

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde

**AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA DOS INDIVÍDUOS EXPOSTOS À RADIAÇÃO
IONIZANTE DO ¹³⁷Cs, NO ACIDENTE RADIOATIVO DE GOIÂNIA (BRASIL).**

JULIENY AVELINA DE ASSUNÇÃO

GOIÂNIA

2006

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde

**AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA DOS INDIVÍDUOS EXPOSTOS À RADIAÇÃO
IONIZANTE DO ^{137}Cs , NO ACIDENTE RADIOATIVO DE GOIÂNIA (BRASIL).**

JULIENY AVELINA DE ASSUNÇÃO

Prof^a.Dra. CLÁUDIA MARIA RASSI

Orientadora

Prof. Dr. EDUARDO SIMÕES DE ALBUQUERQUE

Co-orientador

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Ambientais e Saúde, da Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

GOIÂNIA

2006

Dedico a Deus por toda força que me tem dado para cumprir minha tarefa. A meus pais, Lazídio e Eni, que me propiciaram a base de todo o saber, pelo apoio e incentivo em todos os momentos. Ao meu namorado Wilson, pelo auxílio, esforço, dedicação, e pela tolerância, entendimento dos momentos de tensão e renúncias em razão desse projeto.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Cláudia Maria Rassi, um agradecimento especial pelo tempo dedicado, incentivo e interesse demonstrado como orientadora desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Eduardo Simões de Albuquerque, pela orientação na realização da análise estatística dos dados.

À Dra. Maria Paula Curada, por viabilizar a realização do presente estudo com os radioacidentados assistidos pela Superintendência Leide das Neves.

Ao Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz e ao Prof. Dr. Nilzio Antonio da Silva, pela participação na banca de qualificação e pelas importantes contribuições para o presente estudo.

A todos os professores do Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde com os quais tive a felicidade de relacionar-me, pela contribuição em minha formação.

À Direção do Hospital Infantil de Campinas pela compreensão, apoio e incentivo à realização do presente estudo, em especial ao administrador Agnaldo Pedro Marques, Dra. Sizue Santos Guerra e Dr. José Ferreira da Silva.

Aos profissionais da Superintendência Leide das Neves e do Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular (LaGene), pela gentileza que sempre me atenderam e, em especial, à técnica Sandra Maria Torres pela colaboração na coleta de dados e das amostras biológicas dos radioacidentados, etapa fundamental para a realização do presente estudo.

À Hemagen Diagnósticos pela doação do kit para a realização da pesquisa de auto-anticorpos em células HEp-2.

Aos Professores Paulo Luiz Carvalho Francescantonio, Flavia Ikeda e Araújo e Wilson de Melo Cruvinel pela leitura das lâminas de imunofluorescência Indireta.

Ao Laboratório Padrão Ltda pela realização da técnica de nefelometria para avaliação das imunoglobulinas e Fator Reumatóide.

Ao Dr. Mauro Meira Mesquita, Coordenador do Laboratório da Área de Saúde do Departamento de Biomedicina da UCG, pela realização do hemograma dos radioacidentados e controles.

Aos bolsistas e estagiários do Laboratório de Apoio Didático do Departamento de Biomedicina: Ana Luiza Menezes Ruas de Abreu, Caroline Steglich Ramos, Clayson Moura Gomes, Danilo Mesquita Júnior, Danilo Souza Moraes, Fernanda Vieira Mesquita, Júlio Antônio Pereira Araújo, Fernando Viana Cabral Pucci e Aurélio Goulart Rodovalho, pelo esforço e dedicação na realização dos procedimentos técnicos.

Às colegas de mestrado: Paula, Rebeca, Márcia, Maria Júlia, Cristiane Leal, Sâmia e Rosangela, pela a felicidade de conhecer e conviver nos dois anos do curso, pelo companheirismo e amizade construídos neste período.

À minha amiga Ielen Izaias Silva, pelo sincero coleguismo e por viabilizar a coleta das amostras de sangue dos controles deste estudo.

Às minhas colegas: Valdelusia, Letícia Da'Lara, Mariana Izaura, Cristiane, Vanessa, Carolina Vanessa, Andréa Gontijjo e Gisele Espíndola pelo incentivo e amizade nessa fase difícil.

À minha amiga Aparecida Vieira, carinhosamente chamada de Cida, o meu eterno agradecimento pelo apoio, amizade e pela confiança depositada no meu potencial.

Às minhas irmãs, Julieth Avelina Assunção Mendes e Lazieny Avelina de Assunção, pelo apoio, maravilhosa amizade, e acima de tudo, pela paciência com que suportaram os momentos de renúncia em prol desse projeto.

À minha sobrinha Júlia Assunção Mendes, pelo carinho e pela compreensão nos momentos que estive ausente.

Aos meus avós Valdomiro e Ana, Antônio e Vitalina, pelas palavras sábias nos momentos conflituosos, pela admiração e afeto a mim dedicados e por entenderem que a ausência é um requisito do crescimento intelectual.

A todos que, embora não tenham sido mencionados, estiveram presentes comigo durante este percurso, estimulando a concretização desse projeto.

Lista de Abreviaturas

Ac = Anticorpo

Ag = Antígeno

Auto-Ac = Auto-anticorpo

Bq = Becquerel

CHCM = Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

cm = Centímetro

¹³⁷**Cs** = ¹³⁷Cs

Ci = Curie

DNA = Ácido desoxirribonucléico

FR = Fator Reumatóide

GI = Grupo de maior dose de exposição

GII = Grupo de menor dose de exposição

Gy = gray

HCM = Hemoglobina Corpuscular Média

IgA = Imunoglobulina A

IgG = Imunoglobulina G

IgM = Imunoglobulina M

kBq = Kilo Becquerel

L = litro

mSv = Mili Sievert

μCi = microcurie

μg = micrograma

μl = microlitro

mL = mililitro

mm = milímetro

uCi = unidade de medida de atividade nuclear de um nuclídeo

PBS = Solução salina tamponada

rad: unidade de medida de doses de radiação absorvida

RNAse = ribonuclease

Sv = sievert

TBq = tera-becquerel

VCM = Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1) Introdução.....	10
1.1) Acidente Radioativo de Goiânia.....	10
1.1.1) Considerações gerais.....	10
1.1.2) Grandezas físicas utilizadas na classificação das radiações	12
1.1.3) Dosimetria e descontaminação.....	13
1.1.4) Efeitos biológicos da radiação ionizante	14
1.2) Outras catástrofes radioativas e efeitos na saúde humana.....	16
1.2.1) Bombardeio nuclear no Japão	16
1.2.2) Acidente Nuclear de Chernobyl	18
1.2.3) Alterações imunológicas e auto-anticorpos nos radioacidentados.....	20
1.2.4) Alterações imunológicas nos sobreviventes da bomba atômica no Japão	23
1.2.5) Alterações imunológicas nos sobreviventes da catástrofe de Chernobyl.....	25
2) Justificativa	27
3) Objetivos.....	28
4) Metodologia	29
4.1) Casuística.....	29
4.2) Avaliação hematológica da amostra	31
4.3) Pesquisa de auto-anticorpos pela técnica de imunofluorescência indireta	32
4.4) Avaliação dos níveis de Fator Reumatóide e Imunoglobulinas G, M e A	33
4.5) Análise Estatística	34
5) Resultados.....	36
6) Discussão	42
7) Conclusões.....	45
8) Referências Bibliográficas	46
9) Anexos.....	58

Resumo

Em 13 de Setembro de 1987, ocorreu em Goiânia o maior acidente radioativo do hemisfério ocidental. Uma cápsula contendo Césio-137 (^{137}Cs), proveniente de uma unidade de radioterapia, foi violada contaminando mais de 200 pessoas e levando quatro indivíduos a óbito. A partir do acidente, a saúde e o bem estar geral dos indivíduos envolvidos passou a ser uma preocupação constante das autoridades de saúde e principalmente da Fundação Leide das Neves, criada para apoiar e assistir as pessoas envolvidas.

O presente estudo teve por objetivo avaliar, nos radioexpostos ao ^{137}Cs no acidente de Goiânia, se esta exposição induziu alterações imunológicas como: a produção de auto-anticorpos anti-nucleares (FAN-HEp2) e fator reumatóide, alteração na contagem global de leucócitos e nos valores de imunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA).

É sabido que a exposição à radiação ionizante induz danos ao DNA, resultando em mutação, principalmente nas células que apresentam maior atividade mitótica, como células da pele, revestimento intestinal e órgãos hematopoiéticos. Com base em estudos nos pacientes expostos ao ^{137}Cs , a partir da avaliação da frequência de mutações, foi estimado um aumento do risco de carcinogênese nesses indivíduos. Os dados obtidos em estudos de outros acidentes radioativos como o de Chernobyl e da bomba atômica de Hiroshima e Nagasaki, demonstram que a radiação, além dos efeitos agudos, induz alterações medulares, maior predisposição ao desenvolvimento de neoplasias, doença auto-imune da tireóide, gastrite, doenças infecciosas, entre outras enfermidades. Tem sido sugerido que alterações na resposta imunológica contribuem para o surgimento dessas anormalidades, sobretudo aquelas relacionadas às proporções de células T e B, às concentrações de anticorpos séricos, prejudicando as respostas celulares e até mesmo a produção de auto-anticorpos.

Neste estudo, os indivíduos expostos ao ^{137}Cs no acidente de Goiânia, quando comparados aos não expostos, não apresentaram maior reatividade a auto-antígenos, assim como não apresentaram nenhuma alteração significativa nos níveis do fator reumatóide. Entretanto, observamos um aumento na contagem global de linfócitos por mm^3 em indivíduos expostos e no nível de IgM nos indivíduos expostos a uma menor dose de radiação ionizante.

Summary

On September 13, 1987, it happened in Goiânia the largest radioactive accident of the western hemisphere. A capsule containing Cesium 137 (^{137}Cs), originating from an unit of radiotherapy, was violated contaminating more than 200 people and taking 4 individuals to death. From the beginning of the accident, the health of the involved individuals started to be a constant concern of the authorities and mainly of Leide das Neves Foundation created to support and to attend involved people.

The present study had for objective to evaluate, in the exposed patients to ^{137}Cs in the accident of Goiânia, if this exposition induced immunological alterations such as the production of anti-nuclear antibodies against HEP-2 cells and rheumatoid factor, alteration in the global counting of leukocytes and in the values of serum immunoglobulins (IgG, IgM and IgA).

It is known that the exhibition to ionizing radiation induces damages to ADN, resulting sometimes in mutation, mainly in the cells that present larger mitotic activity, like cells of the skin, intestinal covering and hematopoietic organs. With base in studies in the exposed patients to ^{137}Cs , starting from the evaluation of the frequency of mutations, the possibility of an increase of carcinogenesis' risk was considered in those individuals. Data obtained in studies of other radioactive accidents as that of Chernobyl and atomic bomb of Hiroshima and Nagasaki, demonstrate that radiation, besides acute effects, induces bone marrow alterations, larger predisposition to cancer development, thyroid auto-immune disease, gastritis, infectious diseases, among other illnesses. It has been suggested that abnormalities in the immunological response contribute to the appearance of those diseases, as alterations in the proportions of T cells and B cells, in serum antibodies levels, in cellular response and even in the production of auto-antibodies.

In this study, exposed patients did not presented more reactivity to auto-antigens, and did not presented no significant positivity to rheumatoid factor. Moretheless, we observed an increase in the global leukocyte number/ mm^3 in exposed individuals and also an increase in IgM level in individuals exposed to the lesser doses of ionizing radiation.

1. Introdução

1.1) Acidente Radioativo de Goiânia.

1.1.1) Considerações gerais:

Em 1985, uma clínica privada de radioterapia de Goiânia mudou-se para outro prédio, abandonando em seu antigo local uma fonte de teleterapia, que era usada para radioterapia, contendo cloreto de Césio-137 ($^{137}\text{CsCl}$). Na fonte havia 93 gramas de $^{137}\text{CsCl}$ radioativo. Em 13 de Setembro de 1987, a cápsula da fonte de teleterapia foi removida do local por dois catadores de papel, desavisados do risco, e violada a golpes de marreta em suas residências. Os fragmentos retirados da cápsula foram levados para um ferro velho localizado no centro da cidade. Com a descoberta do intenso brilho azul, observável no escuro, o $^{137}\text{CsCl}$ foi distribuído aos familiares e amigos dos proprietários do ferro-velho. Aproximadamente 17g do conteúdo total da fonte de ^{137}Cs , foram liberados para o meio ambiente. A violação da fonte deu início ao acidente radioativo de Goiânia, sendo considerado um dos maiores do mundo (IAEA, 1988).

O acidente de Goiânia envolveu indivíduos de ambos os sexos e idades, variando de recém-nascidos a idosos, incluindo exposição intra-útero. Dezesesseis dias se passaram entre a ruptura da fonte de césio e a divulgação do acidente. Durante esse tempo, indivíduos sofreram irradiação externa e se tornaram contaminados externa e internamente por terem contato direto com o radioisótopo. Algumas pessoas friccionaram os fragmentos de ^{137}Cs na pele, atraídos pelo efeito brilhante do elemento radioativo (Lipsztein *et al.*, 1998). Os sintomas locais apareceram algumas horas depois do contato com o radionuclídeo. Dor, sensação de calor local, prurido, e mudanças na sensibilidade foram reclamações mais freqüentes dos radioacidentados. Alguns reportaram o simultâneo aparecimento de eritema passageiro nas regiões afetadas.

Depois de um período de latência, de alguns dias até duas semanas, um segundo sinal de distúrbio localizado caracterizando a fase crítica foi representado por dor mais forte e edema, sempre precedidos por eritemas secundários, assemelhando-se a uma queimadura clássica. Subsequentemente, houve o desenvolvimento de vesículas, coincidindo com a região que estava edemaciada, com duração aproximada

de duas semanas. Em alguns casos, a vesícula era tão tensa e dolorosa que foi preciso fazer a drenagem para aliviar a sintomatologia e permitir o movimento da extremidade (Oliveira,1990).

