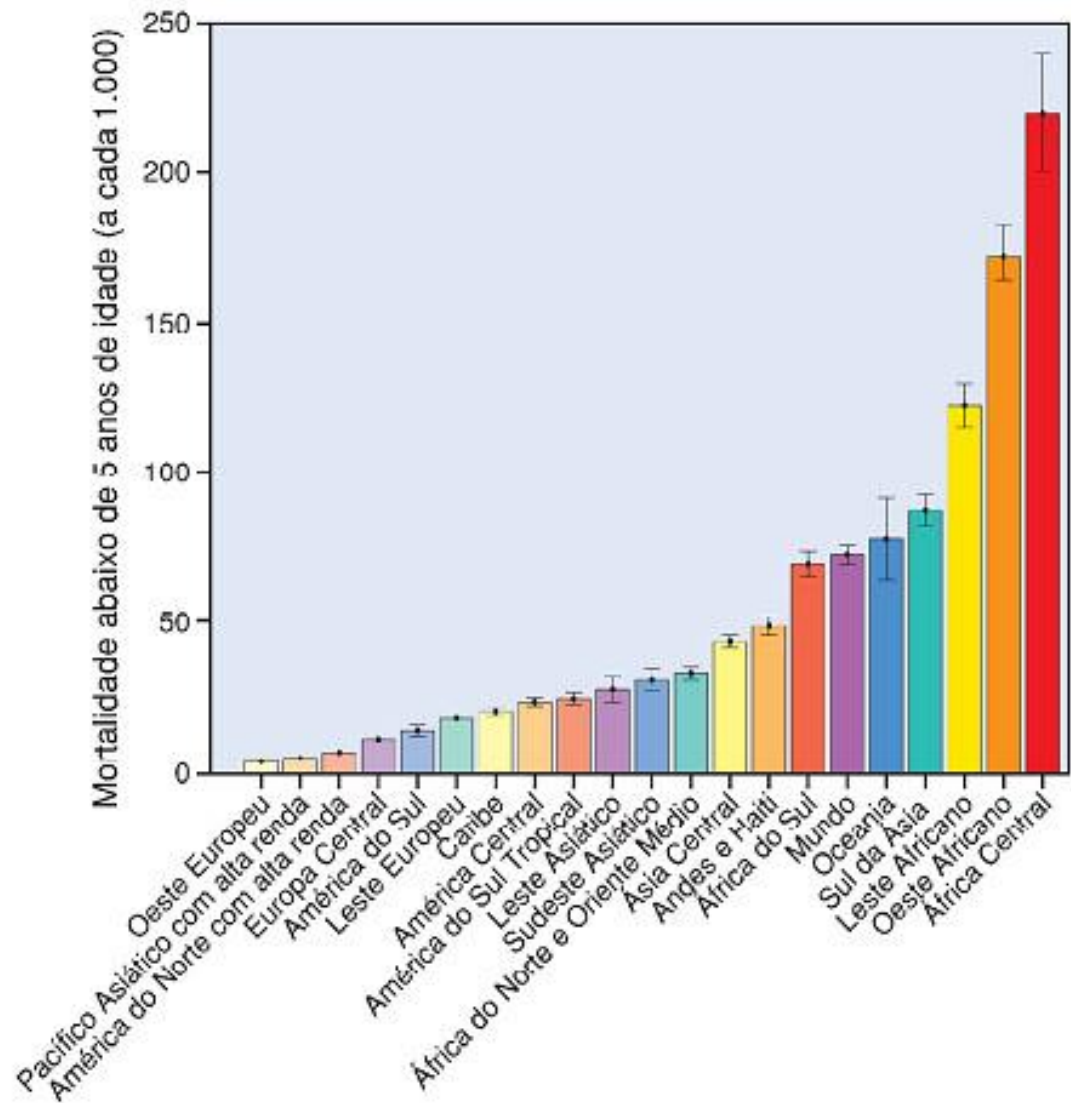
2) Doenças causadas por patógenos de outras espécies.

Ex.: HIV e Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARs).

3) Doenças causadas por patógenos presentes na população humana.

Ex.: Dengue, Zika, Chikungunya entre outros.

Carga Mundial de Doenças



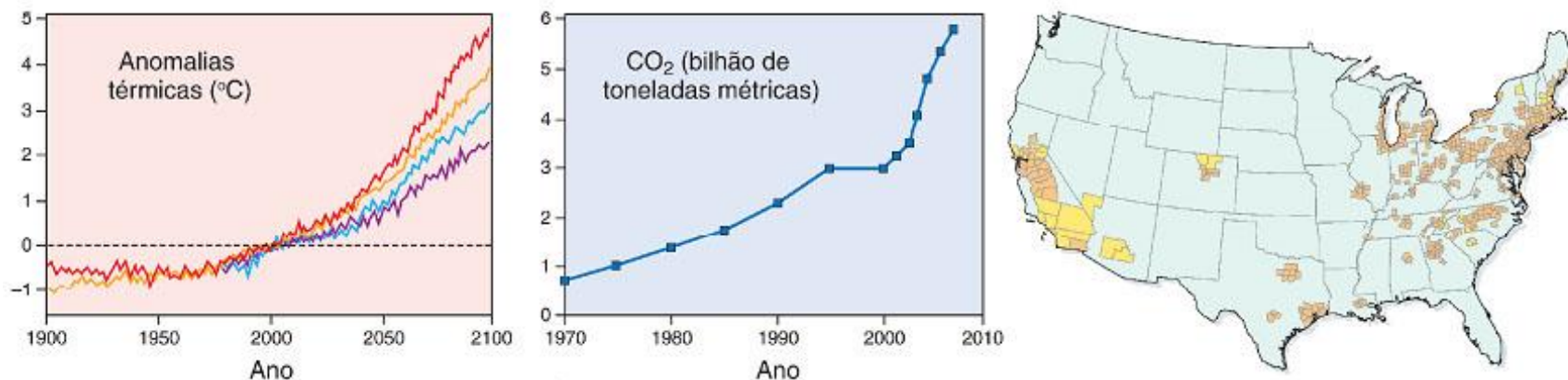
Mortalidade infantil mundial abaixo de 5 anos.

Efeitos das Alterações Climáticas na Saúde

✓ Aquecimento acelerado da Terra

Desde 1960 a temperatura média aumentou 0,6°C e de forma não uniforme.

Derretimento de geleiras das regiões polares e aumento do nível do mar em 1 a 2 mm/ano.



Evolução dos principais agentes do efeito estufa (CO₂ e ozônio)

Efeitos das Alterações Climáticas na Saúde

- ✓ **Doenças Cardiovasculares, cerebrovasculares e respiratórias**

25.000 mortes no verão europeu de 2003, relacionadas ao calor e à poluição.

- ✓ **Epidemias de gastroenterites e doenças infecciosas**

Contaminação da água e alimentos por inundações, interrupção do fornecimento de água limpa ou tratamento de esgotos.

- ✓ **Doença vetoriais**

Dengue, malária e etc....

- ✓ **Desnutrição**

Interrupção de colheitas (regiões tropicais mais afetadas).

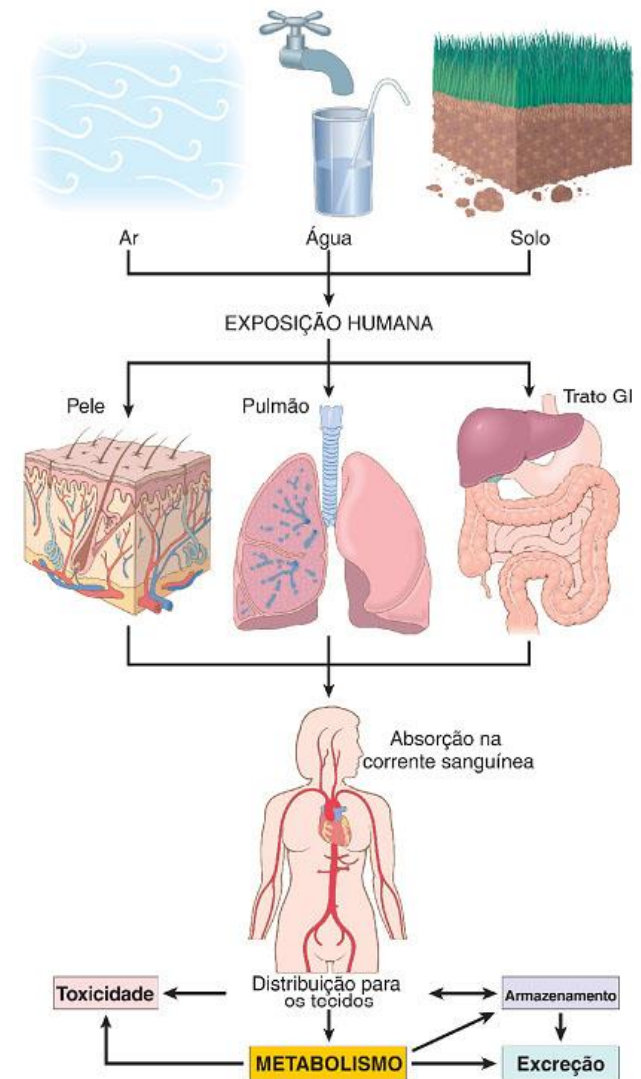
Doenças associadas a poluição ambiental e agentes químicos

✓ Liberação de substâncias químicas sem controle

Cerca de 1,8 bilhões de substâncias químicas tóxicas, incluindo 33 milhões de cancerígenas, são liberados na natureza por ano, nos EUA.

✓ Produtos químicos podem agir no local de entrada ou em outros órgãos.

