



CNEN/SP

ipen Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares

AUTARQUIA ASSOCIADA A UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

ESTUDO DAS MEDIDAS TERAPÊUTICAS PARA REDUÇÃO DA CONTAMINAÇÃO INTERNA POR RADIONUCLÍDEOS

CELINA LOPES DUARTE

**Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do Grau
de Mestre em Tecnologia Nuclear.**

**Orientador:
Dr. Gian Maria A. A. Sordi**

**São Paulo
1992**

Para a realização deste trabalho contei com a valiosa colaboração de vários colegas e amigos, aos quais gostaria de deixar os meus agradecimentos. Em especial gostaria de ressaltar a orientação e o incentivo do Dr Gian Maria A. A. Sordi, as sugestões nas idéias iniciais do trabalho e o carinho e grande amizade da Dra Mirian Meyer Passarelli e as discussões e sugestões do Dr Alberto Saburo Todo. Gostaria de agradecer também à BSc Ana Cláudia Peres pela digitação do texto e tabelas, à Bibliotecária Dolores Benites Pisani pela revisão das referências bibliográficas e aos amigos da Proteção Radiológica, que sempre estimularam e se mostraram dispostos a colaborar na elaboração deste trabalho.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, agradeço a oportunidade concedida.



**ESTUDO DAS MEDIDAS TERAPÊUTICAS PARA REDUÇÃO DA
CONTAMINAÇÃO INTERNA POR RADIONUCLÍDEOS**

Celina Lopes Duarte

RESUMO

Este trabalho é uma contribuição dirigida aos profissionais da área, que necessitam de informações rápidas referentes aos tipos de tratamento e dos medicamentos a serem utilizados em pessoas internamente contaminadas por radionuclídeos. Fez-se então, uma avaliação dos radionuclídeos manuseados no IPEN, que podem levar à contaminação interna dos trabalhadores em condições anormais de operação e também dos principais radionuclídeos liberados em caso de acidente com o reator IEA-R1. Os radionuclídeos selecionados foram U, Pu, Th, I, Sr, e Cs. Para estes realizou-se um epítome de dados da literatura sobre propriedades físico-químicas, metabolismo, toxicologia e medidas terapêuticas para redução da contaminação interna. Na avaliação das medidas terapêuticas estudou-se os fármacos utilizados, seu mecanismo de ação, os efeitos colaterais e as dosagens recomendadas, com o objetivo de fornecer um guia de primeiros cuidados em casos de contaminação interna de trabalhadores.

**STUDY OF THERAPEUTICAL MEASURES FOR REDUCTION OF
INTERNAL CONTAMINATION BY RADIONUCLIDES**

Celina Lopes Duarte

ABSTRACT

The present work can be considered as a contribution to the professionals who may need quick information on the therapeutical measures, to be applied to internal contamination by radionuclides. The radionuclides handled at IPEN that can give rise to internal contamination in case of abnormal operation conditions were studied. The major radionuclides which could be released in the event of a nuclear reactor accident were also considered. For the selected radionuclides: U, Pu, Th, I, Sr and Cs, data have been reviewed by a detailed search in the literature. These data include: the chemical and physical properties, the metabolism and the toxicity of the radionuclides, as well as the drugs used to reduce the internal contamination. In order to compile a guide of therapeutical measures in case of internal contamination, a study of used drugs, its fate, side effects and dosages were also carried out.

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	001
1.1 - Irradiação externa.....	003
1.2 - Irradiação interna.....	005
1.2.1 - Incorporação.....	005
1.2.1.1 - Ingestão.....	006
1.2.1.2 - Inalação.....	007
1.2.1.3 - Absorção através da pele intacta ou ferida.....	008
1.2.2 - Absorção.....	009
1.2.3 - Deposição em tecidos e órgãos.....	011
1.2.4 - Eliminação.....	012
1.2.5 - Avaliação da dose interna.....	013
1.2.5.1 - Dosimetria interna in vivo.	014
1.2.5.2 - Dosimetria interna in vitro	014
1.2.6 - Medidas terapêuticas.....	015
1.3 - Efeitos biológicos das radiações.....	016
1.4 - Fatores modificadores dos efeitos biológicos das radiações.....	020
1.4.1 - Radioprotetores.....	021
1.4.2 - Radiosensibilizadores.....	022
1.5 - Medidas terapêuticas para redução da contaminação interna.....	023
1.5.1 - Bloqueio da incorporação e fixação nas portas de entrada.....	025

1.5.2 - Bloqueio da absorção.....	025
1.5.2.1 - Redução da absorção no trato gastrointestinal.....	026
1.5.2.2 - Redução da absorção pulmonar.....	029
1.5.3 - Bloqueio da deposição no órgão ou tecido.....	032
1.5.4 - Aumento da eliminação.....	032
1.5.4.1 - Diluidores isotópicos.....	033
1.5.4.2 - Agentes complexantes.....	034
1.6 - Objetivos do presente trabalho.....	036
2 - SELEÇÃO DOS RADIONUCLÍDEOS A SEREM ESTUDADOS.....	038
2.1 - Acidente radiológico.....	038
2.2 - Acidente nuclear.....	039
2.2.1 - Ciclo do combustível nuclear.....	040
2.2.2 - Reator.....	041
2.3 - Avaliação dos acidentes com radiação.....	047
3 - CARACTERÍSTICAS E MEDIDAS TERAPÊUTICAS DOS RADIONUCLÍDEOS SELECIONADOS.....	051
3.1 - Urânio.....	051
3.1.1 - Características físico-químicas.....	051
3.1.2 - Características cinéticas.....	052
3.1.3 - Características toxicológicas.....	057
3.1.4 - Medidas terapêuticas.....	059

3.2 - Plutônio.....	062
3.2.1 - Características físico-químicas.....	062
3.2.2 - Características cinéticas.....	064
3.2.3 - Características toxicológicas.....	066
3.2.4 - Medidas terapêuticas.....	068
3.3 - Tório.....	073
3.3.1 - Características físico-químicas.....	073
3.3.2 - Características cinéticas.....	074
3.3.3 - Características toxicológicas.....	076
3.3.4 - Medidas terapêuticas.....	077
3.4 - Iodo.....	078
3.4.1 - Características físico-químicas.....	078
3.4.2 - Características cinéticas.....	080
3.4.3 - Características toxicológicas.....	082
3.4.4 - Medidas terapêuticas.....	083
3.4.4.1 - Bloqueio da tireóide.....	084
3.4.4.2 - Estímulo da liberação do iodo incorporado na tireóide.....	089
3.5 - Estrôncio.....	090
3.5.1 - Características físico-químicas.....	090
3.5.2 - Características cinéticas.....	091
3.5.3 - Características toxicológicas.....	095

3.5.4 - Medidas terapêuticas.....	095
3.5.4.1 - Bloqueio da absorção e reabsorção intestinal.....	096
3.5.4.2 - Indução da eliminação do estrôncio presente na corrente sanguínea.....	101
3.5.4.3 - Aumento da eliminação do estrôncio depositado no osso.....	105
3.6 - Césio.....	106
3.6.1 - Características físico-químicas.....	106
3.6.2 - Características cinéticas.....	107
3.6.3 - Características toxicológicas.....	109
3.6.4 - Medidas terapêuticas.....	110
4 - CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	115
4.1 - Urânio.....	118
4.2 - Plutônio.....	119
4.3 - Tório.....	120
4.4 - Iodo.....	121
4.5 - Estrôncio.....	122
4.6 - Césio.....	124
5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127
APENDICE 1 - Principais características dos radionuclídeos selecionados.....	146
APENDICE 2 - Informações farmacológicas a respeito dos fármacos recomendados.....	148

1 - INTRODUÇÃO

O uso das radiações ionizantes nas diversas atividades humanas pode levar à irradiação de indivíduos, resultando em doses de radiação não programadas. Quando as doses recebidas pelos indivíduos ultrapassam os limites anuais de dose, durante a primeira semana após a irradiação, a situação é caracterizada como de acidente, embora os limites anuais de dose tenham sido fixados em valores muito abaixo daqueles que podem ter repercussões clínicas e biológicas^(81,84).

Os acidentes considerados de maiores conseqüências, geralmente são aqueles que possuem menor probabilidade de ocorrência e pequenos acidentes ocorrem com maior frequência. Posto isso, é importante em proteção radiológica desenvolver tecnologias a fim de evitar a ocorrência destes acidentes, detectar o início das situações que os geram, assim como conhecer e aplicar as contramedidas necessárias para retornar à situação de condição de trabalho normal.

Embora a probabilidade de ocorrência de grandes acidentes seja pequena, a experiência nos mostra que em instalações de grande porte como o IPEN, situações anormais ocorrem com frequência apreciável e se não forem tomadas as medidas preventivas e terapêuticas necessárias, podem tornar-se mais graves. Por isso é necessário estabelecer um esquema de tratamento em caso de detecção de acidentes. Para isso precisa-se conhecer detalhadamente, como ocorreu a

irradiação (interna ou externa), os efeitos biológicos causados por ela e, de antemão, as medidas terapêuticas a serem adotadas.

A terapia para irradiação externa já é bem estabelecida e conhecida, mas no caso de irradiação interna a literatura é limitada e alguns médicos ou especialistas em proteção radiológica possuem experiência apenas com determinados elementos e condições de exposição. Estudos experimentais mostram que algumas substâncias são eficazes, mas não foram aprovadas pelo Food and Drugs Administration, FDA, ou são fármacos em estudo para serem aprovadas. Mesmo os fármacos aprovados, muitas vezes não são produzidos no Brasil na forma e dosagem apropriadas para uso imediato. Na ocorrência de um acidente temos que recorrer às importações as quais demoram e o tempo é um fator de extrema importância na eficácia terapêutica do tratamento.

Antes que um fármaco seja administrado, é preciso ter conhecimento dos efeitos colaterais produzidos por ele e das suas interações com outros medicamentos que o paciente possa estar tomando; pois não sendo assim, uma reação adversa do fármaco pode ser confundida com um efeito causado pelo próprio material radioativo.

Mencionou-se que a irradiação do indivíduo pode ser externa ou interna. Dependendo do tipo de irradiação, a avaliação da dose e as medidas terapêuticas necessárias são diferentes, por isso devem ser abordadas separadamente.

1.1 - IRRADIAÇÃO EXTERNA

A irradiação externa é resultante da exposição ao campo de radiação emitido por uma fonte radioativa externa ao corpo do indivíduo ou por uma contaminação de pele ou cabelo por deposição de material radioativo. No primeiro caso quando ele se afasta da fonte, cessa a exposição e no segundo caso, para cessar a exposição há a necessidade de descontaminar a pele ou cabelo, isto é, remover o material radioativo.

A radiação emitida pela fonte interage no corpo e perde sua energia por ionização e excitação dos átomos e moléculas dos tecidos. Esta transferência de energia relacionada com a unidade de massa do tecido define a grandeza física dose absorvida, cuja unidade é o Gray, Gy, e equivale à absorção de um joule por quilograma de tecido.

Na avaliação da dose externa são levados em conta fatores como: tipo de fonte, natureza e qualidade da radiação, tempo e forma de irradiação (localizada ou de corpo inteiro). Para se avaliar a dose externa após a exposição ter ocorrido, utiliza-se a leitura de dosímetros individuais portados sobre o corpo, a reconstituição do acidente e também os exames citogenéticos. Estes últimos avaliam a dose externa recebida, pela contagem do número de aberrações cromossômicas encontradas nos linfócitos do sangue circulante do indivíduo.

No caso de exposição acidental externa, os procedimentos terapêuticos consistem em adquirir o máximo de informações sobre a forma de exposição e interpretar os dados de exames clínicos e testes de laboratório, para precisar a diagnose a ser feita. Os exames hematológicos devem ser repetidos com certa frequência para contagem absoluta de linfócitos e granulócitos, assim como aberrações cromossômicas. A única terapia para este caso, consiste no tratamento sintomático e prevenção de possíveis infecções, em particular no caso de exposição localizada^(83,85,93,214).

O tratamento, particularmente cirúrgico e o tratamento usando métodos invasivos de risco, precisam levar em conta as condições do paciente, os sinais e sintomas, sua intensidade e rapidez de ocorrência. O julgamento clínico tem prioridade sobre o dosimétrico, sendo que em situações acidentais o último pode ser fragmentado e impreciso^(83,87).

A exposição acidental externa conduz a uma emergência no sentido de levar ações dosimétricas, clínicas e laboratoriais imediatas ou ações para se obter dados para que seja feito o diagnóstico^(83,85,87).

1.2 - IRRADIAÇÃO INTERNA

A irradiação interna é resultante da incorporação de material radioativo, o qual vai se distribuir pelo organismo, se depositar em determinado órgão ou ser eliminado via excretas. Neste caso, mesmo que o indivíduo se afaste da fonte originária da exposição, ele vai continuar sendo irradiado até que todo o material radioativo seja eliminado do corpo ou decaia fisicamente.

A contaminação interna envolve quatro estágios sucessivos: a incorporação, a absorção, a deposição e a eliminação.

1.2.1 - INCORPORAÇÃO

A incorporação é a passagem do material radioativo pelas vias de entrada do corpo ou seja, a ingestão, a inalação ou a deposição na pele intacta ou ferida.

1.2.1.1 - INGESTÃO

A incorporação de material radioativo via ingestão pode ser facilmente evitada pelo trabalhador, desde que se obedecam as medidas de higiene normais no trabalho, como não se alimentar no local de trabalho, lavar as mãos e trocar as roupas de trabalho antes de se alimentar. O maior problema é em acidentes nucleares quando são ingeridos alimentos contaminados.

A absorção gastrintestinal é diferente para os diferentes radionuclídeos ou compostos, alguns não são absorvidos e são eliminados diretamente pelas fezes e outros são absorvidos principalmente via intestinal.

Entre os isótopos cuja absorção gastrintestinal é significativa, os mais importantes são os de césio, estrôncio, iodo, cobalto, fósforo, mercúrio, rádio e trítio. Normalmente, elementos estranhos ao organismo não são absorvidos, mas o organismo pode absorver um radionuclídeo por sua semelhança química com outro elemento. Como exemplos temos estrôncio e cálcio, césio e potássio, rádio e cálcio, etc⁽²¹⁴⁾.

Os cátions com estado de oxidação maior que dois, normalmente não são absorvidos pelo trato gastrintestinal. Existem alguns fatores que parecem inibir esta absorção como a hidrólise no pH intestinal (alcalino), as reações com

ânions no pH intestinal formando compostos insolúveis, a adsorção em partículas de alimentos e a inviabilidade do material particulado penetrar na mucosa intestinal. A única exceção é o ferro, que é transportado ativamente pela mucosa intestinal, principalmente durante o crescimento⁽⁴⁵⁾.

Os isótopos cuja absorção via gastrintestinal é insignificante ou nula são os que possuem baixa solubilidade, como os óxidos de urânio, plutônio e tório.

1.2.1.2 - INALAÇÃO

A inalação é a via mais importante de contaminação interna de trabalhadores, pois ela advém da contaminação do ar por poeira, vapores, gases ou volatilização de materiais radioativos, isto é, de forma genérica por aerossóis.

A inalação é a principal via de contaminação interna por actinídeos (amerício, plutônio, urânio, cúrio, polônio, rádio e tório), cobalto, cério, iodo e trítio. Existem diferenças na absorção pulmonar dependendo da solubilidade do composto, tamanho da partícula e forma química.

Quando o material incorporado via inalação não se distribui uniformemente por todo o sistema respiratório, sabe-se que a distribuição varia com as propriedades

aerodinâmicas do aerossol, isto é, o Diâmetro Aerodinâmico Médio do Aerossol, DAMA. Assim, para efeito de cálculo de dose, a Comissão Internacional de Proteção Radiológica, CIPR, considera três regiões distintas para o sistema respiratório, que são a naso-faríngea, a traqueo-bronquial e o parênquima pulmonar⁽⁹⁰⁾.

1.2.1.3 - ABSORÇÃO ATRAVÉS DA PELE INTACTA OU FERIDA

Salvo raras exceções, a pele intacta é uma barreira eficaz para entrada da maioria dos radionuclídeos, mas se a pele estiver danificada, esta barreira é rompida e o material radioativo pode passar diretamente para os fluidos extracelulares ou ser retido localmente no tecido subcutâneo e muscular e nos linfonodos regionais. Uma das exceções é o trítio, que sob a forma de vapor de água tritiada, é absorvido numa razão de 50% por inalação e 50% pelos poros da pele; a própria vestimenta normal só oferece proteção à absorção de vapor de água tritiada pela pele, nos primeiros 20 minutos de exposição.

1.2.2 - ABSORÇÃO

A absorção é a passagem do material radioativo para os fluídos extracelulares como sangue e linfa. Uma vez incorporado por ingestão, inalação ou através da pele, o radionuclídeo pode então se difundir no meio interno. A cinética de absorção está ligada à natureza do radionuclídeo ou composto, sua forma química e sua solubilidade. Os critérios de solubilidade e não-solubilidade in vitro, não necessariamente correspondem aos critérios in vivo.

Os elementos transferíveis ou solúveis, normalmente são cátions minerais de valência um e dois (alcalinos e alcalinos terrosos) e os elementos não transferíveis ou insolúveis são, geralmente, cátions minerais de valência igual ou acima de três (terras raras, plutônio e transplutônicos). Os radionuclídeos não transferíveis, normalmente são insolúveis em qualquer pH e resultam de metais ou óxidos calcinados à temperatura muito alta. Há elementos que são solúveis em pH ácido, mas hidrolizam em pH básico formando polímeros, assim a absorção depende da degradação do polímero pelo organismo e normalmente, estes se depositam no fígado ou superfície óssea^(83,214).

É preciso ter em mente que a solubilidade é variável e tem dependência direta com o meio e este varia de acordo com o órgão em termos de pH e potencial redox. Um composto que é insolúvel por inalação pode ser absorvível no sistema

digestivo desde que ele se dissolva no ácido estomacal. Por outro lado, um composto solúvel pode ser completamente insolúvel no sistema digestivo por alcalinização no duodeno. A utilização de quelantes também altera a solubilidade de alguns radionuclídeos, como exemplo temos os terras raras, o plutônio e os transplutônicos que se tornam solúveis quando complexados com agentes quelantes^(83,214).

A CIPR em sua publicação número 30⁽⁹⁰⁾, classificou todos os radionuclídeos quanto à solubilidade, levando em conta a meia-vida biológica de retenção pulmonar dos diferentes compostos e adotando o seguinte critério:

Classe D - meia-vida biológica menor que 10 dias, rápida transferência para os fluídos extracelulares, compostos ditos altamente solúveis.

Classe W - meia-vida biológica de 10 a 100 dias, compostos moderadamente solúveis.

Classe Y - meia-vida biológica de mais de 100 dias, compostos insolúveis.

1.2.3 - DEPOSIÇÃO EM TECIDOS E ÓRGÃOS

Após a absorção para os fluídos extracelulares, o radionuclídeo pode se distribuir pelo corpo de forma homogênea ou localizada, concentrando-se em certos órgãos ou tecidos. O comportamento interno do radionuclídeo ou seja sua cinética, está relacionada com suas características físico-químicas.

Os elementos de uma mesma família (actinídeos, alcalinos, alcalinos-terrosos e lantanídeos), geralmente possuem cinética semelhante dentro do organismo, como exemplo cita-se os alcalinos (Na, Cs, K), que se distribuem pelo corpo inteiro e os alcalinos terrosos (Ca, Sr, Ba, Ra), que se concentram no esqueleto⁽²¹⁴⁾.

O elemento radioativo, uma vez absorvido, pode substituir o mesmo elemento estável que participa da fisiologia normal do organismo como o iodo, ou substituir um elemento que seja seu análogo químico como o Sr e Ca, o Cs e K e o Ra e Ca.

O conhecimento do comportamento cinético do radionuclídeo ou do composto químico em que ele se encontra, é de extrema importância em casos de contaminação interna, pois é deste conhecimento que se pode estabelecer critérios para avaliação dosimétrica e tratamento adequado.

1.2.4 - ELIMINAÇÃO

Entende-se por eliminação a remoção do material radioativo de tecidos, órgãos ou do corpo inteiro e por excreção entende-se, essencialmente, a eliminação urinária e fecal.

A excreção fecal compreende a eliminação de origem sistêmica (bile e secreções digestivas), a eliminação fecal direta do material incorporado via ingestão e não absorvido no trato gastrintestinal e, ainda, a porção inalada e deglutida do sistema respiratório superior.

A excreção urinária é sempre de origem sistêmica, sendo resultante da filtração do sangue pelo rim, assim corresponde a uma fração do que foi absorvido via inalação, ingestão ou através da pele, ou uma fração do que foi depositado em órgãos e tecidos e que está sendo eliminado para a corrente sanguínea.

1.2.5 - AVALIAÇÃO DA DOSE INTERNA

Nos casos de contaminação interna, diferentemente da exposição externa, a dose não é recebida no instante do acidente, mas por todo o tempo em que o material radioativo permanecer no corpo do indivíduo. Assim, a avaliação da dose interna se torna mais complexa, pois vai depender:

- da quantidade de radionuclídeo incorporado
- do comportamento cinético do radionuclídeo
- das propriedades físico-químicas do radionuclídeo, como: natureza e energia da radiação, solubilidade do elemento ou composto, meia-vida física e biológica do radionuclídeo.

Deve-se conhecer, de antemão, as características físico-químicas e o comportamento cinético do material radioativo que está sendo manuseado ou que pode ser liberado em acidentes, para que no momento de se avaliar a dose, a preocupação maior seja a determinação da quantidade incorporada. Existem dois meios de se determinar a quantidade de radionuclídeo incorporado, os quais podem ser utilizados em combinação ou separadamente que são a dosimetria interna in vivo e a dosimetria interna in vitro.

1.2.5.1 - DOSIMETRIA INTERNA IN VIVO

Na dosimetria interna in vivo, a quantidade de material radioativo incorporado é medida por detectores posicionados próximos ao corpo do indivíduo, denominados de contadores de corpo inteiro ou parcial.

Este método possui a vantagem de medir diretamente a quantidade de material radioativo presente no corpo e a sua localização, sendo mais eficiente para emissores gama e X. Para os outros tipos de emissores, como alfa e beta, é menos eficiente, em virtude da pequena penetração destas partículas no tecido.

Antes da realização da medida deve-se eliminar qualquer possibilidade de contaminação externa de pele ou vestimentas, para não superestimar o resultado da contaminação interna.

1.2.5.2 - DOSIMETRIA INTERNA IN VITRO

A dosimetria interna in vitro consiste na determinação qualitativa e quantitativa do material radioativo eliminado nos excretas (fezes e urina) e, por meio de modelos

cinéticos do material, determina-se a quantidade incorporada e a dose recebida pelo indivíduo.

As medidas *in vivo* e *in vitro* devem ser realizadas em tempo hábil, pois a perda de informações pode resultar em uma grande incerteza, o que dificultará grandemente a prognose, diagnose e o tratamento.

1.2.6 - MEDIDAS TERAPÊUTICAS

No caso de exposição interna, as medidas terapêuticas devem ser tomadas o mais rápido possível, com o intuito de tentar diminuir ao máximo a dose equivalente recebida pelo indivíduo.

Embora os casos de exposição interna tenham sido menos numerosos e menos graves que os casos de exposição externa, aquela se torna mais preocupante, pois as medidas terapêuticas são diferentes para cada radionuclídeo ou composto e essas medidas devem estar disponíveis para que o tratamento inicie o mais rápido possível.

O tratamento é mais eficaz se a absorção de contaminantes na circulação sistêmica é prevenida e menos eficaz quando o radionuclídeo já penetrou nas células dos tecidos e órgãos de deposição do material radioativo.

1.3 - EFEITOS BIOLÓGICOS DAS RADIAÇÕES

A seqüência de eventos que caracterizam a resposta de um organismo à radiação pode ser assim resumida: a energia da radiação é transferida para o organismo, as moléculas que absorvem a radiação podem ser alteradas direta ou indiretamente, produzindo lesões bioquímicas nas células do organismo. Dependendo da extensão, caráter e distribuição das células alteradas, podem surgir lesões fisiológicas e anatômicas. Se as lesões forem suficientemente extensas, pode ser fatal ao organismo.

O mecanismo direto resulta da transferência de energia para uma molécula biologicamente ativa, como DNA, aminoácidos e proteínas. No mecanismo indireto a energia é transferida para uma molécula de água e esta sofre alterações estruturais, originando espécies químicas bastante reativas e difusíveis, chamadas radicais livres. Os radicais livres podem reagir entre si originando produtos moleculares como H_2O_2 , que são altamente tóxicos para a célula ou se ligar às moléculas biologicamente ativas danificando-as.

A CIPR⁽⁹¹⁾ classifica os efeitos biológicos das radiações em duas categorias que são os estocásticos e os determinísticos.

Os efeitos estocásticos são aqueles para os quais a probabilidade de ocorrência é função da dose, não existindo dose limiar. Eles são resultantes de danos no DNA da célula. Quando esta célula for somática resultará em efeitos somáticos tipo câncer, entre os quais os mais comuns são leucemia e linfomas de pele, de osso e de pulmão. Quando este dano ocorrer no DNA de uma célula germinativa (óvulo ou espermatozóide) resultará em efeitos hereditários.

Os efeitos determinísticos são aqueles para os quais existe um limiar de dose e a gravidade do efeito varia com a dose. Neste caso, todos os indivíduos que ultrapassarem a dose limiar, manifestarão o efeito biológico. Os efeitos determinísticos são os responsáveis pelo aparecimento da síndrome aguda da radiação.

A síndrome aguda da radiação é o nome dado a um conjunto de sinais e sintomas, que surge quando o corpo inteiro recebe uma dose elevada em um curto espaço de tempo. Os sinais e sintomas, assim como a velocidade com que eles aparecem, vão depender da dose recebida pelo indivíduo.

ANNO et al⁽⁶⁾ fizeram uma revisão dos sinais e sintomas para doses de 0,5 a 30 Gy, usando como fonte de informação os casos estudados de vítimas de acidentes nucleares, os casos de pacientes submetidos à terapia para tratamento de câncer e outras doenças, os dados de sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki e os dados de indivíduos irradiados acidentalmente em testes nucleares. Com esses dados distinguiram oito níveis de aumento de

gravidade para uma exposição aguda e homogênea de corpo inteiro, considerando que não tenha sido adotada nenhuma forma de tratamento:

- de 0 a 0,5 Gy: nenhum sintoma clínico observável.
- de 0,5 a 1,0 Gy: leve diminuição das células sanguíneas e ocorrência de náuseas e vômitos leves em um número pequeno de pessoas; a sobrevida é certa.
- de 1,0 a 2,0 Gy: começam a aparecer danos na medula óssea e, conseqüentemente, as alterações são mais acentuadas no sangue circulante. A sobrevida é maior que 90% e para uma dose de 2,0 Gy espera-se uma letalidade de 2 a 5%.
- de 2,0 a 3,5 Gy: os danos na medula óssea são mais graves e pronunciados, assim como os efeitos prodrômicos (náusea, vômito e anorexia). Para uma dose de 3,5 Gy pode ocorrer morte em 50% dos irradiados em 60 dias.
- de 3,5 a 5,5 Gy: os sintomas são mais graves afetando todos os expostos em 60 dias e 90% dos irradiados podem morrer por problemas como infecção e hemorragia.
- de 5,5 a 7,5 Gy: começa a refletir o efeito combinado de danos gastrintestinais e hematopoético, os efeitos

prodrômicos surgem no primeiro dia, a morte pode ocorrer dentro de duas a três semanas.