Aproximadamente 112.000 pessoas passaram pela avaliação nos postos de atendimento da CNEN, montado no Estádio Olímpico. Desta população, somente 249 foram identificadas com taxas de doses indicativas de contaminação interna e externa. Dentre elas, 120 pessoas continham sinais de contaminação nas roupas e calçados; 129 pessoas apresentaram contaminação interna e externa, sendo que 64 necessitaram de pelo menos um dia de hospitalização. Vinte pessoas apresentaram altas doses de contaminação e foram encaminhadas ao Hospital Geral de Goiânia (HGG). Catorze vítimas foram transferidas para o Hospital Naval Marcílio Dias, na cidade do Rio de Janeiro, por terem apresentado complicações graves no quadro clínico. Destas, quatro foram a óbito por complicações da Síndrome Aguda da Radiação (SAR) e um paciente teve seu antebraço amputado (Oliveira *et al.*, 1988; Curado *et al.*, 1990; Valverde, 1988).

A Síndrome Aguda da Radiação (SAR) é a exposição aguda a elementos radioativos capazes de atingir toda a superfície corporal, resultando em necrose celular, hemorragia e infecção. Os sinais e sintomas iniciais da SAR são: náusea, vômito, fadiga e perda de apetite. Esta síndrome é capaz de lesar o sistema vascular, resultando no aumento da permeabilidade, além de provocar um quadro hemorrágico resultante de uma plaquetopenia e conseqüente diminuição da coagulação sanguínea. A medula óssea sofre alterações precoces após a radiação. As células menos diferenciadas são comprometidas e duas semanas após a radiação pode se desenvolver uma aplasia de medula. Os linfócitos podem ser comprometidos pelas desordens relacionadas à atividade funcional e o mecanismo imunoprotetor insuficiente leva o indivíduo a um quadro de imunodepressão e susceptibilidade a infecções (Okumo, 1998).

Segundo Oliveira (1988), oito pacientes desenvolveram as manifestações clássicas da fase prodrômica da SAR, como anorexia, náuseas vômitos, diarréia, enxaqueca e febre, com o início dos sintomas variando de duas até quatro horas após a exposição. Pelo menos 14 dos 20 pacientes hospitalizados mostraram graus variados de supressão na medula óssea.

Sinais locais de exposição à radiação ionizante, como hiperemia na conjuntiva e eritema transitório, também foram observados. A fase crítica foi basicamente

caracterizada por infecções e fenômenos hemorrágicos. Oito pacientes que desenvolveram supressão da medula óssea apresentaram infecção, sendo este o fator principal dos óbitos registrados na fase aguda do acidente. Infecções oportunistas, causadas por fungos, se desenvolveram em seis pacientes, afetando mucosa perineal, vaginal, oral e do esôfago. Os fenômenos hemorrágicos foram reconhecidos em quatro dos oito pacientes mais seriamente enfermos e foram causa de morte associada em dois casos. Na fase aguda da radiação, hematêmese, melena e epistaxe foram manifestações hemorrágicas importantes apresentadas pelos radioacidentados afetados mais seriamente. As autópsias mostraram múltiplas áreas hemorrágicas ao longo da musculatura esquelética e dentro de vários órgãos (Oliveira, 1988).

1.1.2) Grandezas físicas utilizadas na classificação das Radiações:

Figura1. Equivalência das grandezas físicas

1 rem (<i>roentgen equivalent man</i>)	-	1 rad
1 Gy (<i>gray</i>)	-	1 Sv (Sievert)
100 rem	-	1 Sv
100 rad (<i>radiation absorbed dose</i>)	-	1 Gy

Para se entender os efeitos relacionados à exposição à radiação ionizante é necessário se conhecer as grandezas físicas utilizadas para quantificá-la. Para medir a energia depositada por um feixe de fótons de alta energia (raios X ou raios gama) em um tecido biológico e os seus efeitos sobre este tecido, existe a grandeza "dose absorvida". A dose absorvida de radiação é a energia depositada por quilograma de tecido e é expressa em rad (*radiation absorbed dose* - dose de radiação absorvida). Pelo Sistema Internacional de Medidas utiliza-se a unidade Gy (gray), que equivale a 100 rad. Gray é uma unidade adotada para qualquer tipo de radiação ionizante. Os efeitos biológicos não dependem apenas da dose de radiação absorvida, mas também das características da radiação ionizante e da sua capacidade de produzir íons e dissipar energia em sua trajetória no meio ou no tecido. Por esta razão é utilizada a grandeza "dose equivalente", ou unidade rem (*roentgen equivalent man* - equivalente

em roentgen no homem), que avalia a qualidade da radiação e como a energia se transfere ao tecido. Para as radiações eletromagnéticas X ou gama, 1 rem equivale a 1 rad. No Sistema Internacional de Medidas, a unidade de dose equivalente foi denominada Sievert (Sv) e 1 Sv equivale a 100 rem. Pode se dizer que a dose absorvida de 1 Gy proporciona uma dose equivalente de 1 Sv. Sendo assim, a dose absorvida pode ser medida, atualmente, em Gy e corresponde à dose equivalente, que é medida em Sv. Na dosimetria das radiações utilizam-se freqüentemente os submúltiplos mili (m) e micro (μ) para indicar valores que correspondem a 0,001 Gy (1 mGy) e 0,000001 Gy (1 μ Gy) (Biral, 2002).

1.1.3) Dosimetria e Descontaminação:

A exposição à radiação ionizante foi avaliada pela dosimetria citogenética convencional que quantifica a presença de aberrações cromossômicas em linfócitos de amostras de sangue de indivíduos com suspeita de superexposição à radiação ionizante, visando estimar a dose absorvida por cada indivíduo exposto. O limite inferior de detecção da técnica é 100 mSv. É principalmente utilizada para confirmar doses elevadas registradas em monitores individuais (Ramalho *et al.*, 1988). Também foi realizada a dosimetria interna que mede a radioatividade em material biológico (amostras de urina e fezes) bem como no corpo inteiro. E ainda a dosimetria externa baseada na reconstrução do acidente e no que se sabia previamente sobre as propriedades radiológicas do ^{137}Cs (da Cruz *et al.*, 1997).

Um total de 46 indivíduos passou pela descontaminação interna utilizando o azul da Prússia, que é uma mistura de ferro com ferrocianeto férrico. A droga foi usada por via oral com doses variando de 1 a 10g. A administração foi realizada de 2 a 10 vezes ao dia, com intervalo de duas horas entre as doses. Com a administração do azul da Prússia, o padrão esperado de eliminação de césio mudou e a eliminação pelas fezes se tornou predominante, devido à eficiência dessa droga em se ligar aos íons de césio no lúmen do intestino, assim interrompendo seu ciclo entérico e prevenindo reabsorção subsequente (Oliveira *et al.*, 1988).

A descontaminação externa foi realizada por meio de banhos com água morna, vinagre e sabão neutro. Também foi utilizado ácido acético por aumentar a solubilidade

de césio e facilitar a sua remoção. Aplicações de dióxido de titânio associado à lanolina hidratada mostraram-se eficientes para remover o material radioativo presente nas palmas das mãos e na planta dos pés. Métodos mecânicos adicionais tais como limpeza com escovas de nylon com bordas rígidas e pedra pómes foram utilizados em pacientes com contaminações severas. Adicionalmente, também foi usada uma resina de troca iônica que substituía o césio por potássio. Como consequência, foi alcançada uma remoção de 50% do césio que estava aderido externamente nos radioacidentados (Oliveira *et al.*, 1988).

1.1.4) Efeitos biológicos da Radiação Ionizante:

A radiação é um tipo de energia emitida por uma fonte e se propaga de um ponto a outro na forma de partículas com ou sem carga elétrica ou ainda na forma de ondas eletromagnéticas. Quando a radiação, na interação com uma substância, reverte elétrons de átomos constituintes das moléculas e surgem pares iônicos (íons+ e íons-) ela é chamada de radiação ionizante (Gomes, 1988). Este tipo de radiação é constituído por radiações corpusculares, que são as partículas α , β , prótons, nêutrons, partículas subatômicas, e por radiações eletromagnéticas compostas pela radiação X e γ .

No acidente de Goiânia com o ^{137}Cs , houve a emissão de partículas β e raios γ . As partículas β possuem uma pequena massa, e por isso sua trajetória é tortuosa e têm um alcance de até 1,5 cm no tecido humano, podendo ser blindadas por folhas de alumínio de poucos milímetros de espessura (Okumo, 1988).

Porém os raios γ , que provêm do núcleo atômico, são ondas com intenso poder de penetração, podendo atingir 7,2 cm de profundidade no tecido humano. Estes raios são blindados por materiais densos, como o chumbo, o concreto, o aço e o ferro (Okumo, 1988).

Segundo Okumo (1998), as radiações ionizantes podem provocar fenômenos físicos pela ionização e excitação de átomos por absorção de energia da radiação, fenômenos físico-químicos, por meio das ligações químicas das moléculas que são rompidas e formam os radicais livres, fenômenos químicos, quando os radicais livres altamente reativos se ligam a importantes moléculas das células. E por fim, fenômenos bioquímicos e fisiológicos, capazes de produzir alterações morfológicas e/ou funcionais.

A radiação ionizante induz uma série de alterações no sistema celular e sofre influência de vários fatores. Segundo Wuehrmann e Manson-Hing (1978), estas alterações ou efeitos da radiação nos tecidos vitais podem variar dentro de limites extremamente amplos, devido a diversas condições físicas e biológicas. Os efeitos da exposição celular à radiação ionizante dependerão do comprimento da onda, da idade do indivíduo e da sua sensibilidade à energia radioativa. Outros fatores também contribuem para a ocorrência das alterações orgânicas, tais como o volume do tecido irradiado e a quantidade de energia transferida a esse volume (Cupps, 1982).

O efeito biológico da radiação ionizante em ambiente celular é acentuado por moléculas de água que sofrem radio-hidrólise gerando radicais livres que interagem ou atacam outras moléculas, como o DNA, causando-lhe sérios danos como mutação e câncer (da Cruz *et al.*, 1997, da Silva *et al.*, 1999). As radiações ionizantes causam aumento na frequência de aberrações instáveis do tipo dicêntricos, fragmentos acêntricos e anéis, e um aumento na frequência de aberrações estáveis do tipo deleções, translocações, adições, etc. As aberrações instáveis comprometem o ciclo celular e conseqüentemente apresentam uma meia-vida biológica curta. Já as aberrações estáveis não comprometem a viabilidade celular e apresentam uma meia-vida biológica prolongada, o que permite a determinação de um aumento na frequência dessas aberrações mesmo após vários anos após a exposição à radiação ionizante (Lucas *et al.*, 1992). Foi ainda relatado um aumento na frequência de micronúcleos em amostras de 276 pessoas envolvidas direta ou indiretamente no acidente do ^{137}Cs em Goiânia (da Cruz *et al.*, 1994). Foi estimado um aumento de mais de 24 vezes do risco de desordens dominantes na geração de descendentes dos indivíduos diretamente expostos. Foi sugerido ainda um aumento do risco de carcinogênese nos diretamente expostos, em uma margem de 1.4 a 1.5. Estes dados foram estimados a partir de avaliações de frequência de mutações em linfócitos T de pessoas acidentalmente expostas a altas doses de radiação ionizante, realizados por da Cruz e cols. (1997).

A exposição à radiação ionizante acarreta o surgimento de efeitos biológicos tardios como a leucemia, o câncer de pulmão, tireoidiano, hepático, e hematopoiético. Também, há o risco de induzir malformações fetais. No acidente com o radionuclídeo em Goiânia, entretanto, as quatro gestantes afetadas não apresentaram intercorrências durante a gravidez e os bebês nasceram sem alterações morfológicas (da Cruz *et al.*, 1996; Patel, 2000; Natarajan *et al.*, 1991). As quatro gestantes receberam doses que variaram de 0,1 à 1,1 Gy sendo que três delas estavam no período compreendido entre

20 e 24 semanas de gestação e uma outra encontrava-se no início da gestação ainda na fase aguda do acidente.

A radiação ionizante pode provocar na região da cabeça e do pescoço, distúrbios na função e na integridade normal da cavidade bucal como perda do paladar, ulcerações na mucosa, xerostomia, mucosite, infecções oportunistas, osteorradionecrose etc (Cupps, 1982; Carl, 1993; Yusof e Barki, 1993).

Alguns tecidos são mais susceptíveis à radiação ionizante do que outros. Segundo Freitas e Becker (2004), a radiosensibilidade celular é diretamente proporcional à atividade mitótica e inversamente proporcional ao grau de diferenciação. As características que as células possuem permitem que sejam classificadas em radiosensíveis ou radorresistentes. Células radiosensíveis são aquelas que possuem alta taxa de proliferação e são encontradas em tecidos de alta atividade mitótica, tal como as células do tecido linfóide, do tecido hematopoiético, do epitélio gastrointestinal e as células germinativas. As células bem diferenciadas, como as células dos rins, fígado, pâncreas, tireóide, supra-renais, paratireóide, ossos, cartilagens maduras, células musculares e células nervosas são células radorresistentes (Okumo, 1998; Biral, 2002).

1.2 Outras Catástrofes Radioativas e Efeitos na Saúde Humana

1.2.1) Bombardeio Nuclear no Japão

No dia 6 de agosto de 1945, um avião americano decolou da base aérea da ilha de Tinian em direção ao interior do Japão e enviou uma mensagem ao piloto do avião B-29 Enola Gay, Paul Tibbets Jr, comunicando-lhe que poderia iniciar o ataque surpresa. Às 8 horas e 15 minutos a cidade de Hiroshima foi bombardeada e coberta por um clarão branco azulado (Shoten, 1981).

Com a explosão da bomba atômica, fabricada com plutônio-239, o centro da área atacada (hipocentro) alcançou instantaneamente uma temperatura máxima de vários milhares de graus Celsius (3.871,42° c) e uma pressão atmosférica de mais de 100.000 atm. Em todas as direções foram emitidos calor e radiação com a formação de uma gigantesca bola de fogo (Majima *et al.*, 1953). A radiação se espalhou e o choque propagado pela explosão instantaneamente demoliu edifícios e matou várias pessoas.

Morreram imediatamente 70 mil habitantes. Outros 70 mil morreram nas semanas seguintes de radiação e queimaduras. Aproximadamente 92% dos edifícios e casas foram destruídos, num raio de 3,2 km. Os sobreviventes sofreram as agonias da exposição a queimaduras, feridas, etc (Shoten,1981).

