

1 **AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA RADIAÇÃO GAMA EMITIDA**
2 **PELAS AREIAS MONAZÍTICAS SOBRE O SISTEMA**
3 **BIOLÓGICO DE RATAS WISTAR**

4
5
6
7
8
9
10
11 **JOÃO VICTOR DA SILVA COUTINHO**
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

24
25 Tese de Doutorado em Ciências Fisiológicas
26
27
28
29
30
31
32
33
34

35 **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

36
37 **UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**

38
39 **CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

52 VITÓRIA, Outubro de
53 2020

54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73

JOÃO VICTOR DA SILVA COUTINHO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA RADIAÇÃO GAMA EMITIDA
PELAS AREIAS MONAZÍTICAS SOBRE O SISTEMA
BIOLÓGICO DE RATAS WISTAR**

74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Fisiológicas.

87
88

Orientador (a): Prof. Dr(a). Sônia Alves Gouvea.

89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107

Coorientador: Prof. Dr. Marcos Tadeu D'Azeredo Orlando.

VITÓRIA, Outubro de
2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

**REGISTRO DE JULGAMENTO DA TESE DO CANDIDATO AO GRAU DE
DOUTOR PELO PPGCF CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS.**

A Comissão Examinadora da Tese de Doutorado intitulada "AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA RADIAÇÃO GAMA EMITIDA PELAS AREIAS MONAZÍTICAS SOBRE O SISTEMA BIOLÓGICO DE RATAS WISTAR" elaborada por João Victor da Silva Coutinho, candidato ao Grau de Doutor em Ciências Fisiológicas, recomendou, após apresentação da Tese, realizada no dia 26 de outubro de 2020, que a mesma seja (assinale um dos itens abaixo):

Aprovada

Reprovada

Vitória, 26 de outubro de 2020.

Prof^ª. Dr^ª. Sonia Alves Gouveia
(PPGCF-UFES) – Orientadora

Prof. Dr. Carlos Augusto Cardoso Passos
(Dep. Física-UFES) – Titular externo

Prof^ª. Dr^ª. Jacyra Ramos Soares
(Instituto Geofísico – USP) – Titular externa

Prof^ª. Dr^ª. Carmem Luiza Sartório
(PPGCF-UFES) – Titular interna

Prof. Dr. Jairo Pinto de Oliveira
(Morfologia-UFES) - Titular externo



Campus Universitário de Maruípe – Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe, Vitória – ES, 29041-900
Tel. (27)3335-7340 | cienciafisiologica@ufes.br | secretaria.ppgcf.ufes@gmail.com

110 Este trabalho foi realizado majoritariamente no Laboratório de Oncologia
111 Clínica e Experimental associado à Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da
112 Universidade Federal do Espírito Santo, com apoio das seguintes instituições:

- 113
- 114 - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Bolsa.
- 115 - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Espírito Santo (FAPES): Edital FAPES
- 116 nº 21/2018.
- 117 - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162

DEDICATÓRIA

163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215

Primeiramente a Deus toda a glória. Esta tese é dedicada à minha família, especialmente aos meus pais João Carlos Coutinho e Vilma Maria da Silva.

216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268

“Mesmo que uma mãe viesse de seu filho se esquecer, mesmo assim eu não haveria de me esquecer de ti”. (Isaías 49: 13-16)

269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus por tudo em minha vida, ele é o grande norteador. Agradeço a minha família, amigos e companheira por me apoiarem, em especial meu pai que trabalhou arduamente para me dar educação e agora está no seu descanso eterno. Agradeço minha mãe por sua valentia ao me criar. Agradeço em especial a professora Sônia que me deu abrigo e me orientou, uma pessoa super-humana. Agradeço ao professor Marcos Tadeu pela sua disposição e também disponibilidade, sempre disposto a ajudar. Agradeço a todos da UFES, aos colegas do laboratório, as meninas do histotécnico que foi a minha segunda casa.

322
323

RESUMO

324 Existem muitas lacunas importantes que precisam ser resolvidas à respeito dos efeitos
325 biológicos de baixas doses de radiação sobre a saúde humana. As medidas de proteção
326 à radiação são muito questionadas por alguns autores, e este limite é inferior ao valor de
327 radiação recebido por moradores de locais que emitem naturalmente a radiação como
328 por exemplo a radiação encontrada na cidade de Guarapari (Brasil). Devido à presença
329 das areias monazíticas, a praia de Meaípe, emite radiação gama natural que pode
330 apresentar picos $\sim 20 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$. Assim, o objetivo desse estudo foi investigar os efeitos de
331 baixas doses de radiação gama, utilizando um simulador físico (SF) de radiação
332 desenvolvido com as areias monazíticas de Meaípe sobre o sistema biológico de ratas
333 Wistar adultas. Para isso, os animais foram divididos em três grupos: grupo CON (não
334 foram expostos a radiação); grupo LR (exposto à uma radiação $\sim 3,6 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$) e o grupo
335 HR (exposto à uma radiação $\sim 20 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$). Os três grupos de animais foram monitorados
336 diariamente por 3 meses. As ratas foram pesadas semanalmente. Após 30 dias de
337 exposição, o ciclo estral passou a ser coletado diariamente até o 45^a dia pelo período
338 entre 8:00 e 9:00 horas da manhã. Na penúltima semana do experimento, a pressão
339 arterial sistólica dos animais foi avaliada. Após 90 dias de exposição, os animais foram
340 sacrificados e os órgãos foram extraídos e pesados para análises antropométricas,
341 histológicas e bioquímicas. A exposição à radiação liberada pelas areias monazíticas
342 não causou alterações antropométricas nos animais irradiados, e nem alterações
343 histomorfométricas nos ovários, rins e fígado. Não houve alteração no ciclo estral e na
344 quantificação dos folículos ovarianos, e nem na concentração de estrogênio circulante,
345 indicando que a função reprodutiva nesses animais estavam preservadas. A radiação
346 também não foi capaz de alterar a pressão arterial dos animais, como também não foi
347 capaz de aumentar o estresse oxidativo e nem os níveis de proteína C circulante. Na
348 avaliação da concentração de citocinas plasmáticas, encontramos uma elevação na
349 concentração de IL-6 dos animais expostos em comparação com o grupo controle,
350 enquanto que os níveis de INF- γ , IL-2, IL-4 e IL-10 estavam menores nos animais
351 irradiados. Essas alterações podem estar relacionadas aos mecanismos de adaptação
352 celular à baixas doses de radiação, indicando que essa exposição foi capaz de modular
353 imunologicamente os animais irradiados e ativar os mecanismos relacionados a
354 inflamação mesmo na ausência de danos teciduais. Nossos resultados sugerem que a
355 exposição contínua de ratas Wistar a baixas doses de radiação gama natural foi capaz de
356 ativar o sistema imunológico de forma inespecífica mesmo na ausência de dano
357 tecidual, este resultado está provavelmente associado a adaptação celular e a
358 inflamação. Dessa forma, novos experimentos são necessários para determinar com
359 mais precisão se essa radiação pode causar prejuízos para com a saúde humana.

360

361

362 **Palavras-chaves:** Radiação Gama Natural; Estresse Oxidativo; Inflamação.

363

364

365

366

367

368

369

370

371

ABSTRACT

372

373 There are many important gaps that need to be addressed regarding the biological
374 effects of low doses of radiation on human health. The radiation protection measures are
375 highly questioned by some authors, and this limit is lower than the radiation value
376 received by residents of places that naturally emit radiation, such as in the city of
377 Guarapari (Brazil). Due to the presence of monazitic sands, Meaípe beach, emits natural
378 gamma radiation that can present peaks $\sim 20 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$. Thus, the objective of this study
379 was to investigate the effects of low doses of gamma radiation, using a physical
380 simulator (SF) of radiation developed with the monazitic sands of Meaípe on the
381 biological system of adult Wistar rats. For this, the animals were divided into three
382 groups: CON group (they were not exposed to radiation); LR group (exposed to $\sim 3,6$
383 $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ radiation) and HR group (exposed to $\sim 20 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ radiation). The three groups of
384 animals were monitored daily for 3 months. The rats were weighed weekly and
385 followed up daily to assess the acute effects of radiation. After 30 days of exposure, the
386 estrous cycle started to be collected daily until the 45th day for the period between 8:00
387 and 9:00 am. In the penultimate week of the experiment, the animals' systolic blood
388 pressure was assessed. After 90 days of exposure, the animals were sacrificed and the
389 organs were extracted and weighed for anthropometric, histological and biochemical
390 analyzes. Exposure to radiation released by monazitic sands did not cause
391 anthropometric changes in the irradiated animals, nor histomorphometric changes in the
392 ovaries, kidneys and liver. There was no change in the quantification of ovarian
393 follicles, in the estrous cycle or in the concentration of circulating estrogen, indicating
394 that the reproductive function in these animals was preserved. Radiation was also not
395 able to change the blood pressure of the animals and was also not able to increase
396 oxidative stress or circulating protein C levels. In assessing the plasma cytokine
397 concentration, finding an increase in the IL-6 concentration of the animals exposed
398 compared to the control group, while the levels of INF- γ , IL-2, IL-4 and IL-10 were
399 lower in the irradiated animals. These changes may be related to the mechanisms of
400 cellular adaptation to low doses of radiation, indicates that this exposure was able to
401 immunologically modulate the irradiated animals and activate the devices related to
402 inflammation even in the absence of tissue damage. Our results show that the
403 continuous exposure of Wistar rats to low doses of natural gamma radiation was able to
404 activate the immune system in a non-specific way even in the absence of tissue damage,
405 this result is probably associated with cellular adaptation and inflammation. In this way,
406 new experiments are corrected to determine more precisely if this radiation can cause
407 harm to human health.

408

409 **Keywords:** Natural Gamma Radiation; Oxidative stress; Inflammation.

410

411

412

413

414

415

416

417

418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imagem representativa do espectro eletromagnético	16
Figura 2: Decaimento radioativo do Tório.....	29
Figura 3: Principais fontes de exposição humana à radiação.....	30
Figura 4: Taxa de dose de radiação gama medida ao longo da praia de Meaípe.	Erro!
Indicador não definido.	
Figure 5: Configuração esquemática do Simulador Físico de Radiação Gama.....	Erro!
Indicador não definido.	
Figura 6: Análises histológicas do ovário de ratas	41
Figura 7: Análise dos folículos ovarianos de ratas Wistar	42
Figura 8: Determinação do ciclo estral e dos níveis de estrogênio circulantes	43
Figura 9: Citocinas inflamatórias circulantes	44
Figura 10: Níveis plasmáticos das citocinas anti-inflamatórias	44
Figura 11: Morfologia de rins de ratas Wistar coradas com H&E	45
Figure 12: Morfologia de fígado de ratas Wistar.....	46

453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fatores de peso para radiação.....	19
Tabela 2: Fatores de correção para o peso dos tecidos.	20
Tabela 3: Distribuição do tamanho das partículas de areia e dose associada.....	33
Tabela 4: Composição química da areia com granulometria	34
Tabela 5: Avaliação do peso corporal, dos órgãos e dos tecidos. ... Erro! Indicador não definido.	
Tabela 6: Tabela dos parâmetros de exposição à radiação de acordo com a CNEN Erro! Indicador não definido.	