- de 7,5 a 10,0 Gy: os danos combinados gastrintestinal e hematopoético são mais graves e podem ocorrer complicações sistêmicas, advindas da entrada de endotoxinas bacterianas na corrente sanguínea, a morte ocorre dentro de uma a duas semanas.
- de 10,0 a 20,0 Gy: casos de insuficiência renal foram relatados, a morte ocorre em menos de duas semanas por septicemia, em virtude do dano gastrintestinal grave, complicado por dano completo na medula óssea com bloqueio na produção de granulócitos. Acima de, aproximadamente, 13,0 Gy, a morte pode ocorrer tão logo haja um desequilíbrio de eletrólitos e desidratação por vômitos e diarreia, principalmente em condições quentes e úmidas.
- de 20,0 a 30,0 Gy: morte dentro de 2 a 4 dias por danos gastrintestinais e cardiovasculares extremamente graves.

1.4 - FATORES MODIFICADORES DOS EFEITOS BIOLÓGICOS DAS RADIAÇÕES

A seqüência de eventos que levam ao aparecimento dos efeitos biológicos, podem ser alterados por fatores que diminuem ou aumentam a resistência ou a sensibilidade às radiações. Estes fatores podem ser físicos, químicos ou biológicos.

Os principais fatores físicos são dose, taxa de dose, fracionamento de dose, tipo e qualidade da radiação (alfa, beta, gama e nêutrons) e temperatura. Os fatores biológicos mais importantes são fase do ciclo celular, tipo de tecido, espécie, sexo, idade e balanço hormonal. E, finalmente, os fatores químicos são divididos em radioprotetores e radiosensibilizadores⁽⁷⁾.

Ater-se-á um pouco mais sobre os fatores químicos, pois são importantes para o desenvolvimento do presente trabalho.

Inicialmente é importante esclarecer alguns conceitos: uma parede de chumbo é uma proteção física, a administração de uma substância radioprotetora bem definida antes da irradiação é uma proteção química e a administração de substâncias bloqueadoras ou modificadoras da cinética após a irradiação, são medidas terapêuticas usadas para recuperar o organismo.

1.4.1 - RADIOPROTETORES

Os radioprotetores são substâncias químicas que, quando administradas a um animal ou a uma cultura de células algum tempo antes da exposição à radiação ionizante, diminuem os efeitos dela e quando administradas após a irradiação são inoperantes⁽¹¹⁸⁾.

Muitas centenas de compostos químicos têm sido testados por sua ação radioprotetora, mas o mecanismo de ação da maioria não está inteiramente estabelecido. Muitos destes agentes precisam estar presentes em concentrações tóxicas próximas a letal e, geralmente precisam estar no sistema no momento da irradiação. A observação sugere que os agentes influenciam no evento inicial da produção do dano e não no processo de reparo⁽²⁷⁾.

Os aminotióis e outros componentes do enxofre, constituem a classe mais eficaz de protetores químicos. Os aminotióis compreendem os aminoácidos cisteína, a cisteamina ou MEA, o AET (S-(2-amino-etil)-isotiuronio), o MEG (que é um rearranjo do AET) e o WR-2721 (ácido S-2(3-amino propilamino)etil-fosforotioico). Todos se assemelham por possuírem um grupo -SH livre em uma das extremidades e um grupo forte básico como uma amina ou guanidina na outra, separados por uma cadeia de dois átomos de carbono^(7,27).

As hipóteses para explicar o mecanismo de ação dos aminotióis radioprotetores são a hipótese do radical "scavenger" (inativação dos radicais livres), o reparo por doação de um átomo de hidrogênio à molécula alvo e a produção de hipóxia nos tecidos^(7,27).

Outros tipos de radioprotetores são os tióis, que sofrem processo de oxidação, consumindo oxigênio suficiente para produzir hipóxia nos tecidos; a azida sódica e os cianetos, que atuam como inibidores enzimáticos da cadeia respiratória e os agentes metemoglobinizantes (PABP, anilina, nitrito de sódio e monóxido de carbono), que se ligam à hemoglobina produzindo anóxia.

A morfina, a heroína, o éter, o clorofórmio, os barbitúricos e o álcool etílico são depressores do sistema respiratório provocando anóxia, mas só são radioprotetores eficientes em doses letais. Outros agentes que atuam por meio de produção de hipóxia são a acetilcolina, a histamina, a cistamina, a catecolamina, a epinefrina e a serotonina^(27,118).

1.4.2 - RADIOSENSIBILIZADORES

Os radiosensibilizadores são agentes químicos que aumentam os efeitos das radiações ionizantes quando

administrados juntamente com elas. Eles são importantes no tratamento de câncer e os ideais são os que aumentam os efeitos das radiações sem serem tóxicos e que são mais eficientes nas células neoplásicas do que nas normais.

O sensibilizador químico mais importante é o oxigênio e de todos os pesquisados ele é o mais simples quanto à composição química. O O_2 reage com os radicais livres formados pela ação da radiação produzindo peróxido orgânico, que é uma forma não restaurável do material alvo^(7,27).

O efeito do O_2 pode ser observado tanto em animais como em vegetais. A dose de radiação necessária para produzir o mesmo efeito em células hipóxicas é três vezes maior que para células aeradas.

1.5 - MEDIDAS TERAPÊUTICAS PARA REDUÇÃO DA CONTAMINAÇÃO INTERNA

Como já foi visto, as medidas terapêuticas para casos de contaminação interna são mais complexas que para os de exposição externa, porque elas têm que ser bem estabelecidas para cada elemento ou composto, pois cada um possui comportamentos cinéticos e características físico-químicas diferentes. O tratamento para contaminação interna, tem por



CNEN/SP

ipen Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares

AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

ESTUDO DAS MEDIDAS TERAPÊUTICAS PARA REDUÇÃO DA CONTAMINAÇÃO INTERNA POR RADIONUCLÍDEOS

CELINA LOPES DUARTE



Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre em
Tecnologia Nuclear.

Orientador: Dr. Gian Maria A. A. Sordi

**São Paulo
1992**

As luzes que iluminam minha vida

o olhar do Marcos

o sorriso da Luísa

objetivo reduzir ao máximo a dose absorvida do indivíduo e assim o risco de efeitos biológicos futuros.

Como vimos anteriormente, a contaminação interna envolve quatro estágios sucessivos:

- a incorporação: passagem pelas vias de entrada, que são, sistema respiratório, trato-gastrintestinal e pele.
- a absorção: passagem da porta de entrada para a corrente sanguínea.
- a deposição: entrada no órgão ou tecidos de deposição.
- a eliminação: inverso da etapa anterior, voltando para a corrente sanguínea e daí para os excretas.

Conseqüentemente, a terapia apresenta quatro possibilidades teóricas:

- bloqueio da incorporação e fixação nas portas de entrada.
- bloqueio da absorção.
- bloqueio da deposição nos órgãos e tecidos.

- aumento da eliminação.

1.5.1 - BLOQUEIO DA INCORPORAÇÃO E FIXAÇÃO NAS PORTAS DE ENTRADA

As medidas para o bloqueio da incorporação e fixação nas portas de entrada não são terapêuticas, mas sim medidas de proteção física e serão citadas neste item para maior clareza no entendimento das diferentes etapas. Este bloqueio é conseguido por medidas externas isto é, por hábitos higiênicos salutareos para evitar a ingestão do material radioativo e pelo uso de Equipamento de Proteção Individual, EPI, para evitar a incorporação via sistema respiratório ou via pele, como por exemplo as máscaras protegendo a face e as vestimentas protegendo o corpo. Para o presente trabalho este item não merece maiores considerações.

1.5.2 - BLOQUEIO DA ABSORÇÃO

Os meios para redução da absorção gastrintestinal e pulmonar serão tratados separadamente, porque são dois mecanismos distintos.

1.5.2.1 - REDUÇÃO DA ABSORÇÃO NO TRATO GASTRINTESTINAL

As medidas terapêuticas para bloqueio ou redução da absorção gastrintestinal, consistem em tornar o contaminante insolúvel para que não ocorra absorção e acelerar o trânsito intestinal para limitar a dose recebida pelo indivíduo.

A absorção gastrintestinal pode ser reduzida pela lavagem gástrica, pelo uso de laxativos, pelo uso de trocadores iônicos ou ainda de substâncias selecionadas para complexar elementos específicos, nesse caso, a substância ideal não deve ser absorvida pelo trato gastrintestinal e deve formar complexos insolúveis também não absorvíveis.

-Lavagem gástrica

Este procedimento somente é utilizado quando grande quantidade de material radioativo tiver sido ingerida e se o tempo desde a ingestão for suficientemente curto, para que o material radioativo ainda se encontre no estômago.

A lavagem gástrica consiste na inserção de água no estômago por meio de um tubo nasogástrico ou gástrico, esta água é sifonada e o processo é repetido até que o estômago fique completamente limpo.

Outro método de esvaziamento gástrico é pelo uso de eméticos, que são compostos utilizados para induzir vômitos. O uso de eméticos é contra-indicado se o paciente estiver inconsciente, em estado de choque e após a ingestão de agentes corrosivos. Os efeitos colaterais de eméticos incluem inquietação, tremor, náusea persistente, respiração rápida e irregular, taquicardia, fraqueza, diminuição da pressão sanguínea e inconsciência^(131,58).

-Laxativos

Os laxativos são substâncias irritantes, formadoras de volume, lubrificantes e umidificantes, que estimulam as contrações intestinais, reduzindo o tempo de residência do material radioativo na região intestinal, diminuindo assim a dose recebida. Seu efeito é alcançado normalmente, dentro de 3 a 6 horas⁽¹³¹⁾.

Algumas substâncias, como o sulfato de magnésio e o fosfato de alumínio, além da função laxativa, se ligam a radionuclídeos específicos, produzindo uma substância menos solúvel, facilitando a eliminação.

-Trocadores de íons

Os trocadores de íons são substâncias químicas que trocam um íon estável por um radioativo no lúmen intestinal e não são absorvidas, facilitando assim a eliminação via fezes.

As resinas trocadoras de íons têm sido estudadas para remoção de radionuclídeos do intestino. Embora a maioria delas seja inerte e passe pelo trato gastrintestinal sem ser absorvida, precisa ser escolhida cuidadosamente, pois deve estar isenta de plásticos e monômeros residuais, que são potencialmente tóxicos.

A resina deve ter alta capacidade de troca para o radionuclídeo em questão no pH estomacal e intestinal, as partículas devem ser de tamanho pequeno (menor do que 200 mesh) e arredondadas para prevenir dano ou penetração na parede intestinal e deve-se ter em mente que a resina pode trocar também íons importantes para o organismo⁽²⁰³⁾.

Algumas substâncias atuam como trocadores de íons e são úteis no aumento da eliminação intestinal de radionuclídeos, como o ferrocianeto férrico que se liga a cátions monovalentes, não é absorvido pelo trato gastrintestinal e mostrou-se eficaz na eliminação de cézio, tálio e rubídio. Outros exemplos destas substâncias são o fosfato de alumínio usado na remoção de estrôncio, o sulfato de bário usado para rádio e estrôncio e os fitatos usados para cálcio, magnésio, zinco e ferro.

1.5.2.2.- REDUÇÃO DA ABSORÇÃO PULMONAR

A inalação tem se mostrado a via mais comum de contaminação interna em casos de acidentes, pela contaminação do ar por aerossóis radioativos.

As medidas para redução da absorção pulmonar vão depender da solubilidade do material inalado e do DAMA. Para compostos classe D ou de DAMA menor que 5 microns, a absorção para a corrente sanguínea ocorre muito rapidamente e não há como reduzir a absorção pulmonar a tempo, a terapia neste caso vai ser dirigida para o aumento da eliminação via urina ou fezes. Para os compostos classe W ou Y, haverá deposição pulmonar e o pulmão será o órgão alvo para efeitos a longo prazo, com irradiação direta do parênquima.

No caso de partículas de maiores dimensões, a depuração ocorre no trato respiratório superior pela ação dos cílios, que removem a maior parte do contaminante para a faringe onde é deglutido.

-Inalação de agentes quelantes

A finalidade desta medida é que o agente quelante se ligue ao contaminante, formando complexos solúveis que serão absorvidos e eliminados via urina, sem serem incorporados nos órgãos de deposição. Esta medida é, normalmente,

praticada em casos de inalação de compostos de elementos transurânicos^(88,131,214).

-Lavagem pulmonar

A lavagem pulmonar é um meio de remover partículas insolúveis de material radioativo do pulmão. O procedimento requer o uso de um anestésico para colocação de um tubo duplo no lúmen endotraqueal, um na traquéia e outro no pulmão principal, que isola o pulmão esquerdo do direito. O volume inteiro de um pulmão é então preenchido com solução salina isotônica. O pulmão é preenchido e drenado repetidamente^(129,131).

A grande maioria dos dados sobre lavagem pulmonar na literatura é de experiências em animais. Uma revisão da literatura realizada por MUGGENBURG et al⁽¹²⁹⁾ registrou uma morte em 258 lavagens pulmonares realizadas em 112 pessoas. A porcentagem de mortalidade é estimada em 0,002 a 0,05%, dependendo do grupo estudado⁽¹³⁸⁾.

Em animais, a eficácia na remoção variou de 20 a 40% da carga pulmonar, uma remoção de 50% foi alcançada, mas somente após cinco lavagens sucessivas envolvendo um risco biomédico que excedeu o benefício obtido. Em um caso de exposição humana a óxido de plutônio, a eficácia foi de 13% da carga pulmonar quando tratado por duas lavagens do pulmão direito e uma do esquerdo^(49,95,138).

Sabe-se que quanto mais tempo o material radioativo estiver presente no pulmão, maior é a dose recebida, no entanto o tratamento não deve ser dado tão cedo, pois ele pode forçar para dentro do pulmão as partículas que estariam sendo eliminadas naturalmente pelas vias aéreas superiores. Além disso, todos os estudos mostraram que um número constante de partículas continua acessível para remoção por lavagem até três meses após a incorporação do material radioativo que tenha longo tempo de retenção. É importante saber antes, a forma química do material e o grau de contaminação⁽¹³⁸⁾.

O uso de lavagem bronco-pulmonar precisa fazer parte de um plano de emergência de irradiação causada por exposição a diferentes radionuclídeos e sugere-se que tais guias devam ser discutidos por uma comissão internacional de médicos de proteção radiológica e grupo médico operacional^(129,138).

Uma consideração adicional significativa, é que o risco do procedimento de lavagem é imediato, enquanto que a manifestação dos efeitos deletéricos dos emissores radioativos internos poderá ocorrer em 10, 20 ou mais anos no futuro, a menos que a exposição seja tão alta que cause um dano agudo, como pneumotite e fibrose. A análise risco-benefício do uso desta técnica precisa considerar a idade e o estado de saúde do paciente em relação aos efeitos deletéricos da radiação^(23,88,131).

1.5.3 - BLOQUEIO DA DEPOSIÇÃO NO ÓRGÃO OU TECIDO

O bloqueio da deposição é conseguido pela administração do elemento estável, que satura o processo cinético em um órgão ou tecido específico, impedindo a entrada do radionuclídeo correspondente. O melhor exemplo é o bloqueio da tireóide com iodeto estável ou alguns outros íons também eficazes.

Os diluidores isotópicos não impedem totalmente a deposição de radionuclídeo no órgão ou tecido, mas competem com os mesmos diminuindo a absorção ou aumentando a eliminação do radionuclídeo já depositado.

1.5.4 - AUMENTO DA ELIMINAÇÃO

O objetivo final dos procedimentos de eliminação é aumentar a excreção urinária e fecal. A terapia para aumento de eliminação de material radioativo dos órgãos de deposição, consiste em introduzir no fluido extracelular, agentes que vão atuar no elemento radioativo que já está incorporado aos órgãos ou tecidos. Deste modo o material radioativo seria desviado de sua cinética normal e a sua eliminação via fezes ou urina seria acelerada.

As medidas terapêuticas são mais eficazes quando o radionuclídeo está na corrente sanguínea e ainda não se fixou totalmente no interior das células de órgãos ou tecidos. Os agentes utilizados vão atuar por diluição isotópica ou complexação.

1.5.4.1 - DILUIDORES ISOTÓPICOS

A diluição isotópica é alcançada pela administração de grandes quantidades de elemento estável, para que este compita com o elemento radioativo no sítio de deposição. Como exemplos, pode-se citar a administração de água para deslocar o trítio, o estrôncio estável para o ^{90}Sr , o potássio estável para o ^{42}K , o zinco estável para o ^{65}Zn e o fosfato para o ^{32}P (83,203).

Outro recurso parecido com a diluição isotópica é a terapia de deslocamento ou substituição, que é uma forma especial de diluição. Neste caso é utilizado um elemento não radioativo, de número atômico diferente do contaminante, mas que possui as mesmas características físico-químicas deste, competindo nos sítios de absorção e retenção. Assim é o caso da administração de cálcio para aumentar a eliminação de estrôncio radioativo.

1.5.4.2 - AGENTES COMPLEXANTES

Os agentes complexantes ou quelantes são compostos químicos que possuem habilidade para ligar metais, formando um complexo não ionizado, solúvel, que é excretado pelo rim. A força desta ligação varia com os diferentes tipos de quelantes e o íon ligado. Estes agentes possuem natureza hidrofílica, o que dificulta a ligação com metais que estejam incorporados intracelularmente. Por isso, muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de sintetizar agentes quelantes com maior lipofilicidade, para facilitar a remoção do radionuclídeo intracelular^(83,131).

O estudo da terapia de quelação com vários agentes complexantes, tem sido uma área extensiva de pesquisa clínica e experimental, mas entre os muitos testados, apenas alguns são de utilidade prática.

O EDTA (ácido etileno diamino tetracético) é o agente complexante mais comum e tem sido largamente utilizado para tratamento de envenenamento humano a vários metais, como: chumbo, zinco, cobre, cádmio, manganês, níquel e elementos

transurânicos, mas não é eficaz para mercúrio, arsênio e ouro⁽⁵⁸⁾.

O sal sódico de EDTA (Na_3EDTA) é usado apenas para aumentar a eliminação de cálcio em casos hipercalcêmicos, não deve ser usado em casos de envenenamento por outros metais em virtude de seus efeitos tóxicos.

O DTPA (ácido dietileno triamino pentacético) é mais eficaz que o EDTA, porque os complexos formados com metais são mais estáveis, sendo mais difícil a liberação do metal antes da excreção⁽²⁰⁷⁾. Os sais de cálcio e zinco de DTPA são aprovados para uso em humanos, pois previnem os efeitos colaterais causados pelo DTPA que são a hipocalcemia e a hipozinquemia, sendo recomendado para tratamento de pessoas contaminadas internamente por plutônio e amerício⁽¹³¹⁾.

1.6 - OBJETIVOS DO PRESENTE TRABALHO

Com os tópicos expostos nos itens anteriores, pode-se enumerar a quantidade de fatores necessários para avaliar a contaminação interna dos trabalhadores por radionuclídeos. Os fatores mais importantes são a caracterização do elemento, a sua forma química e as vias de incorporação. De posse destes dados há a necessidade de se conhecer as propriedades físico-químicas, a cinética e a toxicologia do radionuclídeo para estabelecer as medidas terapêuticas mais adequadas para o paciente. Todos estes dados podem ser obtidos da literatura, mas em geral eles se encontram dispersos e experiências anteriores têm mostrado dificuldades em acessá-los no momento necessário e com segurança.

Este trabalho foi elaborado com o objetivo de reunir as informações referentes aos radionuclídeos mais importantes sob o ponto de vista de segurança radiológica dos trabalhadores do IPEN. Pretende-se também efetuar uma análise crítica destes dados, considerando principalmente a eficácia terapêutica e o risco da administração dos fármacos utilizados. Este estudo é importante para que numa emergência radiológica as decisões sejam tomadas prontamente, minimizando as consequências de um eventual acidente e, principalmente, a dose de radiação recebida pelo trabalhador.

Para atingir estes objetivos é necessário cumprir algumas etapas, que são:

- Avaliar os radionuclídeos manuseados no IPEN que podem levar à contaminação interna e que são danosos para o organismo humano do ponto de vista radiológico.
- Descrever para os radionuclídeos selecionados, as medidas terapêuticas para redução da contaminação interna. Especificar os fármacos a serem utilizados, as dosagens e quais os efeitos colaterais advindos desta administração.
- Fornecer um guia de primeiros cuidados nos casos de acidentes considerados no plano de emergência radiológica do IPEN, baseado em dados obtidos na literatura.

2 - SELEÇÃO DOS RADIONUCLÍDEOS A SEREM ESTUDADOS

Na avaliação dos principais radionuclídeos e das instalações existentes no IPEN, deparou-se com dois tipos de situações que poderiam conduzir à contaminação interna de trabalhadores e indivíduos do público que são: aquelas ocorridas em um acidente radiológico e aquelas ocorridas em um acidente nuclear.

Nos dois casos, os principais radioisótopos seriam aqueles que possuem meia-vida longa, alta especificidade orgânica e que são manuseados ou podem ser liberados em quantidade suficiente para levar à incorporação que resulte em doses superiores aos limites anuais na primeira semana após o evento.

2.1 - ACIDENTE RADIOLÓGICO

Um acidente radiológico é aquele que ocorre em instalações radiativas onde se produzem, utilizam, transportam ou armazenam fontes de radiação.

No IPEN, um acidente radiológico que possa levar à exposição interna, pode ocorrer no setor de produção de radioisótopos para uso em medicina nuclear, já que as outras fontes de radiação produzidas pelo IPEN são seladas, oferecendo risco somente de exposição externa, o que não é do escopo deste trabalho.

Os radioisótopos produzidos e manuseados no IPEN para uso em medicina nuclear são: ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{32}P , ^{131}I e ^{99}Tc . Destes, o ^{131}I é o mais crítico por sua alta especificidade orgânica e por ser manuseado em quantidade muito maior em relação aos demais⁽¹⁹⁷⁾.

2.2 - ACIDENTE NUCLEAR

Um acidente nuclear é aquele que ocorre em uma instalação onde o material nuclear (combustível nuclear) é produzido, processado, reprocessado, utilizado, manuseado ou estocado.

Para facilitar a avaliação dos principais radioisótopos que podem levar à contaminação interna em acidentes nucleares, abordar-se-á separadamente, o ciclo do combustível nuclear e o reator.

2.2.1 - CICLO DO COMBUSTÍVEL NUCLEAR

Ciclo do combustível nuclear é o nome dado a todas as etapas, desde a mineração até o reprocessamento do combustível gasto no processo nuclear.

O ciclo do combustível compreende: a mineração do urânio natural e o beneficiamento até obter diuranato de amônio (DUA), $((\text{NH}_4)_2\text{U}_2\text{O}_7)$, a conversão do DUA a hexafluoreto de urânio, (UF_6) , o enriquecimento em ^{235}U , a reconversão de UF_6 enriquecido em trióxido de urânio (U_3O_8) , para fabricação do elemento combustível tipo placa, ou em dióxido de urânio (UO_2) , para fabricação do elemento combustível tipo vareta, o uso no reator e o armazenamento do combustível queimado para recuperação do urânio enriquecido economizado e outros materiais de interesse nuclear.

As etapas do ciclo do combustível que não são realizadas no IPEN são a mineração do urânio e o beneficiamento até diuranato de amônio.

Em todas as etapas do ciclo do combustível, o elemento crítico do ponto de vista de irradiação interna é o urânio⁽¹⁴⁴⁾.

Outro elemento radioativo manuseado no IPEN que pode levar à irradiação interna é o tório. O Brasil possui a segunda maior reserva mundial de tório e no IPEN a Usina de

Purificação de Tório processa cerca de duas toneladas de sulfato de tório por mês, para obtenção de nitrato de tório puro que é vendido para indústrias⁽⁵⁶⁾.

O reprocessamento do combustível queimado não é feito rotineiramente no IPEN, entretanto a preocupação com a segurança radiológica deve acompanhar o ritmo das pesquisas que estão sendo realizadas neste setor, pois existe a possibilidade de ocorrência de contaminação interna por plutônio, que é um radionuclídeo altamente tóxico e pode causar dano ao organismo humano⁽¹¹⁾.

2.2.2 - REATOR

Os reatores atuais foram projetados de maneira a poder operar sob condições seguras e normais, de modo que a dose equivalente recebida pelo trabalhador e a população em geral, possa ser mantida bem abaixo dos limites recomendados. No entanto, no evento de acidentes com reator, grande quantidade de materiais radioativos pode ser liberada para o ambiente.

A análise do risco para trabalhadores e público, num acidente com reator, deve considerar três fatores⁽¹⁶⁹⁾:

- a probabilidade de ocorrência de uma sequência indesejável.
- as consequências desse evento
- as ações tomadas para aliviar as consequências do acidente

A probabilidade de ocorrência de acidente em um reator com consequências para a população como um todo, de acordo com o relatório WASH-1400^(169,200) é, para a maioria dos reatores, de 1 em 25.000 reator/anos, isto é, uma probabilidade de 4×10^{-5} por reator/ano. Para um acidente com liberação de atividade para a atmosfera, a probabilidade diminui para 1 em 70.000 reator/anos ou $1,4 \times 10^{-5}$ por reator/ano.

Ainda que seja muito improvável que ocorra um acidente com reator, cabe à Proteção Radiológica planejar ações necessárias a mitigar estes fatores que compõem o risco, para que, no momento oportuno, elas sejam tomadas o mais rapidamente possível, objetivando fornecer segurança ao trabalhador e ao público.

A presença ou não de água num reator, é um parâmetro importante para se determinar o que seria liberado ao ambiente se ocorresse um acidente. Geralmente, quando há

presença de água, apenas uma pequena fração de produtos de fissão voláteis é liberada para o ambiente e esta liberação dura vários dias. Ao contrário, quando não há presença de água, ocorre uma grande e rápida liberação dos produtos de fissão voláteis, este fato é demonstrado pelos dados da Tabela 1⁽³⁶⁾.

O reator do IPEN, IEA-R1, é um reator térmico de pesquisa, tipo piscina, refrigerado e moderado a água leve. Atingiu a sua criticalidade em setembro de 1957 e desde esta época nenhuma condição de acidente ocorreu em suas instalações. Seu projeto original da Babcock & Wilcox permite operações de potência até 5 MW, mas sua potência média normal é de 1 MW⁽⁵⁷⁾. Em 1978 sofreu a sua primeira e única reforma que lhe permitiu um aumento apreciável em sua vida operacional.

Embora os possíveis impactos para o ambiente e trabalhadores, produzidos por reatores de pesquisa, sejam potencialmente menores que por reatores de potência, não se pode esquecer que a maioria dos reatores nucleares de pesquisa estão localizados em centros urbanos ou muito próximos a eles, o que em geral não ocorre com os reatores de potência.

Na fissão de ^{235}U com nêutrons térmicos, são formados cerca de 86 radioisótopos em quantidades apreciáveis. Considerando apenas os rendimentos de fissão e as meias vidas, a contribuição para dose interna da maior parte destes radioisótopos é pequena⁽¹⁴³⁾.