No dia 9 de agosto do mesmo ano, dois aviões B-29 deixaram a base aérea da ilha de Tinian. Um carregando outra bomba atômica e o outro avião observando o clima ao sobrevoar Kokura, que era o próximo alvo para outro ataque. O mau tempo fez o piloto desistir de atacar Kokura e seguir em direção a Nagasaki (Chinnock,1970). A Décima Sexta Sede do Exército anunciou a invasão aérea (Nagasaki Shiyakusho,1977). A segunda bomba atômica explodiu a 503 metros acima da cidade de Nagasaki e era composta por urânio-235. Em menos de 1 segundo a população foi reduzida de 433.000 para 383.000 pessoas, 50.000 morreram e mais de 25.000 sofreram os efeitos secundários da explosão. A radiação inicial consistia de partículas alfa e beta, raios gamma e nêutrons. A radiação inicial dos raios gamma e nêutrons tiveram efeitos consideráveis no corpo humano, nos animais e nas plantas (Glastone, 1962). Durante a explosão, a colisão dos nêutrons sobre o núcleo dos isótopos causa uma reação em cadeia explosiva de fissão nuclear, emitindo uma grande quantidade de energia radioativa (Shoten,1981). Os nêutrons da bomba atômica são lançados simultaneamente com a fissão nuclear. A maioria do material que tem estes nêutrons absorvidos se torna radioativo (Shinohara *et al.*, 1954).

Para conhecer os danos causados no organismo pela radiação da bomba atômica, foi necessário estimar a dose de radiação recebida instantaneamente pelo indivíduo, determinando a localização do mesmo no momento da explosão, já que a dose de radiação foi medida no ar (Arakawa, 1960).

Milhares de sobreviventes sofreram sérios danos físicos, psicológicos e, sobretudo, alterações genéticas que permanecem por várias gerações dos radioexpostos e de seus familiares. O maior número de casos aconteceu imediatamente após a explosão até a oitava semana. Noventa por cento dos indivíduos morreram por queimaduras graves. Foi percebida uma melhora dos sintomas por volta do quarto mês após o acidente, embora ainda existissem alguns casos graves que evoluíram para a morte. Posteriormente, após um período de latência, vários efeitos tardios começaram a aparecer. O primeiro caso de catarata em Hiroshima foi identificado três anos após o atentado (Ikui, 1967). Pouquíssimos casos de leucemia surgiram nos expostos à bomba atômica no mesmo ano em Nagasaki e em Hiroshima,

ano de 1946, tendo a incidência aumentada nos anos seguintes (Takahashi *et al.*, 1974; Preston *et al.*, 1994; Izumi *et al.*, 2003). Foi também encontrado nos expostos um aumento em vários tipos de câncer como o câncer de tireóide, de pulmão e das glândulas salivares (Takeichi, 1974; Wakeford *et al.*, 2003; Ron *et al.*, 2005). Também foi encontrado entre as vítimas expostas intra-útero, microcefalia, distúrbios no desenvolvimento mental e alterações genéticas (Misao *et al.*, 1953 ; Yamawaki, 1953; Wakeford *et al.*, 2003).

A enfermidade causada pelo efeito da exposição à radiação proveniente da explosão da bomba atômica é o primeiro e único exemplo de altas doses letais de irradiação atingindo toda a superfície corporal dos indivíduos afetados, observada em uma grande população. Isso resultou na destruição de células ativas, comprometendo o mecanismo de defesa do organismo, dificultando os mecanismos de regeneração celular, aumentando a prevalência de infecções culminando em altos índices de mortalidade das vítimas (Miyake, 1967). A exposição à radiação induziu lesões no material genético celular resultando em alterações que podem evoluir para malignidade (Shoten, 1981; Neel, 1998).

Os nomes Hiroshima e Nagasaki são conhecidos mundialmente. Contudo muitas pessoas desconhecem a realidade, os detalhes e o significado de tal destruição. O sofrimento vivenciado pelas vítimas da bomba atômica foi uma calamidade sem precedentes na história humana.

1.2.2) Acidente Nuclear de Chernobyl

Em 26 de abril de 1986, operadores da Central Nuclear Lênin de Chernobyl, Pripyat, nordeste da Ucrânia, realizavam um teste de engenharia no reator da unidade 4 quando uma sucessão de fracassos mecânicos culminou em uma série de explosões com conseqüente destruição do reator nuclear (UNSCEAR, 2000; Ansoangh, 1988). Houve dispersão de isótopos radioativos sob a forma de aerossóis de partículas resultando na pulverização daquele material no ambiente. A exposição à radiação ionizante consistiu de iodo-131, iodo-132, iodo-133 enquanto a fase final de contaminação ambiental era principalmente devido ao ^{137}Cs , ^{134}Cs e Estrôncio-90 (Robbins, 1997; Nagataki, 1997). A atividade total de material radioativo liberado foi estimada em 12×10^{18} Bq, e 6 a 7×10^{18} Bq de gases nobres.

A fumaça que escapou da explosão foi movida por ventos resultando na contaminação imediata de grandes áreas em torno do local do reator. A radiação espalhou-se em nuvens e concentrou-se em áreas da Ucrânia, Belarus, Rússia e vastas áreas da Europa. As áreas mais fortemente contaminadas, em que medidas de ^{137}Cs excederam 37 kBqm (Moysich *et al.*, 2002), foram em Belarus, na Federação Russa, e na Ucrânia (UNSCEAR, 2000). Outros países Europeus que receberam doses equivalentes de exposição incluíram a Finlândia, Noruega, Suécia, Áustria e a Bulgária (UNSCEAR, 2000). As chuvas pesadas exacerbaram a deposição e a absorção dos radionuclídeos, resultando na contaminação da terra e dos lençóis freáticos.

O lançamento de isótopos de iodo radioativo foi de preocupação imediata nas primeiras semanas depois do acidente, mas se tornou menos significativo depois disso, devido à sua meia vida de apenas 8 dias. A exposição ao césio foi mais preocupante com relação às consequências à saúde a longo prazo, por causa da meia-vida de 30 anos, levando-se em consideração sua deposição em plantas e a incorporação na vegetação por meio das raízes. A incorporação do césio dependeu da geografia local, tipo de terra, tipo de plantas etc. As pessoas que viviam na zona rural ou em áreas arborizadas que receberam doses consideráveis de radiação ionizante, passaram a representar uma grande preocupação (Moysich *et al.*, 2002).

Um total de 237 pessoas envolvidas no acidente foi hospitalizado, por receberem altas doses de radiação (2 a 20 Gy) das quais 134 foram diagnosticados com SAR, em sua maioria trabalhadores da usina. O total oficial de mortos em virtude da radiação emitida pelo acidente no reator foi de 31 pessoas, vitimadas pela participação direta no combate aos incêndios da unidade. Duas pessoas faleceram atingidas diretamente pela explosão do reator. Até hoje várias pessoas sofrem as consequências da exposição à radiação (UNSCEAR, 2000).

Uma das consequências mais frequentemente observada na população exposta têm sido o aumento na incidência de câncer de tireóide. Uma doença maligna rara do sistema endócrino que esteve claramente ligada à exposição externa e à radiação ionizante durante o acidente de Chernobyl. Segundo Ron e cols. (1989), a suscetibilidade ao câncer de tireóide, induzido pela radiação, está relacionada ao sexo, sendo a incidência mais alta em mulheres e jovens e é inversamente relacionada à idade de exposição. Esta variação pode ser decorrente de diferenças metabólicas, o que gera heterogeneidade na absorção das doses de radionuclídeos (Prisyazhiuk *et al.*, 1991; Likhtarev *et al.*, 1995).

Embora haja um aumento dramático na incidência de câncer de tireóide entre esses expostos com uma idade jovem, não há nenhum aumento, claramente demonstrado, na incidência de cânceres sólidos ou leucemia devido à radiação nas populações mais afetadas. Porém, houve um aumento em problemas psicológicos entre a população (IAEA, 2006).

O acidente nuclear de Chernobyl foi considerado como a mais séria catástrofe ambiental na história da humanidade devido ao lançamento volumoso de material radioativo no meio ambiente e na atmosfera (IAEA, 2004).

1.2.3) Alterações Imunológicas e Auto-Anticorpos nos Radioexpostos

Estudos sugerem que o Sistema Imunitário é um dos sistemas mais afetados frente aos danos causados pela radiação no organismo (Fujiwara *et al.*, 1994). Existem relatos de desordens transitórias em células imuno-competentes que podem contribuir para o desenvolvimento de auto-imunidade (Fujiwara *et al.*, 1994). Alguns fatores como alterações ambientais, hormonais e genéticos podem contribuir para o desenvolvimento de auto-imunidade. Segundo Tosato e cols. (1984), agentes infecciosos como o vírus Epstein Barr podem induzir auto-imunidade, por meio de reações cruzadas, mediadas por células B. Tem sido avaliada a correlação entre o desenvolvimento de doenças auto-imunes e a exposição ocupacional a determinados compostos como a sílica, solventes, pesticidas e radiação ultravioleta. Os dados são escassos e indicam que os fatores ambientais são, em pessoas predispostas, importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças como Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide, Esclerodermia, Glomerulonefrite, etc (Cooper *et al.*, 2002).

Segundo Yoshida & Gershwin (1993), a incidência de doenças auto-imunes tem aumentado progressivamente e pode ser induzida por fatores ambientais químicos ou físicos. Uma das possibilidades é a de que tais fatores induzem dano oxidativo nos tecidos e estão envolvidos no processo de desencadeamento e na patogênese dessas enfermidades. Outra possibilidade é a de que esses fatores podem gerar uma resposta imune antígeno-específica e induzir reações cruzadas com os tecidos próprios, podendo aumentar inclusive a imunogenicidade de antígenos teciduais próprios.

A avaliação de auto-anticorpos como evidência de fenômenos auto-imunes é útil na compreensão da etiologia e história da doença, no entendimento dos mecanismos

fisiopatológicos e tem grande aplicação no auxílio diagnóstico (Lernmark, 2001). Isso porque algumas doenças auto-imunes podem apresentar características clínicas muito semelhantes, sendo um fator complicador para a realização do diagnóstico. Desta forma, os marcadores de auto-imunidade são úteis como critérios diagnósticos, podem marcar a atividade da doença e eventualmente até o prognóstico. Segundo Scofield (2004), a avaliação de auto-anticorpos pode ser utilizada como preditor de doença, uma vez que as doenças auto-imunes são precedidas por uma longa fase pré-clínica na qual auto-anticorpos podem ser identificados.

A avaliação de auto-anticorpos contra antígenos da célula HEp-2 (FAN HEp-2) é de grande importância na clínica, na avaliação de doenças auto-imunes e particularmente em reumatologia. O número de auto-anticorpos para o diagnóstico de doenças sistêmicas ou órgão-específicas tem aumentado progressivamente desde que a técnica de imunofluorescência passou a ser utilizada como triagem (Dellavance *et al.*, 2003). Essa técnica consiste na pesquisa de auto-anticorpos no soro do paciente contra auto-antígenos das células de carcinoma laríngeo humano (célula Hep-2). Essas células são humanas e crescem em monocamadas sobre lâminas de vidro. Por serem células tumorais são grandes, contêm grandes quantidades de antígenos e apresentam todas as fases da divisão celular. Isso é importante, pois o auto-anticorpo do paciente pode reconhecer um antígeno que é expresso em apenas uma fase do ciclo. Além disso, as células apresentam maior quantidade de nucléolos (Ulvestad *et al.*, 2000). A identificação desses auto-anticorpos é feita pela observação da região celular fluorescente. Os anticorpos se ligam na região onde estão os antígenos para os quais eles são específicos. Isso permite a identificação de mais de 30 padrões de auto-anticorpos, que são classificados conforme a região onde há a reatividade. São identificados padrões nucleares, nucleolares, citoplasmáticos, de aparelho mitótico ou mistos.

A pesquisa de auto-anticorpos em células HEp-2 tem grande valor clínico. Porém, como qualquer exame laboratorial, deve ser interpretada com cuidado. Um teste negativo para pesquisa de auto-anticorpos antinúcleo (FAN HEp-2) é forte evidência contra o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico. No entanto, reações falso-negativas podem ocorrer em alguns pacientes com anti-SS-A/Ro (Paprotnik *et al.*, 1999), anti-Jo-1 (Slater *et al.*, 1996), anti-P ribossomal, baixos títulos de anticorpos ou ainda com a presença de imunocomplexos circulantes (Charles *et al.*, 1992). Entretanto, na rotina laboratorial, o problema mais expressivo é a positividade do teste

sem correlação clínica sendo observado em altos índices de falsos positivos nos exames realizados (Dellavance *et al.*, 2003., Tan *et al.*, 1997; Hilário *et al.*, 2004; Wananukul *et al.*, 2005).

Outro auto-anticorpo avaliado com freqüência em estados de hiperreatividade do sistema imunitário é o Fator Reumatóide, um auto-anticorpo geralmente da classe IgM, que reage com determinantes antigênicos na porção Fc da imunoglobulina G (Franklin *et al.*, 1957). O Fator Reumatóide não é específico para a Artrite Reumatóide e pode ser encontrado no soro de pacientes com outras condições como doenças inflamatórias agudas e crônicas, infecções virais, doenças reumáticas e neoplasias subseqüentes a quimioterapias e radioterapias (Dresner *et al.*, 1959; Howell *et al.*, 1960; Kunkel *et al.*, 1958; Bennett & Wod, 1968; Mikkelsen *et al.*, 1967; Lawrence, 1977). Em pacientes com Artrite Reumatóide, Síndrome de Sjögren e crioglobulinemia mista, o Fator Reumatóide está presente na circulação na ausência de estímulo antigênico exógeno conhecido. A sua avaliação é útil na constatação de anormalidades imunológicas e na comprovação de fenômenos auto-imunes.

Alguns estudos relatam que a exposição à radiação ionizante não afeta significativamente os níveis de imuno-complexos circulantes (Bloom *et al.*, 1988). Estes imuno-complexos normalmente estão aumentados nas doenças auto-imunes.

Em algumas doenças auto-imunes há a ocorrência de auto-anticorpos dirigidos contra numerosos antígenos. Muitos desses auto-anticorpos fixam o complemento e causam lesão dos tecidos-alvo (Fritzler, 1985). Nestas doenças também ocorre perda da autotolerância, causando anormalidades na regulação normal do desenvolvimento e da ativação dos linfócitos, nas perdas dos estímulos apoptóticos, nos mecanismos relacionados com o antígeno, como no mimetismo molecular após uma infecção, na reatividade cruzada com o epítipo do microrganismo e nas alterações durante a apresentação do antígeno por células apresentadoras não profissionais (Gorezynski e Staley, 2001). Ainda podem ocorrer nas doenças auto-imunes mecanismos de ativação celular desencadeados por um superantígeno que é capaz de ativar todas as populações de linfócitos T cujos receptores compartilhem de um segmento comum da região variável, independente da especificidade antigênica global das células. Esse mecanismo gera uma hiperreatividade celular que contribui para o agravamento da enfermidade (Gorezynski e Staley, 2001).