✓ Maioria de solventes e drogas são lipofílicas, facilitando o transporte e entrada pelas células



Doenças associadas a poluição ambiental e agentes químicos

TABELA 9-1 Efeitos dos Poluentes do Ar na Saúde

Poluente	Populações em Risco	Efeitos
Ozônio	Adultos e crianças saudáveis Atletas, trabalhadores ao ar livre Asmáticos	Redução da função pulmonar Aumento da reatividade das vias aéreas Inflamação pulmonar Redução da capacidade de exercícios Aumento das hospitalizações
Dióxido de nitrogênio	Adultos saudáveis Asmáticos Crianças	Aumento da reatividade das vias aéreas Redução da função pulmonar Aumento das infecções pulmonares
Dióxido de enxofre	Adultos saudáveis Indivíduos com doença pulmonar crônica Asmáticos	Aumento dos sintomas respiratórios Aumento da mortalidade Aumento das hospitalizações Redução da função pulmonar
Aerossóis ácidos	Adultos saudáveis Crianças Asmáticos	<i>Clearance</i> mucociliar alterada Aumento das infecções respiratórias Redução da função pulmonar Aumento das hospitalizações
Particulados	Crianças Indivíduos com doença pulmonar ou cardíaca crônica Asmáticos	Aumento das infecções respiratórias Redução da função pulmonar Excesso de mortalidade Aumento das crises

Dados de Bascom R, et al.: Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 153:477, 1996.

Doenças associadas a poluição ambiental e agentes químicos

TABELA 9-1 Efeitos dos Poluentes do Ar na Saúde

Poluente	Populações em Risco	Efeitos
Ozônio Dióxido de nitrogênio + radiação solar	Adultos e crianças saudáveis Atletas, trabalhadores ao ar livre Asmáticos	Redução da função pulmonar Aumento da reatividade das vias aéreas Inflamação pulmonar Redução da capacidade de exercícios Aumento das hospitalizações
Dióxido de nitrogênio Queima de petróleo	Adultos saudáveis Asmáticos Crianças	Aumento da reatividade das vias aéreas Redução da função pulmonar Aumento das infecções pulmonares
Dióxido de enxofre Queima de petróleo	Adultos saudáveis Indivíduos com doença pulmonar crônica Asmáticos	Aumento dos sintomas respiratórios Aumento da mortalidade Aumento das hospitalizações Redução da função pulmonar
Aerossóis ácidos Queima de petróleo	Adultos saudáveis Crianças Asmáticos	<i>Clearance</i> mucociliar alterada Aumento das infecções respiratórias Redução da função pulmonar Aumento das hospitalizações
Particulados Queima de petróleo	Crianças Indivíduos com doença pulmonar ou cardíaca crônica Asmáticos	Aumento das infecções respiratórias Redução da função pulmonar Excesso de mortalidade Aumento das crises

Dados de Bascom R, et al.: Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 153:477, 1996.

Doenças associadas a poluição ambiental e agentes químicos

Poluentes químicos ambientais

✓ **Mercúrio**

Sistema nervoso central e rins.

✓ **Arsênico**

Cardiovascular, sistema nervoso central, trato gastrointestinal.

✓ **Cádmio**

Doença pulmonar, rins, anormalidades esqueléticas e danos no DNA.

✓ **Chumbo**

Medula óssea, sangue, sistema nervoso, trato gastrointestinal e rins.

Doenças associadas a poluição ambiental e agentes químicos

Poluentes químicos ambientais

- ✓ **Mercúrio (cosméticos, amálgamas dentários, peixes contaminados)**

Sistema nervoso central e rins.

- ✓ **Arsênio (solo, águas, alimentos, herbicidas, conservantes de madeiras)**

Cardiovascular, sistema nervoso central, trato gastrointestinal.

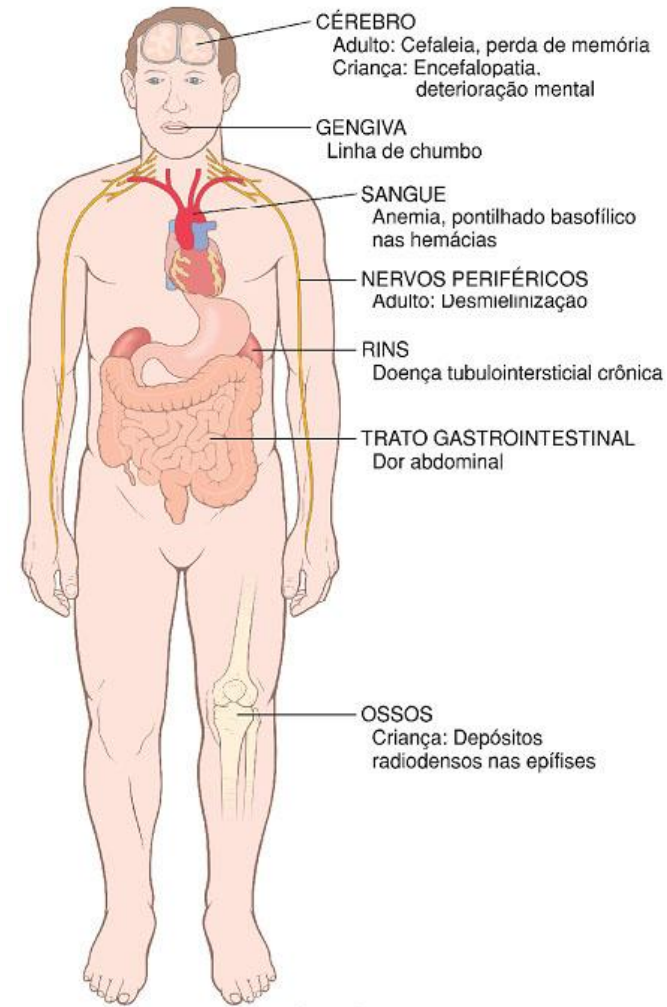
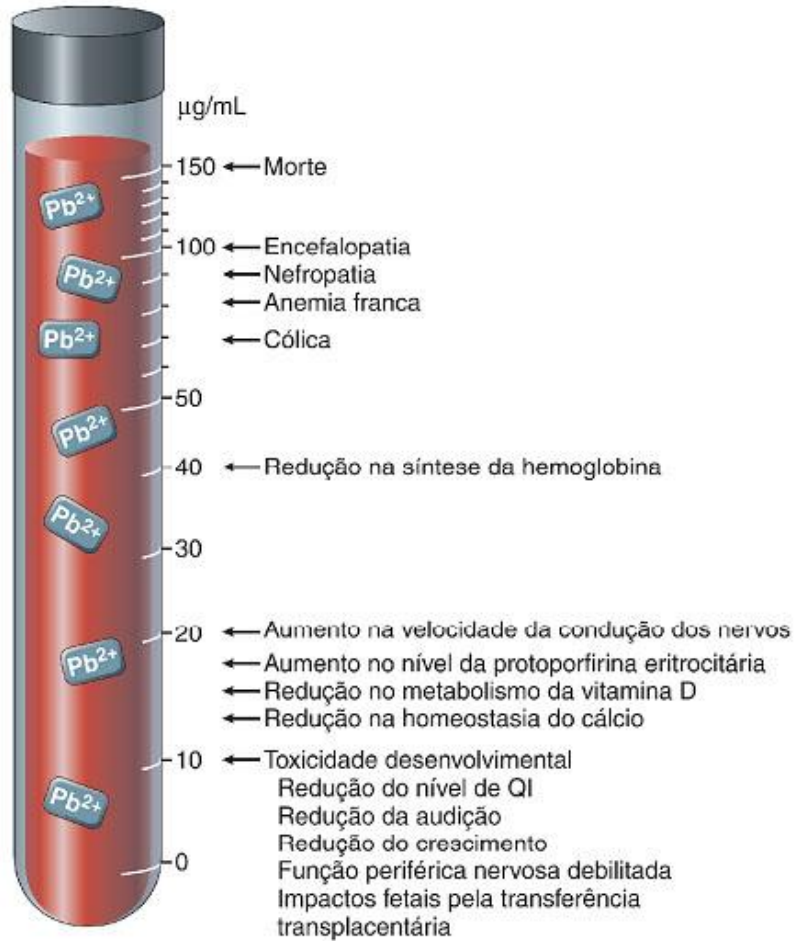
- ✓ **Cádmio (baterias de níquel-cádmio)**

Doença pulmonar, rins, anormalidades esqueléticas e danos no DNA.

- ✓ **Chumbo (tintas, gasolina, brinquedos de crianças)**

Medula óssea, sangue, sistema nervoso, trato gastrointestinal e rins.

Doenças associadas a poluição ambiental e agentes químicos



FONTES OCUPACIONAL
Tinta spray;
Trabalho com fundição;
Mineração e extração de chumbo;
Queimar baterias

NÃO OCUPACIONAIS
Abastecimento de água;
Poeira e lascas de tinta;
Exaustão automotiva;
Solo urbano

Doenças associadas a poluição ambiental e agentes químicos

TABELA 9-2 Doenças Humanas Associadas a Exposições Ocupacionais		
Órgão/Sistema	Efeito	Tóxicos
Sistema cardiovascular	Doença cardíaca	Monóxido de carbono, chumbo, solventes, cobalto, cádmio
Sistema respiratório	Câncer nasal Câncer de pulmão Doença pulmonar obstrutiva crônica Hipersensibilidade Irritação Fibrose	Álcool isopropil, poeira de madeira Radônio, asbestos, sílica, bis (clorometil) éter, níquel, arsênico, cromo, gás mostarda, urânio Poeira de grão, poeira de carvão, cádmio Berílio, isocianatos Amônia, óxidos de enxofre, formaldeído Sílica, asbestos, cobalto
Sistema nervoso	Neuropatias periféricas Marcha atáxica Depressão do sistema nervoso central Cataratas	Solventes, acrilamidas, cloreto de metila, mercúrio, chumbo, arsênico, DDT Clordano, tolueno, acrilamida, mercúrio Álcoois, cetonas, aldeídos, solventes Radiação ultravioleta
Sistema urinário	Toxicidade Câncer de bexiga	Mercúrio, chumbo, éteres glicol, solventes Naftilaminas, 4-aminobifenil, benzidina, produtos de borracha
Sistema reprodutor	Infertilidade masculina Infertilidade feminina/natimortos Teratogênese	Chumbo, ftalato plastificante, cádmio Chumbo, mercúrio Mercúrio, bifenil policlorinado
Sistema hematopoético	Leucemia	Benzeno
Pelo	Foliculite e dermatose acneiforme Câncer	Bifenil policlorinado, dioxinas, herbicidas Radiação ultravioleta
Trato gastrointestinal	Angiossarcoma do fígado	Cloreto de vinil

Dados de Leigh JP, et al.: Occupational Injury and Illness In the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality, Arch Intern Med 157:1557, 1997; Mitchell FL: Hazardous waste. In Rom WN (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2^o ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1275; and Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE (eds): A Textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229.