TABELA 1 - Liberação atmosférica de produtos de fissão
 (36)
 em acidentes com reatores

REATOR	UMIDADE	LIBERAÇÃO ATMOSFÉRICA		
		iodo	PRODUTOS DE FISSÃO	GASES NOBRES
WINDSCALE-1	SECO	2×10^4 Ci (12%)	1.600 Ci Te 600 Ci Cs-137 80 Ci Sr-89 9 Ci Sr-90	$3,4 \times 10^5$ Ci
SL-1	ÚMIDO	80 Ci (0,5%)	0,1 Ci Sr-90 0,1 Ci Cs-137	10^4 Ci
NRX	ÚMIDO	N/A	10.000 Ci em $4,54 \times 10$ litros de água	N/A
TMI-2	ÚMIDO	17 Ci	Não detectado	10×10^6 Ci
WTR	ÚMIDO	0 Ci	5.000 Ci em $7,27 \times 10^6$ litros de água	201 Ci
CR-3	ÚMIDO	0 Ci	70 Ci I-131 em $1,82 \times 10^5$ litros de água, 2 Ci I-131 + 100 Ci Xe-133 no ar	0 Ci

N/A = não analisado

Os fatores que determinam quais os radionuclídeos mais importantes do ponto de vista de contaminação interna são a meia-vida física, a fração de liberação e a energia da radiação emitida, as características físico-químicas e o comportamento metabólico dos radionuclídeos^(143,200). Segundo análise feita pelo relatório WASH-1400⁽²⁰⁰⁾, os produtos de fissão que mais contribuem para dose interna seriam: ^{131}I , ^{133}I , ^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{134}Cs , ^{136}Cs e ^{137}Cs .

GREITZ^(61,62), calculou as doses internas recebidas pela incorporação de produtos de fissão, considerando uma incorporação constante em atividade correspondente a fissão térmica de ^{235}U . Os dados biológicos utilizados foram o peso do órgão de deposição, o fator de absorção do órgão, a meia-vida biológica e a energia efetiva dos radioisótopos. Os períodos de incorporação usados foram 1, 10 e 30 dias e as doses foram calculadas para um período acima de 50 anos após cessar a incorporação. Os radionuclídeos que apresentaram maior contribuição de dose estão na Tabela 2.

Os órgãos e tecidos que receberiam doses apreciáveis seriam a tireóide, o osso, o rim, o fígado, os músculos, o baço e o trato gastrintestinal. Durante os primeiros 15 a 30 dias a tireóide receberia a maior dose, causada inicialmente pelo ^{133}I e ^{132}I e depois pelo ^{131}I . Um cálculo de dose que levasse em conta apenas o ^{131}I durante a primeira semana após a fissão, subestimaria a dose por um fator maior que cinco. Após cerca de 30 dias da fissão, o osso seria o órgão que receberia a maior dose, causada pelo ^{90}Sr . O ^{137}Cs seria o responsável pela dose de corpo inteiro. As doses para as

TABELA 2 - Produtos de fissão que mais contribuem para a dose interna⁽⁶²⁾

NUCLÍDEO	RENDIMENTO DA CADEIA (%)	MEIA-VIDA FÍSICA	ICRP f_1
Sr- ⁸⁹ Y	4,78	50,50 dias	0,30
Sr- ⁹⁰ Y	5,74	27,70 anos	0,30
Sr- ⁹¹ Y	0,20	9,70 horas	0,30
⁹⁹ Mo	6,10	67,00 horas	0,80
(^{129m-129}) Te	0,90	33,00 dias	0,25
(^{131m-131}) Te	2,92	30,00 horas	0,25
¹³² Te	4,37	77,00 horas	0,25
¹³¹ I	3,08	8,05 dias	1,00
¹³² I	4,37	2,30 horas	1,00
¹³³ I	1,90	20,80 horas	1,00
¹³⁵ I	5,90	6,70 horas	1,00
Cs- ¹³⁷ Ba	6,15	26,60 anos	1,00
Ba- ¹⁴⁰ La	6,00	12,80 dias	0,05

f_1 = fração transferida para a corrente sanguínea

gônadas, que são de interesse especial, são menores que a mais alta dose obtida por um fator de 100 e portanto, não são importantes no caso da ocorrência do acidente^(62,162).

Deste modo, os radionuclídeos a serem estudados são: urânio, plutônio, tório, iodo, estrôncio e césio.

2.3 - AVALIAÇÃO DOS ACIDENTES COM RADIAÇÃO

De 1940 até 1991 foram relatados 107 acidentes com radiação nos quais houve exposição de indivíduos à radiações ionizantes que resultaram em doses acima dos limites. Nestes acidentes incluiu-se tanto aqueles originados de usos pacíficos da energia nuclear como aqueles originados de aplicações militares.

A Tabela 3⁽¹⁵⁹⁾ apresenta estes acidentes com o número de indivíduos envolvidos e os que receberam as doses acima dos limites. Pode-se notar que a maioria, contabilizando 73 acidentes, ocorreu com fontes seladas levando à irradiação externa, seguido por 17 acidentes com contaminação interna e 16 acidentes de criticalidade, incluindo reatores. Vale lembrar que nos acidentes de criticalidade podem ocorrer irradiações externas e internas. Somente houve fatalidade em casos de irradiação externa quando o corpo inteiro foi

TABELA 3 - Acidentes com radiação ocorridos no período de 1940 a 1991 ⁽¹⁵⁹⁾

TIPO DE ACIDENTE	NÚMERO DE ACIDENTES	NÚMERO DE INDIVÍDUOS QUE RECEBERAM DOSES ACIMA DOS LIMITES
Criticalidade	17	263
Irradiação externa de corpo inteiro	25	183
Irradiação interna	17	102
Irradiação localizada com queimaduras	48	66

irradiado, nos casos de irradiação local com queimaduras de partes do corpo, não ocorreu nenhuma fatalidade.

Na Tabela 4⁽¹⁵⁵⁾ apresenta-se a relação dos acidentes fatais ocorridos até o momento com radiação num total de 20 acidentes e de 66 fatalidades. Embora destes acidentes apenas 20% ocorreram com reatores, eles foram responsáveis por 55% do número total de fatalidades; sendo que 35% das fatalidades foram causadas por irradiação externa e 10% das fatalidades foram causadas por irradiação interna.

Observa-se que o responsável pelo grande número de fatalidades em acidentes com reatores foi o de Chernobil, contribuindo com 31 fatalidades do total de 39 restando apenas 8 fatalidades em 6 acidentes ou 1,3 fatalidades por acidente, mas o acidente de Chernobil diferiu daqueles que são normalmente considerados em planejamentos nucleares, pois a liberação foi prolongada, variou com o tempo e as condições meteorológicas foram complexas⁽¹²⁸⁾.

Com esta descrição resumida a respeito de acidentes radiológicos e nucleares pode-se verificar que as irradiações acidentais mortais são excepcionais, isto porque elas exigem uma exposição suficientemente homogênea de todo o corpo e é preciso que o tempo de exposição seja suficientemente longo para atingir as doses letais. O tratamento da contaminação interna visa sobretudo, reduzir o risco de efeitos estocásticos como o câncer.

**TABELA 4 - Acidentes fatais com radiação ocorridos
no período de 1945 a 1991⁽¹⁵⁵⁾**

ANO	PAÍS	TIPO DE ACIDENTE	NÚMERO DE FATALIDADES
1945	Estados Unidos	Unidade crítica	1
1946	Estados Unidos	Unidade crítica	1
1958	Yugoslávia	Reator experimental	1
1958	Estados Unidos	Unidade crítica	1
1959	Estados Unidos	Reator	3
1961	Suíça	Tinta tritiada	1
1962	México	Perda de fonte para radiografia	4
1963	China	Irradiador de sementes	2
1964	Alemanha	Tinta tritiada	1
1964	Estados Unidos	Reprocessamento de urânio	1
1975	Itália	Irradiador de alimentos	1
1978	Argélia	Perda de fonte para radiografia	1
1981	Estados Unidos	Radiografia industrial	1
1982	Noruega	Irradiador esterilizador	1
1983	Argentina	Reator de pesquisa	1
1984	Marrocos	Perda de fonte para radiografia	8
1986	União Soviética	Reator	31
1987	Brasil	Roubo de fonte para radioterapia	4
1989	El Salvador	Irradiador esterilizador	1
1990	Israel	Irradiador esterilizador	1

3 - CARACTERÍSTICAS DOS RADIONUCLÍDEOS SELECIONADOS

Como já foi discutido anteriormente, as medidas terapêuticas para redução da contaminação interna dependem das características físico-químicas, cinéticas e toxicológicas do elemento ou composto contaminante e por esta razão, pretende-se fazer um epítome destas características antes de tratar das medidas terapêuticas. Deste modo será abordado separadamente, cada um dos elementos selecionados no capítulo anterior.

3.1 - URÂNIO

3.1.1 - CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

O urânio é o quarto elemento da série dos actinídeos. Ele apresenta quatro estados de oxidação que são 3+, 4+, 5+ e 6+, em compostos sólidos e solução aquosa. O U(IV) e o U(VI) são os mais estáveis.

O urânio é manuseado em todas as etapas do ciclo do combustível, pois ele é o elemento combustível de reatores

nucleares. O urânio natural consiste de uma mistura de três radioisótopos: ^{238}U (99,2739%), ^{235}U (0,7204%) e ^{234}U (0,0057%). As características físicas destes três radioisótopos estão na Tabela 5.

Os principais compostos de urânio e suas respectivas classes de solubilidade encontram-se na Tabela 6.

3.1.2 - CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS

Qualquer que seja a via de incorporação, a absorção do urânio para a corrente sanguínea vai depender de sua solubilidade.

A principal via de incorporação de urânio é a inalação, pois a absorção pelo trato gastrintestinal é baixa, mesmo para compostos solúveis. Do total ingerido, 15% dos compostos classes D e W e 0,2% dos compostos classe Y são absorvidos e o restante é excretado pelas fezes ^(22,90).

A absorção através dos olhos pode ocorrer pela formação de um complexo solúvel com o bicarbonato presente na membrana conjuntival. A absorção através da pele é desprezível ⁽²¹⁵⁾.

TABELA 5 - Características físicas dos radioisótopos de urânio

RADIO-ISÓTOPO	TIPO DE EMISSÃO	MEIA-VIDA	ENERGIA (MeV)	ATIVIDADE ESPECÍFICA (Bq/g)
U-238	alfa	$4,51 \times 10^9$ anos	4,14 (25%) 4,20 (75%)	$1,235 \times 10^4$
U-234	alfa	$2,50 \times 10^5$ anos	4,72 (28%) 4,77 (72%)	$7,928 \times 10^4$
U-235	alfa	$7,10 \times 10^8$ anos	4,37 (18%) 4,58 (8%) 4,40 (57%)	$2,288 \times 10^8$

TABELA 6 - Classes de solubilidade dos compostos de urânio (90, 22)

COMPOSTO	VALÊNCIA	CLASSE DE SOLUBILIDADE
Tetracloreto de urânio (UCl_4)	4+	W
Tetrafluoreto de urânio (UF_4)	4+	W
Hexafluoreto de urânio (UF_6)	6+	D
Oxifluoreto de urânio (UO_2F_2)	6+	D
Nitrato de uranila ($UO_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$)	6+	D
Oxidos de urânio (UO_2)	4+	Y
(UO_3)	6+	W
(U_3O_8)	indet.	Y
Diuranato de sódio ($Na_2U_2O_7$)	6+	W
Diuranato de amônio ($(NH_4)_2U_2O_7$)	6+	W

Na absorção após inalação, além da solubilidade do composto, o DAMA é outro parâmetro importante que deve ser levado em consideração, pois em virtude de sua alta densidade, a maioria das partículas contendo urânio teriam um DAMA que não lhe permitiria ser absorvido pelo pulmão.

Baseado nas medidas realizadas em algumas instalações de beneficiamento de urânio, foi estimado que apenas 1 a 5% do urânio contido nos aerossóis penetraria na região pulmonar. O restante seria depositado no trato respiratório superior e, eventualmente, deglutido. Os compostos solúveis depositados na região alveolar são normalmente absorvidos na sua totalidade e partículas menos solúveis podem ser parcialmente absorvidas ou ser totalmente removidas por mecanismos de eliminação pulmonar.

As medidas da carga pulmonar em trabalhadores ocupacionalmente expostos em locais com alta concentração de urânio no ar, revelaram que uma pequena fração do pó inalado penetra na região alveolar. No caso de inalação de compostos insolúveis, o urânio pode ser encontrado tanto nos linfonodos dos brônquios como nos dos pulmões⁽¹²⁾.

No organismo dos mamíferos, os átomos de urânio tendem a ser convertidos a urânio hexavalente. A presença da forma tetravalente na corrente sanguínea só é conseguida por meio de injeção intravenosa, mesmo este, se oxida em urânio hexavalente ou óxido de urânio coloidal no plasma^(22,158,215).

O íon uranila (UO_2^{++}) é a espécie mais estável em solução e é a forma mais comum de urânio presente nos fluídos do corpo. No plasma, aproximadamente 40% do urânio está presente como complexo U-transferrina e 60% como complexos aniônicos de baixo peso molecular, principalmente com o carbonato. Os complexos de baixo peso molecular são filtrados rapidamente pelo glomérulo no rim. O complexo U-transferrina não é filtrável, no entanto ele é um complexo fraco que se dissocia à medida que diminui a concentração do complexo U-carbonato. Este equilíbrio faz com que o urânio deixe rapidamente a corrente sanguínea^(107,182).

Os complexos estáveis também são formados com os íons orgânicos menores, como os citratos ou os maleatos, mas sua concentração no plasma é relativamente pequena⁽⁴⁶⁾.

Uma vez na corrente sanguínea, os compostos de urânio são rapidamente distribuídos pelo organismo humano. Dados de experimentos em humanos revelaram que 2/3 da dose injetada deixa a corrente sanguínea em 6 minutos e após 20 horas da administração 99% deixou a corrente sanguínea⁽¹²⁾. Isso ocorre em virtude da abundância de íons HCO_3^- no sangue, que fazem com que os complexos urânio-proteína se dissociem continuamente para restabelecer o equilíbrio com os complexos urânio-bicarbonato e assim ser eliminado⁽¹⁸²⁾.

Em medidas in vivo, de indivíduos ocupacionalmente expostos, 85% da carga corporal de urânio foi encontrada no osso, mais que 90% do remanescente estava no rim e quantidades detectáveis poderiam ser encontradas no

fígado⁽¹⁸⁰⁾. Segundo a CIPR⁽⁹⁰⁾ a distribuição do urânio no organismo ocorre na seguinte ordem: esqueleto, rim e fígado com a relação 131:15,5:1, respectivamente.

Dados mais recentes de análises radioquímica de tecidos de autópsia, feitas pelo "United States Uranium Registry", USUR, revelaram que a deposição de urânio em tecidos humanos segue a seguinte ordem decrescente: esqueleto, fígado e rim, com razão de 63:2,8:1, respectivamente. O valor das medidas in vivo feitas antes da morte destes indivíduos mostraram duas vezes mais urânio e duas vezes mais ²³⁵U do que revelou o exame de autópsia⁽⁹⁸⁾.

Nos ossos, o urânio se deposita principalmente nos cristais de hidroxiapatita, ligando-se aos grupamentos fosfato destes cristais. Sua deposição no osso é uma reação de troca iônica, na qual o íon uranila substitui dois íons Ca^{++} ⁽⁴⁶⁾. O tamanho dos íons UO_2^{++} impede sua entrada no interior do cristal de hidroxiapatita e ele permanece em sua superfície acessível a reações de troca iônica^(158,182).

O urânio hexavalente é rapidamente excretado pelo rim. Os complexos urânio-bicarbonato no sangue são filtrados e ultrafiltrados pelo glomérulo, após o qual uma fração do bicarbonato é reabsorvida nos túbulos convolutos proximais, liberando íons uranila⁽²¹³⁾. Estes íons livres, se unem à proteínas das células epiteliais renais, sendo posteriormente liberados na urina, juntamente com os íons uranila que permaneceram complexados com bicarbonatos⁽⁴⁶⁾.

Por radiografia dos rins, constatou-se que o urânio se distribui de maneira uniforme pelo órgão concentrando-se principalmente, nas estruturas corticais e sobre células do túbulo contornado proximal⁽¹¹⁷⁾.

Mais que 90% do sal de urânio hexavalente solúvel, injetado intravenosamente, é excretado pelo rim e menos que 1% pelas fezes. A excreção é caracterizada por duas fases, uma rápida onde 70% do urânio é excretado nas primeiras 24 horas e outra lenta com meia-vida de meses. A meia-vida biológica média do urânio sob condições de incorporação normal tem sido estimada entre 180 a 360 dias^(78,179).

3.1.3 - CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS

A exposição humana a compostos de urânio pode levar a dois tipos de danos, um renal causado pela toxicidade química do urânio e outro radiológico causado pela absorção da radiação ionizante emitida. A avaliação de qual é o mais crítico vai depender da solubilidade do composto e de sua composição isotópica. Para os compostos classe D o dano químico renal é o mais crítico, mesmo para um alto grau de enriquecimento; para compostos classe W, o dano mais crítico é determinado pelo grau de enriquecimento e para os compostos classe Y, o dano radiológico no pulmão é o mais crítico, não importando o grau de enriquecimento.

O isótopo mais danoso do ponto de vista de irradiação é o ^{235}U cuja concentração é menor que 1% em urânio natural, mas pode ser enriquecido no ciclo do combustível.

Realizou-se vários estudos para explicar a ação tóxica do urânio no rim^(76,78,158). A explicação que prevalece é a de que o urânio não entra nas células, mas danifica o rim pela ligação com proteínas das membranas das células do túbulo renal, bloqueando a ação da hexoquinase, impedindo o mecanismo de fosforilação celular da glicose e seu metabolismo. Com isso, ocorre a eliminação de materiais de degradação citoplasmática pela urina, como proteínas desnaturadas, enzimas e aminoácidos⁽¹⁵⁸⁾.

Em estudos realizados em pacientes terminais, notou-se que após administração de urânio, ocorre o aparecimento de catalase e albumina na urina, assim como alterações na reabsorção de glicose pelo rim. A catalase se manifesta mais que a albumina urinária. A capacidade de reabsorção pelo rim de sódio, glicose, cloro, assim como a secreção de potássio são alteradas. Os bicarbonatos, os cloretos e os aminoácidos que são tratados por essa porção do túbulo contornado, aparecem em grande abundância na urina. A uréia e o amoníaco, que são represados por outra porção do túbulo renal e a creatinina e a xilose, cuja excreção depende da filtração glomerular, não são afetadas^(22,117,158).

LUESSENHOP⁽¹¹⁷⁾ concluiu, após experimentos com trabalhadores do projeto Boston, que a dose mínima necessária para o aparecimento de albuminúria e catalisúria

seria 0,1 mg de U^{6+} /kg de peso corporal. Considerando um homem de 70 kg incorporando 7 mg de U^{6+} solúvel, a concentração na urina seria 3,25 mg de U/L, o que está muito acima dos limites de excreção urinária de urânio. Outros dados em humanos tem indicado que uma concentração de 3 ug de urânio por um grama de rim, pode ser tolerada sem danos futuros ao órgão^(78,107).

Para compostos solúveis de urânio altamente enriquecido, o órgão considerado crítico é o osso, pela sensibilidade à radiação das células da medula óssea que podem ser danificadas. Neste caso, o efeito tóxico nos rins é de importância secundária^(100,101). Alguns autores verificaram alterações metabólicas no fígado de animais, mas o fígado mostrou alto poder de regeneração⁽⁷²⁾.

Para compostos de urânio insolúvel, o órgão que recebe a maior dose é o pulmão, não importando o grau de enriquecimento^(100,101).

3.1.4 - MEDIDAS TERAPÊUTICAS

A ação tóxica do urânio nos rins é conhecida desde 1887-1888, quando foi detectado que sais de urânio aumentavam a excreção de albumina e glicose na urina de animais intoxicados. Até 1915 foram publicados alguns

trabalhos confirmando a ação tóxica de urânio nos rins e, como suspeitava-se que a ação era em virtude de sua habilidade de formar ácidos no corpo, pensou-se em inibir a ação tóxica com o uso de um álcali, o que foi confirmado pela utilização de carbonato de sódio em ratos, que diminuiu a mortalidade e a excreção de glicose e albumina pelo rim^(59,73,212,213).

Posteriormente, outros agentes foram estudados com a finalidade de diminuir a ação tóxica dos sais de urânio no rim, como o citrato de sódio⁽⁴¹⁾, os polifosfatos⁽⁷²⁾ e o Ca-EDTA⁽³⁸⁾. Todos mostraram-se eficazes, mas o citrato de sódio mostrou-se menos eficaz que o bicarbonato. Os polifosfatos, quando administrados parenteralmente, mostraram-se eficazes, mas são hidrolizados in vivo, levando à acidose metabólica e complexando o cálcio sérico, causando hipocalcemia. O EDTA foi considerado eficaz por este autor, mas trabalhos mais recentes mostraram que o EDTA é ineficaz na eliminação de urânio⁽¹²⁷⁾, além de ser tóxico renal⁽⁵¹⁾.

Trabalhos mais recentes realizados por HURSH & SPOOR⁽⁷⁸⁾ em pacientes hospitalizados, nos quais foi administrado U^{6+} intravenosamente, mais 2.000 cm^3 de uma solução contendo 9,2 g de citrato de sódio e 2,2 g de ácido cítrico, não mostraram aumento na taxa de excreção urinária de urânio, indicando que estes agentes foram metabolizados ao invés de serem excretados. Em outro paciente, foi administrado 8 g de cloreto de amônio diariamente, por 3 dias e 12 g diariamente, por 4 dias, no quinto dia foi administrado nova dose de 3,17 mg de urânio hexavalente. A dose de cloreto de

amônio foi reduzida a 4 mg/dia até 9 dias. Houve um aumento de CO₂ no soro, mas a eliminação de urânio não foi alterada. Com o uso de diidrotacisterol, (AT-10), a excreção urinária de cálcio aumentou três vezes, mas a excreção urinária de urânio não foi alterada.

NEUMAN, W et al⁽¹³⁴⁾, estudaram o efeito de bicarbonato de sódio, citrato trissódico, malato disódico, lactato de sódio, fumarato disódico e succinato disódico. O bicarbonato mostrou a melhor ação preventiva e terapêutica. Estas substâncias foram estudadas porque atuam pelo mesmo mecanismo do bicarbonato, isto é, o ânion orgânico de todos são metabolizados no organismo, deixando um resíduo alcalino, que se ligará ao U⁶⁺ e passará através do glomérulo em uma forma complexada e não tóxica.

O aumento de bicarbonato na urina aumenta a eliminação de citrato que também se liga ao U⁶⁺, mas o bicarbonato por si é mais eficaz e menos tóxico.

Os melhores resultados do tratamento com bicarbonato foram obtidos em ratos, com administração por via oral, por 3 dias antes da injeção de urânio, com doses de bicarbonato suficientes para produzir alcalose moderada⁽¹³⁴⁾.

A dieta baixa em sal e gordura e alta em proteína e vitamina é benéfica na recuperação de ratos envenenados por urânio. A administração de proteínas e, principalmente a vitamina C, ajuda no reparo celular e o sal aumenta precipitação do urânio nas proteínas⁽¹³⁴⁾.

A administração de água parece ser benéfico para contaminação interna por urânio, principalmente se administrada em conjunto com bicarbonato. Isto pode ser explicado pelo fato de uma alta taxa de produção de urina prevenir o desenvolvimento de catalisúria⁽¹³⁴⁾.

Atualmente, a substância mais indicada para o aumento da eliminação de urânio solúvel incorporado é o bicarbonato de sódio, pois produz o complexo solúvel $\text{Na}_4((\text{UO}_2)(\text{CO}_3)_3)$, o qual é menos nefrotóxico e promove a migração do urânio para o fluido extracelular. O controle da dose deve ser feito pela medida constante do pH urinário^(22,42,82,131,214).

No caso de inalação de compostos de urânio insolúveis, deve-se avaliar o risco de efetuar a lavagem pulmonar.

3.2 - PLUTÔNIO

3.2.1 - CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

O plutônio foi produzido pelo homem em 1941, em quantidades de microgramas, que logo passou a gramas e em alguns meses a quilogramas

O plutônio é um elemento transurânico de número atômico 94, possui 15 isótopos de número de massa variando de 232 a 246, sendo todos radioativos. O ^{238}Pu e ^{239}Pu são os mais comumente encontrados. O ^{239}Pu decai por emissão de partículas alfa de 5,16 MeV (88%) e 5,11 MeV (11%), com meia-vida de 24.400 anos. O ^{238}Pu decai por emissão de partículas alfa de 5,50 MeV (72%) e 5,46 MeV (28%), com meia-vida de 86 anos. O ^{238}Pu é mais danoso que o ^{239}Pu por ter atividade específica maior⁽¹³¹⁾.

O plutônio possui reatividade química alta, podendo apresentar cinco estados de oxidação com valência variando de +3 a +7. Todos os cátions se associam com a água em um certo grau, esta reação ocorre mais facilmente em pHs altos, sendo altamente favorecida em pH fisiológico. A tendência a hidrolizar decresce na ordem: Pu(IV), Pu(VI), Pu(III) e Pu(V). O Pu(VII) só existe em condições especiais^(45,106).

Como consequência da hidrólise, temos a formação de espécies monoméricas (partículas com diâmetro menor do que 0,01 um) que podem agregar-se por meio de pontes de hidrogênio, levando à formação de espécies poliméricas (partículas com diâmetro maior do que 0,01 um)^(45,106).

Os óxidos e hidróxidos de plutônio são classificados pela CIPR⁽⁹⁰⁾ como classe Y e todos os demais compostos são classe W.

3.2.2 - CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS

A via mais importante de incorporação de plutônio é a inalação, pois a absorção via ingestão é cerca de $10^{-4}\%$ para compostos classe Y e cerca de $10^{-3}\%$ para compostos classe W. Quando o plutônio é ingerido em solução ácida ou estado hexavalente, pode haver um aumento na absorção via ingestão⁽²⁰²⁾.

Não ocorre absorção de plutônio através da pele intacta, mas ocorre através da pele ferida que é uma via importante de incorporação, em virtude da grande frequência com que ocorre. De um total de 203 casos de contaminação interna com plutônio relatados de 1957 a 1970, 20% foi causado por ferida contaminada e 65% foi causado por inalação^(45,204).

Os compostos classe Y não são absorvidos no pulmão. Nesse caso uma fração pode ser deglutida para o trato gastrintestinal, outra pode ser fagocitada pelos macrófagos e ser translocada para os linfonodos regionais ou permanecer por longo tempo na porta de entrada. Uma pequena parte destes compostos podem ser absorvidos lentamente pelo pulmão. Os compostos classe W são absorvidos via inalação, sendo que uma quantidade significativa atravessa imediatamente a membrana alveolar para a linfa e o sangue^(8,45,133).

Nos fluídos biológicos o Pu (IV) existe não como um íon, mas como um complexo (solúvel, transportável e monomérico) ou como um produto de hidrólise (insolúvel, coloidal e polimérico)⁽⁴⁵⁾.

O plutônio apresenta comportamento cinético semelhante ao ferro, assim ele tem afinidade pelos sítios sistêmicos de transporte e estocagem de ferro.

Cerca de 90% do plutônio que atinge a corrente sanguínea na forma solúvel se liga à transferrina, proteína plasmática que transporta o ferro, cerca de 5% se associa a outras macromoléculas e os 5% restantes se ligam à substâncias de baixo peso molecular, como peptídeos, aminoácidos e citratos⁽¹⁹³⁾.