488
489
490
491
492
493

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

Ab	Alcian blue
A	Alfa
ABCC	Comissão de Acidentes com Bombas Atômicas
ALARA	As low as reasonable achievable
AOPP	Produtos avançados de peroxidação de proteínas
β	Beta
β^+ ou e^+	Positron
BALB/C	Camundongo Albino
BEIR	Riscos à saúde decorrentes da exposição a baixos níveis de radiação ionizante.
Cs	Céssio
Ce	Cério
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
DNA	Ácido desoxirribonucleico
eV	Elétronvolts
Fe_3O_4	Magnetita
$FeTiO_3$	Ilmenita
Gy	Gray
H&E	Hematoxilina e Eosina
HR	Alto nível de radiação
IAEA	Agência Internacional de Energia Atômica
ICRP	Comissão Internacional de Proteção Radiológica
ICRU	Comissão Internacional de Unidades e Medidas da Radiação
IL	Interleucina
INF	Interferon
La	Lantâneo
LET	Transferência Linear de Energia
LNT	Modelo de Linear Sem Limite
LR	Baixo nível de radiação
Pb	Chumbo
PBS	Tampão fosfato-salino
PO_4	Fosfato
PS	Picosirius Red
PVC	Policloreto de Vinila
RERF	Fundação de Pesquisa em Efeitos da Radiação
Rn	Radônio
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SF	Simulador Físico de Radiação Gama
Sv	Sievert
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
Th	Tório
TiO_2	Rutilo
TNF	Fator de Necrose Tumoral

494

495

496

SUMÁRIO

497 **1. INTRODUÇÃO..... 14**

498 1.1 A RADIAÇÃO GAMA..... 14

499 1.2 MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA A RADIAÇÃO 17

500 1.3 OS EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO GAMA..... 21

501 1.4 RADIAÇÃO NATURAL DAS AREIAS MONAZÍTICAS 28

502 **2 METODOLOGIA 31**

503 2.1 SIMULADOR FÍSICO DE RADIAÇÃO GAMA..... 31

504 2.2 ANIMAIS 34

505 2.3 COLETA E PESO DE TECIDOS E ÓRGÃOS 35

506 2.4 PREPARAÇÃO DOS TECIDOS 35

507 2.5 AVALIAÇÃO POR HISTOMORFOMETRIA 35

508 2.6 QUANTIFICAÇÃO DE MASTÓCITOS 36

509 2.7 DETERMINAÇÃO DAS FASES DO CICLO ESTRAL 37

510 2.8 AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO 37

511 2.9 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE CITOCINAS 38

512 2.10 DOSAGEM DE ESTROGÊNIO E PROTEÍNA C REATIVA (PCR)..... 39

513 2.11 MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL 39

514 2.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 39

515 **3. RESULTADOS 40**

516 **4. DISCUSSÃO 47**

517 **5. CONCLUSÃO 64**

518 **7. REFERÊNCIAS..... 64**

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529 **1. INTRODUÇÃO**

530 1.1 A RADIAÇÃO GAMA

531

532 A radiação sempre esteve presente aqui em nosso planeta, e não há lugar na
533 Terra onde o nível de radiação natural seja igual a zero. A Terra é atingida diariamente
534 pela radiação oriunda do cosmo emitida pelo sol e por outras estrelas, além daquela
535 produzida aqui por fontes naturais. Nosso planeta possui inúmeras fontes de radiação
536 que estão presentes no solo, nas rochas e também no ar, como o urânio e o tório, por
537 exemplo. A vida, de fato, evoluiu em um ambiente de radiação muito mais severo do
538 que hoje, por isso é necessário compreender melhor esse fenômeno, pois a radiação é
539 utilizada amplamente pela sociedade (ESLAMI *et al.*, 2019).

540 Apesar da sua larga utilização atual, até o início do século XX a radiação não era
541 totalmente compreendida. Em 1895 os raios X foram descobertos pelo físico alemão
542 Wilhelm Conrad Roentgen, e logo após, em 1896 a radioatividade foi descoberta por
543 Henri Becquerel. Posteriormente em 1900, ao estudar as propriedades químicas do
544 urânio e do rádio, os raios gama foram descobertos por Paul Ulrich Villard. Esses
545 estudos abriram caminho para a investigação deste fenômeno e despertaram a
546 curiosidade de muitos pesquisadores (LEDERMAN, 1981; MARCH, 1950).

547 Desde sua descoberta, a radiação era usada abertamente pela comunidade
548 científica sem nenhum tipo de controle ou de restrição, até que os trabalhos pioneiros na
549 década de 30 e as pesquisas de Herman J. Muller com os raios X mostraram que se
550 tratava de uma energia com potencial mutagênico. Além disso, a pesquisadora Marie
551 Curie (1867 – 1934) uma das pioneiras no estudo da radioatividade e primeira mulher a
552 ganhar o prêmio Nobel, morreu em decorrência da leucemia de tanto se expor a
553 radiação (PRESTON, 2005; KREBS *et al.*, 1930). Esse é um dos principais motivos de
554 debate na comunidade científica, identificar com maior precisão os efeitos biológicos da
555 radiação ionizante, principalmente em baixa dose (PRESTON *et al.*, 2004;
556 POLLYCOVE, FEINENDEGEN, 2003).

557 A radiação pode ser produzida por diversas formas e fontes, sendo um processo
558 natural que ocorre em elementos químicos grandes e desestabilizados que naturalmente

559 tendem a se desintegrar formando elementos menores. Durante esse processo, chamado
560 de decaimento radioativo, são liberadas partículas e energia na forma de onda
561 eletromagnética, ambas ionizantes (BUSHONG, 1993; KREBS *et al.*, 1930).

562 Essa energia é amplamente usada pela sociedade em reatores nucleares que são
563 utilizados na produção de energia elétrica. Além disso, alguns dispositivos de utilidade
564 médica utilizam a radiação para realização de exames de imagem como os aparelhos de
565 tomografia, de raios X e também por aparelhos que são usados em cunho terapêutico
566 como na radioterapia. A energia oriunda da radiação é utilizada na indústria em alguns
567 casos, tais como: esterilização de alimentos, na pesquisa e no ensino; lamentavelmente é
568 utilizada na indústria bélica como artefato de guerra (ESLAMI *et al.*, 2019; VEIGA *et*
569 *al.*, 2006; RUIZA *et al.*, 2004).

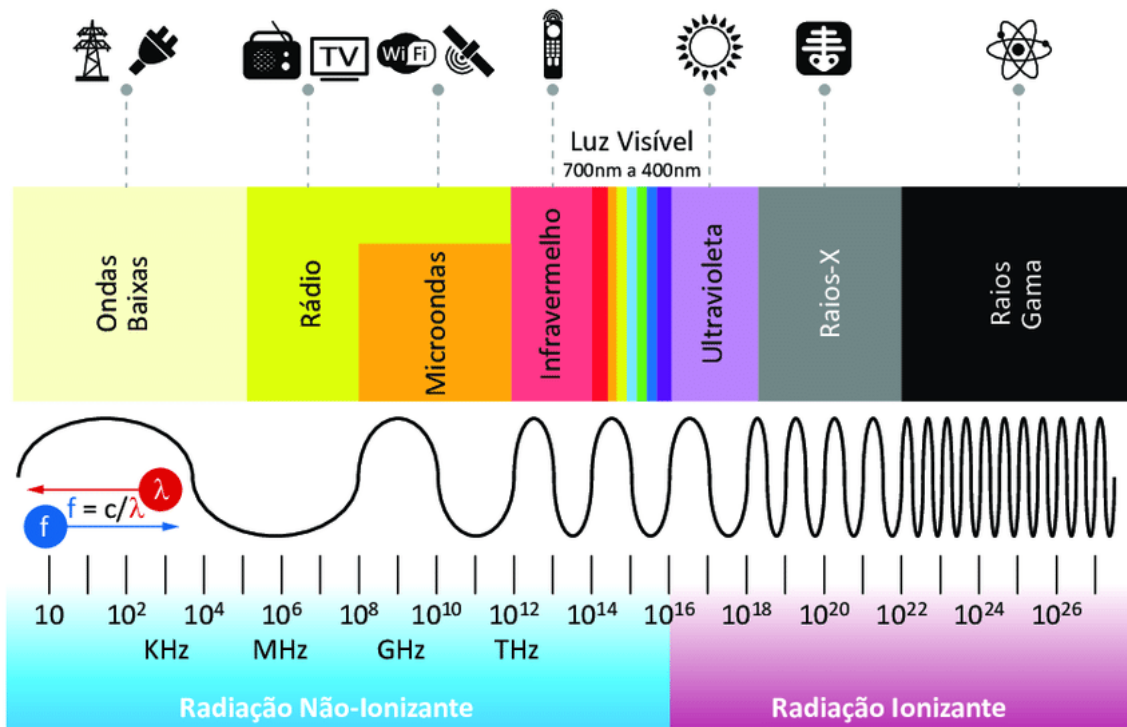
570 A radiação considerada ionizante é aquela capaz de retirar um elétron de um
571 átomo, causando a quebra de ligações químicas e provocando alterações moleculares,
572 inclusive na água. A ionização é o mecanismo pelo qual a radiação pode causar os
573 problemas biológicos (OKUNO, YOSHIMURA, 2010; RUIZA *et al.*, 2004;
574 LEDERMAN, 1981).

575 A fissão nuclear de um átomo libera a radiação ionizante quando um isótopo de
576 um núcleo atômico passa para um nível de menor energia de duas formas: a primeira é
577 formada de partículas radioativas ionizantes carregadas como a alfa (α - que representa
578 os prótons atômicos), a beta (β - que representa os elétrons de carga negativa), os
579 pósitrons (β^+ ou e^+ - que representam a antipartícula dos elétrons), e os nêutrons (que
580 representa um bárion ou as partículas neutras não carregadas). A segunda é formada por
581 uma energia eletromagnética liberada na forma de luz, como o raios X e o raios gama
582 (UNSCEAR, 2013, OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

583 Esta onda eletromagnética é caracterizada de acordo com seu comprimento e
584 frequência e têm a capacidade de se propagar no vácuo com a velocidade da luz de $3 \times$
585 10^8 m/s de forma constante. A energia eletromagnética então é classificada de acordo com
586 um espectro eletromagnético (Figura 1), partindo de ondas com baixíssimas
587 frequências, que não tem a capacidade de ionização (ondas geomagnéticas, de rádio, de
588 TV, de telefone, micro-ondas, radiação infravermelha, luz visível e a) até as ondas de
589 grande frequência e ionizantes como a radiação ultravioleta, raios X e os raios gama
590 (OKUNO, YOSHIMURA, 2010; PRESTON *et al.*, 2004).

591 Assim, a radiação gama é um tipo de onda eletromagnética muito energética, de
592 alta frequência e de curto alcance, possui um comprimento $\sim 1.6 \times 10^{-35}$ m, conhecido
593 como comprimento de Planck. Por conta disso existem poucas barreiras capazes de

594 inibir completamente a propagação desse fóton (onda eletromagnética) gama. Os raios
 595 gama devido a essas características, não tem a mesma força de ionização do que as
 596 partículas pesadas, porém é capaz de penetrar mais facilmente nos organismos vivos,
 597 gerando riscos aos tecidos biológicos ao ionizar a água e outras moléculas orgânicas. As
 598 energias consideradas ionizantes são aquelas com uma carga maior que 10 eV
 599 (UNSCEAR, 2013; OKUNO, YOSHIMURA, 2010; ICRU, 1994).



600
601

602 **Figura 1:** Imagem representativa do espectro eletromagnético. Extraído de DA COSTA
 603 (2019).

604

605 Em comparação com as partículas pesadas, os raios gama conseguem penetrar
 606 mais facilmente em diversos meios materiais. A radiação gama ao ionizar a água e as
 607 outras moléculas orgânicas produz grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio
 608 (ROS) que alteram a homeostase celular. Além disso, a radiação é capaz de afetar
 609 diretamente o material genético, quebrando a molécula de DNA, o que pode causar
 610 mutações genéticas e a ativação de mecanismos reparadores moleculares. Em muitos
 611 casos, a susceptibilidade e a sensibilidade dos indivíduos à radiação pode estar
 612 correlacionada com essa capacidade de reparação molecular. A radiação apresenta um
 613 potencial carcinogênico assim como outros danos biológicos, por esse motivo a
 614 exposição humana a radiação é considerada de risco (LOU *et al.*, 2018; AEKAWA,
 615 HIMADA, 2007; PRESTON *et al.*, 2004; POLLYCOVE, FEINENDEGEN, 2003;
 616 BUSHONG, 1993).

617 Dessa forma, devido aos riscos biológicos, há uma grande preocupação a
618 respeito da exposição humana à radiação gama, principalmente pela sua ampla
619 utilização pela sociedade atual em diversos procedimentos da saúde, na indústria, na
620 segurança, na esterilização de equipamentos e alimentos, no ensino e na pesquisa. Com
621 seu largo uso e após os incidentes nucleares houve uma grande corrida para a
622 regulamentação de seu uso, assim algumas agências estabeleceram limites para a
623 exposição humana (PRESTON *et al.*, 2004; AEKAWA, HIMADA, 2007; PRESTON *et*
624 *al.*, 2004).