Doenças associadas a poluição ambiental e agentes químicos

✓ Drogas terapêuticas

Reposição hormonal, contraceptivos orais, esteróides anabólicos e aspirinas

✓ Álcool

Sistema nervoso central, fígado e rins.

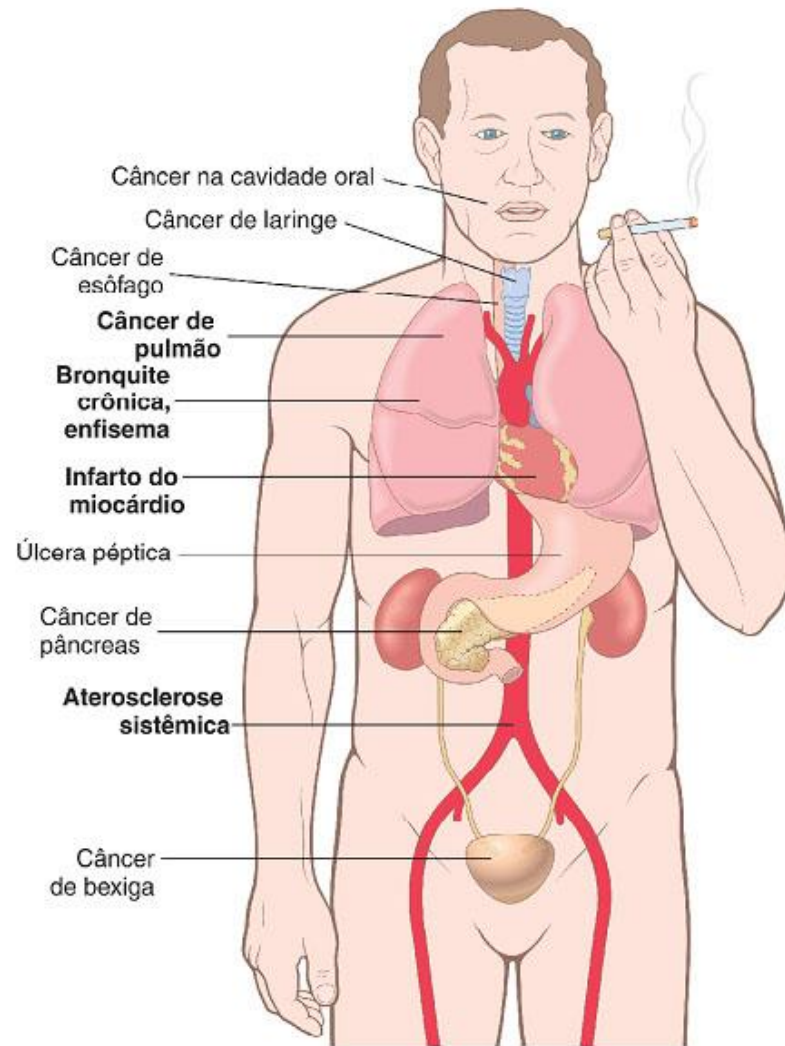
✓ Drogas não terapêuticas (Cocaína e crack, heroína, maconha, anfetaminas, etc....)

Sistema nervoso central, sistema motor, rins e fígado.

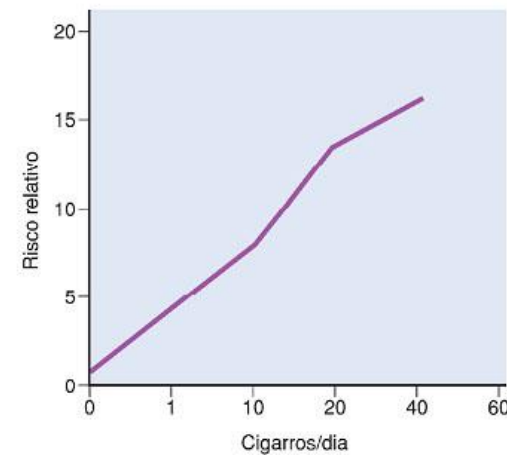
✓ Tabagismo

Medula óssea, sangue, sistema nervoso, trato gastrointestinal e rins.

Doenças associadas a poluição ambiental e agentes químicos



Substância	Efeito
Alcatrão	Carcinogênese
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	Carcinogênese
Nicotina	Estímulo ganglionar e depressão; promoção de tumor
Fenol	Promoção de tumor; irritação da mucosa
Benzopirena	Carcinogênese
Monóxido de carbono	Transporte e utilização de oxigênio prejudicados
Formaldeído	Toxicidade ciliar; irritação da mucosa
Óxidos de nitrogênio	Toxicidade ciliar; irritação da mucosa
Nitrosamina	Carcinogênese



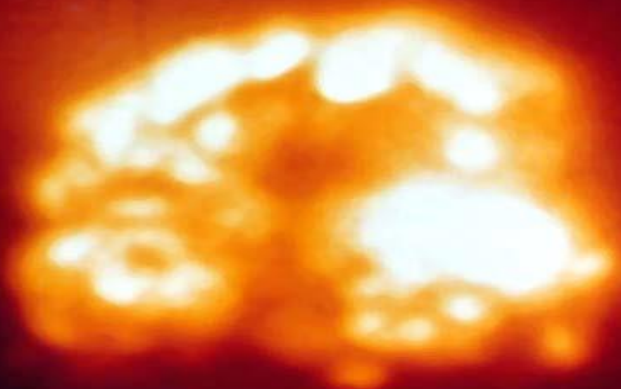
Risco relativo de câncer de pulmão



Radiação



O que vem em sua mente ??



Radiação Ionizante

- ✓ Outras formas de energia podem ser consideradas radiação mas não produzem ionização.

Ionização: é uma energia suficiente para ionizar átomos e moléculas, ou seja, é capaz de arrancar um elétron de um átomo ou molécula.



Radiação Ionizante

- ✓ Final do século XIX (1895) começa a história da radiação ionizante, com a descoberta dos raios-X por Wilhelm Conrad Röntgen
- ✓ 1896, Henry Becquerel verificou que o urânio constituía-se em um elemento radioativo natural



Foto da mão da esposa Bertha

Radiação Ionizante

✓ 1898, casal Curie descobrem dois novos elementos radioativos ($^{210}\text{Polônio}$ e $^{226}\text{Rádio}$)



M. Curie



P. Curie

✓ 1900-1910, início da descoberta dos efeitos biológicos da radiação, após exposição deliberada feita por Pierre Curie no antebraço.

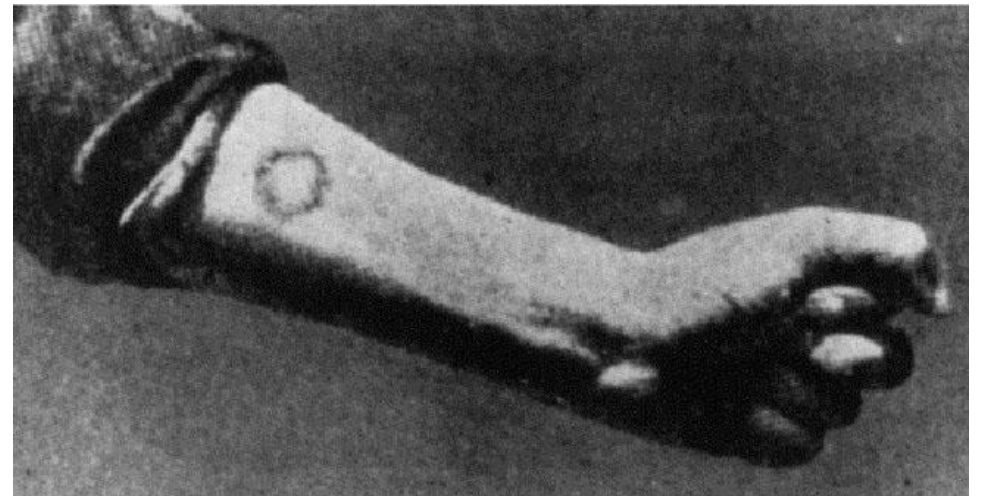
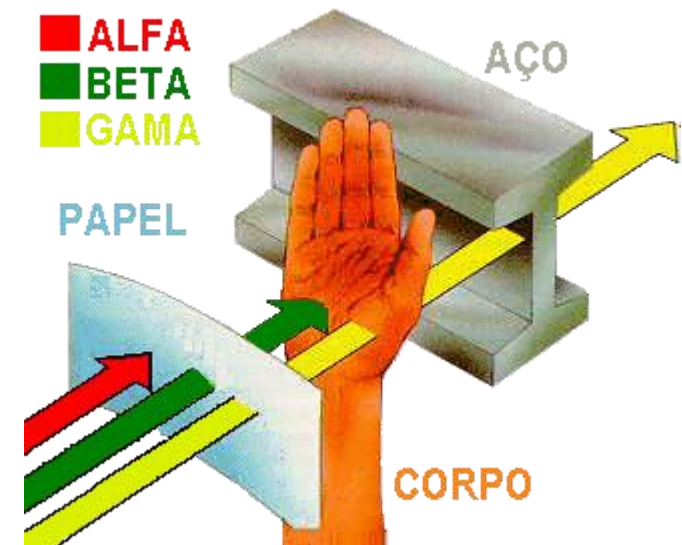
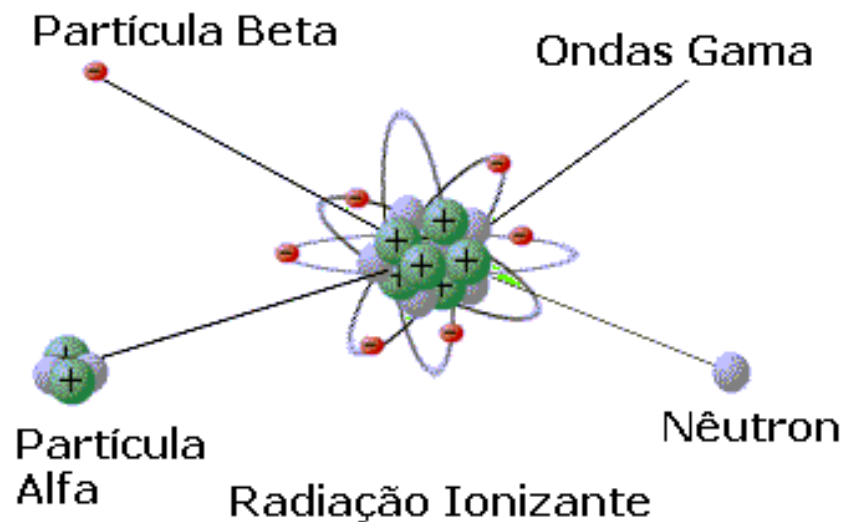


Foto do antebraço de Pierre Curie

Radiação Ionizante

- ✓ Ondas eletromagnéticas formadas a partir de transições nucleares tendo alta energia, ausência de massa (radiação gama), capacidade de promover ionização e excitação nos meios e alto poder de penetração



Exposições Naturais

Sol;
Areia;
Concreto,
Água,
Alimentos
e etc....