A distribuição do plutônio pelo organismo depende da solubilidade e do tempo decorrido desde a incorporação, pois a redistribuição é lenta. Estudos do conteúdo de plutônio obtido em tecidos de autópsias de indivíduos ocupacionalmente expostos, revelaram concentração maior nos linfonodos traqueo-bronquiais, seguido pelo pulmão e fígado⁽²⁰²⁾.

Existem diferenças na deposição da forma monomérica e da forma polimérica do plutônio. Estudos em animais revelaram que a forma monomérica, quando injetada via intravenosa, se deposita em quantidades equivalentes no fígado e osso e a forma polimérica se deposita em maior quantidade no fígado que no osso^(104,112,120).

No fígado, o plutônio se liga à ferritina, proteína que estoca o ferro no hepatócito, e após vários meses as células hepáticas se necrosam e seus restos, incluindo o plutônio, são engolfados pelas células do retículo endotelial⁽¹⁸⁰⁾.

A deposição do plutônio no esqueleto ocorre principalmente nas superfícies ósseas, que estão mais próximas à circulação e mais intimamente associadas com a medula óssea eritropoética, mas os processos que regulam essa deposição não estão ainda bem claros. Parece que há maior deposição em ossos em crescimento^(45,202).

O plutônio é excretado tanto pelas fezes, como pela urina. A excreção fecal é resultante do plutônio insolúvel que foi ingerido ou inalado e está sendo deglutido pela ação mucociliar, ou do plutônio proveniente do fígado que é excretado pela bile através do ciclo entero-hepático. O plutônio excretado na urina é proveniente da ultrafiltração pelo glomérulo do complexo plutônio-citrato formado no sangue^(92,113,149).

3.2.3 - CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS

O conhecimento da toxicologia do plutônio advém de dados em seres humanos e animais. Estudos em animais com incorporação de atividades muito altas, demonstraram que o

efeito biológico agudo causado pelo plutônio é a necrose das células do pulmão, do osso, do fígado e dos linfonodos e o efeito tardio é o câncer pulmonar, o câncer ósseo e em menor número de casos o câncer no fígado.

Em animais não foram observados efeitos hereditários resultantes da deposição de plutônio nas gônadas.

Em animais com feridas contaminadas por plutônio, observou-se a formação de fibrosarcoma maligno na região afetada. Em um caso de contaminação humana apareceu um pequeno nódulo na região afetada após 4 anos, o nódulo foi removido e a análise acusou a presença de 0,1 ug de ^{239}Pu (105). Em outros casos humanos foi verificado a formação de nódulos fibrosos no local das feridas, cujo tempo para surgimento variou de poucos meses a vários anos após a contaminação(204).

O plutônio tem sido considerado como o agente mais eficaz em causar efeitos tardios tipo câncer, principalmente osteosarcoma. Assume-se que o efeito radiológico é a única causa de dano, excluindo a toxicidade química, pois não há nenhum isótopo estável para comparação(140).

3.2.4 - MEDIDAS TERAPÊUTICAS

Em virtude de sua alta radiotoxicidade, um esforço considerável tem sido gasto, desde os anos 50, para encontrar um meio eficaz de remoção terapêutica do plutônio incorporado, embora tenha havido poucos casos de contaminação interna por plutônio ao longo deste tempo.

Muitos trabalhos foram publicados com estudos em animais, sobre a utilização de citrato de zircônio na remoção do plutônio incorporado. Em pH fisiológico o zircônio forma pequenos agregados que são capazes de adsorver plutônio e são pequenos o suficiente para serem ultrafiltrados no glomérulo e eliminados na urina, prevenindo a deposição esquelética. Embora o citrato de zircônio tenha mostrado certa eficiência em animais, experiências em seres humanos mostraram sua ineficácia em remover plutônio, além do aparecimento de efeitos tóxicos causados pelo próprio zircônio^(164,211).

O citrato de sódio foi usado com o objetivo de aumentar a remoção do plutônio por complexação numa forma solúvel, excretável, mas os resultados não foram satisfatórios. O citrato injetado é rapidamente metabolizado e tem pouco valor na eliminação do plutônio⁽²⁰⁷⁾.

Vários agentes quelantes já foram experimentados para aumentar a eliminação de plutônio do organismo. O plutônio

forma complexo solúvel com EDTA e DTPA o que facilita sua remoção. O DTPA tem se mostrado o agente mais eficaz, pois o complexo formado com DTPA é mais estável que o formado com EDTA, não oferecendo nenhum risco de descomplexação antes da eliminação^(50,139).

Após ter se mostrado eficaz em animais, o DTPA foi usado em seres humanos. Resultados de 5 indivíduos contaminados internamente com plutônio, mostraram que o DTPA era tão eficaz em homens como em animais. A dose requerida para homens é menor que para animais, os indivíduos citados receberam doses variando de 0,1 a 2,0 g de DTPA diariamente, e a eficácia não variou para doses de 0,9 a 1,6 g. Este fato é importante porque, em virtude do potencial do DTPA em causar dano no rim, é desejável administrar a menor dose possível. A alcalinização da urina não aumentou a eficácia^(141,156).

Seis indivíduos foram tratados com DTPA após cerca de 2,5 a 8 anos da contaminação com ²³⁹Pu, em doses variando de 0,1 a 2,0 g de DTPA/dia. A taxa de eliminação de ²³⁹Pu pela urina aumentou por um fator de 45 a 120. O tratamento com DTPA aumentou a excreção urinária de 8 a 12 vezes o valor obtido anteriormente com EDTA. A dose recomendada foi de 1,0 g, 2 a 3 vezes por semana por 3 semanas alternadas com um período de 3 semanas sem tratamento⁽¹³⁹⁾.

Uma revisão dos dados de indivíduos tratados com DTPA, demonstram que a taxa de excreção urinária retorna, após o tratamento, ao nível anterior dentro de 15 a 25 dias. Assim,

a avaliação da eficácia deve ser feita após 20 ou mais dias do término do tratamento para que possa haver uma comparação dos dados de excreção antes e após o tratamento⁽⁹⁾.

O DTPA é mais eficaz se administrado por via intravenosa, por via oral ele aumenta a absorção do plutônio pelo trato gastrintestinal aumentando também a absorção do plutônio advindo do ciclo entero-hepático^(10,50,141). A administração oral de DTPA apresenta apenas 10% da eficácia da via intravenosa⁽⁵⁸⁾.

A eficácia do DTPA diminuiu durante o tratamento por longo tempo. NORWOOD⁽¹⁴⁰⁾, constatou que ao final de um tratamento por 50 semanas de um indivíduo contaminado, a eficácia diminuiu a 20% do inicial. A terapia foi interrompida por alguns meses e então reiniciada após 43 semanas e a eficácia voltou à inicial.

BALLOU⁽⁹⁾ comparou a eficácia de agentes quelantes como TTHA (ácido trietileno tetramino hexacético), DTPA, ACHDPA (ácido aminoetil ciclohexil diamino pentacético) e ACHTA (ácido aminoethoxi ciclohexil amino tetracético), os dois últimos se mostraram menos eficazes que DTPA, e TTHA se mostrou tão eficaz quanto DTPA.

A desvantagem do DTPA é a sua toxicidade renal, que ocorre em virtude da formação in vivo de quelatos com Mn, Zn e Ca, que são metais importantes na atividade de algumas enzimas como a DNA-polimerase^(17,51,195).

Na tentativa de diminuir os efeitos colaterais do DTPA, foram sintetizados quelatos como: Ca-DTPA, Zn-DTPA, Co-DTPA, Na₃CaDTPA e Na₃ZnDTPA. Destes o Zn-DTPA e Na₃ZnDTPA se mostraram menos tóxicos, mesmo com doses cinco vezes maior que os outros e a eficácia foi equivalente^(17,29,105,167,195). A injeção de Zn-DTPA é menos dolorida que Ca-DTPA⁽¹⁷¹⁾. Para o DTPA ou Ca-DTPA a administração de dose única é menos tóxica que doses menores com maior frequência, sendo que para o Zn-DTPA não há alteração^(17,94).

O desferrioxamina, DFOA, um agente quelante produzido microbiologicamente, foi usado com sucesso no tratamento de envenenamento por ferro e mostrou uma forte afinidade por ²³⁹Pu, removendo-o da ferritina. O DFOA se mostrou tão eficaz quanto DTPA se administrado poucas horas após a contaminação, mas com o início do tratamento sete dias após a exposição, ele foi ineficaz^(194,207). O DFOA parece prevenir a deposição óssea, mas é ineficaz na remoção do plutônio depositado no fígado. Ele é aceito pela FDA para uso em humanos enquanto que o DTPA ainda não o é⁽¹⁷³⁾.

-eliminação do plutônio depositado no pulmão

O DTPA na forma de aerossól tem sido estudado em homens por via inalação, para aumentar a remoção do plutônio retido no pulmão, porque no rato a ação persiste por mais tempo que a injeção intravenosa. A inalação prolonga a ação do DTPA no pulmão, mas também aumenta a possibilidade de ação deletéria

local. Parece que o DTPA diminui a atividade fagocítica dos macrófagos diminuindo a absorção nas células pulmonares⁽¹⁷³⁾.

O DTPA não tem efeito na remoção de compostos insolúveis do pulmão, nesse caso o único meio eficaz é a lavagem pulmonar. Outros agentes já foram estudados para remover $^{239}\text{PuO}_2$ do pulmão, entre eles, os broncodilatadores, os agentes mucolíticos, os surfactantes, os estimulantes, os fagocíticos e os espectorantes, mas todos se mostraram ineficazes⁽¹⁷¹⁾. Uma medida paliativa recomendada por alguns autores é a administração de laxativos, como sulfato de magnésio, para acelerar o trânsito intestinal do plutônio que está sendo deglutido do pulmão⁽⁸²⁾.

-eliminação do plutônio depositado em ferimentos

O tratamento recomendado na literatura para ferimentos com contaminação de plutônio, é a excisão cirúrgica local, com remoção física do plutônio ou a injeção local de DTPA para solubilizar o plutônio depositado. Como o quelato Pu-DTPA é bastante estável, ele é excretado pela urina sem se depositar em outros órgãos^(131,207).

Depósitos de plutônio em feridas ou tecido subcutâneo, podem ser deixados no local quando o dano da remoção cirúrgica excede o dano de deixá-lo no local. Em tais casos o paciente deve ser observado periodicamente para verificação de aparecimento de tumor local, durante toda a vida do indivíduo.

3.3 - TÓRIO

3.3.1 - CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

O tório é um elemento de número atômico 90, pertencente a família dos actinídeos. Existem 25 isótopos de tório de massa atômica variando de 212 a 236, todos são radioativos. Os isótopos de meia-vida maior são encontrados na natureza associados às séries radioativas naturais de ^{238}U e ^{232}Th . Os isótopos mais importantes são ^{232}Th , ^{230}Th e ^{228}Th , por serem mais usados e pelo seus riscos potenciais maiores de causar danos à saúde.

O ^{232}Th decai por emissão de partículas alfa de 4,01 MeV (76%) e 3,95 MeV (24%) com meia-vida de $1,41 \times 10^{10}$ anos, o ^{230}Th decai por emissão de partículas alfa de 4,68 MeV (76%) e 4,62 MeV (24%) com meia-vida de $8,00 \times 10^4$ anos e o ^{228}Th decai por emissão de partículas alfa de 5,43 MeV (71%) e 5,34 MeV (28%) com meia-vida de 1,91 anos⁽¹³¹⁾.

Os isótopos ^{232}Th e ^{228}Th ocorrem em minerais de tório, enquanto que os isótopos ^{234}Th e ^{230}Th ocorrem em minerais de urânio. O tório natural consiste do isótopo ^{232}Th em

equilíbrio com os seus produtos de decaimento, sendo que estes constituem uma pequena parte do tório natural.

Em solução aquosa, o tório apresenta um único estado de oxidação que é 4+, em pH maior que 3,5 ele é hidrolizado e tende a formar complexos iônicos e quelatos estáveis⁽¹⁹⁹⁾.

Os óxidos e hidróxidos de tório são classificados como classe de solubilidade Y e os demais compostos pertencem à classe W⁽⁹⁰⁾.

3.3.2 - CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS

Os conhecimentos da cinética do tório advém de estudos em pacientes que utilizaram $^{232}\text{ThO}_2$ como contraste em exames radiográficos. Este contraste era constituído de uma solução coloidal com 25% de $^{232}\text{ThO}_2$ e foi usado de 1929 a 1955 com o nome comercial de Thorotrast^(131,199).

A via mais crítica de incorporação do tório é a inalação, pois a absorção gastrintestinal é insignificante, cerca de 0,02% da quantidade ingerida⁽³⁾.

Os dados da cinética do tório obtidos com injeção intravenosa de Thorotrast, não são aplicáveis a pessoas cuja via de incorporação seja a inalação. Isso foi provado com

dados obtidos em tecidos de autópsia de trabalhadores expostos ao tório em usina de refinamento, neste caso a concentração de ^{232}Th medido diminuiu na ordem: linfonodos, pulmão, baço, fígado e rim⁽¹⁷¹⁾. A concentração alta nos linfonodos indica que uma parte do tório é retirado do pulmão pelo sistema linfático.

No caso do Thorotrast injetado, as maiores concentrações de tório foram encontradas no fígado, baço, medula óssea e ossos, respectivamente^(16,110,122,165,185,187).

Na corrente sanguínea, o tório é hidrolizado e pode existir na forma monomérica ou na forma polimérica (coloidal). Em concentrações baixas, ou na forma de complexo, há maior porcentagem de forma monomérica. Em concentrações altas a tendência é formar polímeros, que são fagocitados pelas células do sistema retículo endotelial localizadas no fígado, baço e medula óssea. Nesse caso são excretados lentamente, através da bile para o trato gastrintestinal, sendo eliminados pelas fezes⁽²⁾.

O ICRP-30⁽⁹⁰⁾ considera que da atividade total incorporada de tório, 70% é retido no osso com meia-vida de 8000 dias, 4% é retido no fígado com meia-vida de 700 dias e 16% é distribuído pelos outros órgãos com meia-vida de 700 dias.

3.3.3 - CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS

Não há relatos da toxicidade química do tório. A radiotoxicidade decorre da radiação alfa emitida pelo tório e por seus produtos de decaimento, principalmente o ^{224}Ra ⁽¹⁹⁹⁾.

Os dados da toxicologia do tório são resultantes da utilização de Thorotrast. A instilação direta de Thorotrast na cavidade nasal e sinus paranasais, resultou no aparecimento de tumores epiteliais⁽¹⁹⁹⁾. Os pacientes que receberam Thorotrast a partir da década de 20 até 1955 em várias partes do mundo, apresentaram principalmente, câncer de fígado, cirrose hepática, incluindo hemangiosarcomas e leucemia mieloide aguda^(44,47,75,97,103,171,209).

Em virtude da deposição de Thorotrast na medula óssea, ocorre a destruição dos tecidos eritropoético e mielopoético, com subsequente aparecimento de células sanguíneas imaturas circulantes.

É preciso lembrar que os dados com Thorotrast não representam totalmente o tório manuseado em usinas de beneficiamento. A dosimetria do tório em outras formas químicas é diferente pelas diferenças no comportamento cinético e, conseqüentemente, toxicológicos⁽²⁰⁾.

3.3.4 - MEDIDAS TERAPÊUTICAS

Há poucos dados na literatura sobre as medidas terapêuticas para aumento da eliminação de tório do organismo.

No caso do Thorotrast, nenhum tratamento mostrou-se eficaz. O agente quelante DTPA se mostrou ineficaz em um caso de paciente injetado com Thorotrast⁽³⁾.

Para outras formas de tório, o DTPA ou DFOA podem aumentar a excreção, mas não são eficazes o suficiente para garantir a terapia por longo tempo⁽¹³¹⁾. TAYLOR⁽¹⁹⁴⁾, estudou a eficácia do DFOA e DTPA em reduzir a retenção de tório injetado intravenosamente em ratos, o DFOA se mostrou eficaz nas primeiras horas após a injeção e o DTPA se mostrou mais eficaz que DFOA.

O EDTA foi administrado em dois indivíduos que incorporaram tório em um acidente e não foram obtidos resultados satisfatórios no aumento da eliminação⁽³⁾.

3.4 - IODO

3.4.1 - CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

O iodo possui número atômico 53, e é um membro da família dos halogêneos. A química do iodo é complexa em virtude da variedade de formas em que ele pode ser encontrado, com valências variando de -1 a +7. Os seus estados de oxidação são: iodeto (I^-), iodo elementar (I_2), ácido iódico ou iodato (HIO_3), dióxido de iodo (IO_2) e o ácido periódico ou periodato (HIO_4). O iodo, quando em solução aquosa, encontra-se em todos os seus estados de valência⁽²³⁾.

Os radioisótopos de iodo são os produtos de fissão mais abundantes. São conhecidos 33 isótopos do iodo e dentre eles, o único estável é o ^{127}I . Dos 32 isótopos radioativos, 12 são produtos de fissão. Na Tabela 7 apresenta-se os isótopos do iodo que ocorrem como produtos de fissão e as respectivas meias-vidas e rendimentos de fissão. Todos os radioisótopos são emissores beta menos e gama^(74,132).

O ^{129}I , embora seja o radioisótopo com maior meia-vida, se forma em pouca quantidade no reator, não oferecendo risco aos indivíduos expostos, sendo mais importante em considerações ambientais. Dos remanescentes, apenas os

TABELA 7 - Características físicas dos radioisótopos de iodo⁽³⁶⁾

NÚMERO DE MASSA	MEIA-VIDA	RENDIMENTO DE FISSÃO DIRETA (%)	RENDIMENTO DA CADEIA DE FISSÃO (%)
127	estável	0,0	0,1
129	1,6x10 ⁷ anos	0,0	0,8
131	8,05 dias	0,0	2,9
132	2,30 horas	0,2	4,4
133	20,80 horas	0,6	6,6
134	52,50 min.	2,2	7,8
135	6,70 horas	2,9	5,5
136	86,00 seg.	2,9	3,9
137	22,00 seg.	2,2	2,2
138	5,90 seg.	1,3	1,5
139	2,70 seg.	0,8	0,8
140	1,50 seg.	0,3	0,3

radioisótopos com número de massa de 131 a 135 são significantes em termos de exposição interna⁽¹³²⁾.

O radioisótopo que mais contribui para a dose interna é o ^{131}I , sendo que nas primeiras horas após a fissão os isótopos ^{132}I , ^{133}I , ^{134}I e ^{135}I contribuem significativamente para a dose interna. O ^{131}I decai por emissão de partículas beta menos de 0,61 MeV (87,2%) e gama de 0,36 MeV (79%), para o ^{131}Xe que é estável^(62,74,132).

Todos os compostos de iodo são classificados como classe D pela CIPR⁽⁹⁰⁾.

3.4.2 - CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS

O iodo é totalmente absorvido na forma de iodeto pelos tratos respiratório e gastrintestinal e é absorvido também pela pele intacta, cerca de 0,1 a 1,0%⁽⁶⁹⁾. Uma vez absorvido, o ^{131}I é distribuído pelo sangue, alcança o equilíbrio com os fluídos do corpo em meia hora e é captado pela tireóide por transporte ativo. A tireóide chega a acumular 20 a 50 vezes mais iodo que o plasma^(36,125).

Na tireóide o iodo entra na formação de dois hormônios, a triiodotironina (T_3) e a tiroxina (T_4), que são vitais para o crescimento e desenvolvimento normais do organismo e

desempenham um papel importante no metabolismo energético. Uma fração do iodeto, entretanto, continua livre no interior da glândula. O iodo organificado será secretado lentamente pela tireóide de acordo com as necessidades orgânicas^(58,132). Uma concentração alta de iodeto no sangue, bloqueia totalmente a formação desses hormônios, podendo levar ao hipotireoidismo⁽¹²⁵⁾.

A tireóide libera para o sangue o T₃ e T₄ ligados a tireoglobulinas (proteínas). A quantidade normal de T₃ no soro é de 0,05 ug por 100 cm³ e de T₄ é 6,0 ug por 100 cm³⁽⁵⁸⁾.

O iodo presente na circulação encontra-se normalmente, sob diversas formas, com cerca de 95% na forma de iodo orgânico e cerca de 5% na forma de iodeto inorgânico^(58,215).

A tiroxina é lentamente eliminada do organismo e possui uma vida média no sangue de 6 a 7 dias, enquanto que a triiodotironina possui vida média de cerca de 2 dias.

O T₃ e T₄ são metabolizados no fígado como um conjugado de ácido glucurônico ou sulfato e secretados na bile, onde seguem o ciclo entero-hepático sendo eliminados via fezes. A eliminação do iodo do organismo pode se dar por intermédio do suor, fezes e leite, no entanto estas vias respondem por perdas orgânicas, a maior parte do inorgânico é eliminada pela urina⁽¹²⁵⁾. A CIPR⁽⁹⁰⁾ considera que 30% do iodo incorporado é retido na tireóide com meia-vida de 120 dias e

70% é eliminado pela urina nas primeiras 24 horas após a exposição.

A produção de T_3 e T_4 pela tireóide é estimulada pelo hormônio hipofisário estimulante da tireóide, TSH. Quando há diminuição de T_3 e T_4 circulantes, a produção de TSH é estimulada e, conseqüentemente, a captação de iodeto; quando há excesso de T_3 e T_4 circulante, a secreção de TSH é diminuída. Uma alta taxa de iodeto circulante também inibe a síntese de T_3 e T_4 ⁽⁵⁸⁾.

3.4.3 - CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS

O maior risco da contaminação interna por radioisótopos de iodo é que ele não é um íon estranho ao organismo e participa das funções normais da glândula tireóide.

O ^{131}I , nas quantidades manuseadas ocupacionalmente, não oferece risco de toxicidade química, o principal dano é causado pela radiação emitida. Os maiores danos decorrentes da incorporação de iodo radioativo ocorrem na tireóide. Os efeitos agudos incluem tireoidites, surgindo em cerca de duas semanas após a exposição e hipotireoidismo, surgindo dentro de 3 a 6 meses após a exposição. Os efeitos tardios incluem hipotireoidismo, após vários anos, nódulos e câncer tireoidiano^(40,132).

Em um caso de exposição da população a ^{131}I , causada por testes nucleares nas ilhas Marshall, 86 pessoas receberam as doses mais altas (cerca de 1.100 rads na tireóide). Destes, 4 desenvolveram lesões malignas, 30 desenvolveram lesões benígnas, 37 desenvolveram neoplasma na tireóide, 2 desenvolveram hipotireoidismo e o restante não apresentou sinais de dano na tireóide⁽³⁰⁾.

No caso do acidente de Windscale, na Inglaterra em 1957, houve liberação de 20.000 Ci de ^{131}I , a média de dose absorvida recebida pelos trabalhadores foi de 0,4 rad, pela população foi de 0,3 a 1,8 rads e pelas crianças foi de 0,8 a 12,2 rads; não foi relatado nenhum efeito danoso na tireóide dessas pessoas⁽³⁰⁾.

3.4.4 - MEDIDAS TERAPÊUTICAS

O tratamento para contaminação interna por iodo radioativo é tanto mais eficaz quanto mais rápido for o seu início e é dependente da fase da contaminação, isto é, se antes ou após a absorção pela tireóide.

A tireóide pode ser protegida do dano provocado pelo iodo radioativo por dois mecanismos: o bloqueio da captação do iodo radioativo ou o estímulo da liberação do iodo radioativo já absorvido pela tireóide.

3.4.4.1 - BLOQUEIO DA TIREÓIDE

O bloqueio da tireóide pode se dar por duas classes de substâncias que são os agentes antitireoidianos e os agentes aniônicos:

- Agentes antitireoidianos

Agentes antitireoidianos são substâncias que impedem a oxidação do iodeto na glândula; esta reação é essencial para o primeiro estágio de formação dos hormônios tireoidianos. A glândula continua a utilizar o iodeto orgânico já presente, prevenindo a acumulação e a síntese de compostos orgânicos na tireóide, reduzindo assim a captação de iodeto radioativo.

Os fármacos mais comumente utilizadas para esse fim são o carbimazol, o metimazol e o propiltiouracil. Com a administração destas substâncias há uma rápida perda do radioiodeto acumulado na tireóide, porque ele entra em equilíbrio com o iodeto sérico⁽³⁰⁾.

O carbimazol no organismo, é metabolizado em metimazol que é o agente atuante. O carbimazol e o metimazol são mais utilizados porque a inibição da tireóide ocorre mais rapidamente do que com o propiltiouracil. Sabe-se que 10 mg

de carbimazol ou metimazol inibem totalmente a tireóide em uma hora e 100 mg de propiltiouracil tem o mesmo efeito em três a quatro horas⁽¹⁸⁾.

A incidência de efeitos colaterais é semelhante para as duas substâncias e inclui depressão da medula óssea e leucopenia, uma incidência de agranulocitose de 1 em 500 constitui a cifra máxima verificada e aparece com meses de terapia. Os pacientes devem relatar imediatamente o aparecimento de dor de garganta ou febre^(60,96).

Os fármacos antitireoidianos são contra-indicados à pacientes grávidas porque eles atravessam a placenta e causam danos ao feto, no entanto o propiltiouracil é preferido sobre o metimazol nesse caso, porque alguns estudos revelaram que ele atravessa a placenta em menor proporção⁽¹⁸⁾.

- Agentes aniônicos

Os agentes aniônicos atuam no transporte do iodo dentro e fora da tireóide e quando administrados em quantidades suficientes, podem bloquear a entrada de iodeto radioativo na glândula. Entre os íons com sucesso no bloqueio, os mais importantes são o ClO_4^- , o SCN^- , o NO_3^- , o IO_3^- , o ClO_2^- e o I^- estável. Dentre eles o iodeto estável é o mais tolerado e menos tóxico que os demais íons^(1,15). O SCN^- , o NO_3^- e o ClO_4^- diminuem a proteína sérica e causam hiperplasia na tireóide⁽¹⁰⁹⁾.

O iodeto estável atua na tireóide por cinco mecanismos diferentes: como substrato, pela supressão da liberação de iodeto inorgânico da glândula, pela inibição da formação de iodeto orgânico, pela saturação do sistema de transporte e pela formação de um composto iodeto orgânico que inibe maiores absorções de ^{131}I , embora a natureza deste composto é obscura. O bloqueio completo da absorção de radioiodo pode ser obtida em concentrações no soro de 10 a 20 μg de iodeto em 100 cm^3 de soro⁽³⁰⁾.

A necessidade diária de iodo estável para uma pessoa eutireoideu é de 100 a 150 μg e, de acordo com a literatura, a dose mínima para bloquear a tireóide é de 3 a 4 mg/dia para adulto e de 1 a 2 mg/dia para crianças^(18,161).

RAMSDEN et al⁽¹⁵⁰⁾ mostraram em estudos com voluntários que 30 mg de iodeto estável é suficiente para bloquear a tireóide em 2 horas e uma dose de 100 mg bloqueia a tireóide em meia hora.

Trabalhos realizados por TANAKA et al⁽⁹²⁾, mostraram que 100 mg de NaI administrado uma hora antes da ingestão de ^{131}I reduziu a absorção a 1,5% do valor de controle e 3 horas após, reduziu a absorção a 20% do valor de controle; 30 mg de metimazol teve o mesmo efeito inibitório; 200 mg de NaI dado 4 a 6 horas após a administração de iodo radioativo não aumentou o efeito inibitório⁽¹⁴⁸⁾.