625

626 1.2 MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA A RADIAÇÃO

627

628 A relação entre a exposição e a manifestação dos efeitos biológicos é muito
629 delicada, não há um consenso definido e claro entre o limiar e a linearidade de seus
630 efeitos, principalmente as relacionadas com as baixas doses de radiação. Por isso são
631 necessárias maiores investigações sobre esse assunto, principalmente em relação as
632 medidas protetivas que foram adotadas pela sociedade, que para alguns autores é
633 obsoleta (BEIR, 2005).

634 A exposição à radiação só passou a chamar a atenção de toda sociedade após a
635 observação dos efeitos nos sobreviventes das bombas nucleares do Japão, quando as
636 comunidades médicas e científicas passaram a notificar um aumento na incidência da
637 leucemia na população atingida, principalmente em crianças (ICRP, 2018; DUROVIĆ
638 *et al.*, 2008; POLLYCOVE 2007; SUIT *et al.*, 2007; VEIGA, KOIFMAN 2005).

639 A partir desses episódios e de uma série de experimentos a nível laboratorial era
640 evidente que a radiação causava inúmeros prejuízos à saúde humana. Em relação a
641 manifestação clínica, era evidente também que algumas alterações apareciam de forma
642 aguda, outras de médio ou a longo prazo. Dentre todos os prejuízos causados pela
643 radiação ionizante, o câncer era a principal comorbidade a ser evitada (ICRP, 2018;
644 RERF, 2014).

645 Assim, a partir da década de 20, algumas instituições foram criadas e se
646 estruturaram para fazer controle da utilização dos materiais radioativos bem como da
647 radiação em si. A primeira instituição a surgir foi a Comissão Internacional de Proteção
648 a Radiação em 1928, a ICRP. E posteriormente, em 1953 foi criada a Agência
649 Internacional de Energia Atômica IAEA. No final dos anos 50, o governo japonês
650 juntamente com a Academia Nacional de Ciências dos EUA criou em cooperativa a
651 Comissão de Acidentes com Bombas Atômicas (ABCC), que deu lugar posteriormente

652 a Fundação de Pesquisa em Efeitos da Radiação (RERF). Essa instituição contribuiu
653 amplamente para os conhecimentos sobre os efeitos biológicos da radiação gama
654 (RERF, 2014).

655 Como uma forma de proteger a população de qualquer dano relacionado à
656 exposição à radiação, na década de 70 foi criado o princípio ALARA (“as low as
657 reasonable achievable”) para determinar um limite de acordo com o conceito estocástico
658 considerando que a exposição deve ser tão baixa quanto razoavelmente evitável
659 (UNSCEAR, 2013). Os efeitos biológicos da radiação ionizante do ponto de vista
660 estocástico considera que qualquer dose de radiação em qualquer intensidade pode gerar
661 um prejuízo biológico como o câncer (BALDWIN, GRANTHAM, 2018).

662 A partir do princípio ALARA juntamente com o conceito chamado de linear sem
663 limite (LNT - linear no-threshold model), o qual considera que os efeitos biológicos da
664 radiação é proporcional a dose, independente da dose ser baixa ou não, foram criadas as
665 políticas de proteção radiológica em todo o mundo. Essa construção conduziu a criação
666 de valores limítrofes baixos de proteção radiológica, seguindo uma linha de raciocínio
667 estocástico (METTLER, 2012).

668 Para entender essa relação de dose e efeito é necessário compreender como a
669 radiação ionizante se comporta nos tecidos biológicos. A radiação do tipo gama é
670 altamente penetrante nos organismos vivos, podendo alcançar as estruturas internas e,
671 dependendo da carga, atravessar facilmente o corpo humano. Então a exposição pode
672 ocorrer tanto de corpo inteiro, quanto direcionado para um órgão ou tecido como ocorre
673 na radioterapia, por exemplo (DAMULIRA et al., 2019; MOON SEONG, 2016).

674 O mecanismo da Transferência Linear de Energia (LET), é utilizado para
675 estimar o valor de energia cedido ao tecido durante uma irradiação e com isso calcular
676 seu risco. A LET consiste em uma taxa de energia depositada nos tecidos, quando uma
677 partícula carregada se propaga pela matéria. A LET é calculada com uma variável que
678 depende da capacidade da radiação em transferir a energia para a matéria orgânica.
679 Portanto, a radiação pode ser considerada de alto ou baixo LET dependendo da energia
680 transferida. As energias consideradas de baixo LET são aquelas capazes de causar
681 pouca ionização da água em relação a alta. Os raios X e a radiação gama são
682 classificados como baixo LET. As partículas pesadas, como a alfa, beta e os nêutrons
683 são consideradas de alto LET (BEIR, 2005).

684 Assim, buscando facilitar o entendimento sobre o assunto e também para criar
685 um padrão internacional unificado para a avaliação dos efeitos biológicos da radiação, a
686 ICRP criou algumas medidas de densitometria que incluem: A Atividade (A),

687 Exposição (X), Dose Absorvida (D), Dose Equivalente (H) e a Dose Efetiva (E) (ICRP,
688 2002). A Atividade é o valor relacionado a desintegração dos átomos. A Exposição é a
689 capacidade da radiação produzir ionização das moléculas no ar. Essa variável não está
690 correlacionada aos tecidos biológicos, isso ocorre em decorrência das moléculas e da
691 água presente nas células, assim em 1953 a ICRP estabeleceu o conceito de dose
692 Absorvida, que vale para qualquer radiação ionizante (ICRP, 2018).

693 A Dose Absorvida é a quantidade de energia radioativa transferida para a
694 matéria, à unidade utilizada é o Joule/kg ou Gray (Gy) sendo que $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ ou 1 Gy
695 $= 100 \text{ rad}$ (rad é uma unidade antiga). A Dose Absorvida mede a quantidade de energia
696 cedida à matéria, mas nada diz sobre os efeitos biológicos produzidos (ICRP, 2018).

697 Como as radiações apresentam diferenças na ionização, na penetração e no dano
698 biológico produzido, é necessário introduzir fatores de correção associados às grandezas
699 dosimétricas de cada tipo de radiação, assim, se criou o conceito de Dose Equivalente,
700 ou seja, o valor relacionado à capacidade de ionização de acordo o tipo de radiação. As
701 Equivalências das Doses ou a Dose Equivalente deve ser calculada com um fator de
702 correção a ser multiplicado à dose Absorvida (D), esse valor é a Qualidade (Q) da
703 radiação, ou seja, o tipo de radiação deve ser considerado para realizar o cálculo, pois
704 existem diferenças na capacidade de ionização de acordo com cada tipo de radiação. A
705 Dose Equivalente (H) então é calculada como $H = D.Q$ e sua unidade é o Joule/kg ou
706 Siervert (Sv), sendo que $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J/kg}$, e $1 \text{ Sv} = 1 \text{ Gray (Gy)}$ (ICRP, 2018).

707 A radiação gama é associada ao fator de qualidade 1, de acordo com a ICRP de
708 2018. As partículas mais pesadas, como a alfa possuem um valor de correção igual a 20,
709 demonstrando a diferenças entre a relação de exposição, carga e efeito (Tabela 1).

710

711 **Tabela 1:** Valores de correção de peso para radiação (ICRP, 2018).

Fatores de correção da radiação	
Tipo de radiação	Fator de correção, wR
Fótons	1
Elétrons e múons	1
Prótons e píons	2
Partícula alfa, fragmentos de fissão, metais pesados	20
Nêutrons	Função contínua de energia de nêutrons mostrada na Eqn 4.3 publicação 103

712 Fonte: Tabela modificada ICRP (2018).

713

714 Já a Dose Efetiva (E) é considerada o valor estimado em relação à probabilidade
715 do surgimento do câncer ou de outros danos biológicos de acordo com as características

716 do órgão ou do tecido irradiado, sendo então necessário fazer uma correção de acordo
 717 com uma nova grandeza, derivada do equivalente de dose, modificada de acordo com a
 718 característica tecidual gerando um fator de correção (tabela 2). A Dose Efetiva é
 719 calculada como $E = \sum W_T \cdot H$. A unidade de medida utilizada para estimar os danos
 720 biológicos causados pela radiação é o Sievert (Sv). Assim de acordo com a ICRP
 721 (2018) a quantidade associada a proteção da Dose Efetiva deve ser estimada para evitar
 722 o surgimento dos efeitos biológicos deletérios, principalmente o câncer, por isso foram
 723 criadas essas medidas densitométricas para nortear as medidas de prevenção (ICRP,
 724 2018; UNCEAR, 2013).

725

726 **Tabela 2:** Fatores de correção para o peso dos tecidos (ICRP, 2018).

Tecido	w_T	$\sum w_T$
Medula óssea, mama, cólon, pulmões, estômago, tecidos remanescentes (13*)	0.12	0.72
Gônadas	0.08	0.08
Bexiga, esôfago, fígado, tireoide	0.04	0.016
Superfície óssea, cérebro, glândulas salivares, pele	0.01	0.04

* Tecido remanescentes: adrenais, região extratorácica do trato respiratório, vesícula biliar, coração, rins, nódulos linfáticos, músculos, mucosa oral, pâncreas, próstata, intestino delgado, baço, timo, útero e cérvix uterina

727 Fonte: Tabela modificada da ICRP (2018).

728

729 Além de classificar a radiação ionizante de acordo com suas partículas ou com
 730 sua força ionizante, para chegar a um valor mais preciso sobre dos danos biológicos
 731 causados pela radiação faz-se necessário, de acordo com a ICRP (2018), considerar a
 732 idade, sexo, grupo populacional, hereditariedade, o tempo de exposição e a dose
 733 absorvida. Além disso, quando a exposição acontece por meio de procedimentos
 734 médicos, onde a radiação é emitida e direcionada para um determinado órgão a
 735 quantidade de músculo e de tecido adiposo sobrejacente influenciam nessa relação, pois
 736 eles aumentam a proteção de órgãos radiosensíveis mais profundos (ICRP 2018; ICRP,
 737 2002).

738 Dessa forma, o Conselho Internacional de Proteção contra Radiação (ICRP)
 739 passou a determinar os limites de exposição à radiação aos trabalhadores com risco
 740 ocupacional em até 20 mSv ao ano. E para a população essa dose é ainda menor
 741 chegando a um total de 3 mSv ao ano (ICRP, 2018; ICRU, 1994). Estes são os valores
 742 considerados como padrão ouro pelas instituições para elaborar o controle da exposição
 743 humana à radiação, inclusive adotados aqui no Brasil pela Comissão Nacional de
 744 Energia Nuclear aqui no Brasil (2011).

745 Assim sendo, de acordo com a ICRP (2018), esses valores são considerados
746 limitantes e não podem ser mensuráveis, sendo utilizados como uma estimativa de
747 proteção à exposição radiológica. Todavia, esses valores de proteção são muito
748 questionados por parte da comunidade científica, a qual defende que baixas doses de
749 radiação não oferecem riscos à saúde humana. Dessa forma é necessário compreender
750 com mais exatidão essa relação para propor novos parâmetros de proteção (BEIR,
751 2005).

752

753

754 1.3 OS EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO GAMA

755

756 Analisando as manifestações clínicas das vítimas das bombas do Japão, dos
757 acidentes de Chernobyl e Fukushima, assim como de outros trabalhos experimentais é
758 evidente que a radiação ionizante é maléfica para a saúde humana. Todavia é necessário
759 identificar com maior precisão o limite real para a exposição humana à radiação
760 ionizante, pois não existe um consenso em relação aos efeitos biológicos de pessoas
761 expostas a baixas doses de radiação (POLLYCOVE 2007; SUIT *et al.*, 2007).