Guarapari - ES

Exposições Artificiais

Acidentes em usinas nucleares;
Fontes hospitalares
Guerras
e etc....



EFEITOS BIOLÓGICOS DAS RADIAÇÕES

Efeitos Biológicos das Radiações

- ✓ **EFEITO DIRETO** - interação direta com componentes como o DNA, proteínas e lipídeos → provocando alterações estruturais em suas moléculas

- ✓ **EFEITO INDIRETO** - radiação interage com as moléculas de água presentes no meio → equivale a cerca de 70% do efeito biológico produzido pelas radiações

Efeitos Biológicos das Radiações

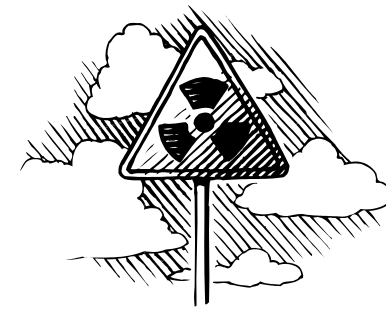
ESTOCÁSTICOS

São aqueles cuja probabilidade de ocorrer aumenta com a dose, sem porém a existência de um limiar de dose. Exemplos: efeitos hereditários, aparecimento de câncer

NÃO ESTOCÁSTICOS

São aqueles cuja severidade depende da dose e que apresentam um limiar de dose. Exemplos: mortalidade animal, distúrbios imunológicos

Radiólise da Água



- ✓ Mudanças ocorridas na água devido à absorção de radiação de alta energia
- ✓ Produtos da radiólise da água ➡ efeitos biológicos (danos)
- ✓ Formação de radicais livres

Radiólise da Água



- ✓ As moléculas e radicais livres originados são denominados de “produtos primários da radiólise da água”

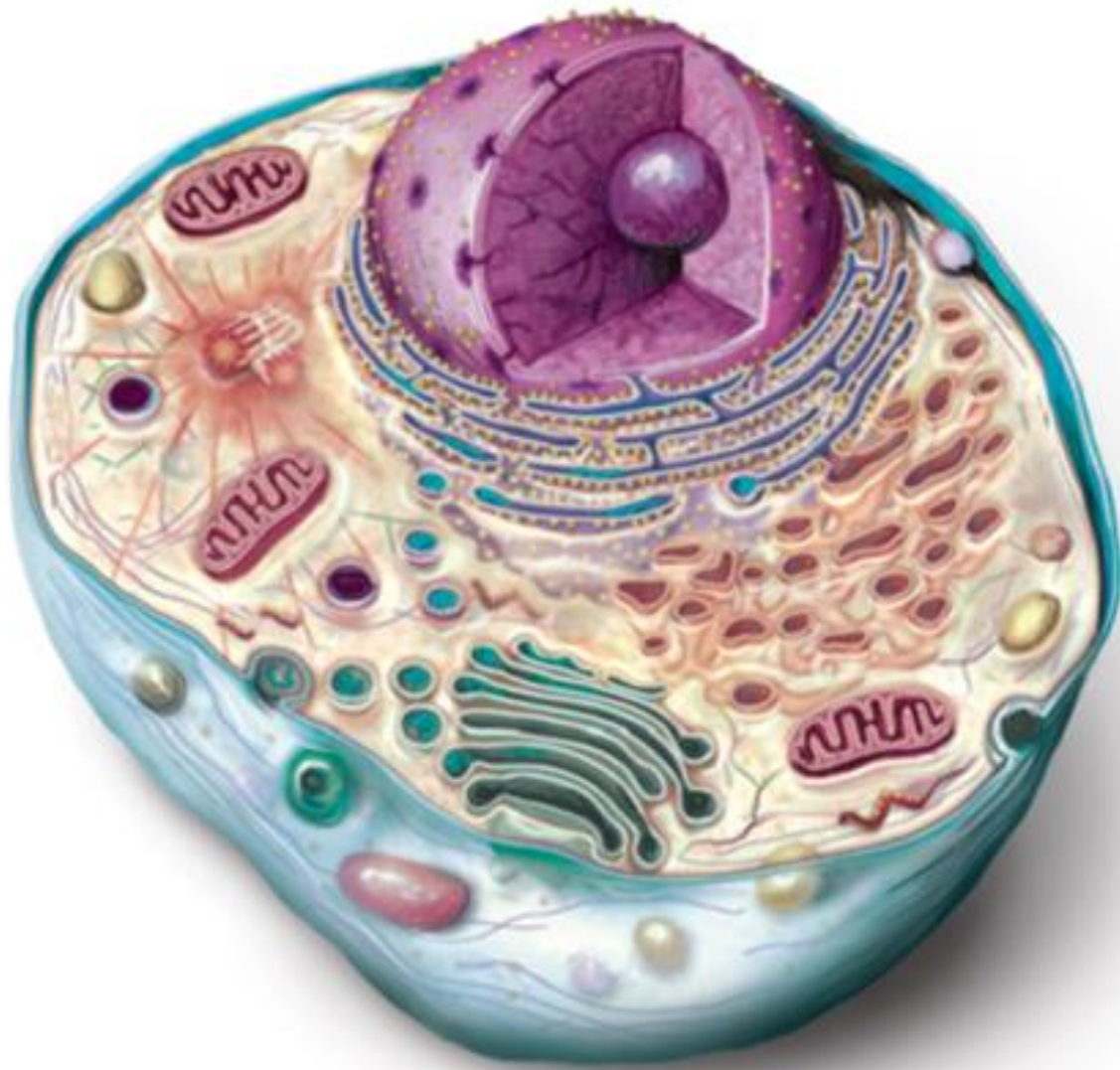


Radicais livres

- ✓ São átomos ou grupos de átomos que apresentam elétrons desemparelhados.
- ✓ Apresentam poder oxidante podendo emparelhar seu elétron a moléculas importantes como lipídios de membrana, DNA e enzimas importantes ao metabolismo.
- ✓ São o produto na queima do oxigênio durante a conversão dos alimentos em energia.
- ✓ Promovem a oxidação de nossas moléculas.
- ✓ Temos enzimas que reparam 99% da ação desses radicais.

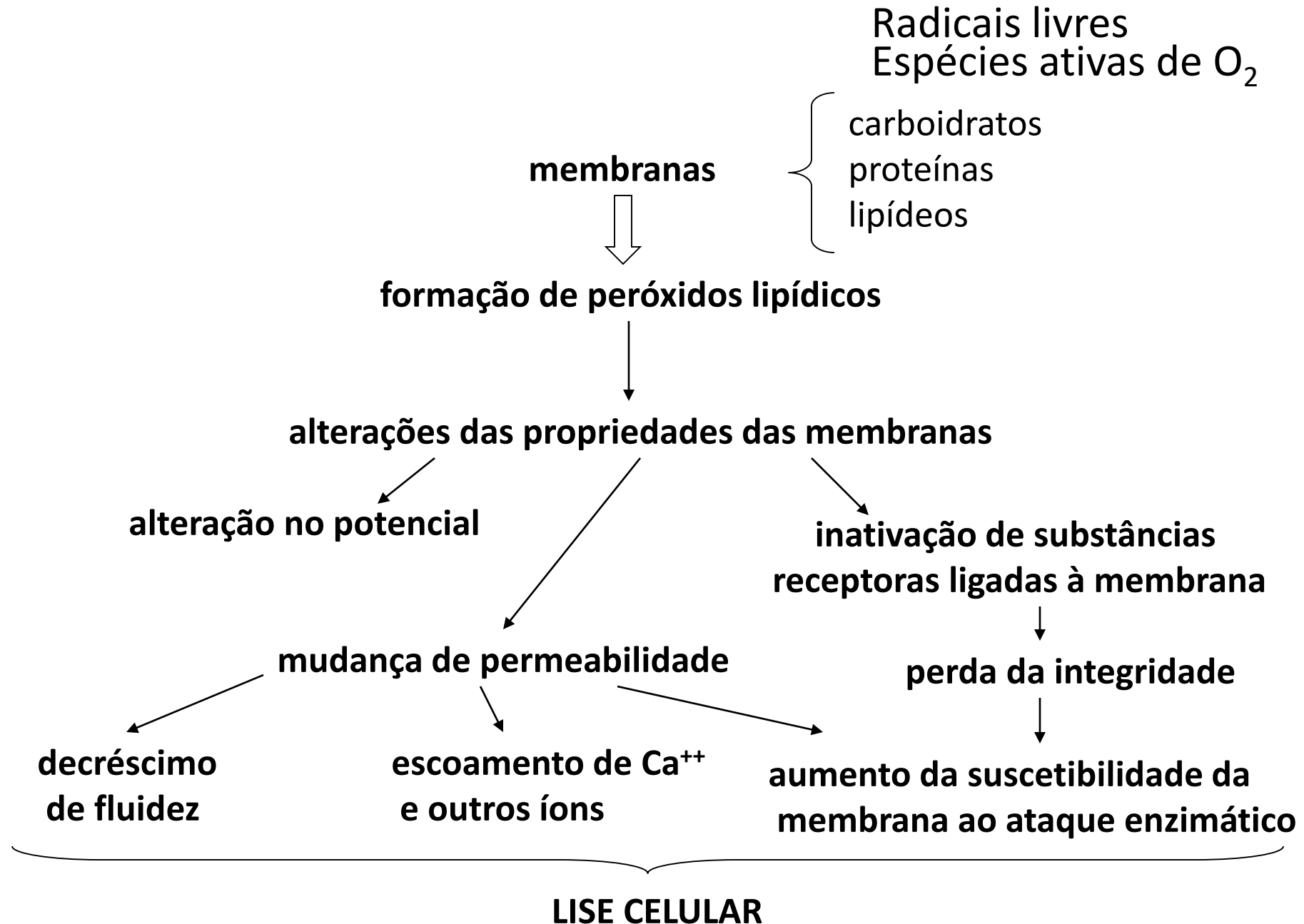
Mas.....