BLUM & EISENBUD⁽¹⁵⁾, demonstraram em experimentos com 62 voluntários que incorporaram ^{131}I , que 100 a 200 mg de KI

poderia reduzir a dose de radiação na tireóide em 98% se administrado simultaneamente ao radioiodo e ainda reduziria a absorção a menos da metade após atraso de 3 horas da incorporação.

KOUTRAS⁽¹⁰²⁾, demonstrou que uma dose mínima de 40 mg/dia é suficiente para o bloqueio da tireóide.

Vários trabalhos demonstraram que uma dose de 100 mg/dia de iodeto (130 mg/dia de KI) é suficiente para o bloqueio da tireóide e doses maiores não levam ao aumento do efeito inibitório, além do que nessa faixa de dose os efeitos colaterais causados pelo iodo estável são prevenidos. Esta dose pode ser administrada também como profilático, numa operação especial planejada, mas nunca como uma medida rotineira para prevenção de contaminação interna^(1,15,109,163). O decaimento do efeito inibitório é lento e é sugerido continuar com essa dose até o limite de 1 a 1,5 g de iodeto, o que levaria a 10 dias de tratamento^(30,37,96,150).

Os efeitos colaterais provenientes de intoxicação crônica por iodeto estável iniciam-se por gosto metálico na boca e na garganta, assim como pela dor nos dentes e gengivas. Nota-se seborréia, coriza, espirros e irritação conjuntival com edema nas pálpebras. O iodismo simula o resfriado, o paciente queixa-se de dor de cabeça acentuada que se origina nos seios frontais. A irritação das glândulas mucosas do trato respiratório ocasiona uma tosse produtiva e o excesso de transudação para a árvore brônquica pode causar

mais tarde, pelo uso de isótopos radioativos como ^{85}Sr , ^{87}Sr , ^{47}Ca e por dados de pessoas contaminadas com ^{90}Sr em testes e explosões nucleares^(4,31).

Na literatura existem vários estudos comparando a cinética do estrôncio e do cálcio, com o objetivo de saber se o comportamento do estrôncio é controlado pelos mesmos mecanismos do cálcio e se as respostas são similares^(28,33,34,35,68,99,168).

No organismo humano o estrôncio se comporta similarmente ao cálcio, mas existem algumas diferenças quantitativas em sua cinética de retenção. As membranas biológicas (mucosa intestinal, epitélio tubular renal, placenta e glândulas mamárias), possuem a habilidade de discriminar os dois íons favorecendo a transferência dos íons cálcio^(33,34).

A absorção gastrintestinal do estrôncio varia de 0,2% a 0,7% da absorção do cálcio em relação às quantidades presentes na dieta normal, sendo o valor mais comumente encontrado de 0,25%^(35,55,111). Parece que o cálcio é absorvido no lúmen intestinal por dois processos, que são o transporte ativo e a difusão passiva, enquanto que o estrôncio somente é absorvido por difusão passiva⁽³⁵⁾.

SPENCER & LAZLO^(177,178) administraram ^{90}Sr em 10 voluntários e encontraram uma absorção intestinal de 21%, a razão de absorção Ca/Sr foi 1,7 e a excreção urinária foi

13%. COHN et al⁽³³⁾ em um estudo semelhante obteve uma razão de absorção Ca/Sr de 1,5.

Após alcançar a corrente sanguínea, o estrôncio se deposita rapidamente na superfície óssea e então ocorre a troca iônica com íons cálcio. Com o passar do tempo, estes íons se incorporam ao cristal, presumivelmente por difusão e recristalização^(35,55).

Há concordância geral entre todos os tipos de estudos, que a discriminação esquelética entre estrôncio e cálcio é pequena comparada aos outros processos e sobretudo, ela ocorre a favor da retenção de cálcio. No entanto, há grandes discrepâncias individuais in vivo e nenhum valor de discriminação esquelética consistente contra a absorção de estrôncio tem sido encontrado^(35,135,168). COHN et al⁽³³⁾ encontrou valores iguais para deposição de Sr e Ca no esqueleto.

O estrôncio e o cálcio estão presentes no plasma em três formas: ligado a proteínas, complexado e íon livre. A forma complexada e o íon livre atravessam a membrana glomerular para o ultrafiltrado. A filtração glomerular é um processo puramente físico que não consegue distinguir entre íons de tamanho similar como estrôncio e cálcio. Os íons livres são então absorvidos do ultrafiltrado glomerular pelos túbulos renais, neste ponto é que ocorre a discriminação renal a favor do cálcio. A razão de excreção Ca/Sr encontrada em pacientes adultos é cerca de 3,5^(135,168).

A razão Ca/Sr encontrada por FUJITA⁽⁵⁵⁾ na urina de indivíduos contaminados com ⁸⁵Sr variou de 2,6 a 4,4 .

Os estudos realizados em animais e confirmados posteriormente, em pacientes adultos, mostraram que a secreção endógena de estrôncio é maior que a de cálcio. Os valores médios encontrados nas fezes foram 14% e 11% para o estrôncio e o cálcio, respectivamente^(35,67,123,196).

HARRISON et al⁽⁶⁸⁾ calculou a razão fezes/urina para estrôncio e cálcio, administrando ⁸⁵Sr e ⁴⁷Ca intravenosamente em cinco pacientes adultos e os valores aproximaram-se de 0,52 para o ⁴⁷Ca e 0,24 para o ⁸⁵Sr.

O ICRP-54⁽⁸⁹⁾ assume uma razão fezes/urina de 0,25% para estrôncio. No entanto, alguns trabalhos mostraram que, com o passar do tempo, há uma tendência a aumentar essa razão. Após 20 a 30 dias da exposição, a razão se aproxima de 0,5⁽¹³⁵⁾.

Alguns trabalhos sobre a meia-vida de excreção urinária de estrôncio, mostram um modelo de tricomponente com aproximadamente, 3, 20 e 340 dias^(146,157). O ICRP-30⁽⁹⁰⁾ considera a meia-vida efetiva do ⁹⁰Sr igual a 2900 dias. Nos estudos de WENGER⁽²¹⁰⁾ foram obtidos valores de meia-vida efetiva de 3300 dias para mulheres e 3200 dias para homens.

3.5.3 - CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS

Dentre os produtos de fissão, o ^{90}Sr é o mais danoso para o organismo. A radiotoxicidade é resultado de suas características de decaimento e de sua cinética. O ^{90}Sr decai para o ^{90}Y que também é radioativo e ambos possuem afinidade pelo tecido ósseo, sendo a energia liberada totalmente absorvida (alcance máximo de aproximadamente 10 mm no tecido ósseo) e a eliminação é muito lenta. Em vista disso o ^{90}Sr depositado no osso irradia tanto o osso como a medula óssea adjacente, podendo causar leucemia e câncer ósseo^(28,64,108,131).

Como tóxico químico, o estrôncio pode causar raquitismo pela interferência no mecanismo de calcificação⁽³⁵⁾.

3.5.4 - MEDIDAS TERAPÊUTICAS

As possibilidades de reduzir a deposição óssea de estrôncio e eliminar o que já foi depositado têm recebido muita atenção de pesquisadores. Um grande número de substâncias já foi estudado, mas muitos dados ainda são contraditórios.

O objetivo final do tratamento de contaminação interna por ^{90}Sr é diminuir a deposição óssea, para que seja prevenido o aparecimento de câncer e leucemia. Para isso são usadas substâncias que, de preferência, não interfiram na concentração de íons importantes para o organismo, principalmente o cálcio.

Por uma questão de organização dos dados e melhor entendimento do mecanismo de ação das substâncias utilizadas, dividiu-se as medidas terapêuticas para descontaminação interna de ^{90}Sr em três partes considerando os seus caminhos cinéticos, a saber o bloqueio da absorção e reabsorção intestinal, a indução da eliminação do estrôncio presente na corrente sanguínea e a eliminação do estrôncio depositado no osso.

3.5.4.1 - BLOQUEIO DA ABSORÇÃO E REABSORÇÃO INTESTINAL

Para o bloqueio da absorção e reabsorção intestinal são utilizadas algumas substâncias por via oral, que complexam o estrôncio no lúmen intestinal e não são absorvidas, aumentando a eliminação via fezes. Este tratamento é utilizado também em casos de inalação, pois o estrôncio que vem do ciclo entero-hepático também é complexado.

Os alginatos foram estudados por vários autores e os resultados mostraram sua especificidade alta para estrôncio. O ácido algínico, um componente natural das algas marrons, é um copolímero de ácido D-manurônico e ácido L-gulurônico. A abundância relativa dos ácidos depende da fonte botânica do alginato. Os alginatos são formados por cadeias longas dos ácidos citados e a proporção dos dois é característica da espécie de alga da qual é obtido⁽¹⁸¹⁾.

Os resultados de experimentos em ratos mostraram que o alginato de sódio, ao contrário de outros agentes utilizados para reduzir a absorção intestinal de estrôncio-90, não interfere na absorção de cálcio⁽⁶⁵⁾. Em animais foi constatado uma remoção de 89% do ⁹⁰Sr ingerido^(145,181).

HESP & RAMSBOTTON⁽⁷¹⁾, administraram alginato em voluntários e a redução na absorção de ⁹⁰Sr foi de 90% utilizando 10 gramas por dia de alginato de sódio, doses menores variando de 1,5 a 3 g diminuíram a absorção por um fator dois.

Em experimentos realizados por CARR et al⁽²⁵⁾ em seres humanos, o alginato diminuiu a absorção de ⁸⁵Sr em 70% e de Ca em 7%. Foi constatado para o estrôncio um aumento na excreção fecal e diminuição na excreção urinária. Não houve alteração nas concentrações plasmáticas de Mg, P, Na e K.

A capacidade do alginato em ligar diferentes cátions, foi medida por alguns autores^(169,208) e a ordem decrescente encontrada foi Pb, Cu, Ba, Sr, Ca, Sn, Mn, Zn, Hg e Co;

sendo que a ligação com íons bário foi de 97% e com os íons cobalto foi nula.

Alguns trabalhos demonstraram que o alginato não é absorvido do intestino para a corrente sanguínea^(77,99). Sua eficácia foi demonstrada também em crianças e não foram relatados efeitos colaterais⁽¹⁸⁹⁾.

A eficácia do alginato em reduzir a absorção intestinal de ⁹⁰Sr varia segundo a fonte botânica da qual ele é obtido e as eficiências maiores são obtidas quando a concentração do ácido gulurônico é elevada^(188,190,208).

A única desvantagem do alginato é sua alta viscosidade, que o torna de difícil administração, mas tem se procurado desenvolver preparações com menor viscosidade, uma delas é o chamado Manucol SS/LD, desenvolvido na Inglaterra pela "Alginate Industries Ltd", que contém 97% de ácido gulurônico e grande polimerização, cerca de treze⁽⁶⁵⁾.

Alguns trabalhos recomendam que a quantidade de alginato administrada deve ser de 10 vezes a quantidade incorporada de cálcio na dieta normal, para que a absorção deste não seja afetada^(188,191,208).

SPENCER⁽¹⁷⁵⁾ estudou a ação de fosfatos e cálcio administrados em pacientes por via oral juntamente com ⁸⁵Sr e observou que a absorção de ⁸⁵Sr diminuiu pela metade.

Uma dose única de 100 cm³ de fosfato de alumínio gel, administrado imediatamente após a incorporação, diminuiu a absorção de ⁸⁵Sr em 87% e o hidróxido de alumínio reduziu a absorção em 50%, no mesmo estudo⁽¹⁷⁴⁾.

Quando o fosfato de alumínio foi administrado meia hora após a ingestão de ⁸⁵Sr, a absorção diminuiu 57% e quando foi administrado uma hora após, a absorção diminuiu 43%.

O fosfato de alumínio causa constipação e diminui a absorção de outros fármacos, como a furosemida, a tetraciclina, o digoxin, a isoniazida, as drogas anticolinérgicas e o indometacin. A dose recomendada de fosfato de alumínio é de 55 g em uma única dose ou 11 a 22 g duas a três vezes ao dia, ou ainda 100 cm³ de gel^(131,151).

VOLF^(205,206), estudou o efeito de sulfatos, fosfatos e carbonatos na redução da absorção intestinal de estrôncio em animais e seres humanos. Os fosfatos aumentaram a excreção fecal e diminuíram a excreção urinária de estrôncio, sendo que a excreção total permaneceu a mesma. Carbonatos não mostraram nenhum efeito. Os sulfatos, principalmente na forma de sulfato de bário, mostraram grande afinidade pelo estrôncio e aumentaram a sua eliminação fecal e como uma parte do sulfato é absorvida, ele aumentou também a eliminação do estrôncio pela urina.

O sulfato de bário forma sulfato insolúvel de estrôncio no lúmen intestinal, o qual não é absorvido, não produzindo efeitos sistêmicos tóxicos dos sais de bário solúveis. O

sulfato não pode ser confundido com sulfeto ou sulfito que são solúveis e venenosos.

O sulfato de magnésio, além de formar sulfato insolúvel de estrôncio, também age como laxativo, estimulando a eliminação intestinal. A desvantagem são os seus efeitos colaterais porque, aproximadamente, um terço do sulfato de magnésio é absorvido via intestinal e ele se acumula no organismo podendo causar parada respiratória em pacientes com função renal diminuída ou obstrução biliar⁽¹⁵¹⁾.

O sulfato de magnésio é incompatível com sulfato de polimixina B, sulfato de estreptomicina, sulfato de tobramicina, emulsão gluceptato de cálcio, gluconato de cálcio, hidrocloreto de dobutamina, hidrocloreto de procaína, tetraciclina, fosfatos solúveis e com álcalis como carbonato e bicarbonato. Também é incompatível com benzilpenicilina e nafcilina. As doses normalmente utilizadas são de 10 a 15 g por dia por poucos dias. A dose diária total não deve exceder 30 g⁽¹⁵¹⁾.

3.5.4.2 - INDUÇÃO DA ELIMINAÇÃO DO ESTRÔNCIO PRESENTE NA CORRENTE SANGUÍNEA

Várias substâncias foram estudadas com o intuito de aumentar a eliminação por via urinária do estrôncio presente na corrente sanguínea.

Os corticosteróides foram estudados em virtude de seu efeito na desmineralização óssea, com aumento da excreção de cálcio na urina, mas não houve diferença entre os pacientes e o grupo de controle⁽¹⁰⁾.

Estudos feitos por SPENCER et al^(123,176) com agentes mercuriais e cloreto de amônio em cinco pacientes, mostraram um aumento na eliminação de ⁸⁵Sr, mas foi acompanhado de aumento na eliminação de cálcio. Diuréticos se mostraram ineficazes em seres humanos⁽²¹⁶⁾.

O salicilato foi experimentado tendo em vista as suas atividades farmacológicas no bloqueio tubular, as suas possíveis propriedades quelantes e a sua baixa toxicidade, mas o efeito em ratos somente apareceu após alguns dias de tratamento e foi diminuindo gradualmente^(28,172).

O citrato foi usado em animais e mostrou-se eficaz quando níveis extra-esqueléticos do isótopo radioativo eram altos, o seu mecanismo de ação consiste na formação de um quelato com cálcio no qual o estrôncio radioativo é

associado. Esse complexo não é iônico e é ultrafiltrável através do glomérulo. O sucesso depende do tempo decorrido da incorporação e da taxa de infusão do citrato, cuja concentração precisa estar abaixo do nível tóxico^(172,216).

O citrato administrado intravenosamente, pode produzir efeitos cardiotóxicos e a taxa de infusão não pode exceder 1 mg/kg de peso corporal por minuto. O citrato é contra-indicado para pacientes com danos renal e hepático e suspeita de úlcera duodenal⁽¹⁷²⁾.

CALQUIST et al⁽²⁴⁾, estudou SrCl₂, Sr-lactato, CaCl₂, Ca-lactato, Na-lactato, CaN₂-EDTA e CaN₂-Citrato, aplicando-os em camundongos, para avaliar o efeito na eliminação de estrôncio radioativo. Destes, apenas os sais de estrôncio e citrato de cálcio aumentaram a eliminação de ⁸⁵Sr, os outros agentes aumentaram a retenção.

A diluição isotópica é o método mais utilizado para aumentar a eliminação do estrôncio radioativo, após sua passagem para a corrente sanguínea.

Em estudos feitos por SPENCER⁽¹⁷⁵⁾ em seres humanos, aproximadamente 10% da carga corporal de estrôncio radioativo foi mobilizada pela infusão de gluconato de estrôncio do 15º ao 17º dia após injeção intravenosa de ⁸⁵Sr. Mas COHN et al⁽³³⁾, em estudo parecido, não obtiveram nenhum resultado satisfatório.

A aplicabilidade terapêutica e o valor da diluição isotópica são limitados pela extrema dependência com o tempo. A redução da contaminação somente é obtida se o estrôncio estável é dado simultaneamente ou em poucas horas após a incorporação de estrôncio radioativo. Todos os trabalhos mostraram que o tratamento é pouco eficaz se for iniciado muito tempo após a incorporação^(24,28).

A literatura recomenda a administração de gluconato ou lactato de estrôncio em doses orais de 500 a 1.500 mg divididas em várias doses ao dia, preferencialmente às refeições, ou perfusão intravenosa lenta de 600 mg em 500 cm³ de solução de glicose isotônica a 5%⁽²¹⁴⁾.

Os sais de cálcio têm sido usados como diluidor isotópico em virtude das características químicas semelhantes entre cálcio e estrôncio, mas a conclusão sobre a sua eficácia tem sido equivocada, pois a concentração normal de cálcio no plasma já é 10^3 vezes maior que a de estrôncio^(28,172). Embora o cálcio tenha mostrado alguma eficácia em animais jovens, em adultos foi ineficaz^(39,66).

Para a utilização do cálcio deve-se conhecer seus efeitos colaterais. O cálcio precisa ser dado cautelosamente em pacientes com diminuição da função renal e doenças cardíacas. Ele aumenta o efeito de digitálicos no coração, sendo que a dose parenteral é totalmente contra indicada neste caso. Os sais de cálcio podem formar complexos com muitas substâncias, levando à formação de precipitado e são incompatíveis com agentes oxidantes como citratos,

carbonatos solúveis, bicarbonatos, tartaratos e sulfatos. Tem sido reportada incompatibilidade física de sais de cálcio com a anfotericina, o cefalotin sódico, o novobiocin sódico, a dobutamina, o clorperazin e a tetraciclina. A administração oral pode causar irritação gástrica e constipação^(24,151,176).

O efeito da diluição isotópica com estrôncio estável foi maior quando administrado juntamente com NH_4Cl ⁽²⁴⁾. O NH_4Cl é um agente acidificante que favorece a forma ionizada do estrôncio, aumentando sua excreção na urina. Uma redução na carga corporal de estrôncio radioativo de 40 a 75% pode ser obtida se o estrôncio estável for administrado juntamente com NH_4Cl , tão logo seja detectada a contaminação interna. A dose recomendada é de 1 a 2 g, 4 vezes ao dia⁽¹³¹⁾ ou de 4 a 8 g/dia, por via oral^(176,215).

Mesmo em doses terapêuticas, o cloreto de amônio causa irritação gástrica, náusea e vômito. Ocasionalmente, ele produz coma hepático em pacientes com doenças de fígado, por causa da inabilidade do fígado em metabolizar amônia.

3.5.4.3 - AUMENTO DA ELIMINAÇÃO DO ESTRÔNCIO DEPOSITADO NO OSSO

A eliminação do estrôncio depositado no osso é muito lenta e mesmo com tratamento, não se consegue remover quantidades apreciáveis.

Para tentar remover o ^{90}Sr depositado no osso, foram utilizados procedimentos de descalcificação com cloreto de amônio, paratormônio e agentes complexantes, tais como citrato, rodizonato e EDTA. Além disso foram utilizadas dietas com baixa concentração de fósforo e doses massivas de vitamina A que acelera o processo de resorção óssea, mas infelizmente todas as tentativas mostraram pouca eficiência^(28,35).

O cloreto de amônio foi usado por causar acidose metabólica com desmineralização óssea, mas sua eficiência quanto à eliminação óssea de ^{90}Sr é equívoca, pois ele aumentou a eliminação somente nas primeiras semanas, não representando portanto, o ^{90}Sr incorporado no osso^(28,176).

Os sais de magnésio mostraram alguma eficácia na eliminação do ^{90}Sr presente no osso, mas somente em doses tóxicas⁽²⁸⁾.

3.6 - CÉSIO

3.6.1 - CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

O césio é um metal alcalino, com número atômico 55, que apresenta um isótopo estável, o ^{133}Cs e 34 isótopos radioativos. Destes, os que apresentam meia-vida maior, com riscos para contaminação interna, é o ^{137}Cs (30 anos) e o ^{134}Cs (2,1 anos). O ^{137}Cs decai por emissão de partículas beta de duas energias médias diferentes, 0,51 MeV (95%) e 1,17 MeV (5%) para o $^{137\text{m}}\text{Ba}$ (meia-vida 2,6 minutos), que decai por emissão de raio gama de 0,662 MeV. O ^{134}Cs decai por emissão de partícula beta de seis energias diferentes, sendo a mais abundante a de 0,65 MeV (68,4%) e raios gama de sete energias diferentes variando de 0,48 a 1,37 MeV⁽¹³¹⁾.

O ^{137}Cs é um dos mais importantes produtos de fissão, em virtude de seu alto rendimento, cerca de 6 átomos por 100 fissões e é liberado em grande quantidade em testes nucleares⁽⁶³⁾.

O césio possui comportamento químico semelhante ao potássio, sendo que na natureza o césio é relativamente raro, enquanto que o potássio é mais abundante e é um elemento essencial para os organismos vivos⁽⁶³⁾.

Todos os compostos de césio são classificados como classe D de solubilidade⁽⁹⁰⁾.

3.6.2 - CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS

O césio possui similaridade química e comportamento bioquímico semelhante ao potássio e rubídio, assim a cinética de um está relacionado ao do outro, embora essa semelhança não seja tão exata como no caso do cálcio e estrôncio. Essa semelhança Cs-K é importante, pois o potássio é essencial no balanço eletrolítico do organismo⁽¹⁵³⁾.

O césio é totalmente absorvido pelos tratos gastrintestinal e respiratório e pode ser absorvido também através da pele intacta⁽⁷⁰⁾.

O césio presente no sangue concentra-se nos eritrócitos e é distribuído mais ou menos uniformemente por todo o corpo, ocupando a posição do potássio nos tecidos moles⁽¹⁴²⁾.

Em autópsias realizadas em humanos, a concentração mais alta foi encontrada no músculo, seguido pelo pâncreas e baço e a concentração menor foi encontrada nos ossos, a qual foi cerca de 6 vezes menor que no músculo. Nestes mesmos

estudos, a concentração de potássio foi em ordem decrescente: músculo, tecido cerebral e fígado⁽⁴⁷⁾.

A excreção de céσιο ocorre, principalmente, pelo rim, que é cerca de 80%, sendo que os 20% restantes são excretados pelas fezes. O céσιο excretado pelas fezes provém do ciclo entero-hepático⁽⁵²⁾. FUJITA et al⁽⁵⁴⁾ encontrou um valor médio na relação fezes/urina de 0,86 para o céσιο e de 0,76 para o potássio.

A meia-vida biológica do céσιο em adultos é mais longa que em crianças, no entanto, adolescentes incorporam maior quantidade de potássio o que pode levar à maior incorporação de céσιο que adultos⁽⁶³⁾.

A cinética do céσιο em humanos, é caracterizada por uma grande variabilidade de retenção, que é influenciada por muitos fatores, tais como a idade, o sexo, a massa muscular, e o conteúdo de potássio^(63,70,132). Os dados de meia-vida biológica obtidos por LIPSZTEIN et al⁽¹¹⁵⁾ em homens, mulheres e crianças, mostraram que o fator massa muscular é o que mais influencia nas variações da meia-vida biológica.

SCOTT⁽¹⁶⁶⁾ fez um estudo das variações de meia-vida biológica e encontrou que mulheres retinham 36% menos que os homens e os negros 24% menos que os brancos e a carga corporal diminui exponencialmente da idade de 20 para 59 anos, com uma redução de cerca de 0,03% por ano de idade. LLOYD⁽¹¹⁶⁾ encontrou valores de meia-vida biológica de 84 dias para homem de 40 anos, de 63 dias para mulher de 39 anos, de

53 dias para menino de 12 anos, de 40 dias para menino de 10 anos e de 33 dias para menino de 6 anos.

A meia-vida biológica em mulheres grávidas é mais curta, cerca de 1/2 a 2/3 da sua condição não grávida⁽¹³⁰⁾.

Vários estudos foram realizados para avaliar a retenção de césio no organismo e a meia-vida biológica tem se mostrado variar de 100±50 dias em adultos e 15±5 dias em crianças. Estas variações podem ser explicadas pela suspeita de que o césio se liga aos vários órgãos por mecanismos diferentes e, conseqüentemente, é eliminado em taxas diferentes^(64,70,126,130,153,154,198).

A CIPR⁽⁹⁰⁾ considera a retenção de césio em adultos, como um modelo de dois compartimentos, com meias-vidas de cerca de 2 dias para 10% do césio sistêmico e 110 dias para os 90% restantes.

3.6.3 - CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS

Em virtude de seu comportamento cinético, todo o corpo é substancialmente irradiado quando ocorre a contaminação interna por ¹³⁷Cs.

Em estudos realizados em cães, a administração de doses altas de ^{137}Cs , levou alguns à morte pelos efeitos agudos da radiação, com significativa degeneração do fígado. A principal causa de morte foi o câncer, que também apareceu nos sobreviventes. O tipo de câncer mais frequente foi o nemofibrosarcoma que é um tumor na bainha do nervo. Estudos em outros animais mostrou destruição na medula óssea⁽¹³⁰⁾.

Até a ocorrência do acidente de Goiânia, poucos casos de incorporação de ^{137}Cs haviam sido relatados, sendo que a maioria deles não excedeu 30 uCi⁽¹³¹⁾.

No acidente de Goiânia, 20 pessoas receberam as maiores doses que variaram de cerca de 0,6 a 7 Gy com incorporações de ^{137}Cs estimadas em 8×10^5 a 1×10^9 Bq. Destes, 14 desenvolveram depressão da medula óssea desde moderada até grave. Oito deles desenvolveram os sinais e sintomas clássicos da síndrome aguda da radiação. Houve 4 mortes, sendo duas resultantes de infecção generalizada e duas de hemorragia interna^(21,114).

3.6.4 - MEDIDAS TERAPÊUTICAS

Muitos agentes foram experimentados para acelerar a eliminação do césio radioativo incorporado. A administração de potássio estável, embora levemente eficaz na redução da

carga corporal de césio em ratos, mostrou-se ineficaz no homem, isto pode ser explicado pela rápida excreção do potássio em excesso no organismo que é regulada por mecanismos fisiológicos. O césio estável também mostrou-se ineficaz na eliminação de ^{137}Cs . Outros agentes estudados e que se mostraram ineficazes são os agentes quelantes (EDTA), os hormônios e o cloreto de amônio⁽¹⁵²⁾.