As imunoglobulinas são glicoproteínas bifuncionais heterogêneas secretadas pelos linfócitos B diferenciados em plasmócitos. Têm a capacidade de se ligar aos

antígenos e também possuem atividade biológica (Gorezynski e Staley, 2001). Normalmente a IgG circula entre o sangue e o líquido intersticial e tem meia-vida de aproximadamente 3 semanas. Este anticorpo é transportado pela placenta e chega à circulação fetal conferindo-lhe imunidade. Tem funções muito importantes na erradicação dos agentes estranhos ao organismo por meio da opsonização, da citotoxicidade celular mediada, da ativação do sistema complemento e ainda é capaz de neutralizar os vírus e as toxinas (Blettner *et al.*, 1984). A IgM está presente no compartimento intravascular e é o único isótipo expresso pelos linfócitos B imaturos. Sua meia-vida é de cerca de 5 a 7 dias. A importância da IgM está na sua capacidade de ativar a via clássica do complemento com apenas um complexo antígeno/anticorpo e participa da fase aguda da resposta do hospedeiro. A IgA pode ser encontrada nos tecidos linfóides associados às mucosas, mas pequenas quantidades podem ser encontradas na circulação. Ela se localiza principalmente no trato gastrointestinal e nas secreções como lágrimas, suor e saliva. Essa imunoglobulina está presente em todas as superfícies externas (exceto pele) e impede a ligação dos agentes estranhos aos epitélios. A IgA agregada é capaz de ativar a via alternativa do complemento (Spiegelberg, 1974).

1.2.4) Alterações Imunológicas nos sobreviventes da bomba atômica no Japão

Existem várias considerações em relação aos efeitos da radiação no sistema imunitário dos sobreviventes da explosão da bomba atômica no Japão e do acidente com o reator nuclear em Chernobyl. Em estudo realizado por Bloom e cols. (1983) foram avaliados os parâmetros imunológicos de 189 sobreviventes da bomba atômica residentes nos Estados Unidos. Os indivíduos foram divididos em dois grupos, um com maior e outro com menor grau de exposição, e não foi observada diferença significativa na produção de auto-anticorpos anti-nucleares, Fator Reumatóide e níveis de imunoglobulinas. Foi observada apenas diferença na citotoxicidade celular mediada por células NK que se mostrou diferente entre os dois grupos. Ainda um outro estudo de Bloom e cols. (1988) referiu que nenhuma variável imunológica foi significativamente afetada pela exposição à radiação e que as alterações registradas na função das células NK e nos níveis de imunocomplexos circulantes foram decorrentes da idade dos indivíduos e não da exposição individual aos elementos radioativos.

Apesar dos relatos iniciais não apresentarem alterações consistentes a respeito do efeito da radiação no sistema imune, Fujiwara e cols. (1994) observaram aumento na prevalência e nos títulos de fator reumatóide nos indivíduos expostos a altas doses de radiação da explosão da bomba atômica. O mesmo foi observado em relação aos níveis de IgA em mulheres e IgM em ambos os sexos. Seu estudo não detectou alteração na pesquisa de anticorpos anti-nucleares, anti-tireóide, IgG e IgE. Akiyama (1995) relatou que as alterações imunológicas no caso das vítimas da bomba atômica começaram a ser observadas por volta de 20 anos após o bombardeio de 1945. O autor chama atenção para os efeitos tardios mais marcantes onde se destacam as anormalidades funcionais e quantitativas de células T e B nos sobreviventes expostos a altas doses (≥ 10 Gy). Entre as alterações das células T, Akiyama destaca o decréscimo nas proporções de linfócitos T $CD3^+$ no sangue periférico, principalmente a subpopulação $CD4^+$ e $CD45RA^{naive}$, aumento na frequência de células duplo-negativas ($CD4^-CD8^-$) com $TCR\alpha\beta$ e defeitos funcionais na resposta das células T a mitógenos. Entre as anormalidades das células B, incluem aumento significativo de sua proporção no sangue periférico, aumento nos níveis séricos de IgA entre mulheres, IgM e de fator reumatóide em ambos os sexos, além de aumento dos títulos de anticorpos anti-vírus Epstein Barr.

Akiyama (1995) chamou a atenção para a relação dose-efeito que pareceu não ser muito significativa quando avaliados o número e a função das células NK. Lembra ainda que nos estudos logo após o acidente, onde foram avaliados a incidência de doenças auto-imunes, de infecções bacterianas sistêmicas e da função dos granulócitos, também foi demonstrada pouca relação dose-efeito.

Kusunoki e cols. (1998) observaram, em avaliação de 159 sobreviventes ao ataque da bomba atômica expostos à radiação com doses $\geq 1,5$ Gy, alteração nas proporções de células T e B no sangue periférico e sugeriram a possibilidade de que a exposição individual possa ter alterado o processo de desenvolvimento daquelas células. Os autores relataram diminuição das células T $CD4^+$, principalmente o fenótipo $CD4^+CD45RA^+$, aumento da proporção de células B e ausência de efeito nas células T $CD3^+CD8^+$ e células NK. Em novo estudo Kusunoki e cols. (2001), avaliaram a presença de possíveis defeitos funcionais na resposta proliferativa de células T frente a estímulo com concanavalina A e a produção de interleucina 2 (IL-2) em dois grupos de sobreviventes. Foram incluídos no estudo dois grupos de 251 e 159 indivíduos expostos, respectivamente, a doses < 0.005 Gy e $> 1,5$ Gy. As células dos indivíduos

que apresentavam maior dose absorvida tiveram menor capacidade proliferativa e de produção de IL-2, sugerindo que a exposição à radiação pode causar um efeito tardio negativo na capacidade funcional das células T.

Kusunoki e cols. (2002), com o propósito de avaliar se as alterações no número de células T CD4 relacionavam-se a uma resposta imunológica insatisfatória, testaram as células T de 723 sobreviventes da bomba atômica em sua habilidade proliferativa frente a desafio com as toxinas do *Staphylococcus aureus* (SEB, SEC-2, SEC-3, SEE e TSST-1), por considerarem o *Staphylococcus aureus* como um patógeno comum. Os resultados do estudo demonstraram que a resposta proliferativa das células T dos indivíduos expostos torna-se progressivamente fraca à medida que se aumenta a dose de exposição.

1.2.5) Alterações Imunológicas nos sobreviventes da catástrofe de Chernobyl

Alguns estudos em relação aos aspectos imunológicos foram realizados nos sobreviventes da catástrofe da usina de Chernobyl, no nordeste da Ucrânia. Kozyreva e cols. (1990) relataram uma alta frequência de desordens relacionadas à atividade digestiva e bactericida dos neutrófilos, assim como na atividade funcional dos linfócitos T de sangue periférico. Tsvelev e cols. (1997) avaliaram 37 mulheres envolvidas no acidente e relataram desordens no sistema imunitário que resultaram em redução da capacidade funcional dos neutrófilos. No estudo de Akleev & Kosenko (1991) que avaliou indivíduos envolvidos na reparação e limpeza da usina nuclear, foram observadas alterações imunológicas nos casos, incluindo redução nos níveis séricos de IgM. No entanto aqueles mesmos autores relataram que as alterações observadas foram restabelecidas em três anos e que, portanto, representavam conseqüências dos efeitos agudos da exposição individual à radiação ionizante.

Koval e cols. (1998) evidenciaram alterações significativas em biópsia de medula óssea de 25 indivíduos que fizeram parte da eliminação dos resíduos de Chernobyl. Foi demonstrado que esses indivíduos apresentaram displasia dos granulócitos, desordens circulatórias, hipocelularidade medular, etc. Ivanitskaia e cols. (1996) relataram intensa supressão da atividade linfocitária nos radioacidentados cuja dose de exposição excedeu 25 sGy. Adicionalmente, outros autores relataram depressão na resposta

imune humoral, observada como queda nos números absolutos e relativos de linfócitos B e nos níveis de imunoglobulinas séricas, frações G e A.

Outros aspectos do sistema imunitário foram avaliados como a atividade citotóxica das células NK contra a linhagem de células tumorais K562 de 129 indivíduos envolvidos no acidente com o reator, os quais sofriam de úlcera péptica duodenal. Foram constatadas alterações funcionais nas células NK, o que foi interpretado como um fator negativo no processo de reparação das úlceras (Shevchenko, 1997). Titova e Sharona (1998) relataram queda nas proporções de células $CD4^+$ e $CD8^+$ no sangue periférico de indivíduos que trabalhavam numa zona de 30 Km de distância do acidente. Foram relatados também níveis aumentados de auto-anticorpos contra células epiteliais tímicas daqueles trabalhadores.

Ainda em relação ao acidente de Chernobyl, foram descritas outras alterações auto-imunes. Shubik e cols. (1996) reportaram a presença de auto-anticorpos anti-tireoglobulina, microssomais e contra antígenos do cristalino. Essas alterações estavam relacionadas à hiperplasia da glândula tireóide e ao desenvolvimento de catarata em indivíduos envolvidos no acidente. Kiselena e cols. (2000) estudaram a consequência das baixas doses de irradiação no sistema imunitário de 71 indivíduos que auxiliaram na remoção dos resíduos e 25 não expostos. Foi reportado aumento de auto-anticorpos anti-tireóide em 48% dos casos, auto-anticorpos contra antígenos oculares em 44% dos casos e aumento dos níveis de imunocomplexos circulantes em 55% dos casos. Todas essas alterações imunológicas não foram acompanhadas de doenças clínicas, o que chamou a atenção dos pesquisadores que consideraram os achados como um possível fator de risco preditivo para o desenvolvimento de enfermidades futuras.

2. Justificativa

Logo após o acidente radiológico com ^{137}Cs em Goiânia, os radioacidentados passaram a ter monitoramento e acompanhamento multiprofissional e a realizar exames laboratoriais e genéticos de forma sistemática (GOIÁS, 1988).

Dados obtidos de estudos de indivíduos expostos durante o acidente radioativo com o reator nuclear de Chernobyl e sobreviventes da bomba atômica de Hiroshima e Nagasaki, demonstram que a radiação ionizante, além dos efeitos agudos sobre os organismos, induz alterações medulares, maior predisposição ao desenvolvimento de neoplasias, doença auto-imune da tireóide, gastrite, doenças infecciosas, entre outras enfermidades, sobretudo anos após a exposição (Miyake, 1967; Ron *et al.*, 1989; Neel, 1998; IAEA, 2006).

Vários estudos realizados nos sobreviventes do acidente de Chernobyl e das bombas de Hiroshima e Nagasaki demonstraram alterações imunológicas (Bloom *et al.*, 1988; Fujiwara *et al.*, 1994; Kusunoki *et al.*, 1998; Kusunoki *et al.*, 2001; Kusunoki *et al.*, 2002; Kozyreva *et al.*, 1990; Ivanitskaia *et al.*, 1996; Tsvelev *et al.*, 1997; Shevchenko, 1997; Titova & Sharona, 1998; Kiselena *et al.*, 2000; Koval *et al.*, 1998; Shubik *et al.*, 1996; Akleev & Kosenko, 1991) Akiyama (1995) relatou que as alterações imunológicas das vítimas de Hiroshima e Nagasaki começaram a ser observadas por volta de 20 anos após o incidente de 1945.

A investigação do perfil imunológico dos pacientes do acidente radioativo, por meio de análises de auto-anticorpos contra componentes do núcleo, nucléolo, citoplasma ou aparelho mitótico, bem como avaliação do hemograma, imunoglobulinas séricas G, M e A, e fator reumatóide, contribuirão para avaliarmos se a exposição ao ^{137}Cs promoveu, a longo prazo, algumas alterações imunológicas nos indivíduos expostos. Alterações do sistema imunológico foram observadas em indivíduos expostos à radiação, embora ainda existam controvérsias nos resultados relatados. Em relação ao grupo de radioacidentados de Goiânia, nenhuma avaliação de marcadores de auto-imunidade foi realizada desde a época da exposição.

Levando-se em consideração a preocupação constante com a saúde e bem estar dos indivíduos expostos à radiação ionizante de ^{137}Cs , mesmo quase 20 anos após o acidente, e o fato de o grupo nunca ter sido avaliado para os marcadores de auto-imunidade, justifica-se o presente estudo.

3. Objetivos Gerais

Avaliar o provável efeito da radiação ionizante de ^{137}Cs sobre o sistema imunológico dos indivíduos expostos durante o acidente radioativo de Goiânia em 1987.

3.1 Objetivos específicos

3.1.1 Avaliar a presença de auto-anticorpos contra componentes do núcleo, nucléolo, citoplasma ou aparelho mitótico nos indivíduos expostos acidentalmente à radiação ionizante do ^{137}Cs ,

3.1.2. Determinar a concentração sérica do Fator Reumatoide;

3.1.3. Determinar as concentrações séricas das imunoglobulinas IgG, IgM, IgA;

3.1.4. Analisar a contagem global de leucócitos e o eritrograma dos indivíduos expostos.

4. Metodologia

4.1. Casuística:

Para a realização do presente estudo experimental foi estabelecida uma parceria entre a Universidade Católica de Goiás e a Superintendência Leide das Neves / Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular. Primeiramente, a Superintendência Leide das Neves entrou em contato com os indivíduos explicando a importância do estudo e dando a liberdade aos mesmos de não participarem. Do total de indivíduos expostos, 22 concordaram em participar do estudo, sendo 13 pertencentes ao grupo I e 09 pertencentes ao grupo II. Foi agendada uma data para realização da coleta de sangue no domicílio dos participantes. A dificuldade para a adesão de um maior número de indivíduos ao estudo foi decorrente do não interesse em participar ou pelo fato de alguns residirem fora de Goiânia.

Os indivíduos incluídos no estudo e que foram expostos à radiação ionizante de ^{137}Cs foram separados em dois grupos, conforme protocolo da Superintendência Leide das Neves (figura 1) elaborado com base nos critérios estabelecidos pela *Nuclear Regulatory Commission* e *Energy Research and Development Administration*, dos Estados Unidos da América. A classificação tem por base doses significativas de radiação segundo o nível de comprometimento orgânico (Goiás, 1988).

Figura 1: Protocolo estabelecido pela Superintendência Leide das Neves.