- ✓ Radicais livres atuam no combate a inflamações, matam bactérias e controlam o tônus dos músculos lisos.
- ✓ Boa alimentação, rica em verduras, legumes e frutas, é a melhor maneira de combater os radicais livres.



**Efeito da radiação
nas células**

LESÃO NO NÚCLEO E NO CITOPLASMA



RADIOSSENSIBILIDADE CELULAR

Radiação ionizante → qualquer tipo de célula do organismo
Células → radiossensibilidade diferente

Fatores que influenciam o efeito da radiação

FATORES FÍSICOS

dose
taxa de dose
fracionamento da dose
exposição aguda ou crônica
tipo de radiação

FATORES QUÍMICOS

presença ou não de antioxidante
tensão de O_2 (Efeito O_2)
teor hídrico

FATORES BIOLÓGICOS

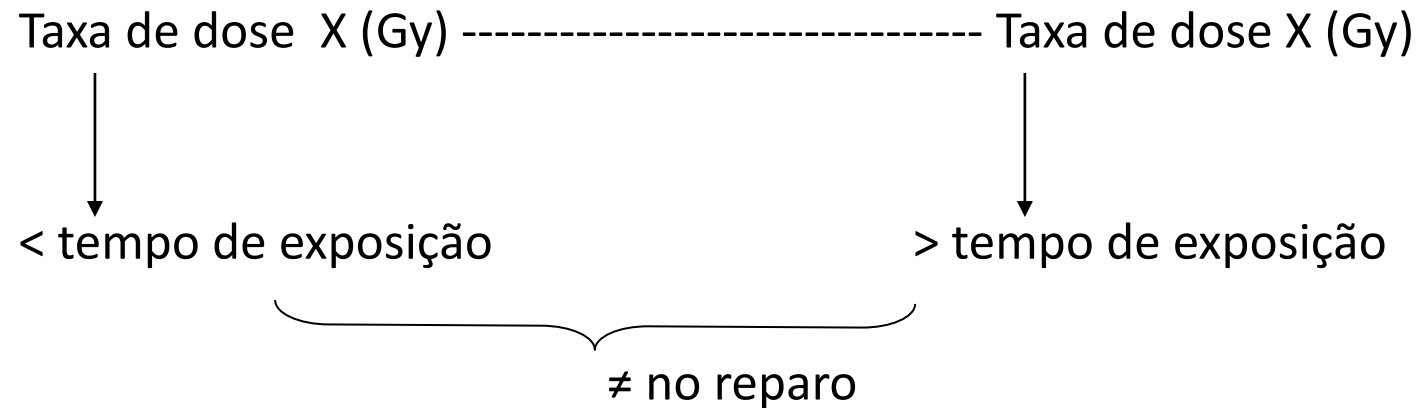
estado proliferativo (Lei de Bergonie e Tribondeau)
fase do ciclo celular
estado fisiológico ou metabólico
constituição genética da célula

FATORES FÍSICOS

DOSE > dose \longrightarrow > dano biológico

TAXA DE DOSE *

Taxa de dose = dose aplicada por unidade de tempo



FATORES QUÍMICOS

EFEITO O₂

➤ Na presença do O₂ → sistemas biológicos tornam - mais sensíveis à radiação

➤ Taxa de aumento do O₂ {
 radiação X ou gama → 2 e 3
 nêutron → 1 e 2
 alfa → 1 (não ocorre a radiosensibilidade pelo O₂)

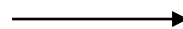
➤ Habilidade do O₂ em potencializar a eficácia de uma dada dose de radiação } **EFEITO DO O₂**

➤ O₂ modifica quantitativamente o dano da radiação, mas não altera qualitativamente

➤ O₂ impede a ação das enzimas de reparo

➤ Concentração muito pequena de O₂ suficiente para induzir um efeito radiobiológico

➤ Tecidos normais (20 - 40 mm Hg) → bastante oxigenados



Fatores Biológicos - Radiossensibilidade Celular

Bergonie e Tribondeau (1906)



PROFESSEUR J. BERGONIÉ
Professeur de Physique Biologique et Electricité Médicale
à l'Université de Bordeaux.



“A radiossensibilidade das células é diretamente proporcional à sua taxa de divisão celular.”

Fase do ciclo celular

Células em mitose ou em G2 → mais sensíveis

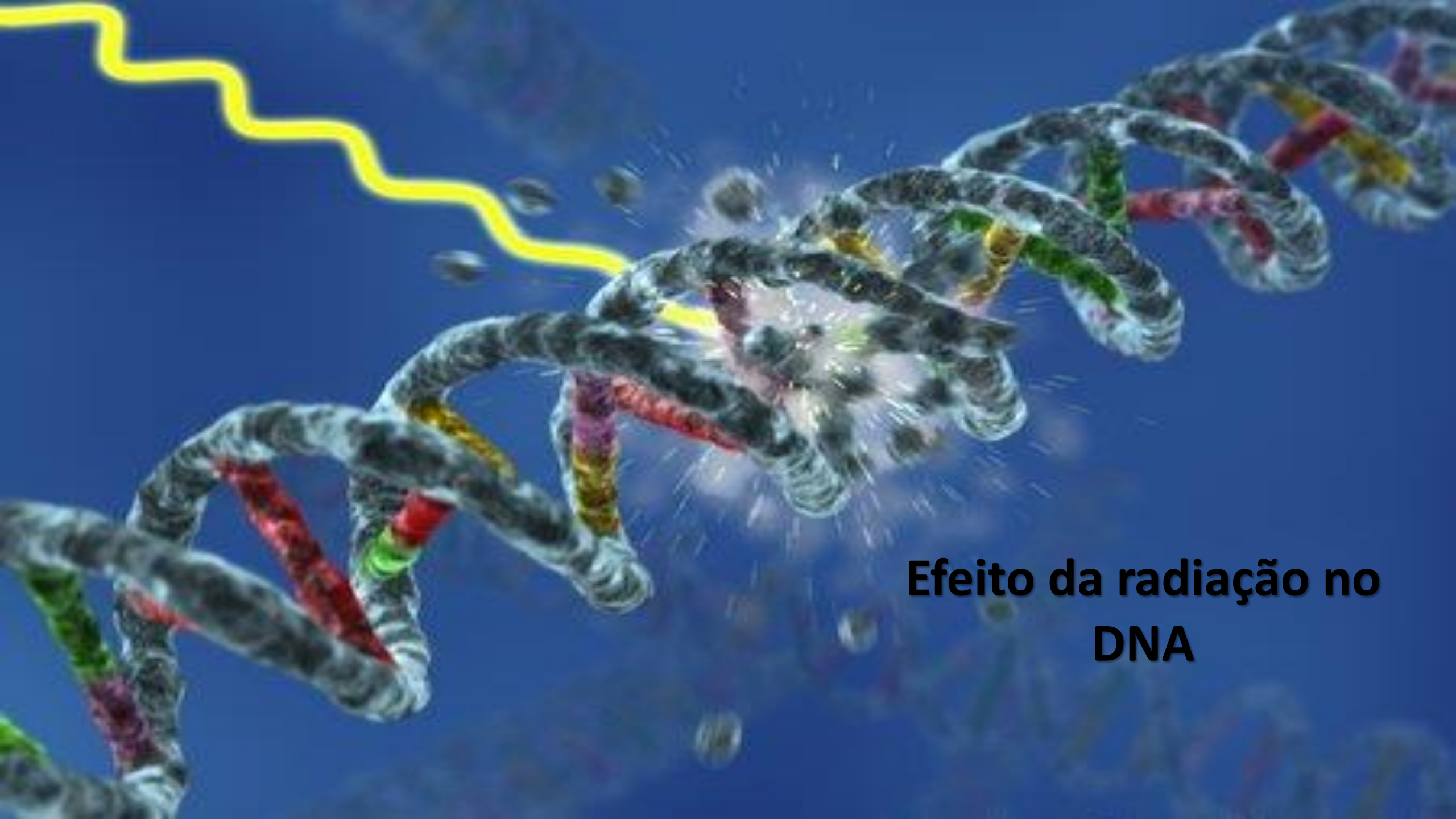
Células na fronteira G1 / S → mais resistentes

Hipóteses {
variação no nível de compostos contendo grupamentos SH
atividade de enzimas de reparo
configuração ou grau de condensação do DNA

Constituição genética da célula (capacidade de reparo)