762 A análise dos sobreviventes das bombas ao longo dos anos pela RERF permitiu
763 identificar as diferentes formas de manifestações clínicas causadas pela exposição
764 humana à radiação. Assim foi possível classifica-las de acordo com a cronologia do
765 aparecimento das comorbidades em: agudas, de médio ou de longo prazo. Durante as
766 explosões houve uma liberação muito grande de radiação e energia na forma de calor.
767 As pessoas que estavam mais próximas ao hipocentro foram completamente
768 incineradas, queimadas ou sofreram de envenenamento radioativo. O envenenamento é
769 uma reação aguda do organismo ao receber altíssimas doses de radiação (> 1 Sv), e
770 normalmente manifesta-se com febre, náuseas, vômitos, sincopes, hemorragias internas,
771 edema, lesões orofaríngeas, púrpura e epilação. Acredita-se que ~160 mil pessoas
772 tenham morrido em Hiroshima e ~80 mil em Nagasaki, sendo que a metade dessas
773 mortes ocorreram nas primeiras 24 horas, boa parte dessas podem ser consideradas
774 como reações agudas da radiação (EL-SHEIKH *et al.*, 2018; RERF, 2014; HSU *et al.*,
775 2013; BIELEFELDT-OHMANN *et al.*, 2012).

776 As manifestações clínicas variavam conforme as características individuais das
777 pessoas, sendo que essa variação está ligada a resistência à radiação. Curiosamente a
778 prevalência de ocorrências médicas relacionadas à epilação e a febre diminuía
779 conforme a distância do centro das explosões, ou seja, a quantidade de radiação

780 absorvida é uma das variáveis que influenciam para o surgimento dos efeitos biológicos
781 indesejáveis nos humanos (RERF, 2014; PRESTON *et al.*, 2004; FOLLEY; BORGES,
782 YAMAWAKI, 1952).

783 O restante das mortes ocorreu principalmente nos primeiros meses após as
784 explosões por diversas complicações de saúde oriundas dessa altíssima exposição,
785 sendo que essas mortes são consideradas associadas as reações de curto e médio prazo
786 (HSU *et al.*, 2013; PRESTON *et al.*, 2004; RERF, 2014). Dos 15% das doses liberadas
787 pela explosão de radiação nuclear, 5% foi de radiação liberada na parte inicial em até 30
788 segundos após as explosões e 10% foi de radiação residual. Essa radiação residual
789 consistiu em grande parte na precipitação de elementos radioativos que podem
790 permanecer nos ambientes por muito tempo, causando a contaminação contínua da
791 população residente do local. Essa forma de exposição também colaborou para o
792 surgimento dos efeitos deletérios da radiação, principalmente os de médio e de longo
793 prazo (SUTOU, 2017).

794 Os organismos vivos, quando expostos a níveis críticos de radiação, manifestam
795 os efeitos biológicos da fase tardia após passarem por uma série de adaptações
796 morfofisiológicas que podem demorar anos para ocorrer (SHARMA *et al.*, 2019;
797 KUMAR *et al.*, 2018). Estas manifestações também estão correlacionadas à
798 sensibilidade individual a radiação, ao tempo de exposição e a dose absorvida. Nos
799 sobreviventes das bombas nucleares, a radiação ionizante influenciou o
800 desenvolvimento de diversas patologias tardias como a catarata, o glaucoma, à
801 hipertensão, o cálculo renal e também o câncer, tanto os sólidos quanto os sistêmicos
802 (YAMADA *et al.*, 2004). A leucemia, assim como outras desordens hematológicas, foi
803 uma das primeiras evidências tardias e também uma das mais prevalentes causadas pela
804 radiação, afetando mais as crianças (DOUPLE *et al.*, 2011; FOLLEY; BORGES;
805 YAMAWAKI, 1952).

806 Para considerar os efeitos da radiação também é necessário distinguir o que é
807 exposição para o que é a contaminação radioativa. A exposição pode ocorrer mesmo à
808 distância da fonte, ou seja, relação é indireta. Enquanto a contaminação normalmente
809 está ligada ao contato direto da pele ou das mucosas com os elementos radioativos. A
810 contaminação geralmente é mais maléfica ao organismo e pode se tornar permanente
811 nas cadeias alimentares por meio da magnificação trófica, até por exemplo, contaminar
812 um ser humano através da alimentação ou inalação de um material radioativo (ICRP,
813 2018; ICRP, 2002; UNSCEAR, 2002).

814 Aqui no Brasil, o trágico acidente em Goiânia em 13 de setembro de 1987,
815 causado pelo céσιο-137, foi considerado o maior acidente de contaminação fora das
816 usinas nucleares em todo o mundo. A cápsula de céσιο-137 foi encontrada por catadores
817 de ferro-velho e ao ser aberta no estabelecimento do senhor Devair Ferreira, gerou um
818 rastros de contaminação. Neste episódio, as vítimas apresentaram imediatamente após o
819 contato sintomas agudos como náuseas, vômitos e diarreia. Algumas vítimas fatais
820 receberam doses aproximadas de 5-6 Sv. Essas pessoas apresentaram quadros de
821 disfunção em diversos órgãos, edema e hemorragia interna, morrendo dias após o
822 ocorrido. O proprietário do ferro-velho, o senhor Devair ferreira, faleceu após 7 anos do
823 episódio após o desenvolvimento de câncer. Em 2012 após 25 anos do acontecimento, a
824 Associação das Vítimas do Césio 137 afirma que ~1600 pessoas tenham sido afetadas
825 diretamente e que 104 pessoas morreram nos anos seguintes após a contaminação em
826 virtude do câncer e outros problemas de saúde desenvolvidos pela contaminação
827 (CÉSI0137, 2020; CRUZ, GLICKMAN, 1997; CNEN, 1988; IAEA, 1988).

828 Nesses episódios, onde as pessoas foram expostas a grandes cargas de radiação
829 os efeitos agudos eram de imediato, e em algumas pessoas a leucemia também se
830 manifestava rapidamente. Portanto é facilmente compreendido que altas doses de
831 radiação são malélicas para a saúde humana. Entretanto, existe uma controvérsia a
832 respeito de um limite para isso, o que envolve o limiar e uma lineariedade sobre os
833 efeitos biológicos da radiação ionizante, ou seja, até que ponto a radiação não causa
834 prejuízos. Isso se deve ao fato que doses consideradas altas de radiação (>1 Sv) são
835 mais preditivas de serem analisadas, enquanto as doses mais baixas de radiação (< 1 Sv)
836 ainda geram muitas incertezas, e são mais difíceis de serem analisadas e reproduzidas
837 (POLLYCOVE, MYRON, 2007; BEIR, 2005; FEINENDEGEN, POLLYCOVE,
838 SONDHAUS, 2004; POLLYCOVE, FEINENDEGEN, 2001).

839 Então, é difícil prever um valor mínimo exato de exposição à radiação,
840 principalmente das doses mais baixas, pois não existe um limite real estabelecido pela
841 comunidade científica, e este é um dos grandes embates sobre esse assunto. Então não
842 há um relação concreta entre dose e efeito, principalmente com valores abaixo de ~100
843 mSv, o que dificulta a possibilidade da criação de medidas protetivas mais eficazes. E
844 também gera muitas discussões sobre esse assunto, pois a maioria desses autores
845 considera que as medidas de proteção devem ser revisadas (POLLYCOVE, MYRON,
846 2007; BEIR, 2005; FEINENDEGEN; POLLYCOVE, SONDHAUS, 2004;
847 POLLYCOVE, FEINENDEGEN, 2001).

848 É necessário estabelecer esse limite, pois as normativas direcionam todo o
849 controle e os processos de trabalho que envolvem o uso da radiação, na realidade a
850 construção desse conhecimento facilitaria também medidas preventivas e de controle
851 com maiores ajustes para outras condições, até mesmo no caso do controle da exposição
852 de tripulantes em viagens espaciais, onde a exposição à radiação é contínua no espaço
853 (YU *et al.*, 2017; NASA, 2007; BEIR, 2005).

854 Em humanos, doses de radiação $\sim 1 \text{ Sv.y}^{-1}$ podem causar náuseas, enjoo,
855 vertigem e vômito típicos de reações agudas por envenenamento. Em estudos
856 laboratoriais, as doses mais altas de $\sim 5 \text{ Sv.y}^{-1}$, tanto as agudas quanto as fracionadas,
857 foram capazes de causar danos em diversos órgãos e sistemas biológicos. Essas doses
858 são capazes de aumentar o estresse oxidativo, a peroxidação lipídica, gerar danos
859 mitocondriais, prejuízos cardiovasculares e alterações morfológicas severas
860 imediatamente ou dias após a exposição. Muitos estudos utilizam dosagens acima de 1
861 Sv.y^{-1} para causar prejuízos biológicos irreversíveis provocando uma desorganização
862 estrutural tecidual em diferentes órgãos, principalmente os germinativos, os quais são
863 considerados os mais sensíveis. Esses valores de radiação também foram utilizados
864 pelos pesquisadores para gerar tumores sistêmicos e sólidos em modelos de animais
865 (EL-BATAL, 2018; EL-SHEIKH *et al.*, 2018; DAINO *et al.*, 2018; IMAOKA *et al.*,
866 2007; AINSWORTH *et al.*, 1989).

867 De acordo com a NASA (2007), uma dose de 3 a 5 Sv aplicada de forma aguda
868 resultará em óbito em 50% dos casos. Doses $\sim 10 \text{ Sv.y}^{-1}$ pode causar a morte em
869 questão de poucos dias ou semanas. Essas doses causam sangramentos, diminuição na
870 contagem de plaquetas, inibição do sistema imune, leucopenia, infertilidade, danos
871 teciduais e alterações moleculares. Todas essas manifestações são típicas de altíssimas
872 doses, porém os efeitos causados por doses menores que 1 Sv.y^{-1} são mais difíceis de
873 serem determinados pelos métodos atuais utilizados.

874 A ICRP estipulou o limite humano para exposição à radiação em $\sim 3 \text{ mSv.y}^{-1}$, o
875 que contraria a visão de muitos pesquisadores que afirmam que doses $< 100 \text{ mSv}$ não
876 são capazes de causar danos detectáveis em indivíduos expostos. Este limite
877 estabelecido pela ICRP é o mesmo que um habitante norte americano recebe
878 anualmente por radiação cósmica, ou seja, o valor já está no limite do que é natural
879 (COUTINHO *et al.*, 2020; BEIR, 2005).

880 Muitos trabalhos indicam que baixas doses de radiação não causam prejuízos à
881 saúde humana, porém é necessário estipular esse limite. De acordo com a BEIR VII
882 (2005), uma pessoa exposta a 100 mSv tem aproximadamente 1/1000 a chance de

883 desenvolver o câncer tardiamente, enquanto que uma dose de 1.000 mSv pode causar o
884 câncer em cerca de 1/20 pessoas. Na BEIR VII (2005) considera-se que existe uma
885 relação linear dose-dependente entre a exposição à radiação ionizante e o
886 desenvolvimento de cânceres sólidos em humanos. Eles também afirmam que existe
887 pouca relação entre a exposição a baixas doses de radiação com o desenvolvimento de
888 tumores, e seria improvável mensurar com precisão um limite abaixo do qual os
889 cânceres não são induzidos (BEIR, 2005).

890 Trabalhos experimentais que utilizaram doses entre 10 – 300 mSv.y⁻¹ afirmam
891 que nessa faixa de radiação não há risco para a exposição humana, pois em seus
892 modelos não se observou danos biológicos em diversos tecidos analisados como os
893 ovários, útero, intestino, fígado e rins (KIMLER *et al.*, 2018; KUMAR *et al.*, 2018;
894 TAYLOR *et al.*, 2014; POLLYCOVE *et al.*, 2007).

895 Outra pesquisa ao avaliar os efeitos tardios da exposição à radiação gama
896 mostrou que após 6 meses de irradiação com 0.05 Gy os camundongos BALB/c não
897 tiveram nenhuma alteração biológica evidente nos tecidos avaliados, porém a radiação
898 foi capaz de modular os níveis da citocinas analisados (JANGIAM *et al.*, 2018). Isso
899 indica que mesmo sem uma manifestação biológica significativa, os baixos níveis de
900 radiação são capazes de modular a atividade imunológica bem como de outros
901 processos celulares, como os mecanismos de exaustão, reparação molecular e atividade
902 das enzimas antioxidantes (JANGIAM *et al.*, 2018; POLLYCOVE *et al.*, 2007).