GRUPO I	PROTOCOLO (GI)	GRUPO II	PROTOCOLO (GII)
54 pessoas	-1º ano: consultas mensais -Atualmente: consultas semestrais	44 pessoas	- 1º ano: consultas de 4 em 4 meses - Atualmente: consultas anuais
- Radiodermites - Dosimetria de corpo inteiro $\geq 0,2$ Gy	Exames: bioquímica completa, mielograma, biópsia de medula, espermograma, fundo de olho, tomografia .	- Familiares, contactantes s/ radiodermites - Dosimetria de corpo inteiro $< 0,2$ Gy	Exames: exames laboratoriais de rotina e exames específicos a critério médico.

O grupo I comportou todos os indivíduos com radiodermites e ou dosimetria de corpo inteiro $\geq 0,2$ Gy e/ou atividade corporal equivalente a 50 uCi. No grupo II ficaram os contactantes ou familiares dos indivíduos diretos, sem radiodermites e cujos índices

de irradiação não atingiram os índices do grupo I ($< 0,2$ Gy). A Fundação Leide das Neves elaborou um protocolo médico para os expostos do grupo I, visando consultas mensais até o primeiro ano após o acidente juntamente com a realização de exames laboratoriais de rotina, bioquímica completa, mielograma, biópsia de medula, espermograma, fundo de olho, tomografia etc. Atualmente as consultas são semestrais. Este grupo é constituído de 54 pessoas. Para o grupo II, o protocolo estabeleceu que as consultas deveriam ser realizadas de 4 em 4 meses até o primeiro ano após o acidente juntamente com exames laboratoriais de rotina ou exames mais específicos a critério médico. Atualmente as consultas são anuais e o grupo é formado por 44 pessoas.

A descrição dos pacientes, e o grau de exposição dos mesmos ao radioisótopo estão demonstrados no fluxograma. Para fins de comparação, foram incluídos voluntariamente no estudo 22 controles combinados saudáveis, pareados com os indivíduos expostos pelo sexo e idade em quinquênios. O grupo controle foi selecionado conforme as normas determinadas pela OMS (Porto, 2001), ou seja, apresentaram-se em perfeitas condições de saúde, foram provenientes de ambiente não hospitalar e foram excluídos no caso de uso de qualquer medicamento ou gestação.

Todos os indivíduos expostos e não expostos (controles) concordaram voluntariamente em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Católica de Goiás, e obteve sua ratificação, parecer nº. 1807/2005- COEP/UCG (Registro 11748).

Critérios de inclusão dos indivíduos expostos ao ^{137}Cs :

- 1- Indivíduos de ambos os sexos;
- 2- Pertencentes ao Grupo I ou Grupo II;
- 3- Ter assinado o termo de consentimento ético livre e esclarecido.

Critérios de inclusão dos não expostos:

- 1- Indivíduos de ambos os sexos;

- 2- Estar pareado por sexo e idade em relação ao expostos;
- 3- Não ter residido na região ou proximidades do acidente na época do ocorrido;
- 4- Ter assinado o termo de consentimento ético livre e esclarecido;

Critérios de exclusão de expostos e não expostos:

- 1- Presença de infecção bacteriana ou viral, condições que promovem alterações do Sistema Imunitário, relatado no momento da entrevista;
- 2- Infecções comprovadas por alteração no hemograma;
- 3- Gestantes;
- 4- Indivíduos recentemente vacinados;
- 5- Indivíduos em uso de medicamentos que promovam alterações dos parâmetros imunológicos como anti-inflamatórios, relatados no momento da entrevista;

4.2 - Avaliação hematológica da amostra

Para a avaliação hematológica dos indivíduos, foram colhidos 5 mL de sangue venoso em tubos *Vacutainer*[®] (Becton e Dickinson, San Jose, USA) contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) a 15%. Após imediata homogeneização das amostras com EDTA, foram confeccionados dois esfregaços sanguíneos para avaliação da contagem global de leucócitos, a taxa de hemoglobina, a contagem de plaquetas e os índices hematimétricos, pelo método automatizado Sysmex[™] K-4500 (Sysmex Corporation, Japan). Os esfregaços de sangue periférico foram corados com Leishman para contagem diferencial em microscópio óptico sob imersão. O exame foi cadastrado e realizado na rotina do Laboratório da Área de Saúde do Departamento de Biomedicina da Universidade Católica de Goiás e os resultados além de terem sido utilizados no presente estudo, foram encaminhados ao corpo clínico da Superintendência Leide das Neves, responsável pelo acompanhamento dos radioexpostos.

4.3 - Pesquisa de auto-anticorpos pela técnica de Imunofluorescência Indireta (FAN HEp-2)

Obtenção do soro

Para avaliação dos auto-anticorpos no soro dos indivíduos expostos e não expostos, foram colhidos 10 mL de sangue venoso em tubos *Vacutainer* (Becton e Dickinson, San Jose, USA). Após retração do coágulo em banho maria a 37° C, as amostras foram separadas, aliquotadas e congeladas a - 70° C para posterior reação.

Procedimento técnico

Depois de realizadas todas as coletas dos expostos e não expostos, as amostras foram descongeladas e foi preparada uma diluição 1/40 em PBS de cada amostra de indivíduos expostos, controles normais e controles positivo e negativo (Kit). Todo o procedimento técnico foi realizado em conformidade com as instruções do fabricante (Hemagen Diagnostics Inc, Columbia).

Primeiramente as amostras diluídas foram aplicadas nas cavidades da lâmina contendo as células de carcinoma laríngeo humano e a lâmina incubada em câmara úmida por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, as lâminas foram lavadas para a remoção dos anticorpos não ligados. Foram imersas em uma cubeta contendo PBS e homogenizadas durante 10 minutos por duas vezes. Após procedimento de lavagem, as lâminas foram removidas, retirou-se o excesso de PBS das bordas e aplicou-se em cada cavidade uma gota de conjugado (anticorpo anti-imunoglobulina humana marcada com isotiocianato de fluoresceína). A reação foi novamente incubada por 30 minutos em câmara úmida, à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Repetiu-se o procedimento de lavagem. Foi então adicionada a cada cavidade uma gota de glicerina tamponada e a lâmina coberta com uma lamínula.

Procedimento de leitura da lâmina

Para a leitura das lâminas foi utilizado o microscópio de imunofluorescência Leica DMLB (Alemanha), trinocular, com revólver sêxtuplo, objetivas N planocromáticas de correção infinita, condensador universal NA1.30 para contraste de fase, campo escuro e campo claro, iluminação transmitida para campo claro de 100 watts, acoplada com sistema de fluorescência, lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão (100 watts), filtro FIPC para acridine orange, RG N2.1 para ficoeritrina e BG 38 para isotiocianato de fluoresceína.

As leituras foram realizadas por dois pesquisadores, cegos para os expostos e no caso de haver discordância no laudo dos dois, a leitura era realizada por um

terceiro. Todo o procedimento de leitura das lâminas de imunofluorescência foi realizado no Setor de Imunologia do Laboratório de Apoio Didático do Departamento de Biomedicina da UCG. Da mesma forma os exames foram cadastrados e encaminhados ao médico assistente responsável pelo acompanhamento dos indivíduos. Todo o procedimento técnico foi resumido em um fluxograma de atividades (Figura 2).

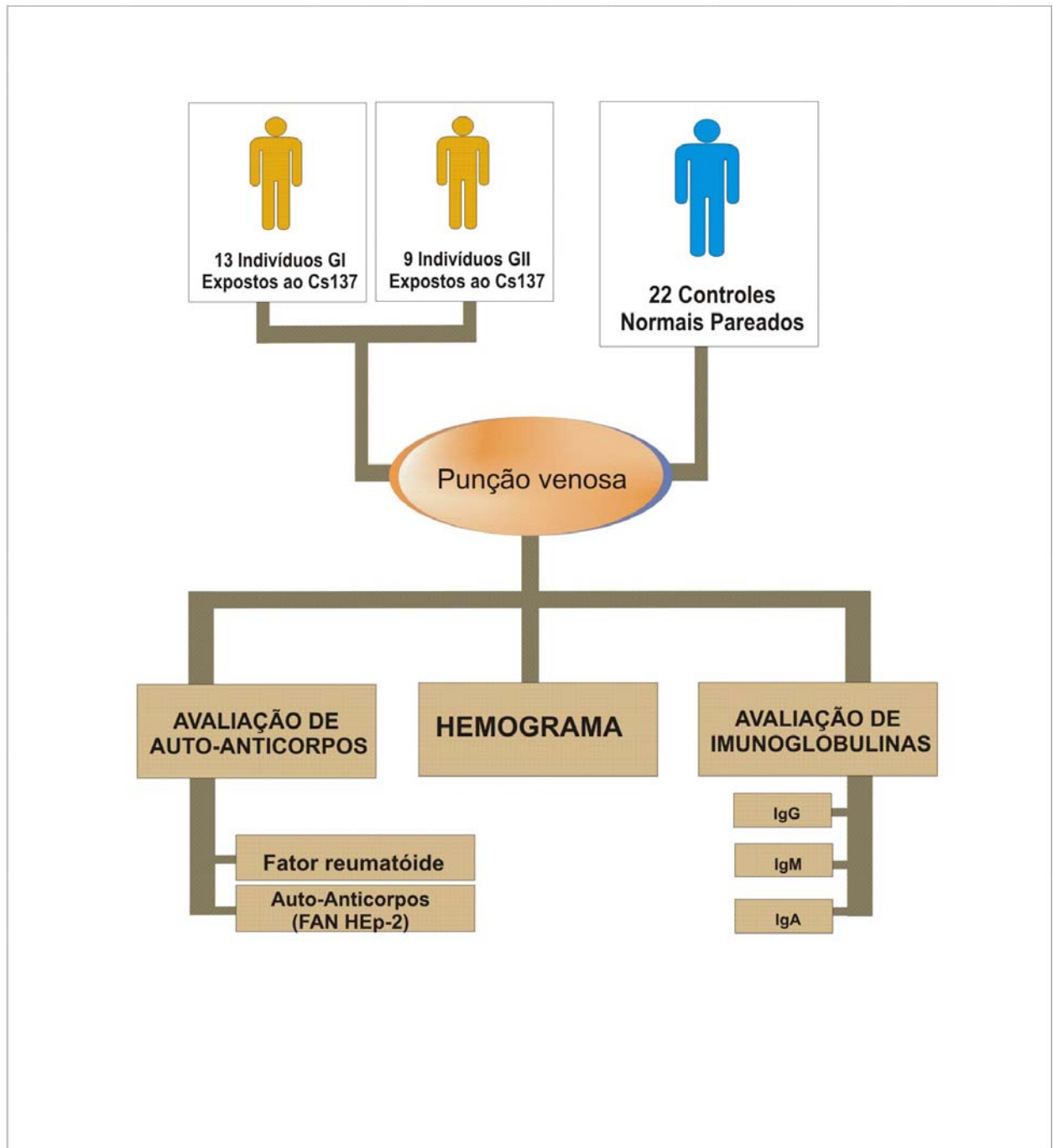
4.4 - Avaliação dos níveis séricos de Fator Reumatóide (FR) e Imunoglobulinas G, M e A nos soro de expostos e controles.

Para a avaliação dos níveis séricos de Fator Reumatóide e Imunoglobulinas G, M e A, uma alíquota de soro foi encaminhada ao Laboratório Padrão Ltda para a realização desses testes. O método nefelométrico mede a aglutinação das partículas recobertas por anticorpos por meio da avaliação da intensidade da luz refletida (Rifai et al, 1999). Para a realização dos testes foi adicionado um anticorpo específico para o que se vai avaliar (Anti-FR, Anti-IgG, Anti-IgM ou anti-IgA) e mediante incubação com a amostra dos pacientes são formados complexos Antígeno-Anticorpo. A reação ocorre em uma cubeta que é adicionada no Nefelômetro. Este por sua vez incide uma luz sobre a cubeta. Quanto mais complexos Ag-Ac formados, maior será o desvio do feixe luminoso. A quantidade de imunocomplexos em solução provoca espalhamento, absorção, reflexão e altera a transmissão da luz incidente, o que é medido pelo aparelho e é proporcional à concentração do elemento que está sendo avaliado. A técnica apresenta elevada sensibilidade. Todos os reagentes utilizados na avaliação foram adquiridos da *Dade Behring Inc.* (Newark, DE, USA).

4.5 - Análise estatística.

A análise descritiva dos diferentes marcadores foi representada pelas estimativas da média e desvio padrão. Estas estimativas permitiram a construção de gráficos de coluna representando os valores da média e desvio padrão tanto para indivíduos expostos quanto para os não expostos. Em decorrência da natureza das variáveis amostrais os resultados foram analisados utilizando-se o *teste t de Student*. Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças entre variáveis que se mostraram $\leq 5\%$ ($P \leq 0,05$).

Fig.2 Fluxograma geral das atividades desenvolvidas



G1: grupo de maior dose de exposição; G2: grupo de menor dose de exposição.

5. RESULTADOS

Para avaliação de auto-anticorpos contra células HEp-2, Fator Reumatóide e o nível sérico das Imunoglobulinas, foram utilizados os soros de 22 indivíduos expostos pareados por sexo e idade a 22 não expostos. A descrição geral dos indivíduos expostos e o resultado da avaliação de auto-anticorpos contra células HEp-2 estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição geral dos 22 indivíduos expostos: idade, sexo, grau de exposição ao ¹³⁷Cs e resultado da pesquisa de auto-anticorpos em células HEp-2.

	Expostos	Idade	Sexo	Grupo	Exposição (Gy)	Auto-Ac (HEp-2)
1	A13	22	M	II	0,1	SNR
2	A14	25	F	II	0,11	SNR
3	A67	40	F	II	< 0,2	SNR
4	A54	38	M	II	< 0,2	SNR
5	A66	24	F	II	< 0,2	SNR
6	A64	40	M	II	< 0,2	SNR
7	A09	25	F	II	< 0,3	SNR
8	A46	31	F	II	< 0,3	SNR
9	A48	32	F	II	< 0,3	SNR
10	A75	49	F	I	0,2	SNR
11	A34	42	F	I	0,2	SNR
12	A15	32	M	I	0,2	SNR
13	A30	39	M	I	< 0,22	SNR
14	A40	47	M	I	0,3	SNR
15	A24	28	F	I	0,32	SNR
16	A59	32	M	I	<0,37	SNR
17	A21	18	F	I	0,38	SNR
18	A16	45	F	I	1,22	SNR
19	A71	29	M	I	1,39	SNR
20	A20	48	M	I	1,01	SNR
21	A51	59	F	I	0,9	SNR
22	A78	63	M	I	1,5	SNR

SNR= soro não reagente

Não foi observada positividade para pesquisa de auto-anticorpos nos indivíduos expostos, da mesma forma, todos os nãoexpostos foram negativos.