Alguns autores estudaram o efeito de diuréticos na eliminação de césio, pois como eles aumentam a perda renal de bicarbonato com subsequente perda de água, sódio e potássio, pensou-se que poderia aumentar também a eliminação de césio, mas a carga corporal deste não foi alterada^(43,152). Os diuréticos foram usados novamente nos indivíduos que incorporaram ^{137}Cs no acidente de Goiânia e os resultados confirmaram sua ineficácia^(48,86).

NIGROVIC⁽¹³⁷⁾, utilizou o conhecimento de que o ferrocianeto de metais de transição como zinco, cobre, ferro e níquel adsorvia césio seletivamente de mistura de produtos de fissão e administrou ferrocianeto férrico (azul da prússia) ($\text{Fe}_4(\text{Fe}(\text{CN})_6)_3$) em ratos juntamente com ^{137}Cs , o resultado foi um aumento na excreção fecal do radionuclídeo. O azul da prússia se liga também ao césio que está sendo excretado via ciclo entero-hepático no lúmen intestinal.

Em outros estudos com ferrocianeto férrico em animais, constatou-se que a carga corporal de potássio não é alterada, que o ferrocianeto é ineficaz pela via parenteral de administração, que o efeito em ratos jovens é mais

acentuado e que a taxa de eliminação do corpo depende, principalmente, da taxa de eliminação do tecido muscular, a qual diminui com a idade^(79,136,152,184).

Estudos de toxicidade parenteral com os hexacianoferratos de Co(II), Fe(III), Bi(III) e Ca(II), mostraram que hexacianoferrato de cobalto é menos tóxico que os demais, mas sua eficácia é menor que o de Fe(III), no entanto, como somente a via oral é a recomendada, este fato se torna de menor importância⁽²⁰⁾.

Em estudos em seres humanos com azul da prússia administrado simultaneamente ao ¹³⁷Cs, houve eliminação de 97% do césio em 7 dias, enquanto que na ausência do azul da prússia foi eliminado apenas 16% no mesmo período⁽¹⁸⁴⁾.

Uma dose de 3 g/dia de azul da prússia não mostrou nenhum efeito profilático. A administração desta dose por três dias antes e no mesmo dia da incorporação de ¹³⁷Cs mostrou o mesmo resultado. Para doses de 0,5 g três vezes ao dia, o efeito foi insignificante e para doses de 1 g três vezes ao dia por 11 dias, a meia-vida biológica do ¹³⁷Cs reduziu-se a 1/3 da original e nenhum efeito colateral foi observado⁽¹⁸⁶⁾.

A eficácia do tratamento com azul da prússia não depende, significativamente, do tempo em que o tratamento começa e o efeito é proporcional à duração do tratamento e à quantidade administrada^(152,154).

No acidente de Goiânia com ^{137}Cs , o azul da prússia foi administrado a 46 pessoas em doses que variaram de 1 a 10 g/dia e em 4 casos de maior contaminação, chegou-se a 20 g/dia. Notou-se uma inversão na relação fezes/urina de ^{137}Cs que era 1:4 e passou a 4:1. O único efeito colateral registrado foi leve constipação e o nível corporal de potássio não foi alterado, mesmo para as doses mais altas de azul da prússia^(48,86). Para intoxicação por tálio, que é a outra indicação de azul da prússia, recomenda-se doses de até 20 g/dia.

Na literatura encontrou-se alguns estudos avaliando a utilização de resinas trocadoras de íons para aumentar a eliminação de césio radioativo do corpo. A resina de poliestirenoossulfonato de sódio (kayexalato), uma resina trocadora de potássio, foi administrada em seres humanos em doses de 16 g/dia por 5 dias, mas nenhum efeito na eliminação de césio foi observado⁽¹⁵²⁾.

IINUMA et al⁽⁷⁹⁾ estudaram ferrocianeto ligado a resina aniônica com níquel e ferro, ambas se mostraram mais eficientes na eliminação de césio de ratos que o ferrocianeto sem resina. Posteriormente, as resinas foram ensaiadas em homens adultos em doses de 1 g e 0,5 g a cada 6 horas por 7 dias e os resultados foram similares aos obtidos com os ratos. Nenhum efeito colateral foi registrado, pois as resinas são inertes e não são absorvidas no trato gastrintestinal. O potencial de absorção dessa resina foi em ordem decrescente Na, K, Rb e Cs.

As resinas catiônicas fortes Bio-Rex 40X de 200 a 400 mesh, Amberlite IR-120 de 100 a 200 mesh e AG50W-X4 de 200 a 400 mesh, foram avaliadas por MAJLET et al⁽¹¹⁹⁾, para verificar o aumento na eliminação de ¹³⁷Cs em ratos. Os resultados mostraram que, com a resina Bio-Rex 40X cerca de 30% do césio foi eliminado em 3 dias. A eficácia, em ordem decrescente foi: Bio-Rex 40X, Amberlite IR-120 e AG50W-X4.

4 - CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Na revisão bibliográfica das medidas terapêuticas para descontaminação interna realizada no presente trabalho, verificou-se que há muitas discrepâncias entre os vários trabalhos e autores quanto à utilização ou não de determinados fármacos para radionuclídeos específicos e, mesmo quando já se tem estabelecido qual o fármaco a ser utilizado, há grandes variações nas doses recomendadas. Este fato demonstra a importância do acompanhamento clínico e dosimétrico pelos médicos especialistas e pela equipe de dosimetria interna, para avaliação constante das doses administradas e do tempo de administração destas doses.

Procurou-se avaliar os fármacos que se mostraram eficazes em seres humanos pela maioria dos autores e destes, quais os menos tóxicos ou os que produzem menos efeitos colaterais e quais as doses seguras para que estes efeitos sejam prevenidos. Isso foi feito para que os médicos especialistas em proteção radiológica possam ter mais segurança na adoção das medidas terapêuticas em casos de contaminação interna.

As doses recomendadas, assim como o tempo de administração são sugeridos nesse trabalho para administração segura, mas dependendo do grau de contaminação estes parâmetros devem ser avaliados pelas equipes especializadas de proteção radiológica e de medicina, visto

que as meias-vidas biológicas variam de um indivíduo para outro de acordo com seu estado patológico e com sua dieta alimentar normal. O parâmetro dosimétrico fornecido pela meia-vida biológica pode ser rastreado diariamente e portanto, a posologia dos fármacos pode ser alterada a qualquer instante. Estas alterações também podem ser sugeridas pelos resultados clínicos o que demonstra a importância das duas equipes trabalharem em conjunto harmônico.

Qualquer que seja o radionuclídeo contaminante, o tratamento deverá ser iniciado tão logo seja detectada a contaminação.

A interação dos fármacos administrados para descontaminação interna com outros fármacos utilizados pelo paciente é de extrema importância, pois além de alterar os efeitos um do outro, pode em alguns casos, ocorrer uma fatalidade em virtude desta interação. Deve-se estar atento principalmente, às interações com antibióticos, que são largamente utilizados em casos de acidentes com radiações na profilaxia de infecções.

A administração do fármaco deve ser feita por pessoal qualificado, de preferência em centro médico, para que seja constatada qualquer interação entre os medicamentos utilizados ou hipersensibilidade do paciente. Quando possível, deve-se preferir a via oral de administração e quando for usada a via parenteral esta deve ser feita com extrema cautela, pois alguns fármacos utilizados, como

bicarbonato de sódio, podem causar necrose local se extravasados.

A administração profilática deve ser evitada como prática rotineira e ser utilizada apenas em operação ou situação na qual se saiba de antemão que vai haver contaminação interna, que os limites serão excedidos e que não haja outro meio de proteção física eficiente que possa ser adotado para evitar a incorporação.

A decisão da necessidade ou não de tratamento deve ser tomada fazendo-se uma análise risco-benefício. Como o tratamento para contaminação interna é mais eficaz se iniciado tão logo ocorra a contaminação, muitas vezes convém iniciar o tratamento mesmo antes de se ter em mãos os dados de dosimetria interna e se não for constatada a contaminação deve-se suspendê-lo em seguida. Para adotar esta prática é necessário que se avalie os riscos para o paciente da administração do fármaco e de seus efeitos colaterais. Muitas vezes o efeito colateral do fármaco é imediato, enquanto que a contaminação interna pode levar ao aparecimento do dano após muitos anos. Cabe às equipes de especialistas em proteção radiológica e medicina fazerem esta análise.

A seguir descreve-se as recomendações para cada radionuclídeo, separadamente.

4.1 - URÂNIO

O urânio é o radionuclídeo cujos efeitos biológicos, toxicologia e terapia para casos de incorporação, foram mais estudados.

Embora um grande número de substâncias tenham sido estudadas em seres humanos para aumento da eliminação de urânio incorporado, a única que se mostrou eficaz até o momento foi o bicarbonato de sódio ou amônio. Neste caso há algumas considerações a serem feitas:

- a administração profilática de bicarbonato de sódio se mostrou eficaz em animais, não há dados em humanos.
- não se deve usar agentes quelantes como EDTA ou DTPA.
- se o composto de urânio for classe Y (UO_2 e U_3O_8) o tratamento é pouco eficaz e para este caso deve-se avaliar o risco-benefício de se adotar a lavagem pulmonar.
- para compostos classe D e W, recomenda-se a infusão intravenosa lenta ou administração oral de cerca de 250 cm³ de bicarbonato de sódio a 1,4%, controlando a dose pela medida do pH urinário, até que a urina fique alcalina.

- o bicarbonato para administração oral pode ser uma solução em água potável, mas para infusão intravenosa deve ser uma solução estéril e preparada para tal fim.

4.2 - PLUTÔNIO

Do grande número de substâncias estudadas para aumentar a eliminação do plutônio incorporado, as que prevalecem são agentes quelantes como EDTA, DTPA e DFOA. Destes, o DTPA parece ser o mais efetivo e a sua forma quelada com Zn-DTPA seria a de escolha por causar menos efeitos colaterais.

Para contaminações internas causadas por inalação de compostos classe Y, a única medida terapêutica seria a lavagem pulmonar, mas para isso tem-se que estar atento para os riscos associados e esta medida só deve ser adotada após discussão da equipe médica com a equipe de dosimetria interna. Uma medida paliativa é a administração de laxante para acelerar o trânsito intestinal do plutônio insolúvel que está sendo deglutido.

Para casos de inalação de compostos de plutônio classe W, recomenda-se:

- a aplicação via intravenosa (não se deve usar a via oral) lenta, de solução esterilizada de 1 g de DTPA ou derivados diluído em 250 cm³ de soro fisiológico ou glicosado a 5%, por dia, 2 a 3 vezes por semana. Quando for utilizado somente DTPA é recomendável a administração de sulfato de zinco (200 mg) para prevenção dos efeitos colaterais.
- a inalação do conteúdo de uma ampola que contenha 1 g de DTPA em 4 cm³ de água.
- no caso de pele ferida contaminada com plutônio recomenda-se a remoção cirúrgica da mesma se a contaminação exceder 150 Bq, ou a injeção local de DTPA para solubilizar o plutônio depositado.

4.3 - TÓRIO

Na literatura há poucos dados sobre medidas terapêuticas para remoção de tório do organismo. O DTPA e DFOA podem ser utilizados mas os resultados não são satisfatórios como no caso de plutônio. Estes quelantes já foram tratados no item anterior.

4.4 - IODO

O ^{131}I é um radioisótopo para o qual as medidas terapêuticas foram as mais estudadas e as mais bem estabelecidas, em virtude de sua importância no metabolismo normal do organismo.

O NCRP⁽¹³¹⁾ recomenda que o início do tratamento para contaminação interna por ^{131}I , levando em consideração o risco-benefício associado, deve se dar quando a dose na tireóide atingir de 0,1 a 1 Gy. A FDA recomenda o início do tratamento quando a dose na tireóide atingir 0,25 Gy.

Há concordância geral dos vários autores que o iodeto de potássio é o fármaco de escolha na terapia de descontaminação interna de ^{131}I , mas algumas observações precisam ser feitas:

- Os diuréticos são ineficazes;
- A administração profilática de iodo estável ou antitireoidianos deve ser feita somente se for uma operação planejada, onde se saiba de antemão que vai haver incorporação de iodo radioativo e os limites serão excedidos; não deve ser uma prática rotineira pelos efeitos colaterais causados pelo iodo,

edema pulmonar. As glândulas submaxilares e parótida também podem tornar-se volumosas e doloridas e a síndrome pode ser confundida com parotite epidêmica. Além disso, pode haver inflamação da faringe, laringe e amígdalas. As lesões de pele são comuns e variam de tipo e intensidade, sendo levemente acneiformes, distribuídas nas áreas seborréicas. Todos os sintomas desaparecem, espontaneamente, em poucos dias após suprimir-se a administração de iodeto. O iodeto é contraindicado a pacientes com insuficiência renal crônica e cardíaca, pois eles são hipersensíveis a ele, sendo fatal a terapia prolongada. Em pacientes tuberculosos, o iodeto causa reações irritativas^(60,82,109). Com doses de 100 mg/dia por até 10 dias, mesmo para crianças, estes efeitos não aparecem⁽³⁰⁾.

A administração de grande quantidade de iodeto a mulheres grávidas pode causar iodismo na criança, pois o feto retém mais iodo na tireóide que a mãe, causando hipotireoidismo e retardo no crescimento^(19,36,125).

O iodo elementar é muito mais tóxico que o iodeto. Foram registradas reações fatais por ação corrosiva local do iodo no esôfago, estômago e duodeno, seguida à ingestão de tintura de iodo⁽⁸²⁾.

Em virtude dos efeitos colaterais produzidos pelo iodo estável, vários trabalhos na literatura têm discutido os riscos e benefícios de sua distribuição não controlada aos trabalhadores e população^(26,30,36,121,200).

onde: $a_1+a_2+a_3=1$ e representam, respectivamente, as frações de tempo em que o trabalhador foi exposto na geometria AP, LAT e PA.

Os valores da dose efetiva serão obtidos a partir dos coeficientes de conversão E/Ka , estabelecidos pela ICRP (1997). É suposto que o monitor individual é um instrumento ideal, capaz de medir adequadamente a grandeza operacional na qual foi calibrado. Devido a forte dependência angular da grandeza operacional $H_p(10,\alpha)$, em relação aos fótons que incidem com ângulo α de valor próximo a 90° (Till, Zankl and Drexler 1995), optou-se por utilizar a grandeza operacional $H'(10,\alpha)$ (Grosswendt and Hohlfield, 1982) para estimar os valores de $H(10,\alpha)$. O valor numérico da grandeza $H(10,\alpha)$ foi obtido de modo a simular um monitor posicionado na parte frontal do tórax.

O fator de correção K é definido do seguinte modo:

$$K^\Omega(E, \Omega) = \frac{E}{f(E,0) \cdot H(10)} \quad (4.12)$$

Serão realizados cálculos para fótons com energias de 20 keV, 40 keV, 100 keV e 1000 keV e várias geometrias de exposição, definidas pelos coeficientes a_1 , a_2 e a_3 . Considerando os resultados obtidos e as equações 4.5 e 4.6, serão estimados o fator de correção $\langle K^\Omega \rangle$ e a incerteza padrão $u(\langle K^\Omega \rangle)$.

4.3.2.2.2 Uso do Avental Protetor

Vários autores têm se dedicado ao estudo da metodologia e interpretação dos resultados da monitoração individual quando o trabalhador utiliza um avental protetor (Niklason et al. 1993; Faulkner and Marshall 1993; Rosenstein and Webster 1994; NCRP 1995; Huyskens 1995; Rosenstein 1996). Embora os resultados apresentados por alguns autores diverjam em termos numéricos, eles são coincidentes quando concluem que o uso do monitor individual sob o avental subestima a exposição do trabalhador, enquanto o uso externo ao avental, a superestima.

Num cálculo de risco feito por METHER et al⁽¹²⁴⁾, chegou-se a 30 rad na tireóide como a dose limite para início do bloqueio com iodeto de potássio. Este nível representa um risco individual extra de 0,03% de uma criança exposta à radiação, desenvolver carcinoma de tireóide durante sua vida. Na Rússia, se a dose na tireóide não excede 25 rad não é tomada nenhuma atitude. A FDA recomenda a administração de KI como profilático, somente se a dose estimada na tireóide atingir 25 rem⁽¹²¹⁾.

3.4.4.2 - ESTÍMULO DA LIBERAÇÃO DO IODO INCORPORADO NA TIREÓIDE

O estímulo da liberação de iodo radioativo já incorporado na tireóide, somente é conseguido com a administração de TSH, também chamado tireotrofina. O TSH aumenta o metabolismo glandular, reduzindo a meia-vida biológica do iodo já incorporado. O TSH deve ser administrado com pequenas quantidades de iodeto estável, somente após o iodeto radioativo ter sido incorporado, pois, como ele aumenta a captação do iodo, poderá levar à maior dose na tireóide. As doses recomendadas são 10 UI (unidade internacional) de TSH por dia durante três dias por via intramuscular^(14,15).

A diurese induzida não aumenta a eliminação de iodo, ao contrário, aumenta a sua captação pela tireóide⁽¹⁸¹⁾.

3.5 - ESTRÔNCIO

3.5.1 - CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

O estrôncio é um metal alcalino terroso de número atômico 38, do qual existem quatro isótopos estáveis na natureza, que são o ^{84}Sr (0,56%), o ^{86}Sr (9,86%), o ^{87}Sr (7,00%) e o ^{88}Sr (82,58%). São conhecidos atualmente, 16 radioisótopos de estrôncio, sendo que destes, seis ocorrem como produto de fissão direto. O radioisótopo de estrôncio mais importante do ponto de vista de contaminação interna é o ^{90}Sr , por ter a meia-vida mais longa. O ^{90}Sr decai por emissão de partícula beta de 0,54 MeV com meia-vida física de 28 anos, para o ^{90}Y , que emite partícula beta de 2,25 MeV e possui meia-vida física de 64 horas^(35,131).

O comportamento químico do estrôncio é semelhante ao do cálcio, assim muitos estudos relativos ao estrôncio estão ligados aos conhecimentos da química do cálcio.

Todos os compostos de estrôncio são classe de solubilidade D, exceto o titanato de estrôncio (SrTiO_2) que é classe Y⁽⁹⁰⁾.

3.5.2 - CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS

As vias de incorporação do estrôncio são, predominantemente, a ingestão e a inalação. Cerca de 20 a 35% dos compostos de estrôncio classe D são absorvidos via trato gastrintestinal⁽³⁵⁾.

A absorção via inalação é total para todos os compostos classe D, apenas o titanato de estrôncio (classe Y) não é absorvido, sendo deglutido e eliminado via fezes. Substâncias com alta solubilidade, como cloreto, mostraram uma meia-vida biológica de meia hora no pulmão, quando inalados por ratos^(146,157).

A absorção através da pele foi estudada por ILYIN et al⁽⁸⁰⁾. Eles aplicaram estrôncio solúvel na pele intacta e a absorção foi de 0,14 a 0,37% e na pele ferida a absorção foi 200 vezes maior.

A cinética do estrôncio foi estudada inicialmente, pela administração de estrôncio estável em indivíduos normais e,

principalmente em mulheres grávidas; no caso de administração profilática podem ser administradas doses de 30 a 40 mg duas horas antes, ou de 100 mg meia hora antes;

- Nas primeiras 24 horas da incorporação, quando o iodo radioativo ainda não foi captado pela tireóide, administra-se 100 mg de iodo estável (130 mg de KI) por, no máximo, dez dias ou 10 mg de methimazol ou carbimazol, ou ainda 100 mg de propiltiouracil.
- Se a contaminação for detectada após este tempo e o iodo radioativo já tiver sido incorporado pela tireóide, os fármacos citados devem ser evitados pois eles reterão o iodo radioativo na tireóide, aumentando a dose na mesma. Neste caso deve-se usar TSH, 10 UI/dia até 3 dias, com pequenas doses de iodo estável ou seja, menos que 1 mg de iodeto para que não haja bloqueio da tireóide.

4.5 - ESTRÔNCIO

Embora muitos estudos tenham sido realizados com o objetivo de aumentar a eliminação de radioestrôncio do organismo, os resultados ainda não foram satisfatórios e muitos são discordantes. A dificuldade parece ser a

semelhança química entre estrôncio e cálcio. No entanto apresenta-se algumas alternativas que podem ser de utilidade na eliminação de estrôncio quando iniciadas prontamente:

- O tratamento profilático é inefetivo;
- Para o bloqueio da absorção e reabsorção intestinal, o alginato de sódio ou cálcio é o agente de escolha, em doses de 10 g/dia dissolvido em água açucarada, porque este não é absorvido e não foram relatados efeitos colaterais nem interações medicamentosas. Na falta de alginato, o sulfato de bário e o fosfato de alumínio são os fármacos de escolha, pois são as que apresentam menos efeitos colaterais e se mostraram eficazes.
- A diluição isotópica (eliminação do estrôncio presente na corrente sanguínea) ainda não teve sua eficácia confirmada, mas pode ser utilizada em virtude do risco envolvido ser baixo. Para tanto pode ser administrado o gluconato de estrôncio, 0,5 a 1,5 g divididos em várias doses ao dia, por via oral, preferencialmente às refeições, ou perfusão intravenosa lenta de lactato de estrôncio, 0,6 g em 500 cm³ de solução de glicose isotônica, acompanhada de administração oral de 2 g de cloreto de amônio três vezes ao dia;

- A dose oral de gluconato de estrôncio não deve ser administrada conjuntamente com alginato, sulfato de bário ou fosfatos, pois estes bloquearão também o estrôncio estável impedindo sua absorção.

4.6 - CÉSIO

O único tratamento que se mostrou efetivo para eliminação de ^{137}Cs do organismo é o azul da prússia, enquanto que há controvérsias quanto ao uso de resinas trocadoras de íons.

O azul da prússia é eficiente na eliminação de césio mesmo após ter decorridos vários dias da contaminação interna.

A seguir apresenta-se algumas informações que são importantes para casos de contaminação interna por radiocésio:

- O tratamento profilático é ineficaz;
- Diuréticos são ineficazes;

- Administra-se azul da prússia em doses de, no mínimo, 3 g/dia divididos em três doses de 1 g, podendo ser aumentada dependendo do grau de contaminação, sendo que para doses de até 20 g/dia não foram relatados efeitos colaterais.

SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Para trabalhos futuros sugere-se que seja feita uma atualização constante dos dados deste trabalho, para que este não se torne obsoleto, pois existe grande preocupação com a redução da contaminação interna por radionuclídeos e muitas pesquisas vêm sendo feitas em ritmo acelerado.

O estudo realizado no presente trabalho, poderia ser estendido a outros radionuclídeos que estão sendo manuseados em quantidades crescentes no IPEN, como o molibdênio e o tecnécio ou outros que possam vir a ser manuseados.

No caso de haver condições para um estudo laboratorial, sugere-se o tório, para o qual ainda não há dados terapêuticos conclusivos e o estrôncio, que uma vez depositado no osso não há medida eficaz para sua remoção.

5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ADAMS, C. A. & BONNEL, A. Administration of stable iodide as a means of reducing thyroid irradiation resulting from inhalation of radioactive iodine. *Health Phys.* 7:127-149, 1962.
- 2- ALBERT, R.; KLEVIN, P.; FRESCO, J.; HARLEY, J.; HARRIS, W.; EISENBUD, M. Industrial hygiene and medical survey of a thorium refinery. *Arch. Ind. Health*, 11:234- 242, 1955.
- 3- ALBERT, R. E. Thorium: its industrial hygiene aspects. New York, Academic, 1966. p. 58-133.
- 4- ALSTAD, J.; KUALE, E.; PAPPAS, A. C. Strontium-90 in human bone in Norway 1956-1972. *Health Phys.*, 28: 677-684, 1975.
- 5- AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Drug evaluations. 5.ed. Philadelphia, 1983.
- 6- ANNO, G. H.; BAUM, S. J.; WITHERS, H. R.; YOUNG, R. W. Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0.5-30 Gy. *Health Phys.*, 56(6):821-838, 1989.
- 7- BACQ, Z. M.; ALEXANDER, P. Fundamentals of radiobiology. ed. New York, Pergamon, 1961.
- 8- BAIR, W. J. Toxicology of plutonium. *Adv. Radiat. Biol.*, 4:255-315, 1974.
- 9- BALLOU, J. E. Preliminary evaluation of several chelating agents for plutonium removal. *Health Phys.* 8:731-734, 1962.
- 10- BAXTER, D. W. & SULLIVAN, M. F. Gastrointestinal absorption and retention of plutonium chelates. *Health Phys.*, 22:785-786, 1972.
- 11- BELLINTANI, S. A. Estudo de uma metodologia dosimétrica para plutônio por meio de análise radiotoxicológica em urina. São Paulo, 1988. (Dissertação de mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares).
- 12- BERLIN, M. & RUDELL, B. Uranium. In: FRIBERG, L.; NORDBERG, G.F.; VOUK, V.B. eds. Handbook on the toxicology of metals. 2.ed. Amsterdam, Elsevier, 1986. p.623-637.

- 13- BHAT, I.S.; HEGDE, A.G.; CHANDRAMOULI, S.; IYER, R.S. Evaluation of internal exposure to radionuclides of I, Cs, and Co during maintenance operations on primary steam leak in a nuclear power station. *Health Phys.*, 25:135-139, 1973.
- 14- BIANCO, A. Comunicação pessoal.
- 15- BLUM, M. & EISENBUD, M. Therapeutic reduction of thyroidal dose from I-131 by use of potassium iodide and thyroid stimulating hormone. *Health Phys.*, 12: 1817-1818, 1966.
- 16- BOECKER, B. B.; THOMAS, R. G.; SCOTT, J. K. Thorium distribution and excretion studies II. *Health Phys.* 9:165-176, 1963.
- 17- BOHNE-PLANAS, F. & EBEL, H. Dependence of DTPA-toxicity on the treatment schedule. *Health Phys.*, 29:103-106, 1975.
- 18- BONNEL, J. A. Stable iodine. *Health Phys.*, 45(1): 179-180, 1983.
- 19- BOOK, S. A. & GOLDMAN, M. Thyroidal radioiodine exposure of the fetus. *Health Phys.*, 29:874-877, 1975.
- 20- BORISOV, V. P.; ILYIN, L. A.; KENDYSH, M. M.; SHOMOROKHOVA, T. N.; MIKHAILOVCH, S. M.; SELETSKAYA, L. I. Mineral sorbents used as antidots in case of radiostrontium and radiocesium intoxication. In: BUJDOSO, E. ed. Health physics problems of internal contamination: proceedings of the IRPA 2nd European congress on radiation protection, held in Budapest, May 13-15, 1972. Budapest, Hungarian Academic of Sciences, 1973. p.299-301.
- 21- BRANDÃO-MELLO, C. E.; OLIVEIRA, A. R.; VALVERDE, N. J.; FARINA, R.; CORDEIRO, J. M. Clinical and hematological aspects of ¹³⁷Cs: the Goiânia radiation accident. *Health Phys.*, 60(1):31-39, 1991.
- 22- CALABREYSSE, J. Toxicologie de l'uranium naturel: essai d'évaluation de la contamination interne chez l'homme. Gif-sur-Yvette, Service Central de Documentation, Mars 1968. (CEA-R-3361).
- 23- CAMPBELL, D.O.; MALINAUSKAS, A.P.; STRATTON, W.R. The chemical behavior of fission product iodine in light water reactor accidents. *Nucl. Tech.*, 53:111-119, 1981.
- 24- CARLQUIST, B. & NELSON, A. Attempts to influence the elimination of radiostrontium. *Acta Radiol.*, 54: 305-315, 1960.