903 Com trabalhos mostrando resultados iguais a estes, a comunidade científica
904 passou a questionar os valores adotados pelas entidades de proteção por elas seguirem o
905 conceito estocástico e o princípio ALARA. Assim, surgiram outras hipóteses para tentar
906 explicar a relação entre os efeitos biológicos com a exposição a baixas doses de
907 radiação. De acordo com o ponto de vista determinístico, os prejuízos biológicos que a
908 radiação pode gerar depende de inúmeros fatores, como a pré-disposição, o tempo e a
909 intensidade da exposição (BALDWIN, GRANTHAM, 2018; UNSCEAR, 2013;
910 UNSCEAR, 1993).

911 Além disso, este conceito considera que para avaliar os efeitos da exposição à
912 radiação à saúde humana, é necessário diferenciar qual é fonte geradora de radiação,
913 qual tipo de radiação, o tempo de exposição, a dose absorvida, além dos critérios
914 individuais como idade, sexo e predisposição genética para estimar a efetividade da
915 dose e a possibilidade do desenvolvimento de alguma comorbidade, incluindo o câncer
916 (OZASA, GRANT, KODAMA, 2018; DOUPLE *et al.*, 2011; FEINENDEGEN,
917 POLLYCOVE; SONDDHAUS, 2004; ICRP, 2002).

918 Entretanto, o conceito da hormesis radioativa defende que as baixas doses de
919 radiação são benéficas para a saúde, essas duas correntes são mais próximas do conceito
920 determinístico. De acordo com a hormesis radioativa, nossos tecidos biológicos
921 possuem um sistema adaptativo que permite um certo grau de exposição à radiação sem
922 causar dano. Essa adaptação promoveria o aumento do poder antioxidante celular,
923 ativando os mecanismo antitumorígenicos e a reparação tecidual. Esses trabalhos
924 defendem que as baixas doses de radiação estão associadas a uma redução na
925 mortalidade por câncer e outras comorbidades. Eles observaram resultados de estudos
926 populacionais e experimentais com forte indicativo estatístico para defender seu ponto
927 de vista de que as baixas doses de radiação são benéficas para a saúde, porém não há um
928 limite para esse efeito bem estabelecido (BALDWIN, GRANTHAM, 2018; WEBER;
929 ZANZONICO, 2017; FEINENDEGEN, POLLYCOVE *et al.*, 2004).

930

931

932 Todavia não há uma precisão bem definida e clara para estabelecer os níveis
933 permitidos de baixas doses de radiação sobre a saúde humana. Os valores indicados de
934 proteção visam evitar ao máximo o risco para o desenvolvimento de alterações severas
935 na saúde, todavia muitos autores questionam esses limites, considerando que há uma
936 certa elasticidade e susceptibilidade para a exposição à radiação ionizante que não é
937 atendida pelo atual modelo vigente de proteção (POLLYCOVE, FEINENDEGEN,
938 2001).

939 O Conselho Nacional de Pesquisa Americana, que aborda os efeitos da
940 exposição à radiação ionizante LET à saúde humana (BEIR, 2005), considera que
941 baixas doses de radiação não representa risco a saúde. Esse relatório foi criado a partir
942 da observação de inúmeros estudos científicos incluindo aqueles com os sobreviventes
943 das bombas e dos acidentes nucleares de Chernobyl e Fukushima. Eles consideram que
944 as baixas doses são aquelas na faixa de quase zero até cerca de 100 mSv.y^{-1} (0.1 Sv.y^{-1})
945 de radiação gama, ou seja, cinco vezes maior do que a estabelecida pela ICRP (2018).

946 Entretanto essas doses que variam de $0 - 100 \text{ }\mu\text{Sv.y}^{-1}$ são praticamente
947 impossíveis de serem reproduzidas em laboratório para estimar com precisão os efeitos
948 da radiação gama sobre os componentes biológicos. A maioria das pesquisas utilizam
949 reatores nucleares, em experimentos com doses agudas ou fracionadas para obter seus
950 resultados (SHARMA *et al.*, 2019; CHERNYAVSKIY *et al.*, 2017; LEE, YOON, 2005;
951 FEINENDEGEN, POLLYCOVE; SONDHANUS, 2004; POLLYCOVE,
952 FEINENDEGEN, 2001).

953 Esses trabalhos colaboram largamente para esse conhecimento, todavia para
954 utilizar seus resultados para comparar, por exemplo, com humanos que recebem
955 diariamente a radiação, elas são ineficazes (COUTINHO *et al.*, 2020; ICRP, 2018;
956 BEIR, 2005; UNSCEAR, 1994). As pessoas analisadas incluíam tanto as expostas a
957 radiação em procedimentos médicos, profissionais que correm risco ocupacional quanto
958 as que habitam locais que emitem naturalmente a radiação (GYULEVA *et al.*, 2015;
959 ICRP, 2002).

960 Há relatos na literatura que mostram que locais que emitem naturalmente a
961 radiação estão associados há uma maior incidência de alterações biológicas incluindo o
962 câncer (VEIGA *et al.*, 2006; VEIGA; KOIFMAN, 2005). Entretanto, outros estudos
963 mostram que não existem evidências científicas que provem um aumento de
964 comorbidades nesses lugares (ESLAMI *et al.*, 2019; GYULEVA *et al.*, 2015).

965 Em média um humano recebe cerca de 3 mSv ao ano de radiação natural. Em
966 procedimentos médicos, a exposição de uma radiografia de tórax é cerca de 0.1 mSv e
967 de uma tomografia computadorizada de corpo inteiro (CT) é cerca de 10 mSv. Todos
968 essas doses superam os valores adotados pela ICRP (2018). De acordo com a BEIR VII
969 (2005), existem muitos desafios a serem superados para estimar os efeitos de baixas
970 doses de radiação sobre a saúde humana, pois há uma forte relação linear de dose-
971 resposta entre a exposição à radiação ionizante e o desenvolvimento de câncros sólidos
972 em humanos. Por isso, são necessárias maiores investigações para estimar a relação
973 entre a dose e o efeito partindo de valores ~ 0 até 100 mSv.y^{-1} (COUTINHO *et al.*,
974 2020; VEIGA, KOIFMAN, 2005; UNSCEAR, 2003).

975 A radiação emitida por fontes naturais pode gerar riscos para a população de um
976 determinado local, quando sua taxa é considerada alta. Aqui no Brasil a cidade de
977 Guarapari é uma das que possuem a maior emissão de radiação natural em todo o
978 mundo (VEIGA, KOIFMAN, 2005). E para avaliar o risco para essa exposição,
979 primeiramente é necessário investigar os efeitos em modelos de animais. Para isso, a
980 criação de simuladores que emitem baixíssimas doses de radiação pode ser uma
981 ferramenta importante para esse processo, pois a dinâmica de exposição a radiação
982 natural é praticamente impossível de ser reproduzida por um reator nuclear. Também é
983 possível ajustar as doses e a dinâmica de exposição utilizando tais simuladores
984 (COUTINHO *et al.*, 2020)

985 Dessa forma, é imprescindível entender a relação do limiar e da linearidade dos
986 efeitos biológicos causados pelas baixas doses de radiação gama. Principalmente pela
987 importância econômica que envolve o assunto e por haver tantas divergências de

988 resultados encontrados na literatura. Assim, é necessário estimar com mais exatidão a
989 dosagem e a cronologia do surgimento desses efeitos biológicos em modelos que
990 consigam mimetizar as mesmas condições de exposição natural.

991

992

993 1.4 RADIAÇÃO NATURAL DAS AREIAS MONAZÍTICAS-GUARAPARI-ES

994

995 Naturalmente o homem é exposto a radiação ionizante, desde aquela que atinge a
996 Terra proveniente do espaço até a radiação emitida por elementos naturais aqui
997 encontrados. Essa radioatividade variou ao longo dos milênios e acompanhou todo o
998 processo de evolução aqui na Terra, essa heterogeneidade pode ter sido suficiente para
999 ter moldado à fisiologia, as mutações genéticas, influenciando o processo de seleção
1000 natural (MØLLER, MOUSSEAU, 2013). Essa relação ao longos dos anos, de um certo
1001 modo, permitiu a continuação das diferentes espécies por muitas gerações. Mesmo
1002 assim existem muitos questionamentos a respeito dessa relação, principalmente sobre os
1003 efeitos biológicos de baixas doses de radiação sobre a saúde humana (SCOTT,
1004 THARMALINGAM, 2019).

1005 O estado do Espírito Santo, é considerado uma das regiões com maior emissão
1006 natural de radiação gama de todo o país, e também do mundo. Na cidade de Guarapari,
1007 as Praia da Areia Preta e Meaípe são consideradas as que possuem maior emissão (~20
1008 mSv.h⁻¹) de radiação natural, com valores aproximados da cidade de Kerala na Índia
1009 (COUTINHO *et al.*, 2020; VEIGA, KOIFMAN, 2005).

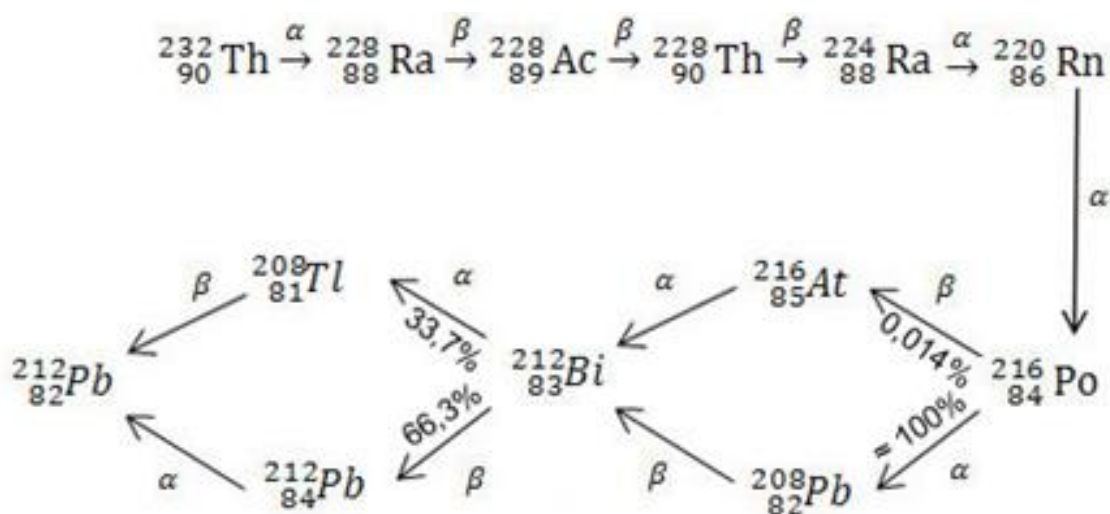
1010 Esta é uma cidade litorânea, formada de lindas praias que atraem visitantes
1011 durante o ano inteiro. A cidade de Guarapari, possui uma população estimada em
1012 110.000 habitantes, podendo chegar até 1 milhão de pessoas no verão, principalmente
1013 devido ao fluxo de turistas. Devido a sua importância econômica, e o ciclo intenso de
1014 pessoas durante o verão, a exposição humana a essa radiação natural deve ser avaliada
1015 (IBGE, 2017).

1016 Como muitos autores acreditam que as baixas doses de radiação podem possuir
1017 efeitos benéficos para saúde, os munícipes as autoridades locais consideram que
1018 Guarapari seja a “cidade saúde”. Essa região então passou a despertar o interesse de
1019 toda comunidade em relação ao seu potencial terapêutico, a qual promoveria proteção
1020 contra o câncer e outras doenças autoimunes como o reumatismo, assim o município de
1021 Guarapari passou a ter notoriedade nacional. Porém até o momento não houve nenhuma

1022 pesquisa mostrando tais benefícios (FUJINAMI, KOGA, MORISHIMA, 2000; GUIA
1023 ONLINE, 2020; IBGE, 2017).

1024 A radiação presente na cidade de Guarapari é proveniente das areias
1025 monazíticas. Ela possui em sua composição abundante quantidade de monazita, minério
1026 constituído por fosfatos de metais do grupo do cério, e do tório, principalmente o tório
1027 isótopo 232. O tório é um metal pesado instável e em seu decaimento forma o gás
1028 natural radônio (Rn^{220}) e no final da série de decaimento o chumbo 212 (Pb^{212}), além da
1029 radiação ionizante como o raio gama, conforme Figura 2 (CNEN, 2011; VEIGA *et al.*,
1030 2006).