Tabela 2. Descrição geral dos 22 indivíduos expostos e não expostos: idade, gênero, grau de exposição ao ¹³⁷Cs e resultado da pesquisa de auto-anticorpos em células HEP-2 e Fator Reumatoide.

	Expostos (exposição em Gy)	Idade (expostos)	Idade (não expostos)	Sexo (expostos e não expostos)	Fator Reumatóide (expostos)	Fator Reumatóide (não expostos)	Auto-Ac (Hep-2) (expostos)	Auto-Ac (Hep-2) (não expostos)
1	0,1	22	23	M	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
2	0,11	25	24	F	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
3	< 0,2	40	41	F	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
4	< 0,2	38	33	M	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
5	< 0,2	24	24	F	< 9,5	57,1	SNR	SNR
6	< 0,2	40	43	M	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
7	< 0,3	25	27	F	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
8	< 0,3	31	33	F	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
9	< 0,3	32	32	F	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
10	0,2	49	48	F	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
11	0,2	42	39	F	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
12	0,22	32	32	M	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
13	< 0,22	39	42	M	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
14	0,3	47	50	M	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
15	0,32	28	29	F	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
16	<0,37	32	34	M	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
17	0,38	18	22	F	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
18	0,122	45	50	F	< 9,5	13,1	SNR	SNR
19	0,139	29	25	M	9,8	< 9,5	SNR	SNR
20	0,101	48	48	M	21,1	< 9,5	SNR	SNR
21	0,9	59	62	F	< 9,5	< 9,5	SNR	SNR
22	1,5	63	68	M	< 9,5	9,8	SNR	SNR

SNR = Soro não reagente.

VR (valor de ref.) \leq 15U/mL

A exposição à radiação ionizante não apresentou um efeito positivo em relação à prevalência dos títulos de Fator Reumatoide e Auto-anticorpos (HEp-2), conforme observado na tabela acima. Contudo, observamos uma alteração nos níveis de fator reumatoide em um não exposto e em um exposto.

Tabela 3. Descrição geral dos 22 indivíduos expostos e não expostos: análise das imunoglobulinas (G M A).

	Média (\pm DP) por Grupo		Teste Estatístico		
	Não expostos	Expostos	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i> <
	(n=22)	(n=22)			
IgG	1210,5 (184,8)	1335,3 (306,2)	-1,637	42	0,111
IgM	125,9 (53,9)	149,6 (68,0)	-1,28	42	0,207
IgA	178,8 (69,7)	219,6 (78,7)	-1,817	42	0,076

\pm DP = desvio padrão; *gl*= grau de liberdade

Os efeitos da radiação não foram significativos nas alterações dos níveis das imunoglobulinas quando comparadas com o grupo não exposto, conforme observado na Tabela 3 ($p > 0,05$).

Tabela 4. Avaliação global de leucócitos dos indivíduos expostos, a partir a análise do hemograma e relação aos não expostos.

	Média (DP) por Grupo		Teste Estatístico		
	Não expostos	Expostos	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i> <
	(n=16)	(n=18)			
Leucócitos	6711,3 (17661,0)	7661,1 (1713,3)	-1,816	32	0,079
Linfócitos(%)	33,8 (7,5)	36,94 (7,7)	-1,196	32	0,24
Linfócitos(mm ³)	2238,25 (600,7)	2769,7 (635,4)	-2,497	32	0,018*
Hemácias	4,8 (0,5)	4,7 (0,5)	0,442	32	0,662
Hematócrito	41,9 (4,5)	43,0 (4,5)	-0,701	32	0,488
Hemoglobina	13,7 (1,6)	14,1 (1,5)	-0,67	32	0,507
VCM	87,3 (5,9)	90,8 (4,7)	-1,904	32	0,066
HCM	28,6 (2,5)	29,7 (1,7)	-1,575	32	0,125
CHCM	32,7 (1,2)	32,7 (0,8)	-0,038	32	0,97 0,37
Plaquetas	232250 (50344,8)	216222,2 (52052,6)	0,91	32	

Podemos observar na Tabela 4 que não houve alterações na contagem global dos leucócitos exceto, no número total de linfócitos por mm^3 que apresentou um resultado significativo ($p < 0,05$).

Figura 1. Representação gráfica das médias e desvio padrão dos diferentes parâmetros avaliados em não expostos e em indivíduos expostos a radiação ionizante do ^{137}Cs .

A) Níveis de imunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA) em mg/dL;

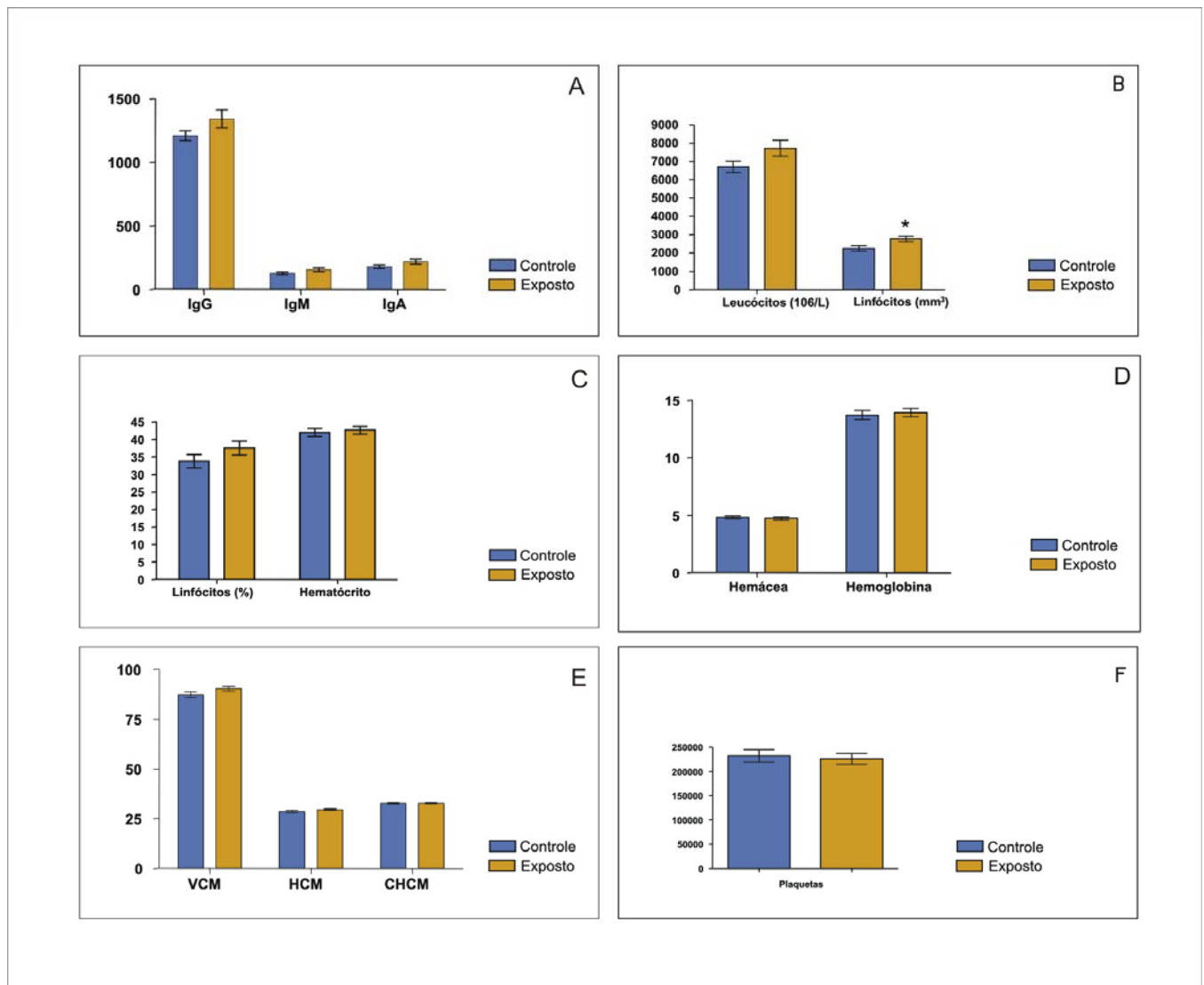
B) Avaliação global de leucócitos ($10^6/\text{L}$) e linfócitos totais (mm^3);

C) Avaliação de linfócitos percentuais (%) e hematócrito;

D) Número total de hemáceas (Teras/L) e hemoglobina (g/dL) em controles e indivíduos expostos á radiação ionizante do ^{137}Cs ;

E) Dos índices hemantimétricos VCM, HCM e CHCM, em controles e indivíduos expostos á radiação ionizante do ^{137}Cs ;

F) Da contagem global de plaquetas.



As médias e o desvio padrão dos expostos, na avaliação dos níveis de imunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA), não apresentaram diferenças significativas em relação aos não expostos (Fig 1A).

Os valores obtidos na análise não demonstraram diferenças estatísticas entre as contagens de leucócitos no sangue periférico (Fig 1B). Contudo, foi observada diferença estatisticamente significativa na contagem de linfócitos por mm^3 ($p = 0,018$) nos indivíduos expostos em relação aos não expostos (Fig 1C).

Os valores obtidos não demonstraram diferença estatística entre contagem de hemácias e nível de hemoglobina entre expostos e não expostos (Fig 1D).

A figura 1 E demonstra que as avaliações dos índices hemantimétricos, VCM, HCM e CHCM não apresentaram relevância estatística quando comparados às obtidas nos não expostos. Da mesma forma, não foi observada diferença estatisticamente significativa na contagem de plaquetas (Fig 1F).

Comparação dos marcadores imunológicos entre os grupos com maior dose de exposição (GI) e menor dose de exposição (GII):

Na comparação entre os grupos GI e GII não foi observada diferença significativa entre os níveis de IgA e IgG entre expostos com maior e menor dose de exposição. Foi observada diferença estatisticamente significativa no valor de IgM que se mostrou aumentada no grupo com menor dose de exposição ($p < 0,05$), conforme demonstrado na Tabela 5.

Na avaliação dos parâmetros hematológicos não foi observada diferença entre os resultados entre os grupos, conforme pode ser observado na Tabela 6.

Tabela 5. Comparação dos resultados da avaliação dos níveis séricos de imunoglobulinas entre 13 indivíduos com maior grau de exposição ao ^{137}Cs (GI) e 9 com menor grau (GII).

	Média (\pm DP) por Grupo		Teste Estatístico		
	Expostos GI	Expostos GII	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i> <
	(n=13)	(n=9)			
IgG	1282,1 f(297,1)	1412,2 (320)	-979	20	0,339
IgM	121,5 (38,9)	190,1 (82,1)	-2,635	20	0,016*
IgA	220,82 (94)	217,8 (54,8)	0,096	19,59	0,925

\pm DP = desvio padrão; *gl*= grau de liberdade

Tabela 6. Comparação dos resultados da avaliação hematológica entre 13 indivíduos com maior grau de exposição ao ^{137}Cs (GI) e 9 com menor grau (GII).

	Média (DP) por Grupo		Teste Estatístico		
	Expostos G1	Expostos G2	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i> <
	(n=13)	(n=9)			
Leucócitos	7460 (1375,3)	7912,5 (2137,05)	-0,519	11,43	0,614
Linfócitos(%)	36,2 (6,8)	37,8 (9,1)	-0,431	16	0,672
Linfócitos(mm3)	2693,8 (701,3)	2864,5 (574,1)	-0,555	16	0,587
Hemácias	4,6 (0,43)	4,9 (0,57)	-1,161	16	0,263
Hematócrito	42,7 (4,1)	43,4 (5,1)	-0,307	16	0,763
Hemoglobina	14 (1,4)	14,1 (1,6)	-0,167	16	0,869
VCM	92,5 (4,1)	88,6 (4,7)	1,869	16	0,08
HCM	30,3 (1,6)	28,9 (1,5)	1,869	16	0,08
CHCM	32,8 (0,71)	32,7 (0,9)	0,393	16	0,7
Plaquetas	208000 (61346)	226500 (39042,1)	-0,739	16	0,47

\pm DP = desvio padrão, *gl*= grau de liberdade

6. DISCUSSÃO

O presente estudo teve por objetivo avaliar a situação imunológica de 22 indivíduos irradiados pelo ^{137}Cs com grau de exposição variando de 0,1 a 1,5Gy. A avaliação foi realizada por meio da verificação da produção de auto-anticorpos anti-nucleares (FAN Hep-2) e Fator Reumatóide, valores de imunoglobulinas G, M, A e contagem global de leucócitos, a partir da análise do hemograma.

Na avaliação dos auto-anticorpos anti-nucleares não foram encontradas alterações significativas no grupo exposto à radiação ionizante de Goiânia. O resultado está em acordo com os obtidos por Bloom e cols. (1988) e Fujiwara e cols. (1994) que avaliaram tais marcadores nos sobreviventes da bomba atômica. Em ambos os estudos, a população analisada foi maior do que a população do presente estudo e a dose de exposição variou de 0 até 5,6 Gy. A dose recebida pelos indivíduos do Japão foi bem maior do que a dose recebida pelos indivíduos de Goiânia. Sendo assim, podemos sugerir que a dosagem foi insuficiente para induzir a produção de auto-anticorpos anti-nucleares (FAN Hep-2). Outros autores, tais como Shubik e cols. (1996); Titova e Sharona (1998); Kiselena e cols. (2000), que investigaram alguns indivíduos envolvidos no acidente de Chernobyl, não referiram a avaliação dos anticorpos contra células Hep-2, mas observaram a presença de outros auto-anticorpos não pesquisados neste estudo.