- 25- CARR, T. E. F.; HARRISON, G. E.; HUMPHREYS, E. R.; SUTTON, A. Reduction in the absorption and retention of dietary strontium in man by alginate. *Int. J. Radiat. Biol.*, 14(3):225-233, 1968.
- 26- CARTER, L.J. Nationwide protection from iodide-131 urged. *Science*, 206(12):201-206, 1979.
- 27- CASARET, A. P. Radiation biology. Washington, D.C., Prentice-Hall, 1968. p. 236-262.
- 28- CATSCH, A. Removal of radiostrontium from the mammalian body. In: LENIHAN, J.M.A.; LOUITIT, J.F.; MARTIN, J.H. eds. Some aspects of strontium metabolism: proceedings of the symposium on... held in Chapelcross, 5-7 May, 1966. London, Academic, 1967. p.265-281.
- 29- CATSCH, A.; LE, D. K.; CHAMBAULT, D. Evaluation of the efficacy of different metal chelates of DTPA in removing internally deposited radionuclides. *Int. J. Rad. Biol.*, 8(1):35-43, 1964.
- 30- CHESTER, R.O. & HOFFMAN, F.O. Protection of the thyroid gland in the event of releases of radioiodine. *Nucl. Saf.*, 19(6):732-740, 1978.
- 31- CHRISTENSEN, G.C.; ALSTAD, J.; KUALE, E.; PAPPAS, A.C. Strontium-90 in human bones in Norway 1973. *Health Phys.*, 28:794-795, 1975.
- 32- CLEMENTE, G. F.; MARIANI, A.; SANTORO, G. P. The differences in Cs metabolism in man. *Health Phys.*, 21:709-711, 1971.
- 33- COHN, S. H.; LIPPINCOTT, S. W.; GUSMANO, E. A.; ROBERTSON, J. S. Comparative kinetics of ^{47}Ca and ^{85}Sr in man. *Radiat. Res.*, 19:104-119, 1963.
- 34- COMAR, C. L. Some principles of strontium metabolism implications, applications, limitations. In: LENIHAN, J.M.A.; LOUITIT, J.F.; MARTIN, J.H., eds Some aspects of strontium metabolism: proceedings of the symposium on... held in Chapelcross, 5-7 May, 1966. London Academic, 1967. p.17-32.
- 35- COMAR, C. L. & WASSERMAN, R. H. Strontium. In: COMAR, C.L.; BRONNER, F. Metabolism mineral and advanced treatise. London, Academic, 1964. v.2. p.523-566.
- 36- CROCKER, D. G. Nuclear reactor accidents - the use of KI as a blocking agent against radioiodine uptake in the thyroid - a review. *Health Phys.*, 46(6):1265-1279, 1984.

- 37- CROMQUIST, A.; POCHIN, E. E.; THOMPSON, B. D. The speed of supression by iodate of thyroid iodine uptake. Health Phys., 21:393-394, 1971.
- 38- DAGIRMANJIAN, R.; MAYNARD, E. A.; HODGE, H. C. The effects of calcium disodium ethilenediamine tetraacetate on uranium poisoning in rats. J. Pharm. Exp. Ther., 117:20-28, 1957.
- 39- DANUTA, D.; DOMANSKI, T.; LINIECKI, J. High strontium diet and radiostrontium retention. In: LENIHAN, J. M. A.; LOUITIT, J. F.; MARTIN, J. H., eds. Some aspects of strontium metabolism: proceedings of the symposium on..., held in Chapelcross, 5-7-May, 1966. London, Academic, 1967. p.283-296.
- 40- DEL MASTRO, N.L.; SANTOS, O.R.; SILVA, E.N.D.; CAMILO, M.A.P.; SCHWARZ, I.; SANTOS, A.J.G. Contaminação interna de trabalhadores: Recomendações gerais e procedimentos. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, set.1987. (Publicação IPEN 119).
- 41- DONNELLY, G. L. & HOLMAN, R. L. The stimulating influence of sodium citrate on cellular regeneration and repair in the kidney injured by uranium nitrate. J. Pharm. Exp. Ther., 75:11-17, 1942.
- 42- DUCOUSSO, R.; PASQUIER, C. Radiocontaminations internes constitution de trousse de traitement d'urgence. Med. Armées, 3(5):383-392, 1975.
- 43- DUCOUSSO, R.; CAUSSE, A.; PASQUIER, C. Comparative effects of acetazolamide and prussian blue on ¹³⁷Cs retention in the rat. Health Phys., 28:75-77, 1975.
- 44- DUDLEY, R. A. Bone irradiation in thorotrast cases: results of measurement at IAEA. Health Phys., 35: 103-112, 1978.
- 45- DURBIN, P. W. Plutonium in mammals: influence of plutonium chemistry, route of administration, and physiological status of the animal on initial distribution and long-term metabolism. Health Phys., 29:495-510, 1975.
- 46- DURBIN, P. W. & WRENN, M. E. Metabolism and effects of uranium in animals. Conference on Occupational Health Experience with Uranium, held in Virginia, 1975. Arlington, Stouffer National Center, 1975, p.67-129. (ERDA-93).
- 47- FABER, M. Malignancies in danish thorotrast patients. Health Phys., 35:153-158, 1978.

- 48- FARINA, R. & BRANDÃO-MELLO, C. E. Medical aspects of ^{137}Cs decorporation: the Goiânia radiological accident. *Health Phys.*, 60(1):63-66, 1991.
- 49- FELICETTI, S. A.; SILBAUGH, S. A.; MUGGENBURG, B. A. Effect of flow rate of lavage fluid on the removal of radioactive particles from the lung by bronchopulmonary lavage. *Health Phys.*, 28:399-403, 1975.
- 50- FOREMAN, H. The effect of diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA) on acceleration of excretion of actinide elements. *Health Phys.*, 8:735-737, 1962.
- 51- FOREMAN, H. & NIGROVIC, V. Nefrotoxicity of chelating agents. In: KORNBERG, H. A.; NORRWOOD, W. D. eds. Diagnosis and treatment of deposited radionuclides: proceedings of a symposium on ... held in Richland, 15-17 May, 1967. Amsterdam Excerpta Medica Foundation, 1968. p.419-423. (Monographs on nuclear medicine and biology, vol.2).
- 52- FUJITA, M.; IWAMOTO, J.; KONDO, M. Comparative metabolism of caesium and potassium in mammals interspecies correlation between body weight and equilibrium level. *Health Phys.*, 12:1237-1247, 1966.
- 53- FUJITA, M.; IWAMOTO, J.; KONDO, M. Variation of strontium-calcium observed ratio (urine/diet) in man. *Health Phys.*, 16:441-447, 1969.
- 54- FUJITA, M.; IWAMOTO, J.; KONDO, M.; YABE, A. Day-to-day variation of dietary intake and urinary excretion of fallout ^{137}Cs and stable K in man. *Health Phys.*, 16:185-195, 1969.
- 55- FUJITA, M.; YABE, A.; VENO, K.; OSHINO, M.; OKUYAMA, N. The behavior of strontium-85 in a normal man following a single ingestion-absorption and excretion. *Health Phys.*, 9:407-415, 1963.
- 56- GABURO, J. C. G. Desenvolvimento de um método de bioanálise, in-vitro, para a determinação de tório natural incorporado. São Paulo, 1989. (Dissertação de mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares).
- 57- GARONE, J. G. M. Análise teórica da evolução da temperatura dos elementos combustíveis do reator nuclear IEAR-1 sob condições de perda de refrigeração e a relação com sua integridade. São Paulo, 1983. (Dissertação de mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares).

- 58- GOODMAN, S. L.; GILMAN, A. G.; RALL, T. W.; MURAD, F. eds. As bases farmacológicas da terapêutica. 7.ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1987.
- 59- GOTO, K. A study of the acidosis, blood urea and plasma chlorides in uranium nephritis in the dog, and of the protective action of sodium bicarbonate. *J. Exp. Med.*, 25:693-719, 1917.
- 60- GRAUL, E. H.; STUMPF, W. E.; FRERICHS, G. Experimental studies on the elimination of radioiodine from the body. *Health Phys.*, 9:1391-1397, 1963.
- 61- GREITZ, U. & EDVARSON, K. Internal doses from fission product in milk. *Health Phys.*, 9:71-77, 1963.
- 62- GREITZ, U. & EDVARSON, K. Internal doses from mixed fission products. *Health Phys.*, 9:721-730, 1962.
- 63- GUSTAFSON, P. F. & MILLER, J. E. The significance of ¹³⁷Cs in man and his diet. *Health Phys.*, 16:167-183, 1969.
- 64- HAMMOND, S. E.; BOLD, F. O.; MACDONALD, N. S. Cesium-137 excretion and retention following single exposure. *Health Phys.*, 9:523-528, 1963.
- 65- HARRISON, G. E. Absorption of strontium in rats on alginate supplemented diet. In: KORNBERG, H. A. & NORWOOD, W.D. eds. Diagnosis and treatment of deposited radionuclides: proceedings of a symposium on..., held in Richland, 15-17 May 1967. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968. p.333-339. (Monographs on nuclear medicine and biology, vol.2)
- 66- HARRISON, G. E. Effect of doubling the oral intake of calcium on the uptake of radiostrontium in rats. *Int. J. Radiat. Biol.*, 8(2):177-186, 1964.
- 67- HARRISON, G. E.; CARR, T. E. F.; SUTTON, A. Distribution of radioactive calcium, strontium, barium and radium following intravenous injection into a health man. *Int. J. Radiat. Biol.*, 13(3):235-247, 1967.
- 68- HARRISON, G. E. & SUTTON, A. Ratio of the faecal to urinary clearance of strontium in man. In: LENIHAN, J.M.A.; LOUTIT, J.F.; MARTIN, J.H. eds. Some aspects of strontium metabolism: proceedings of the symposium on..., held in Chapelcross, 5-7 May, 1966. London, Academic, 1967. p.161-166.
- 69- HARRISON, J. The fate of radioiodine applied to human skin. *Health Phys.*, 9:993-1000, 1963.

- 70- HENRICHS, K.; PARETZKE, H. G.; VOIGT, G.; BERG, D. Measurements of Cs absorption and retention in man. *Health Phys.*, 57(4):571-578, 1989.
- 71- HESP, R. & RAMSBOTTON, B. Studies on the inhibition of radiostrontium uptake from the human gastro-intestinal tract with sodium alginate. In: LENIHAN, J. M.; LOUITIT, J. F.; MARTIN, J. H. eds. Some aspects of strontium metabolism: proceedings of the symposium on..., held in Chapelcross, 5-7 May, 1966. London, Academic, 1967. p.313-322.
- 72- HODGE, H. C. A history of uranium poisoning (1824-1942). In: HODGE, H. C.; HURSH, J. B.; STANNARD, J. N. eds. Uranium - plutonium - transplutonic elements. Berlin, Springer, 1973. p. 5-56. (Handbook of experimental pharmacology, 36).
- 73- HODGE, H. C.; MAYNARD, E. A.; DOWNS, W.E. Antidotal action of polyphosphates in uranium poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 101:17-18, 1951.
- 74- HOLLAND, J. Z. Physical origin and dispersion of radio iodine. *Health Phys.*, 9:1095-1103, 1963.
- 75- HORTA, J. S.; HORTA, M. E. S.; MOTTA, L. C.; TAVARES, M. H. Malignancies in portuguese thorotrast patients. *Health Phys.*, 35:137-151, 1978.
- 76- HOWLAND, J. W. Studies on human exposures to uranium compounds. In: VOEGTLIN, C. & HODGE, H. C. eds. Pharmacology and toxicology of uranium compounds. New York, McGraw - Hill, 1949. p.993-1017. (National nuclear energy series. Manhattan Project Technical section, vol. 6).
- 77- HUMPHREYS, E. R. & TRIFFITT, J. T. Absorption by the rat of alginate labelled with carbon-14. *Nature*, 219(14):1172-1173, 1968.
- 78- HURSH, J. B. & SPOOR, N. L. Data on man. In: HODGE, H. C.; HURSH, J. B.; STANNARD, J. N. eds. Uranium-plutonium-transplutonic elements. Berlin, Springer, 1973. p. 197-239. (Handbook of experimental pharmacology, 36).
- 79- IINUMA, T. A.; IZAWA, M.; WATARI, K.; ENOMOTO, Y.; MATSUSAKA, N.; INABA, J.; KASUGA, T.; NAGAI, T. Application of metal ferrocyanide - anion exchange resin to the enhancement of elimination of ¹³⁷Cs from human body. *Health Phys.*, 20:11-21, 1971.
- 80- ILYIN, L. A.; IVANNIKOV, A. T.; PARFENOV, D. Y.; STOLYAROV, V. P. Strontium absorption through damaged and undamaged human skin. *Health Phys.*, 29:75-80, 1975.

- 81- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Derived intervention levels for application in controlling radiation doses to the public in the event of a nuclear accident or radiological emergency. Principles, procedures and data. Vienna, 1986. (IAEA-SS-81).
- 82- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Manual on early medical treatment of possible radiation injury. Vienna, 1978 (IAEA-SS-47).
- 83- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Medical handling of accidentally exposed individuals. Vienna, 1988. (IAEA-SS-88).
- 84- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Principles for establishing intervention levels for the protection of the public in the event of a nuclear accident or radiological emergency. Vienna, 1985. (IAEA-SS-72).
- 85- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Radiation protection in occupational health manual for occupational physicians. Vienna, 1987. (IAEA-SS-83)
- 86- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. The radiological accident in Goiânia. Vienna, 1988.
- 87- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Treatment of incorporated transuranium elements. Vienna, 1978. (Technical reports series, 184).
- 88- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. What the general practitioner (MD) should know about medical handling of overexposed individuals. Vienna, 1986. (IAEA- TEC-DOC-366).
- 89- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Individual monitoring for intakes of radionuclides by workers: design and interpretation. Oxford, Pergamon, 1988. (ICRP-54).
- 90- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Limits for intakes of radionuclides by workers. Oxford, Pergamon, 1978. (ICRP-30, Part 1).
- 91- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Oxford, Pergamon, 1990. (ICRP-60).
- 92- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. The metabolism of plutonium and related elements. Oxford, Pergamon, 1986. (ICRP publication 48).
- 93- JAMMET, H. P. Problemes posés par les irradiations accidentelles prolongées. *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 163(2):148-160, 1979.

- 94- JECH, J. J.; ANDERSEN, B. V.; HEID, K. R. Interpretation of human urinary excretion of plutonium for cases treated with DTPA. *Health Phys.*, 22:787-792, 1972.
- 95- JOHN, R. M. Plutonium lung counter results following acute inhalation exposure and pulmonary lavage therapy. *Health Phys.*, 23:426, 1972.
- 96- JOHNSON, A. E. The rate of return of radioiodine uptake by the normal thyroid after suppression by pharmacological doses of stable iodide. *Health Phys.* 9:537-538, 1963.
- 97- KAICK, G.; LORENZ, D.; MUTH, H.; KAUL, A. Malignancies in german thorotrast patients and estimated tissue dose. *Health Phys.*, 35:127-136, 1978.
- 98- KATHREN, R. L.; McINROY, J. F.; MOORE, R. H.; DIETERT, S. E. Uranium in the tissues of an occupationally exposed individuals. *Health Phys.*, 57(1):17-21, 1989.
- 99- KNIZHIKOV, V. A.; MAREI, A. N. Strontium metabolism in man. In: LENIHAN, J. M. A.; LOUITIT, J. F.; MARTIN, J. H. eds. Some aspects of strontium metabolism: proceedings of the symposium on..., held in Chapelcross, 5-7 May, 1966. London, Academic, 1967. p.71-82.
- 100- KOCHER, D. C. Relationship between kidney burden and radiation dose from chronic ingestion of U: implications for radiation standards for the public. *Health Phys.*, 57(1),9-15, 1989.
- 101- KONIG, L. A. & SHIEFERDECKER, H. Assessment of uranium and plutonium body burden. Methods and techniques. *At. Energy Rev.*, 12:343-417, 1974.
- 102- KOUTRAS, D. A.; LIVADAS, D. The minimum dose of potassium iodide which inhibits the thyroidal radioiodine uptake. *Nucl. Med.* 5:256-261, 1966.
- 103- KUL, A. & NOFFS, W. Tissue dose in thorotrast patients. *Health Phys.*, 35:113-121, 1978.
- 104- LAFUMA, J. Diagnostic et traitement d'un cas d'intoxication par le plutonium, local d'abord et généralisé ensuite. In: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Diagnosis and treatment of radioactive poisoning : proceedings of The Scientific Meeting on..., held in Vienna, 15-18 oct, 1962. Vienna, 1963. p. 381-386. (Proceedings series).
- 105- LANGHAM, W. H.; LAWRENCE, J. N. P.; McCLELLAND, J.; HEMPELMANN, L. H. The Los Alamos Scientific Laboratory's experience with plutonium in man. *Health Phys.*, 8: 753-760, 1962.

- 106- LEGGET, R. W. Bioassay data and a retention-excretion model for systemic plutonium. Oak Ridge, Oak Ridge National Lab., 1984. (NUREG/CR-3346).
- 107- LEGGET, R. W. The behavior on chemical toxicity of U in the kidney: a reassessment. *Health Phys.*, 57(3):365-383, 1989.
- 108- LEGGET, R. W.; ECKERMAN, K. F.; WILLIAMS, L. R. Strontium-90 in bone: a case study in age-dependent dosimetric modeling. *Health Phys.*, 43(3):307-322, 1982.
- 109- LENGEMANN, F. W. & THOMPSON, J. C. Prophylactic and therapeutic measures for radioiodine contamination. A review. *Health Phys.*, 9:1391-1397, 1963.
- 110- LETAVET, A. A. & KURLYANDSKAYA, E. B. The toxicology of radioactive substances. Oxford, Pergamon, 1966.p.1-20.
- 111- LIKHTAREV, I. A.; DOBROSKOK, I. A.; ILYIN, L. A.; KRASNOSCHEKOVA, G. P.; LIKHTAREV, T. M.; SMIRNOV, B. I.; SOBOLEV, E. P.; SHAMOV, V. P.; SHAPIRO, E. L. A study of certain characteristics of strontium metabolism in a homogeneous group of human subjects. *Health Phys.*, 28:49-60, 1975.
- 112- LINDENBAUM, A.; MARKLEY, J. F.; ROSENTHAL, M. W. Removal plutonium from blood as a function of DTPA treatment and of the physical state of the plutonium. *Health Phys.*, 8:695-697, 1962.
- 113- LINDENBAUM, A. & ROSENTHAL, M. W. Deposition patterns and toxicity of plutonium and americium in liver. *Health Phys.*, 22:597-605, 1972.
- 114- LIPSZTEIN, J. L.; BERTELLI, L.; MELO, D. R.; AZEREDO, A. M. G.; JULIÃO, L.; SANTOS, M. S. Application of "in-vitro" bioassay for ¹³⁷Cs during the emergency phase of the Goiânia accident. *Health Phys.*, 60(1):43-49, 1991.
- 115- LIPSZTEIN, J. L.; BERTELLI, L.; OLIVEIRA, A. N.; DANTAS, B. M. Studies of Cs retention in the human body related to body parameters and prussian blue administration. *Health Phys.*, 60(1):57-61, 1991.
- 116- LLOYD, R. D. Cesium-137 turnover rates in human subjects of different ages. *Health Phys.*, 25:603-605, 1973.

- 117- LUESSENHOP, A. J.; GALLIMORE, J. C.; SWEET, W. H.; STRUXNESS, E. G.; ROBINSON, J. The toxicity in man of hexavalent uranium following intravenous administration. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 79(1):83-100, 1958.
- 118- MAISIN, J. R. Protection chimique contre les radiations. In: ESTON, E. T.; ESTON, V. R. eds. Efeitos biológicos das radiações: seminário internacional, realizado em São Paulo de 6-17 de outubro de 1969. São Paulo, 1970. p. 266-280.
- 119- MAJLE, T. & GORZKOWSKI, B. The effects of strong cation exchangers on the enhancement of elimination of ^{137}Cs from rat. *Health Phys.*, 28:605-610, 1975.
- 120- MARKLEY, J. F.; ROSENTHAL, M. W.; LINDENBAUM, A. Comparative studies on the removal of monomeric and polymeric plutonium by DTPA. *Health Phys.*, 8:739, 1962.
- 121- MARTIN, J. R. Potassium iodide: predistribution or not?. The real emergency preparedness issue. *Health Phys.*, 49(2):287-289, 1985.
- 122- MAUSNER, L. F. Inhalation exposures at a thorium refinery. *Health Phys.*, 42:231-238, 1982.
- 123- MENCZEL, J.; SPENCER, H.; SAMACHSON, J. Effect of combined use of mercurials and ammonium chloride on radiostrontium excretion in man. *Radiat. Res.*, 19:211, 1963.
- 124- METTLER, F. A.; KELSEY, C. A.; BARAM, M. S. Medical and legal implications of a large release of radioiodine. *Nucl. Saf.*, 19(6):741-747, 1978.
- 125- MIDDLESWORTH, L. V. Factors influencing the thyroid uptake of iodine isotopes from nuclear fission - A review. *Health Phys.*, 9:1197-1211, 1963.
- 126- MILLER, E. C. Retention and distribution of Cs-137 after accidental inhalation. *Health Phys.*, 10:1065-1070, 1964.
- 127- MORIN, M.; SKUPINSKI, W.; NÉNOT, J. C.; LAFUMA, J. Experimental research on the treatment of contaminations by actinide solutions. In: BUJDOSO, E. ed. Health physics problems of internal contamination: proceedings of the IRPA 2nd European congress on radiation protection, held in Budapest, May 3-5, 1972. Budapest, Hungarian Academy of Sciences, 1973. p.317-320.
- 128- MUCK, K.; STREIT, S.; STEJER, F.; MAYR, K. Estimate of the dose due to ^{90}Sr to the Austrian population after the Chernobyl accident. *Health Phys.*, 58(1):47-58, 1990.

- 129- MUGGENBURG, B. A.; FELICETTI, S. A.; SILBAUCH, S. A. Removal of inhaled radioactive particles by lung lavage - a review. *Health Phys.*, 33:213-220, 1977.
- 130- NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS. Cesium-137 from the environment to man metabolism and dose. Washington, D.C., 1977. (NCRP-52).
- 131- NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS. Management of persons accidentally contaminated with radionuclides. Washington, D.C., 1980. (NCRP-65).
- 132- NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS. Protection of the thyroid gland in the event of released of radioiodine. Washington, D.C., 1977. (NCRP-55).
- 133- NÉNOT, J. C. & STATHER, J. W. The toxicity of plutonium, americium and curium. Oxford, Pergamon, 1978.
- 134- NEUMAN, W. F. The distribution and excretion of uranium. In: VOEGTLIN, C. & HODGE, H., eds. Pharmacology and toxicology of uranium compounds. New York, McGraw-Hill, 1949. p.701-728. (National nuclear energy series. Manhattan Project Technical Section, vol.6).
- 135- NEWTON, D.; HARRISON, G. E.; RUNDO, J.; KANG, C.; WARNER, A. J. Metabolism of Ca and Sr in late adult life. *Health Phys.*, 59(4):433-442, 1990.
- 136- NIGROVIC, V. Diminution of radiocaesium body burden in dogs and human beings by Prussian blue. *Int. J. Radiat. Biol.*, 10(5):519-520, 1966.
- 137- NIGROVIC, V. Enhancement of the excretion of radiocaesium in rats by ferric cyanoferrate (II). *Int. J. Radiat. Biol.*, 7(5):307-309, 1963.
- 138- NOLIBE, D.; MÉTIVIER, H.; MASSE, R.; CHRETIEN, J. Benefits and risks of bronchopulmonary lavage: a review. *Radiat. Prot. Dosim.*, 26(14):337-343, 1989.
- 139- NORWOOD, W. D. DTPA - Effectiveness in removing internally deposited plutonium from humans. *J. Occup. Med.*, 2:371-376, 1960.
- 140- NORWOOD, W. D. Long-term administration of DTPA for plutonium elimination. *J.occup. Med.*, 4(3):130-132, 1962.
- 141- NORWOOD, W. D. Therapeutic removal of plutonium in humans. *Health Phys.*, 8:747-750, 1962.

- 142- OLIVEIRA, C. A. N.; FARINA, R.; BERTELLI, L.; NATARAJAN, A. T.; RAMALHO, A. T.; DANTAS, B. M. Measurements of ^{137}Cs in blood from individuals exposed during the Goiânia accident. *Health Phys.*, 60(1):41-42, 1991.
- 143- PANNETIER, R. Controle des rayonnements ionisants et mise en oeuvre des techniques de protection. VADE-MECUM du technicien. Table des isotopes. Moulins-les-Metz, Maisonneuve, 1966. Vol.1
- 144- PASSARELLI, M. M. Determinação de urânio e trítio em urina de trabalhadores. São Paulo, 1977. (Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas -USP).
- 145- PATRICK, G.; CARR, T. E. F.; HUMPHREYS, E. R. Inhibition by alginates of strontium absorption studied "in-vivo" and "in-vitro". *Int. J. Radiat. Biol.*, 12 (5):427-431, 1967.
- 146- PETKAU, A. & PLESKACH, S. D. A case of accidental aspiration of SrCl_2 . *Health Phys.*, 22:90-91, 1972.
- 147- PIETRZAK-FLIS, Z. Distribution of radioactive and stable cesium in the human body. In: BUJDOSO, E. ed. Health physics problems of internal contamination: proceedings of the IRPA 2nd European congress on radiation protection, held in Budapest, May 13-15, 1972. Budapest, Hungarian Academy of Sciences, 1973. p.335-339.
- 148- POCHIN, E. E. & BARNABY, C. F. The effect of pharmacological doses of non-radioactive iodide on the course of radioiodine uptake by the thyroid. *Health Phys.*, 7:125-126, 1962.
- 149- POPPLEWELL, D. S.; STRADLING, G. N.; HAM, G. J. The chemical form of plutonium in urine. *Radiat. Res.*, 62:513-519, 1975.
- 150- RAMSDEN, D.; PASSANT, F. H.; PEABODY, C. O.; SPEIGHT, R. G. Radioiodine uptakes in the thyroid studies of the blocking and subsequent recovery of the gland following the administration of stable iodine. *Health Phys.*, 13:633-646, 1967.
- 151- REYNOLDS, J. E. F. ed. Martindale. The extra pharmacopeia. 35.ed. London, Pharmaceutical, 1989.
- 152- RICHMOND, C. R. Accelerating the turnover of internally deposited radiocesium. In: KORNBERG, H. A.; NORWOOD, W. D. eds. Diagnosis and treatment of deposited radionuclides: proceedings of a symposium on...held in Richland, 15-17 May 1967. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968. p.315-328. (Monographs on nuclear medicine and biology, vol.2).