1031



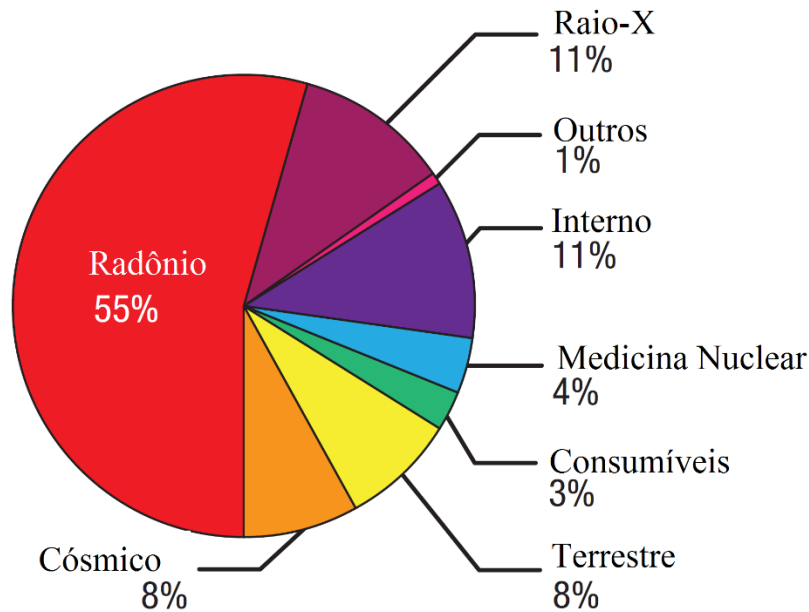
1032

1033 **Figura 2:** Decaimento radioativo do Tório. Extraído de (FOGAÇA, 2020).

1034

1035 O gás radônio de acordo com a NASA (2007) é responsável por mais da metade
1036 da exposição à radiação para o público em geral na crosta terrestre, este é proveniente
1037 principalmente do decaimento do urânio. O gás radônio possui um curto alcance, pois
1038 logo após ser produzido sofre rapidamente decaimento radioativo transformando-se em
1039 polônio (CNEN, 2011). A figura 3 representa as maiores fontes de exposição humana
1040 para a radiação.

1041



1042

1043 **Figura 3:** Principais fontes de exposição humana à radiação. Modificado de (NASA,
1044 2007).

1045

1046 Estudos como o de Veiga e Koifman (2005) mostraram que há um aumento na
1047 mortalidade por diferentes tipos de câncer em regiões que emitem a radiação natural.
1048 Porém outros estudos indicam que essa exposição não confere risco para saúde humana.
1049 Portanto, baixas doses, como as encontradas em ambientes naturais, precisam de
1050 maiores investigações para elucidação de seus efeitos (MORTAZAVI *et al.*, 2019; JAIN
1051 *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2012).

1052

1053 Para obter dados mais precisos sobre os riscos associados à exposição à radiação
1054 natural para a saúde humana, é necessário criar um modelo que mimetize as mesmas
1055 condições naturais para obter resultados mais confiáveis em relação aos seus efeitos
1056 biológicos. Pois a radiação emitida nos ambientes naturais aqui na Terra, sofrem
1057 inúmeras influências e sua taxa de emissão é variável ao longo dos anos. Isso quer dizer
1058 que é um erro comparar os trabalhos que utilizaram outros métodos de irradiação com
1059 os efeitos que podem ser observados em uma condição natural (COUTINHO *et al.*,
1060 2020; ICRP 2018; WEBER, ZANZONICO, 2017; VEIGA, KOIFMAN 2005).

1060

1061 Para avaliar os riscos da exposição populacional a fontes naturais de radiação é
1062 preciso considerar a dinâmica da exposição, as taxas radioativas encontradas nesses
1063 locais bem como as características dessa população (UNSCEAR, 2000). Por isso, é
1064 necessário mimetizar as mesmas condições de exposição para se obter dados mais
precisos em relação ao risco para a saúde humana em relação a uma exposição natural

1065 (BALDWIN, GRANTHAM, 2018; ZANZONICO, 2017; VEIGA, KOIFMAN, 2005;
1066 WEBER).

1067 Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos biológicos de
1068 baixas doses de radiação produzidas por um simulador físico de radiação gama (SF),
1069 utilizando as areias monazíticas da praia de Meaípe. Assim sendo, espera-se que os
1070 resultados aqui obtidos possam colaborar para o entendimento de limites mais precisos
1071 sobre o limiar e a linearidade dos efeitos biológicos de baixas doses de radiação.

1072

1073

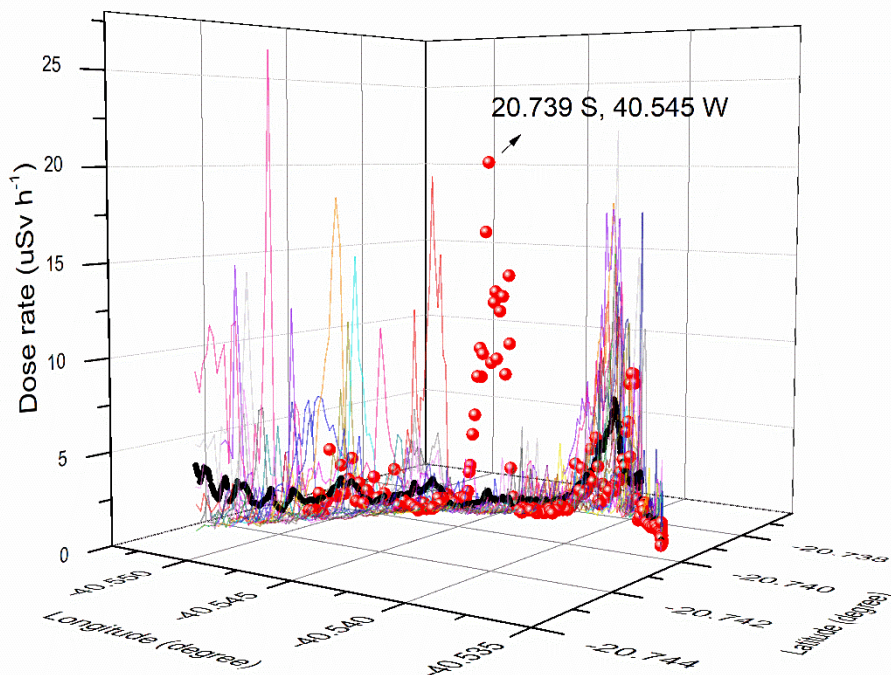
1074 **2 METODOLOGIA**

1075 2.1 SIMULADOR FÍSICO DE RADIAÇÃO GAMA

1076 O simulador físico de radiação gama (SF) foi construído para reproduzir a
1077 composição física da areia de monazita encontrada na praia de Meaípe, localizada na
1078 cidade de Guarapari, estado do Espírito Santo, Brasil. A areia de Meaípe possui
1079 minerais densos como magnetita (Fe_3O_4), ilmenita (FeTiO_3), rutilo (TiO_2), zircão
1080 (ZrSiO_4) e monazita (Ce, La, Y, Th) PO_4 . Devido à presença de tório, a areia monazita
1081 apresenta níveis naturais de radiação gama (COELHO *et al.*, 2005).

1082 A taxa de dose absorvida de radiação gama exibe uma variação significativa do
1083 nível radiativo no tempo e no espaço na praia de Meaípe (Fig. 4). As medições de
1084 radiação foram realizadas, a 10 cm de altura sobre a areia, usando um detector Gamma
1085 Scouter acoplado a um localizador GPS Etrex 10 (Garmin). Os resultados mostraram
1086 que a praia de Meaípe é um sistema aberto e dinâmico, impedindo uma caracterização
1087 única da radiação local. Assim, qualquer discussão sobre os níveis de radiação na praia
1088 de Meaípe tem sua validade restrita a um determinado momento e local.

1089 Neste trabalho, optou-se por investigar a resposta biológica de ratas Wistar com
1090 aproximadamente 10 semanas a níveis extremos de radiação natural encontrados em
1091 Meaípe. Assim, o SF foi construído com uma amostra de 20 kg de areia, coletada em
1092 ($20,739^\circ \text{ S}$; $40,545^\circ \text{ W}$), em 19 de março de 2017, representando uma taxa de dose
1093 extrema de radiação gama de cerca de $20 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$, conforme ilustrado na Fig. 4.



1094

1095 **Figura 4:** Taxa de dose de radiação gama medida ao longo da praia de Meaípe. Valores
 1096 observados de 19 de março a 30 de dezembro (a cada duas semanas) 2017. A areia
 1097 utilizada para a construção do SF foi coletada em 19 de março (bolas vermelhas) na
 1098 intensidade de $20 \mu\text{Sv h}^{-1}$ a ($20,739^\circ \text{ S}$; $40,545^\circ \text{ W}$). Os valores médios anuais
 1099 espaciais são representados em uma linha preta grossa.

1100

1101

1102

1103

1104

A areia coletada foi submetida a uma peneira com malha de 1 mm para remoção de conchas e pequenos pedaços de material orgânico. A areia foi então lavada com hipoclorito e seca por 8 horas em um forno a 120° C , eliminando substâncias orgânicas e organismos vivos.

1105

1106

1107

1108

1109

1110

1111

1112

1113

1114

Para a montagem do SF, a areia limpa foi colocada em quatro caixas ($60 \text{ cm} \times 40 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$), ocupando $1/3$ do volume de cada caixa. Entre as paredes da caixa e a areia, foi instalada uma chapa de chumbo com 2.5 mm de espessura para bloquear a emissão de radiação em todas as direções, exceto na direção normal da superfície da camada de areia. Duas gaiolas de PVC, cada uma com 4 ratos, foram instaladas nessas superfícies de areia (denominadas HR - nível alto de radiação) e duas outras gaiolas de PVC, também com quatro ratos cada, em uma prateleira imediatamente acima deste conjunto, 50 cm de altura (referido aqui como LR - nível mais baixo de radiação), conforme ilustrado na Figura 5. Além dessas gaiolas, outras duas gaiolas com 4 ratos cada, foram montadas sem areia (referido aqui como grupo de controle CON).

1115

1116

1117

1118

Os animais do grupo HR foram expostos diariamente durante 3 meses a uma média de radiação de $\sim 20 \mu\text{Sv.h}^{-1}$ (ou cerca de 175 mSv.y^{-1} no total). Os animais do grupo LR registraram um valor em torno de $3,6 \mu\text{Sv.h}^{-1}$ ($\sim 32 \text{ mSv.y}^{-1}$).

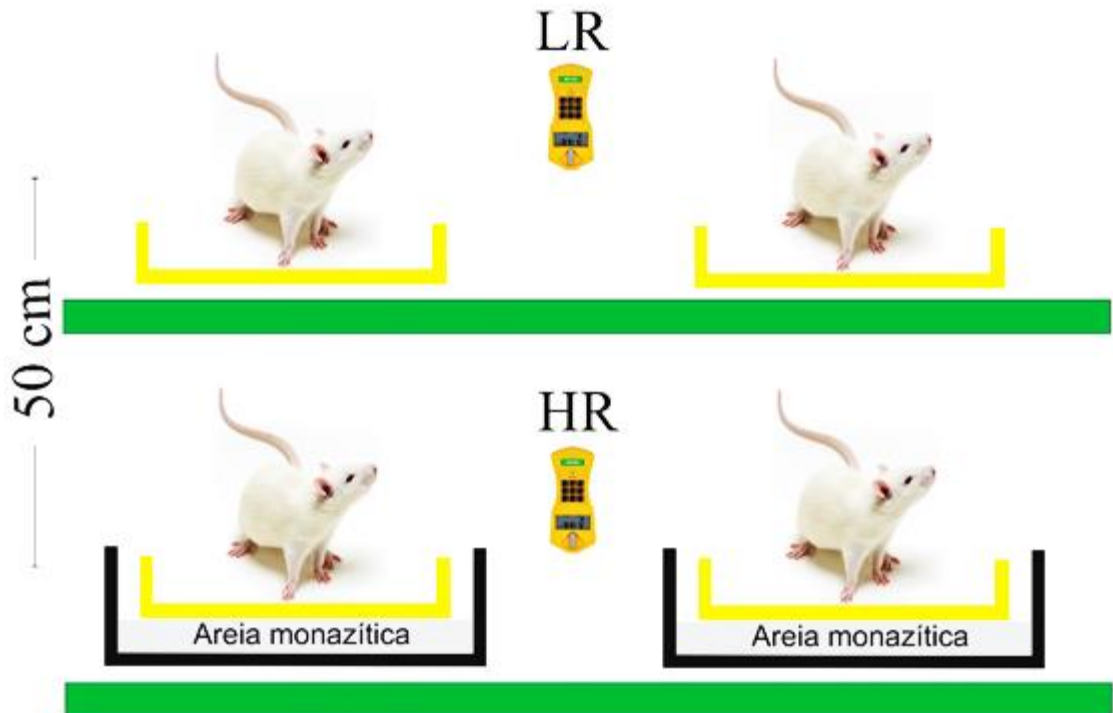


Figure 5: Configuração esquemática do Simulador Físico de Radiação Gama.