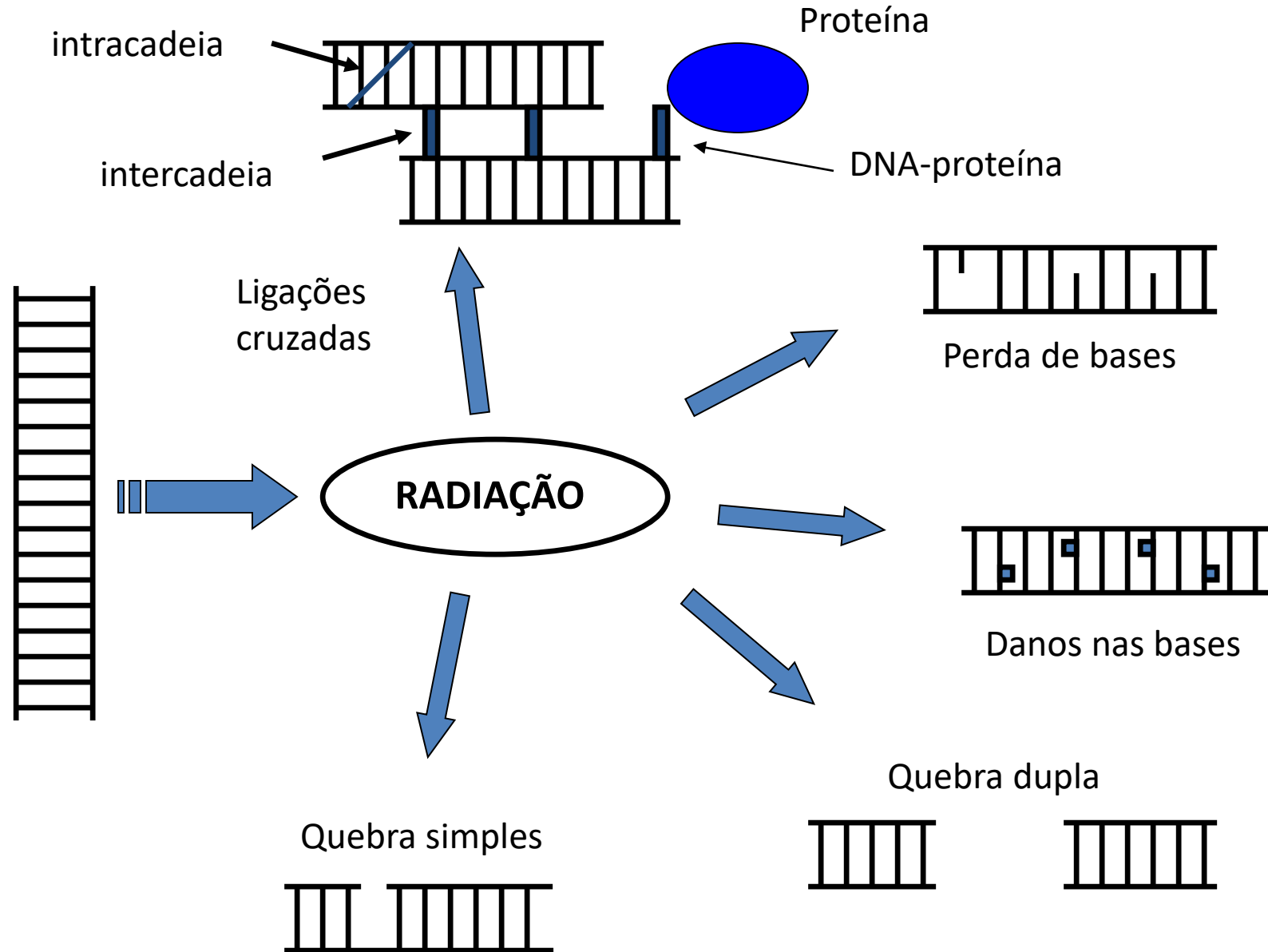
Diferentes níveis de indução de dano no DNA + eficiência de reparo

Radiossensibilidade intrínseca celular



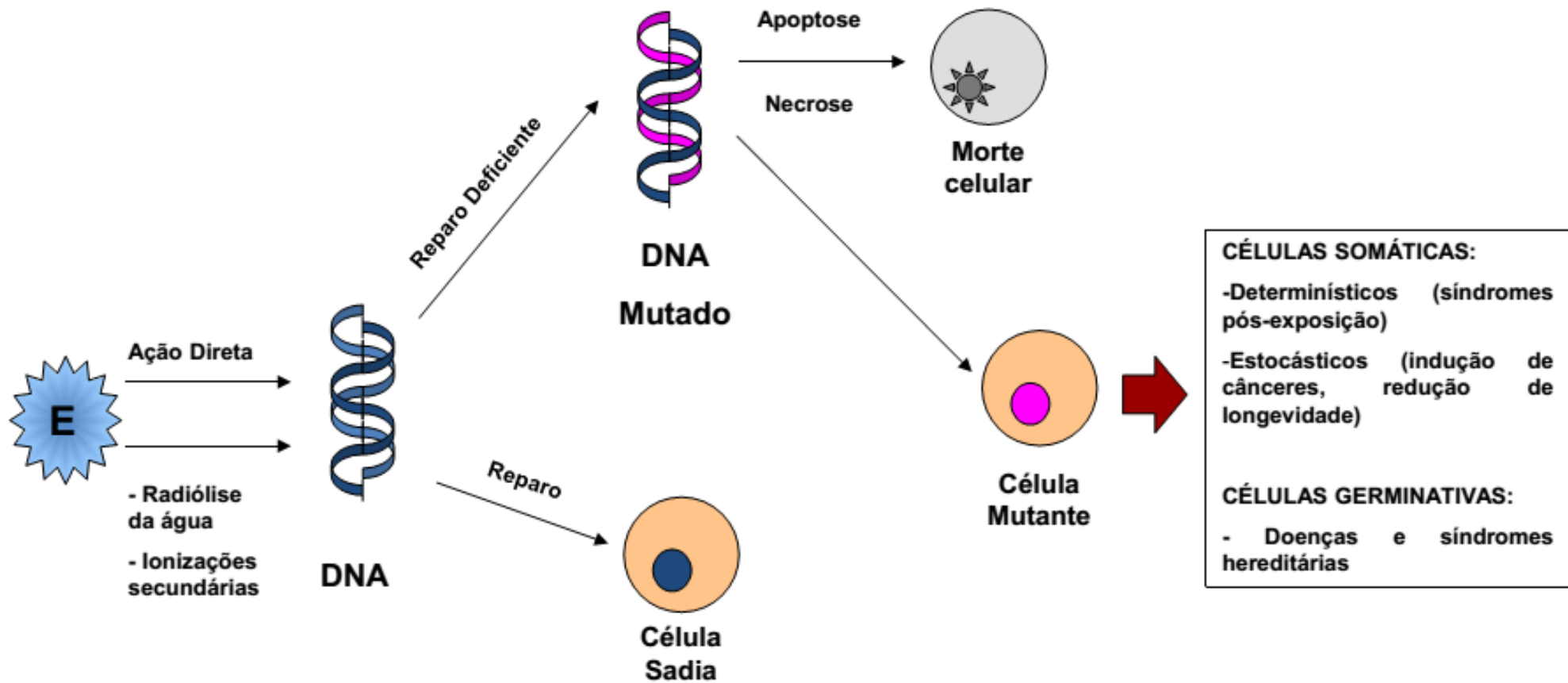
**Efeito da radiação no
DNA**

Vários tipos de lesões induzidas no DNA pela radiação ionizante



Tipos de Lesões no DNA

Tipo de Lesão	Número por Gray
Quebra simples de fita	500 - 1000
Quebra dupla de fita	40
Dano na base	1000-3000
Dano na pentose	800-1600
Ligação cruzada DNA-DNA	30
Ligação cruzada DNA-proteína	200-300



Mecanismos de Reparo de DNA

- As lesões provocadas pela radiação ionizante no DNA podem induzir a mutações ou a morte celular
- Existem vários sistemas de reparo de DNA que refletem a importância deste processo para a sobrevivência das células
- Lesões em uma das fitas podem ser reparadas tendo a fita complementar como molde
- Lesões nas duas fitas (duplas quebras e ligações cruzadas) são mais difíceis de serem reparadas

Mecanismos de Reparo de DNA

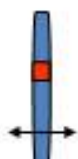
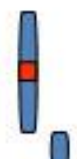

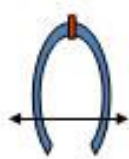

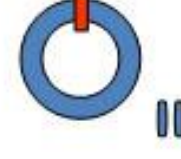
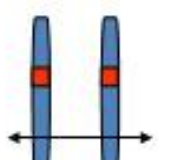

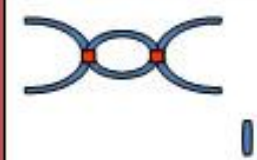
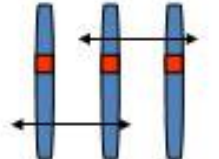

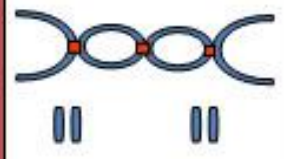
- Reparo por excisão de bases
- Reparo por excisão de nucleotídeos
- Reparo de despareamento
- Reparo direto
- Reparo de duplas quebras de DNA
 - Recombinação homóloga
 - Anelamento de fita simples
 - Recombinação não homóloga de ligação terminal

- A lesão no DNA responsável por iniciar os efeitos letais são as **duplas quebras**.
- Duplas quebras de DNA não reparadas resultam na incapacidade da célula reproduzir (morte mitótica) devido a um desbalanço na divisão da cromatina entre as células filhas com perda de material genético essencial.
- Porém as células podem continuar a utilizar os genes até momento da divisão, permanecendo viáveis, se as quebras não ocorreram dentro deles.
- Podem ser geradas células gigantes devido a continuidade do crescimento celular sem divisão.