Quanto à avaliação do Fator Reumatóide não foram encontradas diferenças significativas entre expostos e não expostos. Os estudos de Bloom e cols. (1983 e 1988), corroboram os achados da presente investigação. Os participantes deste estudo foram divididos em dois grupos, sendo um com maior e outro com menor dose absorvida, que variou entre $< 0,5$ e < 1 Gy. Porém, a variável imunológica pesquisada não foi afetada de forma significativa pela exposição individual à radiação ionizante. Contrariando os resultados encontrados, Fujiwara e cols. (1994) relataram aumento na prevalência e nos títulos do Fator Reumatóide nos indivíduos expostos a altas doses de radiação e idade variando de 40 a maiores 70 anos. Naquele estudo as doses individuais variaram de 0 até 5,6 Gy e o grupo avaliado foi composto por 2.061 indivíduos. Certamente a dose de exposição e o número de pacientes incluídos no estudo são responsáveis pelas diferenças observadas.

No grupo dos não expostos também foi observada uma alteração desse marcador. Levando-se em consideração o relato de Pardini (2001) que afirma que há

presença desse auto-anticorpo na população geral em uma proporção de 5 a 15% de indivíduos sem presença de manifestações clínicas, esse dado não nos permite inferir que a positividade no indivíduo exposto seja uma consequência da exposição ao radionuclídeo. Isso uma vez que o fator reumatóide é expresso em diferentes condições clínicas e mesmo em indivíduos normais sem qualquer manifestação. Mesmo assim, acreditamos que esse indivíduo deve ser monitorado a fim de avaliarmos se haverá aumento no título desse marcador e se no futuro surgirão alterações clínicas compatíveis com esse achado e que poderão ou não estar relacionadas ao acidente.

Ao ser pesquisado os níveis séricos de imunoglobulinas G, M e A, observou-se um aumento nos níveis de IgM no grupo com menor dose de radiação. As frações G e A não se diferiram nos valores. Titov e cols. (1995) demonstraram que a exposição a baixas doses de radiação durante um prolongado tempo aumenta os níveis de IgM e IgG. Bloom e cols. (1983 e 1988), relataram em seus estudos normalidade nos valores das imunoglobulinas séricas. Akleev e Kosenko (1991) em estudos de indivíduos envolvidos no acidente de Chernobyl mostraram redução nos níveis séricos de IgM, mas os valores se restabeleceram 3 anos mais tarde. Ao contrário, Fujiwara e cols. (1994) relataram níveis normais apenas nas IgG, referindo no mesmo estudo aumento de IgA em mulheres e IgM em ambos os sexos. Ivanitskaia e cols. (1996) demonstraram queda nos níveis de imunoglobulinas séricas das frações G e A, nos indivíduos que excederam 25 sGy na dose de exposição. King e cols. (1973) avaliando os níveis de IgA, IgG e IgM de 2.043 indivíduos não observaram efeitos significantes da radiação no estudo. Assim, os dados do presente estudo, em conformidade com Fujiwara e cols. (1994), sugerem que os efeitos da exposição à radiação nos anticorpos avaliados seriam secundários comparando com a variabilidade global da população

Na contagem global dos leucócitos não foram observadas alterações celulares exceto no valor de linfócitos por mm^3 . Os indivíduos expostos apresentaram um valor maior em relação aos não expostos. O estudo de Kosianov e Morozov, (1991) relatou a diminuição de linfócitos por um ano, nos indivíduos que trabalharam em Chernobyl. Kozyreva e cols. (1990) relataram desordens na atividade funcional dos linfócitos T de sangue periférico. Ivanitskaia e cols. (1996) observaram supressão da atividade linfocitária e queda dos números absolutos e relativos de linfócitos B. Padovani e cols. (1995) realizaram um estudo dos linfócitos *in vitro* e sugeriram que uma resposta adaptativa pode aumentar com a radiorresistência, após um contato prévio com uma

dose de 1.5Gy. Nos indivíduos do acidente de Goiânia que estão sendo estudados a dose maior de exposição foi de 1.5Gy.

Embora haja técnicas sofisticadas e desenvolvidas com o intuito de avaliar o efeito das radiações e seu impacto na saúde dos envolvidos, muito permanece para ser aprendido em relação aos mecanismos e processos pelos quais são induzidas disfunções da resposta imune. Essas dificuldades são decorrentes das diversas variáveis envolvidas como sexo, idade, estresse, infecções crônicas, dietas, substâncias químicas e predisposição genética associados a fatores ambientais, como a exposição aos radioisótopos.

Ohaba e cols. (2001) relataram que apesar da observação de uma maior prevalência da enfermidade auto-imune como a Cirrose Biliar Primária entre os sobreviventes da bomba atômica de Nagasaki em relação à população geral do Japão, mais estudos são necessários para avaliar os reais efeitos da exposição à radiação como preditor de doenças auto-imunes.

Além das evidências de alterações imunológicas decorrentes da exposição ao ^{137}Cs e ^{131}I no acidente de Chernobyl, o que induziu possível aumento em doenças alérgicas, infecções, entre outras condições, foi relatado que a exposição à radiação também induziu alterações auto-imunes. Larilin e cols. (1996) relataram que as alterações imunológicas referentes a esse acidente são o resultado do surgimento de condições sistêmicas e fatores como, por exemplo, desregulação hormonal e indução de auto-anticorpos que podem ser estimulados e apresentar diferentes especificidades. Se a radiação induzir auto-anticorpos contra as células epiteliais tímicas, por exemplo, isso pode resultar em uma destruição do tecido tímico comprometendo a secreção de hormônios tímicos e alterações nas células T. Ainda segundo Larilin e cols. (1996), esses mecanismos podem ocorrer, mas somente nos casos onde a dose de radiação for mais elevada (4 - 6 Gy ou superior) causando dano estrutural no micro ambiente tímico que resultará em quadros de imunodeficiência com desenvolvimento de doença clínica. No caso de exposição individual a doses menores, as alterações nos marcadores não parecem provocar repercussão clínica observável.

Um outro estudo feito com crianças de diferentes sexo e idade que residiam nas proximidades da usina de Chernobyl, mostrou um decréscimo dos níveis de células B e das imunoglobulinas IgM e IgG quarenta a cinquenta dias após o desastre, e um acréscimo dos níveis de imunoglobulina A (Titov *et al*, 1995).

7. Conclusões

1. Não foi observada reatividade nas amostras da pesquisa de auto-anticorpos contra componentes do núcleo, nucléolo, citoplasma e aparelho mitótico, nos indivíduos expostos ao Césio-37 em relação aos não expostos. Desta forma não foi demonstrada nos indivíduos expostos a presença de auto-anticorpos contra auto-antígenos das células HEp-2.

2. Não foi observada nenhuma alteração significativa nos níveis do fator reumatoide. Os resultados encontram-se nos limites de normalidade e foram semelhantes aos observados nos não expostos.

3. Os níveis séricos de imunoglobulinas G, M e A foram comparados entre expostos e não expostos e entre expostos com maior dose e menor dose de exposição. Na avaliação entre expostos e não expostos, não se observou diferença estatística. Na comparação entre os grupos (GI e GII) foi observado aumento no nível de IgM nos indivíduos expostos a uma menor dose de radiação ionizante embora os números de linfócitos (% e mm^3) tenham sido equivalentes entre os dois grupos. Esse achado não sugere anormalidades no comportamento dos linfócitos quanto a produção de anticorpos. Isso porque mesmo havendo diferença significativa as proporções de IgM em GI e GII encontram-se dentro dos valores de normalidade.

4. Não foi observada diferença na contagem global de leucócitos, no valor do hematócrito, taxa de hemoglobina, índices hemantimétricos e contagem de plaquetas, nos indivíduos expostos em relação aos não expostos. Foi observado aumento na contagem global de linfócitos por mm^3 em indivíduos expostos em relação aos não expostos. Embora um aumento estatisticamente significante os valores encontraram-se dentro da faixa de normalidade.

8. Referências Bibliográficas

1. Akiyama M., Late effects of radiation on the human immune system: an overview of immune response among the atomic-bomb survivors. *Int J. Radiat Biol*, 68(5): 497-08, 1995.
2. Akleev A.V., Kosenko M.M. Quantitative, functional and cytogenetic characteristics of lymphocytes and various indicators of immunity in persons participating in the decontamination work at the Chernoby I nuclear power plant. *Gematol Transfuziol*. 36(8):24-6, 1991.
3. Andrello A. C., Appoloni, C. R. and Guimaraes, M. F. Use of cesium-137 to assess soil erosion rates under soybean, coffee and pasture. *Rev. Bras. Ciênc. Solo*, 27(2): 223-29, 2003.
4. Ansoangh, L. R; R. J. Catlin, M. Goldman. The global impact of the Chernobyl reactor accident. *Science* 240: 1512-19, 1988.
5. Arakawa E. T. Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic-bomb survivors. *N Engl J Med*. 263:488-93,1960.
6. Bennett P. H., Wood P. H. N., Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: *Excerpta Médica*, 1968.
7. Biral A. R. *Radiações ionizantes para médicos, físicos e leigos*. 1.ed., Florianópolis: Insular, pp.232, 2002.
8. Blattner F. R., Tucker P. W. The molecular biology of immunoglobulin. *Nature*, 307: 417, 1984.

9. Bloom E. T., Akiyama M., Korn E. L., Kusunoki Y., Makinodan T., Immunological responses of aging Japanese A-bomb survivors. *Radiat Res*, 116(2): 343-55, 1988.
10. Bloom E. T., Korn E. L., Takasugi M., Toji D. S., Onari K., Makinodan T., Immune function in aging atomic bomb survivors residing in the United States. *Radiat Res*, 96(2):399-410, 1983.
11. Braga, P. E., Latorre, M. R. D. O., Curado, M. P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad. Saúde Pública*, jan./fev. 18(1): 33-44, 2002.
12. Carl W. Local Radiation and Systemic Chemotherapy: preventing and managing the oral complications, *J. Am. Dent. Assoc.*, 124(3), 1993.
13. Charles P. J., Van Venrooij W. J., Maini R. N., The consensus workshops for the detection of autoantibodies to intracellular antigens in rheumatic diseases: 1989-1992. *Clin. Exp. Rheumatol*, 10: 507-11, 1992.
14. Chinnock F.W., Allen G & Unwin, Nagasaki: The Forgotten Bomb. London, 1970.
15. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196, de 10/10/96; *Diário Oficial*, Brasília, n. 201, seção 1, 16/10/96. Aprova normas sobre pesquisa em seres humanos.
16. Cooper G. S., Miller F. W., Germolec D. R. Occupational Exposure and autoimmune diseases. *International Journal of Immunopharmacology*, 2: 303-13, 2002.

17. Craig W.Y., Ledue T. B., Johnson A. M, Ritchie R. F: The distribution of antinuclear antibody titers in “normal” children and adults. *Br Rheum* 26: 914-19, 1999.
18. Cupps Roger E. Efeitos da Radiação Sobre os Dentes e suas Estruturas de Suporte. In: Stafne E. C. (Org.) *Diagnóstico Radiográfico Bucal*. 4.ed. Rio de Janeiro: Interamericana., pp. 212-25, 1982.
19. Curado, M., P., e Silva, D. Histórico do Acidente Radioativo com o Césio –137, Fundação Leide das Neves, Publicado sob os auspícios do CNPQ, 1990.
20. Da Cruz A. D., Curry, J. Curado, M. P., Glickman, B. W. Radiation risk estimation in human populations: Lessons from the radiological accident in Brazil. *Environ. Mol. Mutagen* 27 (Suppl 27): 16, 1996
21. Da Cruz A. D., Volpe J. P., Saddi V., Curry J., Curado M. P.; Glickman B. W. Radiation risk estimation in human populations: lessons from the radiological accident in Brazil. *Mutat Res.*, 373(2):207-14,1997.
22. Da Cruz A.D.; McArthur A.G.; Silva C.C.; Curado M.P.; Glickman B.W. Human micronucleus counts are correlated with age, smoking, and cesium-137 dose in the Goiania (Brazil) radiological accident. *Mutat Res*; 313(1):57-68, 1994.
23. Da Silva C. C., Da Cruz A. D., Borges F. R. Frequência de Aberrações Cromossômicas Instáveis em Linfócitos T de indivíduos expostos Acidentalmente a Altas doses de Radiação Ionizante. *Genetics and Molecular Biology*, 22: 160-61,1999.
24. Dellavance A., Gabriel Júnior A., Cintra A. F., Ximenes A. C., Nuccitelli B., Taliberti B. H., von Muhlen C. A., Bichara C. D., Santos C. H. R., Yano C. M.,

- Mangueira C. L. P., Carvalho D. G., Bonfá E. S. D. O., Dói E. M., Guimarães F. N. C., Araújo F. I. Mundim H. M., Rego J., Vieira L. E. A., Poli L., Andrade L. E. C., Callado M. R., Mesquita M. M., Sujiyama M., Shlessarenko N., Silva N. A., Carballo O. G., Leser P. G., Francescantonio P. L. C., Jarach R., Xavier R. M., Levy R. A., Neves S. P. F., Cruvinel W. M., Santos W. S. II Consenso Brasileiro de FAN HEp-2. *Rev. Bras. Reumatol*, 43(3): 129-40, 2003.
25. Dresner E., Trombly P. The látex-fixation reaction in nonrheumatic diseases. *N. Engl. J. Med*, 261: 981, 1959.
26. Eich HT, Muller RP, Schneeweiss A, Hansemann K, Semrau R, Willich N, et al. Initiation of a teleradiotherapeutic network for patients in German lymphoma studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 805-8, 2004.
27. Finch S. C. Moriyama I. M. The delayed effects of radiation exposure among Atomic Bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. Radiations effects research foundation. *Arquivos Brasileiros de Medicina Naval*, ano XLIX, 1988, nº01. Diretoria de Saúde da Marinha. Ministério da Marinha, R.J 1980.
28. Francklin E. C., Holman H. R., Muller-Eberhard H. J., Kunkel H.G., An unusual protein of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*, 105: 425, 1957.
29. Freitas, L. e Becker, L. Natureza e Produção dos Efeitos Biológicos. In *Radiologia Odontológica*, Freitas, Aguinaldo, Ed. Artes Médicas, 2004.
30. Fritzler M. J. antinuclear antibodies in the investigation of rheumatic diseases. *Bull Rheum Dis*, 35(6): 1, 1985.
31. Fujiwara S., Carter R. L., Akiyama M., Akahoshi M., Kodama K., Shimaoka K., Yamakido M. Autoantibodies and Immunoglobulins among Atomic Bomb Survivors. *Radiation Research*, 137: 89-95, 1994.