Como a radioatividade da areia de Meápe está ligada ao conteúdo do elemento químico do tório, torna-se necessário quantificar esse conteúdo na maior taxa de dose da região de radiação gama observada em 19 de março de 2017. Para esse fim, foi analisada uma amostra de 20 Kg de areia. A caracterização granulométrica (Tabela 03) da amostra da areia indica que a maior parte da radiação está associada a partículas menores que 200 μm (a seguir denominada fração de areia).

Tabela 3: Distribuição do tamanho das partículas de areia e dose associada. Amostra de areia coletada em 19 de março de 2017, com dose total de radiação de $\sim 20 \mu\text{Sv.h}^{-1}$.

Tamanho médio das partículas (μm)	Massa (%)	Dose ($\mu\text{Sv.h}^{-1}$)
< 500	16,67	0,12
< 425	17,26	1,13
< 355	20,13	0,75
< 300	18,21	0,09
< 200	22,48	3,58
< 100	5,25	14,32

1134 Para melhorar a quantificação do tório, os componentes magnéticos foram
1135 retirados da fração de areia aplicando um campo magnético de 0.3T. A fração de areia,
1136 sem componentes magnéticos, foi submetida à análise de fluorescência de raios-X
1137 (Tabela 4).

1138 **Tabela 4:** Composição química da areia com granulometria menor que 200 µm e sem
1139 componentes magnéticos.

Elemento	Massa (%)	Des. padrão
Ce	28,89	0,06
Nd	25,16	0,05
Zr	19,46	0,02
Si	9,6	0,1
Ti	7,96	0,02
Th	4,26	0,01
Ba	2,04	0,09
Ca	0,82	0,03
Y	0,73	0,01
Hf	0,67	0,02
S	< 05	
Se	<0,5	

1140

1141 Verificou-se que as amostras de areia com a taxa de dose absorvida de radiação
1142 gama de 20 µS.h⁻¹ estavam associadas à presença de partículas menores que 200 µm e
1143 que a fração de areia sem os componentes magnéticos apresentava 4,3% da massa de
1144 tório (Tabela 4).

1145

1146 2.2 ANIMAIS

1147 Para facilitar a avaliação da função reprodutiva, neste estudo foram utilizadas
1148 ratas fêmeas adultas (10 semanas de idade) mantidas em um ambiente com a umidade e
1149 a temperatura controlada entre 23 e 25° C, com um ciclo claro escuro de 12:12 h. Os
1150 animais tiveram o fornecimento de água e comida *ad libitum*. Todos os protocolos
1151 foram aprovados pelo Comitê de Ética em Animais da Universidade Federal do Espírito
1152 Santo (UFES, nº 05/2018). Além disso, todos os experimentos foram realizados de
1153 acordo com as Diretrizes de Pesquisa Biomédica para o Cuidado e Uso de Animais de
1154 Laboratório disponíveis on-line e seguiram as recomendações das Diretrizes da

1155 Associação Americana de Medicina Veterinária (2007). As ratas foram mantidas de
1156 acordo com a figura 5 e divididas em três grupos. As ratas do grupo controle (CON, n =
1157 8) não foram expostas à radiação gama. As ratas do grupo HR (n = 8) foram expostas a
1158 alta radiação (HR ~20 $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$) e os animais do grupo LR (n = 8) foram expostos a
1159 níveis mais baixos de radiação (LR ~3,6 $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$). Os animais foram expostos durante 3
1160 meses na tentativa de esgotar os possíveis mecanismos de reparo celular existente. Eles
1161 também foram pesados semanalmente durante todo o período de estudo.

1162

1163 2.3 COLETA E PESO DE TECIDOS E ÓRGÃOS

1164 Os animais foram pesados semanalmente. Anteriormente a eutanásia, os animais
1165 foram anestesiados com ketamina (50 mg kg^{-1} , i.p.) e xilazina (10 mg kg^{-1} , i.p.,
1166 Fontoveter, Brazil). Foi realizada uma laparotomia mediana de aproximadamente 2 a 3
1167 cm para extração dos tecidos (pituitária, coração, pulmões, timo, fígado, baço, adrenal,
1168 rim, útero, ovários, músculo sóleo e o músculo extensor longo digital). Os órgãos
1169 úmidos foram isolados para avaliar o índice de hipertrofia/atrofia tecidual.

1170 Para estimar o índice de hipertrofia/atrofia, os órgãos foram isolados, lavados
1171 com salina 0.9% e o excesso de líquido foi removido com um filtro de papel. Em
1172 seguida, os órgãos foram pesados e o peso do tecido úmido (mg) corrigido pelo
1173 comprimento da tíbia (cm), para o cálculo da razão do peso úmido (COUTINHO *et al.*,
1174 2016).

1175

1176

1177 2.4 PREPARAÇÃO DOS TECIDOS

1178 Os órgãos (ovários, útero, fígado, rins) foram fixados em paraformaldeído
1179 diluído em uma solução de tampão fosfato (4% PF-PBS) pH 7.4 por 24–48 h em
1180 temperatura ambiente. Após a fixação, os tecidos foram desidratados em uma série
1181 graduada de etanol, limpos em xilol, posteriormente sendo embebidos em parafina a
1182 60°C. Esses tecidos foram separados em blocos para avaliações histológicas posteriores
1183 em cortes de 5 μm . As seções foram coradas com hematoxilina e eosina (H&E),
1184 Picrosirius Red (PS) e Alcian Blue (AB) (COUTINHO *et al.*, 2016).

1185

1186 2.5 AVALIAÇÃO POR HISTOMORFOMETRIA

1187

1188 Para histomorfometria dos ovários, foram utilizados um número total de 8
1189 animais por grupo. Foram realizados 5 cortes por animal com um desbaste de 50 µm,
1190 em um total de 60 campos analisados por grupo. Os folículos foram relatados como
1191 normais, atrésicos ou císticos, de acordo com a morfologia. Os folículos foram
1192 classificados como pré-antrais quando contêm duas a quatro camadas de células da
1193 granulosa, sem espaço antral. Os folículos antrais foram classificados ao conter três ou
1194 mais camadas de células da granulosa e um espaço antral claramente definido (LEE,
1195 YOON, 2005). Os folículos atrésicos (degenerados) foram considerados aqueles que
1196 apresentavam ao menos um núcleo de oócitos degenerado, encurtamento da membrana
1197 nuclear, vacúolos no oócito ou alterações degenerativas nas camadas da granulosa,
1198 incluindo encolhimento celular, picnose e cariorrexis. Os folículos císticos foram
1199 definidos como folículos dilatados, preenchidos com cavidades de líquido folicular e
1200 revestidos com uma a quatro camadas de células espessas da granulosa redondas a
1201 achatadas (SHI *et al.*, 2009). Os folículos primordiais e primários não foram contados.
1202 Foram utilizadas magnificações de 100x e 400x para analisar os folículos.

1203 Para histomorfometria dos rins, foi utilizado um número total de 8 animais por
1204 grupo. Foram capturados 25 glomérulos por animal com uma objetiva de 40x para
1205 posterior avaliação. A deposição superficial de colágeno no tufo glomerular e da área
1206 intersticial cortical foi determinada usando Picosirius Red (Sigma-Aldrich, St. Louis,
1207 MO). As imagens foram medidas pelo software Image J (version1.33, Public Domain)
1208 (COUTINHO *et al.*, 2016).

1209 Para histomorfometria hepática, foi utilizado um número total de 8 animais por
1210 grupo. Havia 5 fatias por animal com desbaste de 50 µm, em um total de 60 campos
1211 analisados por grupo. A histomorfometria do fígado foi realizada de acordo com
1212 Bertuloso *et al.* (2015). Para o cálculo da área do núcleo de hepatócitos, foi utilizado o
1213 programa Image J (VEKEMANS, BRAET 2004).

1214 As imagens de alta qualidade (2048 x 1536 pixels) foram obtidas com um
1215 microscópio Olympus (AX70; Olympus, Center Valley, PA), fotografadas com uma
1216 câmera AxioCamICc1 e exportadas para o Axio-Vision Software (software AxioVision
1217 Rel. 4.8). As imagens foram medidas pelo software Image J (versão 1.3.3, Domínio
1218 Público).

1219

1220 2.6 QUANTIFICAÇÃO DE MASTÓCITOS

1221 As seções dos tecidos foram coradas com Alcian Blue (AB) de acordo com um
1222 protocolo padrão (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Cada seção de 5 mm foi utilizada

1223 para obter 20 fotomicrografias (objetiva 40x). O número de células coradas
1224 positivamente (isto é, células contendo grânulos citoplasmáticos roxos) dentro do tecido
1225 foi avaliado. As áreas a serem analisadas foram selecionadas aleatoriamente, com a
1226 exceção de que os campos contendo vasos sanguíneos de tamanho médio foram
1227 cuidadosamente evitados. O número de células coradas positivamente foi então
1228 expresso como unidades por área (mm²), conforme descrito anteriormente (COUTINHO
1229 *et al.*, 2016).

1230

1231 2.7 DETERMINAÇÃO DAS FASES DO CICLO ESTRAL

1232 O ciclo estral das ratas Wistars possuem duração de 4 ou 5 dias em média, e é
1233 caracterizado por 4 fases, proestro, estro, metaestro e diestro. Estas fases foram
1234 monitoradas por meio da técnica de esfregaço vaginal. Através da observação a fresco
1235 de três tipos celulares, Células Nucleadas, Epiteliais e Leucócitos, é possível a
1236 determinação da fase do ciclo. O fluido vaginal foi coletado através de micropipetas
1237 plásticas contendo 0.1 mL de solução salina (NaCl 0.9%) em seguida transferido para
1238 lâminas de vidro e sobrepostos com lamínulas para posterior observação em
1239 microscópio ótico com lente objetivas de 10x e 40x de aumento. Este procedimento foi
1240 realizado após 30 dias de exposição à radiação, os animais foram monitorados durante
1241 15 dias entre 8:00 e 10:00 hs da manhã (BECKER *et al.*, 2005).

1242

1243 2.8 AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO

1244 Os níveis de peroxidação lipídica foram determinados utilizando o ensaio
1245 espectrofotométrico de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), com base
1246 na reação entre malondialdeído e ácido triobarbitúrico, como descrito por Zovico *et al.*
1247 (2016). Para avaliar a peroxidação lipídica nos ovários foram colocadas 100 mg de
1248 amostra do tecido em um eppendorf e homogeneizada em 500 µL de solução de ácido
1249 tricloroacético 15% misturado ao hidroxitolueno butilado 45 nM. Após o processo de
1250 homogeneização as amostras foram levadas ao banho seco com temperatura de 100°C
1251 por um período de 15 minutos. Assim que foram retiradas do banho seco as amostras
1252 foram rapidamente centrifugadas a uma velocidade de 14.000 rpm por um período de 2
1253 minutos a temperatura de 4°C. Ao término do processo de centrifugação 300 µL do
1254 sobrenadante foram coletados e misturado com 300 µL de Ácido tiobarbitúrico 0,73%
1255 com as amostras ainda quente. Rapidamente as amostras foram levadas novamente ao

1256 banho seco a 100°C por um período de 30 minutos. Em seguida ao término dos 30
1257 minutos foram pipetadas 200 µL do sobrenadante de cada amostra em triplicata em
1258 placa de Elisa e lida em comprimento de onda a 532 nm usando espectrofotômetro. Para
1259 o cálculo da concentração de MDA em cada amostra utilizou-se a seguinte fórmula:
1260 Concentração de MDA (nmol) = [Absorbância a 532 nm/ (coeficiente de extinção molar
1261 do MDA x caminho óptico)] x diluição. Os valores foram corrigidos pela dosagem de
1262 proteína feitos nas mesmas amostras pelo método de Bradford.