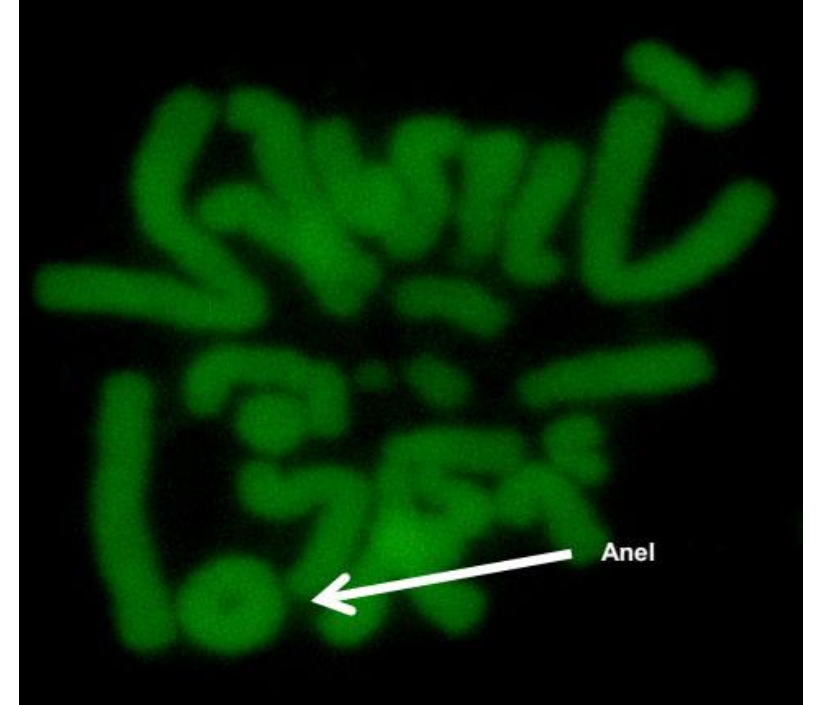
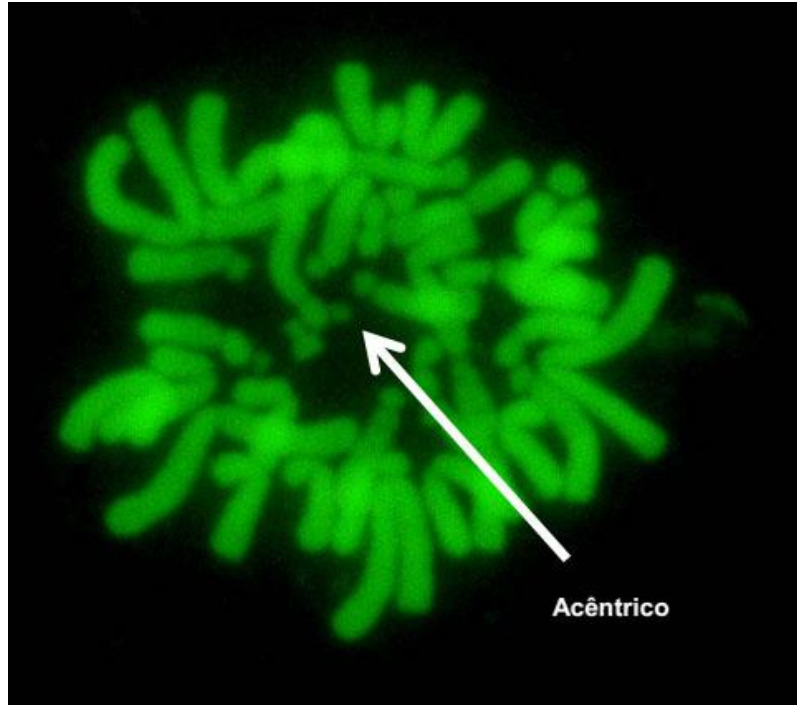
ABERRAÇÕES CROMOSSOMIAIS

- Numéricas: alterações no número normal de cromossomos
- Estruturais: alterações na estrutura dos cromossomos

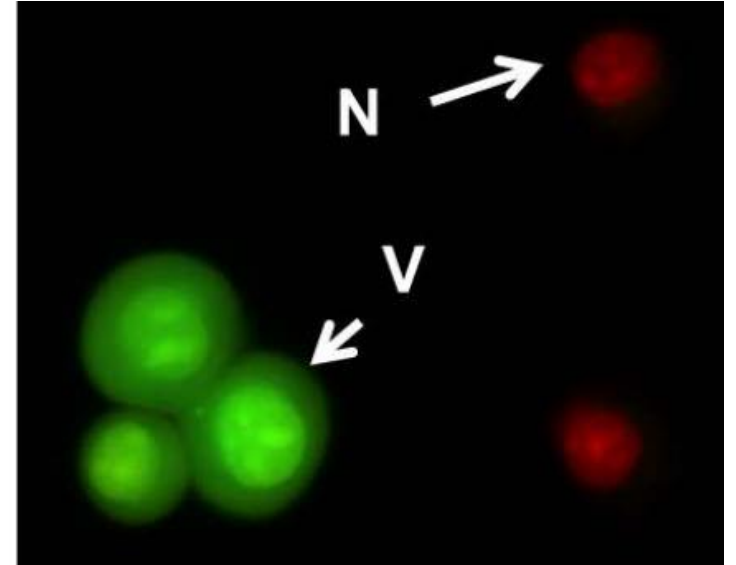
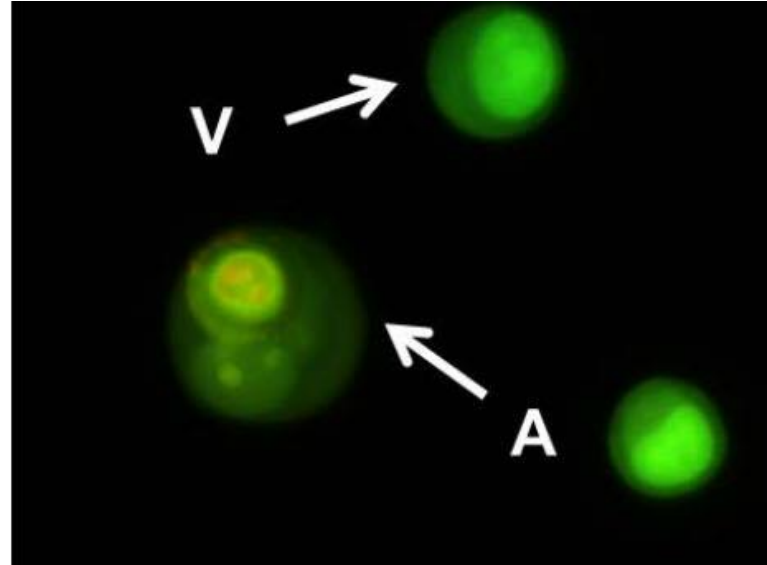
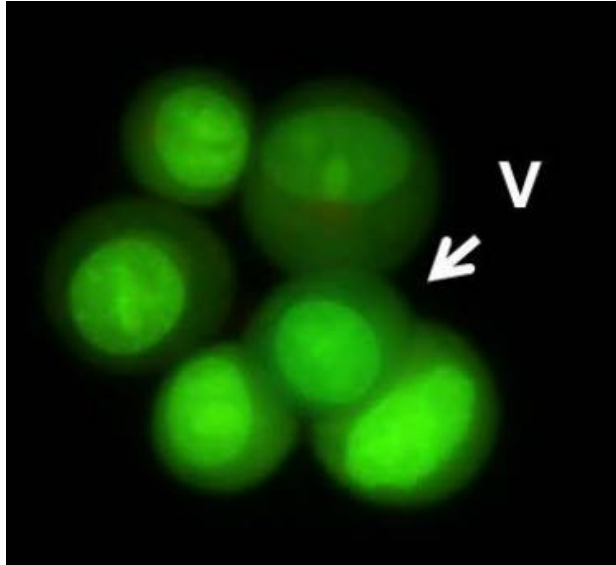
As radiações ionizantes causam principalmente aberrações estruturais.

Quebra (G1)	Reunião	Replicação	Aspecto Metafásico	Anomalia
		Replicação		Cromossomo e fragmentos acêntricos
				Cromossomo em anel e fragmentos acêntricos
				Cromossomo dicêntrico e fragmentos acêntricos
				Cromossomo tricêntrico e fragmentos acêntricos