32. Glasstone S., The Effects of Nuclear Weapons, rev. ed. *United States Atomic Energy Commission*, Washington, (DC).1 ed. 1962.
33. Goiás. Governo do Estado. Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde. Fundação Leide das Neves Ferreira. Acidente Radioativo de Goiânia Um Ano Depois – *Relatório de Atividades /Dossiê*. Goiânia, set. 1988.
34. Gomes R. A. Efeitos Biológicos. In: Autos de Goiânia, *Ciência Hoje*. São Paulo, 7:(40)23-26, 1988.
35. Gorezynski R. M., Stanley, J. Mediadores solúveis da imunidade. *Imunologia clinica*, Rio de Janeiro: Reichimann & Affonso p. 60-66, 2001.
36. Hilario M.O, Len C.A, Roja S.C, Terreri M.T, Almeida G, Andrade L.E. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)*. 43(7):637-42, 2004
37. Howell D. S., Malcolm J. M., Pike H., The FII agglutinating factors in the serum of patients with nonrheumatic diseases. *Am. J. Med*, 29: 662, 1960.
38. Iarilin A.A., Sharova N.I., Kuz'menok O.I., Mitin A.N., Nikonova M.F., Litvina M.M. Changes in the immune system of the victims of the action of the factors in the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station. Their manifestations, nature and the possible sequela. *Radiats Biol Radioecol.* , 36(4):587-600, 1996.
39. Ikui H. Ocular lesion caused by the atomic bombing of Nagasaki and: Early disorders. *Journal of the Hiroshima Medical Association (special series)* 20:160, 1967.
40. IAEA. International Atomic Energy Agency. *The Radiological Accident in Goiânia*, Vienna, 1988
41. IAEA. International Atomic Energy Agency, "Methods for Assessment of Occupational Radiation Doses Due to Intakes of Radionuclides". *Safety Report Series* No. 37, 2004.

42. IAEA. International Atomic Energy Agency, The Chernobyl Forum: 2003-2005. *Second revised version*. Vienna, 2006.
43. Izumi S, Koyama K, Soda M, Suyama A. Cancer incidence in children and young adults did not increase relative to parental exposure to atomic bombs. *Br J Cancer*. 89(9):1709-13, 2003.
44. Kanai K. Hypocenter of the atomic bomb in Hiroshima. *Journal of the Hiroshima Medical Association*, in *CRIABC*, 1, 1953.
45. King R. A., Milton R. C., Hamilton H. B. Serum immunoglobulin levels in the ABCC-JNIH adult health study, Hiroshima and Nagasaki. *Radiation Effects Research Foundation*, 14-73, 1973.
46. Kirsten B.M., Ravi J. M., Arthur M. M: Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *The Lancet Oncology*, 3(5)232-35, 2002.
47. Kozyreva T.V., Nikiforova N.A., Kalmykova Ila., Skobel'tsyna E.S., Sorochan P.P., Starodubtseva A.N. Immunity status in persons participating in liquidation of the effects of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Gematol Transfuziol*, 35(12):17-9, 1990.
48. Kusunoki Y., Hayashi T., Morishita Y. Maki M., Bean M. A. ., Kyoizumi S., Hakoda M., Kodama K., T- cell responses to mitógenos in atomic bomb survivors: a decreased to produce interleukin 2 characterizes the T Cells of heavily irradiated individuals. *Radiat Res*, 155(1):81-8, 2001.
49. Kusunoki Y., Kyoizumi S., Hirai Y., Suzuki T., Nakashima E., Kodama K., Seyama T., Flow cytometry measurements of subsets of T, B and NK cells in peripheral blood lymphocytes of atomic bomb survivors. *Radiat Res*, 150(2): 227-36, 1998.

50. Kusunoki Y., Yamaoka M., Kasagi F., Hayashi T., Koyama K., Kodama K., MacPhee DG., Kyoizumi S., T cells of atomic bomb survivors respond poorly to stimulation by *Staphylococcus aureus* toxins in vitro: does this stem from their peripheral lymphocyte populations having a diminished naive CD4 T-cell content. *Radiat Res*, 158(6):715-24, 2002.
51. Lawrence J.S., *Rheumatism in populations*. London, William Heinemann, 1977.
52. Lernmark A. Autoimmune diseases: are markers ready for prediction? *J. Clin. Invest*, 108: 1091, 2001.
53. Likhtarev IA, Sobolev BG, Kairo IA, Tronko ND, Bogdanova TI, Oleinic VA, Epshtein EV, Beral V. Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature*, 1 (6530):365-.375, 1995.
54. Lipsztein J. L., Melo D. R., Oliveira C. A. N., Bertelli L., Ramalho A. T. The Goiânia ¹³⁷Cs accident – A review of the internal and cytogenetic dosimetry. *Radiat. Prot. Dosim.* 79(1-4):149-54,1998.
55. Lucas J.N, Awa A, Straume T, Poggensee M, Kodama Y, Nakano M, Ohtaki K, Weier H.U, Pinkel D, Gray J, *et al.* Rapid translocation frequency analysis in humans decades after exposure to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.* 62(1):53-63, 1992.
56. Majima M.; Tsutsui, T.; Suga, Y. Radiation temperature and blast pressure of atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Journal of the Hiroshima Medical Association*, in *CRIABC*, 1, 1953.
57. Martini A, Lorini R., Zanaboni D., Ravelli A., Burgio R. G: Frequency of autoantibody in normal children. *American Journal of Disease of Childrem* 143: 493-96, 1989.
58. Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima H.K, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida A, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol.* 80(5):339-45, 2004.

59. Mikkelsen W. M., Dodge H. J., Duff I. V., Kato H. Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1950-60. *J. Chron Dis*, 20: 351, 1967.
60. Misao T.; Haraguchi, Y.; Hattori K. A case of monocytic leukemia developed after the acute symptoms by atomic bomb exposure. *Journal of the Hiroshima Medical Association*, in *CRIABC*, 2, 1953.
61. Miyake M.; Pathology of acute effects from exposure to the atomic bomb, *Journal of the Hiroshima Medical Association* (special series), in *CRIABC*, 20, 1967.
62. Moysich K.B., Menezes RJ, Michalek A.M. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review *Lancet Oncology*, 3(5): 269-79, 2002.
63. Nagasaki Shiyakusho., Nagasaki G. S: Record of the Nagasaki A-bomb War Disaster. Nagasaki Kokusai Bunka Kaikan. *Nagasaki Internationl Cultural Hall*. Nagasaki, I, 1977.
64. Nagataki S, Ashizawa K,. Thyroid cancer in Children: Comparision cases in Belarus, Ukaine, Japan and other Countries in: Yamashita S, Shibata Y (eds) Chernobyl: A Decade. Amsterdam, The Netherlands, *Elsevier Science BV*, 169-75, 1997.
65. Natarajan A. T., Vyas, R. C., Wiegant, J., Curado, M. P. A Cytogenetic follow-up study of the victims of a radiation accident in Goiânia (Brazil). *Mutat Res*. 247: 103-111, 1991.
66. Neel J. V. Genetic studies at the Atomic Bomb Casualty Commission-Radiation Effects Research Foundation: 1946-1997. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95(10):5432-6,1998.

67. Ohba K., Omagari K., Kinoshita H., Soda H., Masuda J., Hazama H., Tagawa M., Hata T., Nakamura H., Murata I., Kohno S. Primary biliary cirrhosis among atomic bomb survivors in Nagasaki, Japan. *J Clin Epidemiol*, 54(8):845-50, 2001.
68. Okumo E. Radiação Ionizante. In: *Ciência Hoje*, São Paulo 7: (40) 26-28, 1988.
69. Okumo E. Radiação: *Efeitos, Riscos e Benefícios*, Editora Herba LTDA, 1998.
70. OLIVEIRA A. R., "Treatment of infectious complications of the haematopoietic syndrome", Treatment of Radiation Injuries (Browne, D., Weis, J.F., Macvittie, T.J., Pillai, M.V., eds), *Plenum Press*, New York, pp. 95-100, 1990.
71. Oliveira A. R., Brandão, C. E; Valverde, N. *et al.* Depoimentos - in *Ciência Hoje*, São Paulo,7(40):7-12,1988.
72. Padovani L., Appoloni N., Anzidei P., et al. Do human lymphocytes exposed to the fallout of the Chernobyl accident exhibit an adaptative response? Cap. 1 ionizing radiation. *Mutat Res.*, 332: 33-38, 1995.
73. Paprotnik, S., Bozic B., Kveder T., Rozman B. Fluctuation of anti-Ro/SS-A antibody levels in patients with systemic lupus erytematosus and Sjogren's syndrome: A prospective study. *Clin. Exp. Rheumatol*, 17: 63-8, 1999.
74. Pardini, R. Laboratório nas doenças Reumáticas in: Moreira C., Carvalho, M.A., Reumatologia, Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 2001, p101-12.
75. Patel, A. S., Cytogenetics and cancer. *Curr Opin Oncol*. 12 (1): 62-67, 2000.
76. Porto C. C. Principios e base para a pratica médica In Porto C. C (eds). *Semiologia Médica*, 4ed; Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 3-21, 2001.

77. Preston, D. L., Kusumi, S. Tomonaga, M., Izumi. S., Rone, E., Kuramoto, A *et al.* Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, Lymphoma and multiple Myeloma, 1950-1987, *Radiat Res.* 137: 68-97,1994.
78. Ramalho A.T., Nascimento A.C.H., Natarajan A.T: Dose assessments by Cytogenetic analysis in the Goiânia (Brazil) radiation accident. *Radiat Protect Dosimetry* 25:97-100, 1988.
79. Rifai N; Tracy, R. P, Ridker P. M. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem*, 45: 2136-41, 1999.
80. Robbins J, Lessons from Chernobyl: The even, the aftermath fallout: radioactive, political, social. *Thyroid* 7:189-192, 1997.
81. Ron E., Modan B., Preston D. L., Alfandary E., Stovall M., Boice J. D. Thyreoid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res.* 120: 516-31, 1989.
82. Ron E, Ikeda T, Preston D. L, Tokuoka S. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst.* 97(8):603-5, 2005.
83. Santos L. M., Moreira K. E. C. S., Rodrigues S. H., Almeida Filho C. M., Ramos L. R., Andrade L. E. C: Rastreamento e caracterização de anticorpos antinucleares em indivíduos idosos. *Rev Bras Reumatol*, 37: 323-26, 1997.
84. Scofield R. H., Autoantibodies as predictors of disease. *The Lancet*, 363: 1544-46, 2004.
85. Shinohara K., Ishikawa K et. Al: Radiation due to the atomic bomb and damage to the human body, *in CRIABC*, 2, 1953.

86. Slater C. A., Davis R. B., Shmerling R. H. Antinuclear antibody testing: a study of clinical utility. *Arch Int Med*, 156: 1421-5, 1996.
87. Spiegelber H. L. Biological activities of immunoglobulins of different classes and subclasses. *Adv Immunol*, 19: 253, 1974.
88. Takahashi H.; Ohkita, T.; Enzan H. The recent incidence of leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors, *Journal of the Hiroshima Medical Association* in CRIABC, 27, 1974.
89. Takeichi N.; Inoue S Niimoto M.; Nagata N.; Hirose F.; Ezaki, H.; Yamamoto H., Hiramoto T. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors in Hiroshima. *Journal of the Hiroshima Medical Association* , in CRIABC, vol. 27, 1974.
90. Tan E.M, Feltkamp T.E, Smolen J.S, Butcher B, Dawkins R, Fritzler M.J, Gordon T, Hardin J.A, Kalden J.R, Lahita R.G, Maini R.N, McDougal J.S, Rothfield N.F, Smeenk R.J, Takasaki Y, Wiik A, Wilson M.R, Koziol J.A. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 40(9):1601-11, 1997.
91. Titov L. P, Kharitonic G. D, Gourmanchuk I. E, Ignatenko S. I. Effects of radiation on the production of immunoglobulins in children subsequent to the Chernobyl disaster. *Allergy Proc*, 16(4): 185-93, 1995.
92. Tosato G., Steinberg A. D., Yarchoan R., Heilman C. A. Abnormally elevated frequency of Epstein-Barr virus-infected B-cells in the blood of patients with Rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest*, 73: 1789, 1984.
93. Tsvelev IuV, Kira E.F, Bezhenar' V.F, *et al*. The nature of the changes in the immunity of the women who worked in the cleanup of the sequelae of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station and were evacuated from the radioactively contaminated area. *Voен Med Zh*, 318(1):38-42,1997.

94. Ulvestad E., Kanestrom A., Madland T. M., Thomassen E., Haga H. J., Vollset S. E. Evaluation of diagnostic tests for antinuclear antibodies in rheumatological practice. *Scand J. Immunol*, 52(3): 309-15, 2000.
95. UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Report to the General Assembly, with Scientific Annexes*. Volume II: New York, United Nations, 2000.
96. Valverde N. Atendimento Inicial de Racioacidentados em Goiânia. *In: Brasil, Ministério da Marinha. Arquivos Brasileiros de Medicina Naval*. Rio de Janeiro: Imprensa Naval, (1):09-20, 1988.
97. Wananukul S, Voramethkul W, Kaewopas Y, Hanvivatvong O. Prevalence of positive antinuclear antibodies in healthy children. *Asian Pac. J Allergy Immunol.*, 23(2-3):153-7,2005.
98. Wakeford R, Little M. P. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol*. 79(5):293-309, 2003.
99. Wuehrmann A. H., Manson-Hing, L. H. *Radiologia Dentária*. 5ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 86-89, 1985.
100. Yamawaki T: Statistical and clinical study on leukemia, especially observation on the survivors of the atomic bomb in Hiroshima. (Report III. Clinical observation of leukemia in children in Hiroshima after the war. *Acta Haematologica Japonica* 17: 360, 1954.
101. Yoshida S., Gershwin M. E. Autoimmunity and selected environmental factors of disease induction. *Semin Arthritis Rheum*, 22(6): 399-419 1993.
102. Yusof Z. W. & Barki M. M. Severe progressive periodontal destruction due to radiation tissue Infury, *J. Periodontal*, 64: 1253-58, 1993.

A851a Assunção, Julieny Avelina de.
Avaliação imunológica dos indivíduos expostos à radiação ionizante do ^{137}Cs , no acidente radioativo de Goiânia (Brasil). – 2006.
57 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Católica de Goiás, Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, 2006.

“Orientação: Profa. Dra. Cláudia Maria Rassi”.

“Co-orientador: Eduardo Simões de Albuquerque”.

1. Acidente radioativo – Goiânia. 2. Radiação ionizante.
3. Auto-anticorpo. 4. Césio 137. I. Título.

CDU: 539.16(817.3)