- 153- RICHMOND, C. R. Retention and excretion of radionuclides of the alkali metals by five mammalian species. *Health Phys.*, 38:1111-1153, 1980.
- 154- RICHMOND, C. R.; FURCHNER, J. E.; LANGHAN, W. H. Long term retention of radiocesium by man. *Health Phys.*, 8:201-205, 1962.
- 155- RILEY, D. L. Radiation fatalities. *Reactor H. P. News.*, XVII:4, 1989.
- 156- ROSENTHAL, M. W.; MARKLEY, J. F.; LINDENBAUM, A.; SCHUBERT, J. Influence of DTPA therapy on long-term effects of retained plutonium. *Health Phys.*, 8:741-745, 1962.
- 157- RUNDO, J. & WILLIAMS, K. A case of accidental inhalation of $^{90}\text{SrCO}_3$. *Brit. J. Radiol.*, 34 (407):734-740, 1961.
- 158- SAENZ, M. D. L. Toxicologia del uranio natural: contribucion al control de contaminacion interna. *Energ. Nucl.*, 13(62):511-525, 1969.
- 159- SAGAN, L. A.; FRY, S. A. Radiation accidents: a conference reiew. *Nucl. Saf.*, 21(5):562-571, 1980.
- 160- SAX, I. N. ed. Clinical toxicology of commercial products. 5.ed. New York, Van Nostrand Reinhold, 1984.
- 161- SAXENA, K. M.; CHAPMAN, M. J.; PRYLES, C.V. Minimal dosage of iodide required to suppress uptake of iodine-131 by normal thyroid. *Science*, 138:430-432, 1962.
- 162- SCHERPELZ, R.I. & DESROISIERS, A.E. Doses received while crossing a plume of radioactive material released during an accident at a nuclear power plant. *Health Phys.* 43(2):187-203, 1982.
- 163- SCHLUMBERGER, M.; PARMENTIER, N.; CHAVANDRA, J.; PARMENTIER, C.; TUBIANA, M. Conduite a tenir en cas de contamination par les radioisotopes de l'iode. *Rev. Prat.*, 27(40):2449-2455, 1987.
- 164- SCHUBERT, J. & WHITE, M.R. The effect of different dose levels of zirconium on the distribution and excretion of plutonium and yttrium. *J. Biol. Chem.* 187:191-196, 1950.
- 165- SCOTT, J. K.; NEUMAN, W. F.; BOONER, J. F. The distribution and excretion of thorium sulphate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 106:208, 1952.

- 166- SCOTT, L. M. Potassium and cesium-137 concentrations in humans as affected by sex, race, age, weight and time of measurements. *Health Phys.*, 22:393, 1972.
- 167- SEIDEL, A. & VOLF, V. Removal of internally deposited transuranium elements by Zn-DTPA. *Health Phys.*, 22:779-783, 1972.
- 168- SHIMMINS, J. G.; SMITH, D. A.; NORDIN, B. E. C.; BURKINSHAW, L. A comparison between calcium-45 and strontium-85 absorption, excretion and skeletal uptake. In: LENIHAN, J. M. A.; LOUITIT, J. F.; MARTIN, J. H. eds. Some aspects of strontium metabolism: proceedings of the symposium on..., held in Chapelcross, 5-7 May, 1966. London, Academic, 1967. p.149-160.
- 169- SHLEIN, B. Preparedness and response in radiation accidents. Olney, Maryland, Nucleon Lectern Associates, 1983.
- 170- SILVA, A. J.; FLESHMAN, D. G.; SHORE, B. The effects of sodium alginate on the absorption and retention of several divalent cations. *Health Phys.*, 19:245-51, 1970.
- 171- SINGH, N. & WRENN, M. E. Comparative distribution of thorium, uranium and plutonium in human tissues of the general populations. *Health Phys.*, 44:300, 1983.
- 172- SMITH, H. Experiences in the removal of radioactive strontium from animals by modifying physiological parameters. In: KORNBERG, H. A.; NORWOOD, W. D. eds. Diagnosis and treatment of deposited radionuclides: proceedings of a symposium on..., held in Richland, 15-17 May 1967. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968. p. 372-385. (Monographs on nuclear medicine and biology, vol.2)
- 173- SMITH, V. H. Therapeutic removal of internally deposited transuranium elements. *Health Phys.*, 22:765-778, 1972.
- 174- SPENCER, H.; LEWIN, I.; SAMACHSON, J.; BELCHER, M.J. Effect of aluminum phosphate gel on radiostrontium absorption in man. *Radiat. Res.* 38:307-320, 1969.
- 175- SPENCER, H.; NORRIS, C.; KRAMER, L. Effect of single dietary items on the intestinal absorption of ⁸⁵Sr in man. *Radiat. Res.*, 55:545, 1973.
- 176- SPENCER, H.; SAMACHSON, J.; HARDY, E. P.; RIVERA, J. Effect of intravenous calcium and of orally administered ammonium chloride on strontium-90 excretion in man. *Radiat. Res.*, 25:695-705, 1965.

- 177- SPENCER-LASZLO, H.; SAMACHSOM, J.; HARDY, E. P.; RIVERA, J. Strontium-90 metabolism during low strontium-90 intake in man. *Radiat. Res.*, 22:668-676, 1964.
- 178- SPENCER-LASZLO, H.; SAMACHSON, J.; HARDY, E. P.; RIVERA, J. Strontium-90 balances during starvation in man. *Radiat. Res.*, 22:677-681, 1964.
- 179- SPOOR, N. L.; HURSH, J. B. Protection criteria. In: HODGE, H. C.; HURSH, J. B.; STANNARD, J. N. eds. Uranium-plutonium-transplutonic elements. Berlin, Springer 1973. p.241-269. (Handbook of experimental pharmacology, 36).
- 180- STANNARD, J. N. The concepts of critical organ and radiation dose as applied to plutonium. *Health Phys.* 29:539-550, 1975.
- 181- STARA, J. F. & EDUARD, D. W. Repressive action of radioactive strontium and calcium in cats. In: KORNBERG, H. A. & NORWOOD, W. D. eds. Diagnosis and treatment of deposited radionuclides: proceedings of a symposium on..., held in Richland, 15-7 May 1967. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968. p. 340 - 354. (Monographs on nuclear medicine and biology, vol.2).
- 182- STEVENS, W.; BRUENGER, F. W.; ATHERTON, D. R.; SMITH, J. M.; TAYLOR, G. N. The distribution and retention of hexavalent ^{233}U in the beagle. *Radiat. Res.*, 83 (1):109-126, 1980
- 183- STEVENSON, A. F. G. The influence of age and sex to strontium-90 in the rat skeleton after incorporation of strontium-90. *Health Phys.*, 29: 285-290, 1975.
- 184- STHATER, J. W. Influence of prussian blue on metabolism of ^{137}Cs and ^{86}Rb in rats. *Health Phys.*, 22:1-8, 1970.
- 185- STOVER, B. J.; ATHERTON, D. R.; KELLER, N.; BUSTER, D. S. Metabolism of the ^{228}Th decay series in adult beagle dogs. 1 ^{228}Th (RdTh). *Radiat. Res.*, 12: 657-671, 1970.
- 186- STORME, A. Increased excretion of ^{137}Cs in humans by Prussian blue. In: KORNBERG, H.A. & NORWOOD, W.D. eds. Diagnosis and treatment of a symposium on..., held in Richland, 15-17 May, 1967. Amsterdam. Excerpta Medica Foundation 1968. p.329-332. (Monographs on nuclear medicine and biology, vol.2).
- 187- SULLIVAN, M. F. Absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of neonatal animals. *Health Phys.*, 38:173, 1979.

- 188- SUTTON, A. Reduction of strontium absorption in man by the addition of alginate to the diet. *Nature*, 216:1005-1007, 1967.
- 189- SUTTON, A.; HARRISON, G. E.; CARR, T. E. F. Reduction in the absorption of dietary strontium in children by an alginate derivative. *Int. J. Radiat. Biol.*, 19(1):79-85, 1971.
- 190- SUTTON, A.; HUMPHREYS, E. R.; SHEPHERD, H.; HOWELLS, G. R. Reduction in the retention of radioactive barium in rats following the addition of sodium alginate derivatives to the diet. *Int. J. Radiat. Biol.*, 22(3):297-300, 1972.
- 191- SUTTON, A. & SHEPHERD, H. Urinary barium excretion in man and its reduction by alginate. *Health Phys.*, 25:184-186, 1973.
- 192- TANAKA, S.; MOCHIZUKI, Y.; YABUMOTO, E.; IINUMA, T. A.; KUMATORE, T.; YAMANE, T.; AKITAMA, T.; MATSUSAKA, N. Protection of thyroid gland and total body from the radiation delivered by radioactive iodine. In: KORNBERG, H. A. & NORWOOD, W. D. eds. Diagnosis and treatment of deposited radionuclides: proceedings of a symposium on... held in Richland, 15-17 May, 1967 Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968.p.298-314. (Monographs on nuclear medicine and biology, vol.2).
- 193- TAYLOR, D. M. Chemical and physical properties of plutonium. In: HODGE, J. B.; HURSH, J. B.; STANNARD, J. N. eds. Uranium - plutonium - transplutonic elements. Berlin, Springer, 1973. p.323-347. (Handbook of experimental pharmacology, 36).
- 194- TAYLOR, D. M. The effects of desferrioxamine on the retention of actinide elements in the rats. *Health Phys.*, 13:135-140, 1967.
- 195- TAYLOR, D. M.; WILLIAMS, J. L.; ROBERTS, L.; ATHERTON, D. R.; SHABESTARI, L. Increased toxicity of Na₃CaDTP when given by protracted administration. *Health Phys.*, 27:285-288, 1974.
- 196- TIPTON, I. H.; STEWART, P. L.; DICKSON, J. Patterns of elemental excretion in long-term balance studies. *Health Phys.*, 16:455-462, 1969.
- 197- TOMIDA, R. M. Determinação de iodo-131 e tório em urina. São Paulo, 1978. (Dissertação de mestrado, Instituto de Energia Atômica).
- 198- UCHIYAMA, M.; IINUMA, T.; SAIKI, M. Relationship between body burden and urinary excretion of cesium-137 in man following fallout cesium-137 ingestion. *Health Phys.*, 16:277-286, 1969.

- 199- UNITED STATES OF AMERICA. NATIONAL RESEARCH COUNCIL COMMITTEE ON THE BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIZING. RADIATIONS. Health risks of radon and other internally deposited alpha emitters. Washington, DC National Academy, 1988. (BEIR IV).
- 200- UNITED STATES OF AMERICA. NUCLEAR REGULATORY COMMISSION. Reactor safety study. An assessment of accident risks in U. S. commercial nuclear power plants. National Technical Information Service, Springfield, 1975. (WASH-1400).
- 201- VAN BARNEVELD, A. A.; VAN PUymbROECK, S.; VANDERBORGH, O. The action of sodium alginate in the food on a ^{85}Sr body burden in mice. *Health Phys.*, 33:533-537, 1977.
- 202- VAUGHAN, J.; BLEANEY, B.; TAYLOR, D. M. Distribution, excretion and effects of plutonium as a bone-seeker. In: HODGE, J.B.; STANNARD, J.N. eds. Uranium-plutonium-transplutonic elements. Berlin, Springer, 1973. p. 349-470. (Handbook of experimental pharmacology, 36):
- 203- VOELZ, G. L. Current approaches to the management of internally contaminated persons. In: HUBNER, K. F.; FRY, S. A. eds. The medical basis for radiation accident preparedness. New Mexico, Elsevier, 1980. p.311-332.
- 204- VOELZ, G. L. What we have learned about plutonium from human data. *Health Phys.*, 29:551-561, 1975.
- 205- VOLF, V. Ingested or injected strontium as influenced by oral treatment shortly before or after exposure. In: LENIHAN, J. M. A.; LOUITIT, J. F.; MARTIN, J. H. Some aspects of strontium metabolism: proceedings of the symposium on... held in Chapelcross, 5-7 May, 1966. London, Academic, 1967. p.297-305.
- 206- VOLF, V. Retention of ^{85}Sr in rats as influenced by calcium - activated barium sulphate. *Int. J. Rad. Biol.*, 8(5):509-511, 1964.
- 207- VOLF, V. The effect of combinations of chelating agents on the translocations of intramuscularly deposited ^{239}Pu nitrate in the rat. *Health Phys.*, 29:61-68, 1975.
- 208- WALDRON-EDWARD, D.; PAUL, T. M.; SKORYNA, S. C. Inhibition of absorption of radioactive strontium by alginic acid derivatives. In: LENIHAN, J. M. A.; LOUITIT, J. F.; MARTIN, J. H. eds. Some aspects of strontium metabolism: proceedings of the symposium on... held in Chapelcross, 5-7 May, 1966. London, Academic, 1967. p.329-341.
- 209- WAYS, C. W. Endosteal dose to thorostrast patients. *Health Phys.*, 35:123-125, 1978.

- 210- WENGER, P. & SOUCAS, K. Retention and excretion curves of persons containing ^{90}Sr and ^{226}Ra after a chronic contamination. *Health Phys.*, 28:145-152, 1975.
- 211- WHITE, M. R. & SCHUBERT, J. The action of salts of zirconium and other metals on plutonium and yttrium distribution and excretion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 104:317-324, 1952.
- 212- WILLIAN, B. & MACNIDER, M. D. The inhibition of the toxicity of uranium nitrate by sodium carbonate, and the protection of the kidney acutely nephropathic from uranium from the toxic action of an anesthetic by sodium carbonate. *J. Exp. Med.*, 23:171-187, 1961(b).
- 213- WILLIAN, B. & MACNIDER, M. D. The efficiency of various diuretics in the acutely nephropathic kidney, protected and unprotected by sodium carbonate. II. *J. Exp. Med.*, 26:19-43, 1961.
- 214- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Accidents radiologiques. Conduite a tenir en cas de surexposition. Paris, Institute Curie, s.d.
- 215- YUILE, C. L. Animal experiments. n: HODGE, H. C.; HURSH, J.B.; STANNARD, J.N. eds. Uranium-plutonium - transplutonic elements. Berlin, Springer, 1973. p.165-194. (Handbook of experimental pharmacology, 36).
- 216- ZANDER-PRINCIPATI, G. E. & KUZMA, J. F. Reduction of strontium-90 bone cancer by zirconium citrate. *Int.J. Radiat. Biol.*, 8(5):427-437, 1964.
- 217- ZVONOVA, I. A. Dietary intake of stable I and some aspects of radioiodine dosimetry. *Health Phys.*, 57(3):471-475, 1989.

**APÊNDICE 1 - Principais características dos radionuclídeos
selecionados**

TABELA 8 - Principais características dos radionuclídeos selecionados

RADIONUCLÍDEO	TIPO DE EMISSÃO	VIAS PRINCIPAIS DE DEPOSIÇÃO	ÓRGÃOS DE DEPOSIÇÃO	VIAS PRINCIPAIS DE ELIMINAÇÃO	PRINCIPAIS EFEITOS TOXICOLÓGICOS
Urânio ^{234}U ^{235}U ^{238}U	alfa	inalação	osso, rim e fígado	urina	Necrose das células renais e câncer ósseo
Plutônio ^{239}Pu	alfa	inalação	osso e fígado	urina e fezes	Efeito agudo: necrose das células Efeito tardio: câncer pulmonar, ósseo e hepático
Tório ^{232}Th	alfa	inalação	osso, fígado e baço	urina e fezes	Câncer de fígado, cirrose hepática e leucemia
Iodo ^{131}I	beta e gama	inalação, ingestão e através da pele	tireóide	urina	Tireoidites, hipotireoidismo e câncer tireoideano
Estrôncio ^{90}Sr	beta	inalação e ingestão	osso	urina e fezes	Câncer ósseo e leucemia
Césio ^{137}Cs	beta e gama do $^{137\text{m}}\text{Ba}$	inalação, ingestão e através da pele	tecido muscular, pâncreas e baço	urina e fezes	Efeito agudo: síndrome aguda da radiação Efeito tardio: câncer

**APÊNDICE 2 - Informações farmacológicas referentes aos
fármacos recomendados**

TABELA 9 - Fármacos utilizados para a redução da contaminação interna por urânio

AGENTE	FÓRMULA E NOMENCLATURA	MECANISMO DE AÇÃO	PRECAUÇÕES	EFEITOS COLATERAIS	POSOLOGIA	DISPONIBILIDADE COMERCIAL
Bicarbonato de sódio	NaHCO ₃ - Baking soda, monosodium carbonate, natrii bicarbonas, natrii hydrogenocarbonas, sal de Vichy, sodium acid carbonate, sodium hydrogen carbonate.	É um agente alcalinizante. Forma o composto Na ₄ ((UO ₂)(CO ₃) ₃) com urânio, que é eliminado pela urina.	Deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal, cirrose hepática, hipertensão, e em pacientes recebendo corticosteróides e com edema por retenção de sódio. Não deve ser administrado em pacientes com alcalose metabólica, hipocalcemia e hipocloridria. Aumenta a eliminação de salicilatos e barbituratos.	Doses altas pode causar alcalose metabólica, principalmente em pacientes com insuficiência renal. Os sintomas incluem dificuldade na respiração, fraqueza muscular e distúrbios mentais. Mesmo em doses moderadas pode aumentar a pressão sanguínea.	Infusão intravenosa de solução aquosa estéril a 1,4%. Controlar a dose pela medida do pH urinário, até ficar alcalino.	Frasco com - Hiplex - Br. 250 cm ³ a 3, 5, 7 e 10% ou JI

TABELA 10 - Fármacos utilizados para a redução da contaminação interna por plutônio

AGENTE	FÓRMULA E NOMENCLATURA	MECANISMO DE AÇÃO	PRECAUÇÕES	EFEITOS COLATERAIS	POSOLOGIA	DISPONIBILIDADE COMERCIAL
DTPA Derivados: CaNa ₂ DTPA ZnDTPA CaDTPA EDTA Derivados: CaNa ₂ EDTA CaEDTA	$O_{18}H_{23}N_3O_{10}$ - Ácido dietileno triamino pentaacético, pentetate, dietilenetriaminepentaacetate, nitrilodietilenedinitrilopentaacetate. $C_{10}H_{16}N_2O_8$ - Ácido etileno diaminotetraacético, edetic acid, edathamil, ethylenediaminetetra-acetic acid.	São pouco absorvidos pelo trato gastrintestinal. Formam um complexo estável e solúvel com plutônio no sangue, que é rapidamente eliminado pela urina. O DTPA é mais eficaz que EDTA para eliminação de plutônio.	Deve ser usado com cautela em pacientes com função renal diminuída. Deve-se controlar diariamente a proteinúria, a hematúria e a função renal do paciente. A infusão em concentração acima de 3% pode causar tromboflebite.	O principal efeito é a necrose tubular renal, náusea e vômito. Outros efeitos são a febre, dor de cabeça, mialgia, congestão nasal, lacrimação, depressão da medula óssea, erupções na pele e hipotensão.	Infusão intravenosa lenta (mínimo uma hora) de 1 g em 250 a 500 cm ³ de glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, por, no máximo 5 dias. Esta dose pode ser repetida após intervalo de dois dias. A dose não deve exceder 80 mg/kg de peso corporal por dia.	CaNa ₂ DTPA - Calcium Chel330 - R.U. Ditripentat - Heyl - Al. Ledclair - Sinclair - R.U. Chelante Ipit - IPIT - It. SequestreneNA2CA - Ciba Geigy - R.U. Calciumedetat - Heyl - Al.
Desferal	$C_{25}H_{44}N_6O_8 \cdot C_9H_9O_2$	Rapidamente absorvido via intramuscular ou subcutânea. Forma complexos com íons trivalentes no sangue, principalmente ferro e plutônio, aumentando sua eliminação via urina.	Não deve ser usado em pacientes com doença renal, anúria e função renal diminuída. Não deve ser usado por mulheres grávidas, pois mostrou-se teratogênico em animais.	Injeção intravenosa rápida pode causar urticária, hipotensão e choque. Pode causar desconfortos gastrintestinais, disúria, febre, rachadura de pele e taquicardia. Foram relatados a formação de catarata, distúrbios visuais e perda de audição. Para doses de até 2 g/dia nenhum efeito colateral foi verificado.	Dose inicial de 1g por dia, por via intramuscular ou subcutânea, seguido de 0,5 g a cada 6 horas. A injeção intravenosa não deve exceder 15 mg/kg de peso corporal.	Desferal - Ciba Geigy - Br.

TABELA 11 - Fármacos utilizados para a redução da contaminação interna por radioiodo

AGENTE	FÓRMULA E NOMENCLATURA	MECANISMO DE AÇÃO	PRECAUÇÕES	EFEITOS COLATERAIS	POSOLOGIA	DISPONIBILIDADE COMERCIAL
Metimazol, Carbimazol, Propiltiouracil	$C_4H_6N_2S$ - Methimazol, methimazole, mercazolil, thiamazole, tiamazol. $C_7H_{10}N_2S$ - Carbimazol, carbimazole. $C_7H_{10}N_2OS$ - Propiltiouracil, propylthiouracilum, propylthiouracil.	Carbimazol é metabolizado a metimazol no organismo. São agentes anti-tireoidianos que inibem a formação dos hormônios tireoidianos, impedindo assim a captação de radioiodo pela tireóide.	Pode levar ao aparecimento de úlceras bucais, febre e rachaduras de pele. Atravessam a placenta e podem causar hipotireoidismo ou bócio no feto.	Causam náusea, vômito, distúrbios gástricos, dor de cabeça e rachaduras de pele com erupções macupapular, urticária e prurido. O efeito colateral mais grave é a agranulocitose. estes efeitos foram relatados para doses até 6 vezes as recomendadas, com algumas semanas de tratamento.	10 mg/dia de metimazol ou carbimazol e 100 mg/dia de propiltiouracil por via oral.	Tapazol - Eli Lilly - Br. Propiltiouracil - Biolab - Br.
Iodeto de Potássio	KI - Potassium iodide, kali iodetum, kali iodidum, kalium iodatum, potassii iodidum, iodure de potassium.	É rapidamente absorvido por via oral. Bloqueia a tireóide impedindo a captação de radioiodo.	Não deve ser administrado durante a gravidez ou a lactação.	Pode causar hipotireoidismo e hipertireoidismo. Administração prolongada pode causar um conjunto de efeitos colaterais chamado iodismo.	100 mg/dia por via oral, por no máximo, 10 dias.	Iodofar - Farmaquímica - Br. KI - Uci-Farma - Br. KI - Farmabraz - Br.
TSH	Glicoproteína com PM = 28.000 - Thyroid Stimulating Hormone, thyrotrophic hormone, thyrotropin.	Aumenta a incorporação de iodeto pela tireóide e a formação de hormônios tireoidianos.	Não deve ser administrado em pacientes com trombose coronária ou insuficiência adrenal. Deve ser usado com cautela em pacientes com ansina pectoris ou recebendo corticosteróides.	Pode ocorrer náusea, vômito, dor de cabeça, urticária, hipotensão transitória, arritmias cardíacas e reações alérgicas.	10 UI/dia por via intramuscular ou subcutânea. 10 UI = 2,03 mg de TSH	Actyron - Ferring - Sue. Ambinon - Organon - Sui. Thyréostimuline - Organon - Fr. Thytropar - Armour - EUA

TABELA 12 - Fármacos utilizados para a redução da contaminação interna por radioestrôncio

AGENTE	FÓRMULA E NOMENCLATURA	MECANISMO DE AÇÃO	PRECAUÇÕES	EFEITOS COLATERAIS	POSOLOGIA	DISPONIBILIDADE COMERCIAL
Alginato de Sódio	Sal sódico do ácido alginico composto de ácido D-manurônico - Sodium alginate, sodium polymannuronate alginate, E401.	Não é absorvido por via oral. Age pela ligação de seu ingrediente ativo com estrôncio no lúmen intestinal aumentando sua eliminação via fezes.	Possui alta viscosidade o que dificulta a administração.	Não relatados.	10 g/dia - inicial. 3 a 4 g/dia - nos dias seguintes, por via oral.	Alginade - Kelko Int - R.U. Manucol - Kelko Int - R.U. Sazio - Zyma - It.
Sulfato de Bário	BaSO ₄ - Bário sulfas, bário sulphas, barium sulfate, barium sulfuricum, sulfato de baryum.	Não é absorvido por via oral. Forma sulfato de estrôncio no lúmen intestinal aumentando sua eliminação via fezes.	Deve ser de alta pureza. Resíduos de sulfeto ou sulfito (solúveis) podem causar contrações violentas nos músculos cardíaco e estriado. Não deve ser usado em pacientes com lesões obstructivas do trato gastrointestinal, es tenose pilórica, diverticulite, colite ulcerativa aguda e fístula traqueoesofágica.	Pode ocorrer constipação com impactação, obstrução e apendicite.	Até 300 g em um único dia, por via oral.	Bariogel - Cristália - Br. Bariotest - Barlimed - Br. Neobar - Merck - Br.
Fosfato de Alumínio	AlPO ₄ - Aluminium phosphate, aluminum phosphate.	Forma fosfato de estrôncio no lúmen intestinal aumentando sua eliminação via fezes. Funciona como laxativo.	Diminui a absorção de furosemida, tetraciclina, digoxin, isoniazida, drogas anticolinérgicas e indometacin. Não deve ser administrado em pacientes com função renal diminuída.	Com doses acima de 2 g/dia pode ocorrer vômito e diarreia.	55 g/dia em dose única ou dividida em duas ou três vezes, por via oral.	Phosphalugel - Biotherax - Fr. Fosfalumina - Essex - Es. Fosfidral - Angeline - It. Phosphaljel - Biotherax - EUA
Gluconato de Estrôncio	C ₁₂ H ₂₂ SO ₁₄ .H ₂ O - Strontium gluconate, strontium glyconate, strontium D-gluconate monohydrate.	Diluidor isotópico do radioestrôncio. Aumenta sua eliminação via fezes e urina.	É bem tolerado pelo organismo, podendo ser administrado por vários dias.	Não relatados.	Infusão intravenosa por 4 horas de 0,6 g em 500 cm ³ de glicose a 5%.	Strontium gluconate - Sandoz - Fr
Lactato de Estrôncio	C ₆ H ₁₀ SO ₆ .H ₂ O - Strontium lactate, strontium 2-hydroxypropionate.	Diluidor isotópico do radioestrôncio. Aumenta sua eliminação via fezes e urina.	É bem tolerado pelo organismo.	Não relatados.	0,5 a 1 g/dia dividido em várias doses, por via oral.	Stronlac - Wyeth - EUA
Cloreto de Amônio	NH ₄ Cl - Ammonium chloride, ammonii chloridum, ammonium chloratum, cloruro de amonio, muriate of ammonia, sal ammoniac	Sal acidificante que favorece a forma ionizada do estrôncio, facilitando a diluição isotópica.	Não deve ser usado em pacientes com acidose, cálculo renal e insuficiência hepática e renal.	Pode causar acidose metabólica, irritação gástrica, náusea e vômito.	3 a 6 g/dia às refeições.	Solução de cloreto de amônio - B. Braum - Br.

TABELA 13 - Fármacos utilizados para a redução da contaminação interna por radiocésio

AGENTE	FÓRMULA E NOMENCLATURA	MECANISMO DE AÇÃO	PRECAUÇÕES	EFEITOS COLATERAIS	POSOLOGIA	DISPONIBILIDADE COMERCIAL
Azul da Prússia	Fe ₄ (Fe(CN) ₆) ₃ - Prussian blue, ferric ferrocyanide, ferric hexacyanoferrate, hexacianoferrato férrico.	Se liga ao césio no lúmen intestinal aumentando sua eliminação via fezes.	Aumenta a eliminação de tetraciclina	Constipação leve.	Dose mínima de 3 g/dia e máxima de 20 g/dia.	Radiogardase - Heyl - Al.