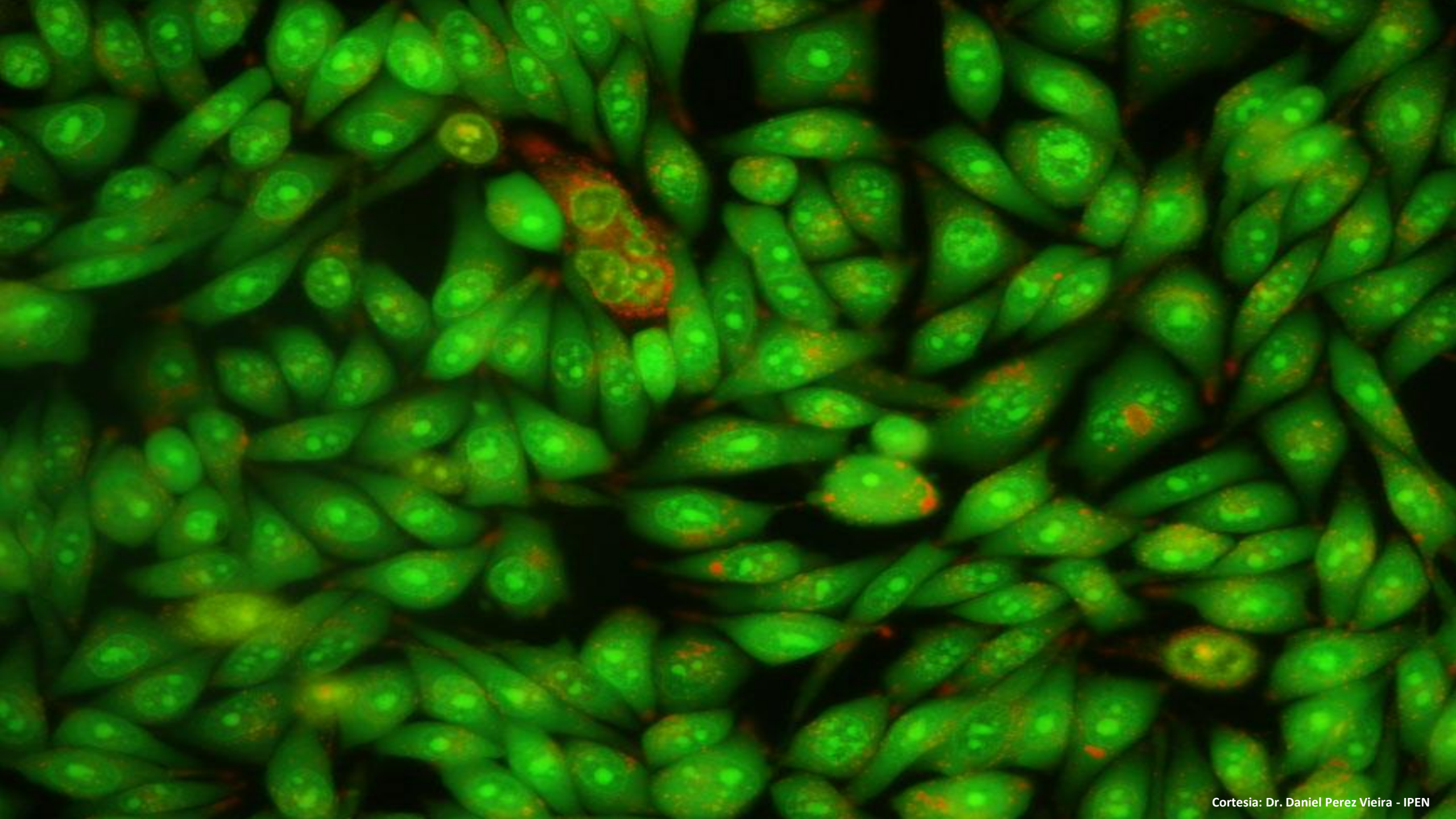
ABERRAÇÕES CROMOSSOMIAIS

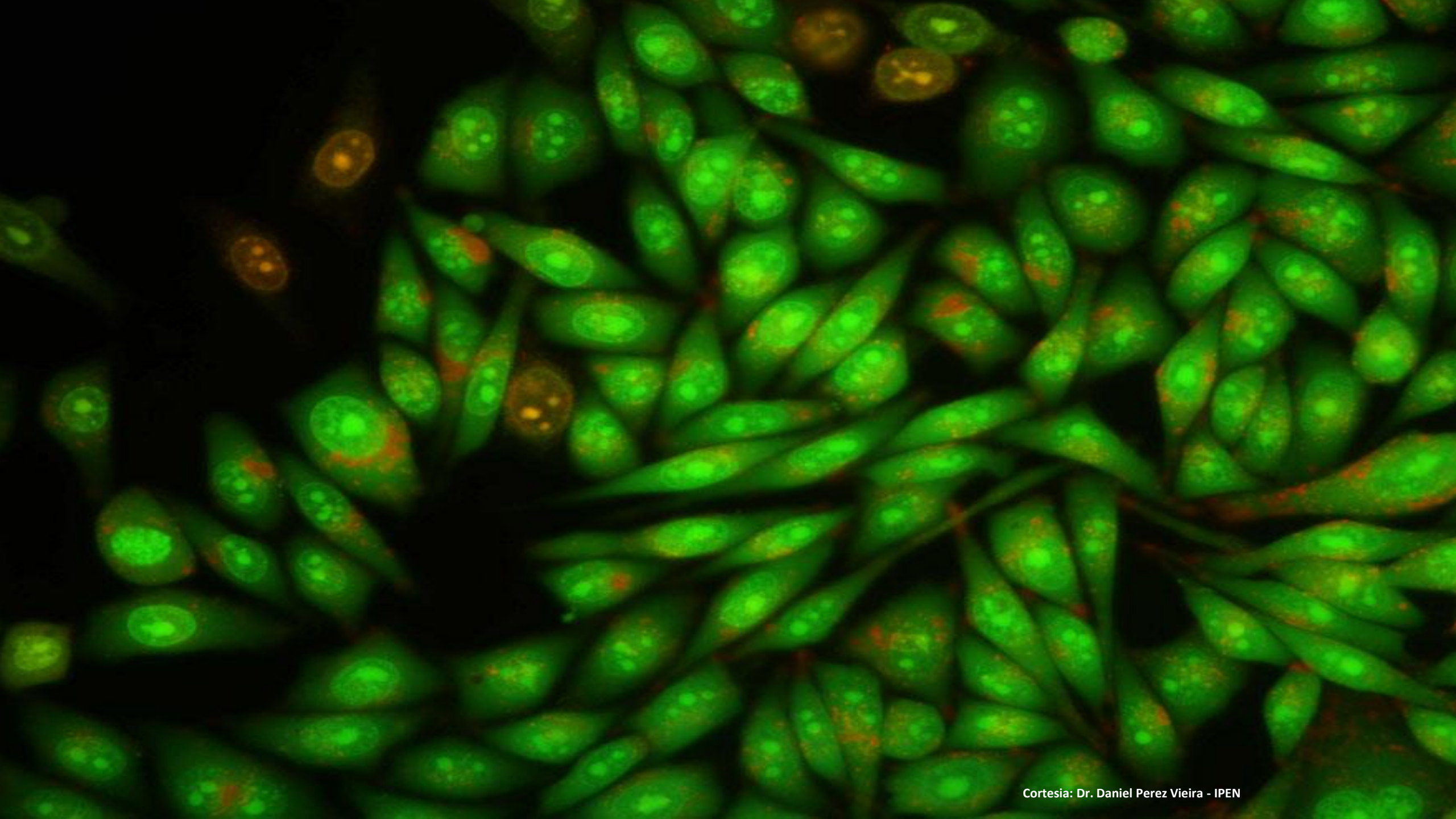


ABERRAÇÕES CROMOSSOMIAIS

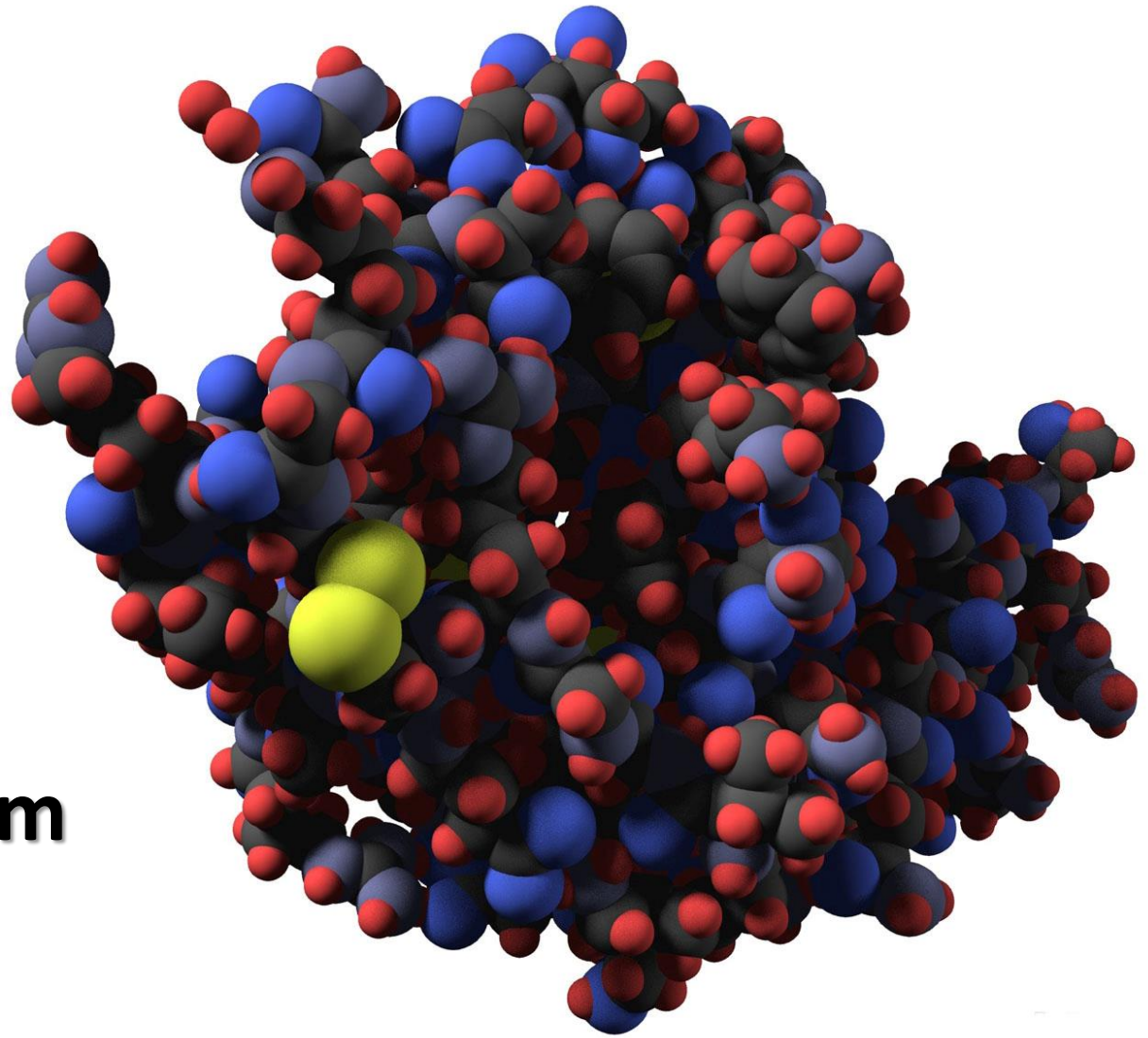


Legenda:
V – viável
A – apoptose
N – necrose





Efeito da radiação em proteínas



Em proteínas a radiação provoca:

- ✓ Destruição de aminoácidos.
- ✓ Rompimento das cadeias peptídicas.
- ✓ Alterações estruturais da molécula.
- ✓ Reorganização da molécula protéica por agregação.
- ✓ Mudanças nas propriedades biológicas das proteínas.

Hormese

- Experimentos com animais de laboratório demonstraram problemas de desenvolvimento em animais que nunca foram expostos a nenhuma radiação.
- Quando estes sobrevivem são propensos ao câncer (problemas em enzimas de reparo)
- Melhorias imunológicas em pessoas expostas a pequenas doses diárias em relação a outros grupos.



Obrigado !!