1263 Os níveis de AOPP (produtos avançados de peroxidação de proteínas nos
1264 ovários foram determinados com 200 mg de amostra de tecido colocados em um
1265 eppendorf para homogeneização com 1.0 mL de água destilada. Após este processo as
1266 amostras foram centrifugadas a temperatura de 4°C com velocidade de 3.500 rpm em
1267 um tempo de 10 minutos. Foram pipetados diretamente na placa de Elisa 40 µL do
1268 sobrenadante e acrescentado 160 µL de PBS, 10 µL de KI e 20 µL de ácido acético
1269 glacial (ultrapuro), submetidos ao shaker para agitação com velocidade de 90 rpm
1270 durante 6 minutos. A leitura foi realizada em comprimento de onda de 340 nm.
1271 Imediatamente ao processo de agitação a leitura da placa foi realizado com o
1272 comprimento de onda de 340 nm. A curva padrão para quantificar os níveis de AOPP
1273 foi feita com o uso de cloramina-T (0 a 100 µM). Todas as amostras foram feitas em
1274 triplicata e o resultado final foi expresso em µmol/L. Os valores foram corrigidos pela
1275 dosagem de proteína feitos nas mesmas amostras pelo método de Bradford.

1276

1277 2.9 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE CITOCINAS

1278 O kit BD™ Cytometric Bead Array (CBA) Mouse Th1/Th2/Th17 citocina foi
1279 utilizado para quantificação das citocinas IL-2, INFγ, TNF, IL-4, IL-5, IL- 6, IL-10 e
1280 IL-17A em uma mesma amostra. Os tubos para aquisição foram preparados com: 50 µL
1281 de amostra, 50 µL da mistura de beads e 50 µL do reagente de detecção Th1/Th2 PE
1282 (Mouse Th1/Th2 PE Detection Reagent/1 vial, 4mL). O mesmo procedimento foi
1283 realizado para a obtenção da curva-padrão. Os tubos foram homogeneizados e
1284 incubados por duas horas, em temperatura ambiente, no escuro. Para a aquisição dos
1285 dados foi utilizado o citômetro de fluxo FACSCanto II (Becton Dickinson
1286 Immunocytometry Systems, San Jose, CA, USA) acoplado a um computador. Foram
1287 adquiridos 10.000 eventos de cada amostra e os dados coletados foram analisados pelos
1288 softwares BDFACSDiva e FCSExpress (De Novo Software, Los Angeles, CA, USA).

1289

1290 2.10 DOSAGEM DE ESTROGÊNIO E PROTEÍNA C REATIVA (PCR)

1291 Após a laparotomia mediana, o sangue foi retirado por punção da veia aorta
1292 abdominal em um tubo com acelerador de coagulação e centrifugado a 4000 rpm
1293 durante 15 min para extração do soro. As alíquotas foram armazenadas em um freezer -
1294 80°C para posterior análise do estrogênio e da proteína C reativa. Um total de 6
1295 amostras por grupo foram disponibilizadas para realizar as dosagens. O estrogênio foi
1296 dosado utilizando uma técnica de imunoensaio por quimioluminescência por meio de
1297 um sistema analítico da Centaur XPT – Siemens com uma sensibilidade ~11.8 pg/mL.
1298 A proteína C reativa (PCR) foi dosada utilizando um método de imunoturbidimetria
1299 através de um sistema analítico Architecte CL4100 – Abbott com uma sensibilidade
1300 ~0.2 mg/mL. Esses dados foram realizados em parceria com o Laboratório Tommasi
1301 Analítica ^{LTDA}.

1302

1303 2.11 MENSURAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

1304 A PA sistólica (PAS) foi avaliada por pletismografia de cauda em ratos
1305 conscientes após 60 dias da exposição à radiação e determinada pelo método indireto do
1306 manguito de cauda (IITC Life Science, Inc., EUA). Os animais foram contidos por 5 a
1307 10 minutos e condicionados ao procedimento com ciclos de inflação-deflação do
1308 manguito. Os resultados de três medidas estáveis da PAS foram calculados em média. A
1309 pressão foi controlada automaticamente e os pulsos sistólicos foram detectados por um
1310 transdutor de pulso. Um tamanho adequado do manguito foi selecionado para cada
1311 animal (CLAUDIO *et al.*, 2017).

1312

1313 2.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

1314 Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) e a
1315 análise estatística foi realizada usando o GraphPadPrism 6 (GraphPad Software, La
1316 Jolla, CA – EUA). As diferenças entre os grupos foram avaliadas pela análise de
1317 variância de uma via (ANOVA), seguida pelo teste post hoc de Tukey. A diferença com
1318 significância foi estabelecida em $p < 0.05$.

1319

1320 **3. RESULTADOS**

1321 Neste trabalho a exposição a radiação ionizante com as areias monazíticas não
 1322 geraram alterações de peso significativas nas ratas irradiadas. Não foi observada
 1323 alterações antropométricas entre os grupos analisados considerando o erro da medida
 1324 (Tabela 5).

1325

1326 **Tabela 5:** Avaliação do peso corporal, dos órgãos e dos tecidos.

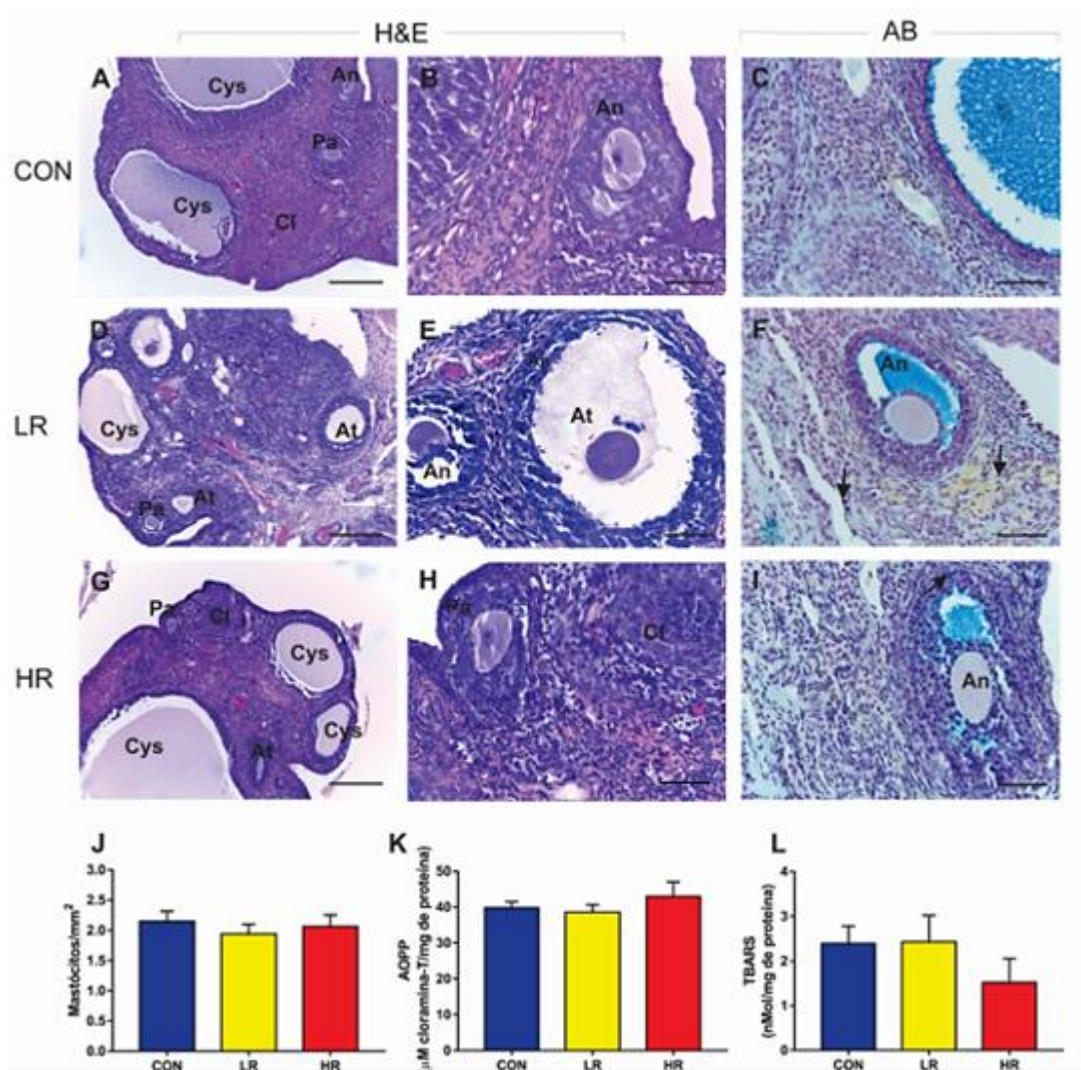
Peso corporal, órgãos e tecidos	CON	LR	HR
Peso corporal inicial (g)	160,75 ± 7,95	172,00 ± 6,69	164,75 ± 5,27
Peso corporal final (g)	277,50 ± 8,32	279,25 ± 4,59	277,57 ± 7,90
Glândula pituitária (mg)	0,38 ± 0,02	0,34 ± 0,04	0,39 ± 0,03
Timo (g)	0,13 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,01
Coração (g)	0,26 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,26 ± 0,01
Pulmões (g)	0,42 ± 0,01	0,41 ± 0,03	0,42 ± 0,02
Fígado (g)	2,46 ± 0,08	2,47 ± 0,11	2,50 ± 0,13
Baço (g)	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,09	0,15 ± 0,09
Rins (g)	0,51 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,51 ± 0,02
Glândula adrenal (mg)	17,98 ± 0,11	20,94 ± 0,11	19,68 ± 0,09
Ovários (mg)	30,06 ± 0,13	26,30 ± 0,14	27,15 ± 0,34
Útero (g)	0,19 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,22 ± 0,03
Sóleo (mg)	38,93 ± 0,28	40,06 ± 0,41	37,59 ± 0,17
EDL (mg)	33,48 ± 0,16	35,44 ± 0,35	37,27 ± 0,17

CON, LR e HR respectivamente, grupo controle, alta radiação e baixa radiação. EDL músculo extensor longo digital. O peso dos tecidos foi corrigido pelo comprimento da tibia (cm). Os valores foram expressos como MEDIA± EPM.

1327 Após 60 dias de exposição à radiação monazítica, os animais não tiveram
 1328 alteração entre os grupos em sua pressão arterial sistólica avaliada pelo método de
 1329 pletismografia caudal CON (113,00 ± 4,76) mmHg; LR (113,71 ± 3,53) mmHg e HR
 1330 (114,85 ± 3,51) mmHg. Além disso, não houve hipertrofia no coração dos animais
 1331 expostos à radiação (Tabela 5).

1332 A avaliação da estrutura ovariana mostrou que os folículos císticos do grupo HR
 1333 apresentaram volumes maiores que os encontrados nos outros grupos (fig. 6). Não
 1334 foram encontradas diferenças na quantificação de mastócitos por coloração com Alcian
 1335 blue (CON 2,15 ± 0,16; LR 1,94 ± 0,16; HR 2,06 ± 0,19, mastócito/ m², Fig. 6J), e não
 1336 foram encontradas diferenças entre os grupos na análise do estresse oxidativo por AOPP
 1337 (CON 39,78 ± 1,71; LR 38,60 ± 2,03; HR 42,99 ± 4,08, µM cloramina-T/mg de
 1338 proteína, Fig. 6K) e pelo TBARS (CON 2,39 ± 0,39; LR 2,42 ± 0,60; HR 1,59 ± 0,53,
 1339 nMol/mg de proteína, Fig. 6L).

1340



1341

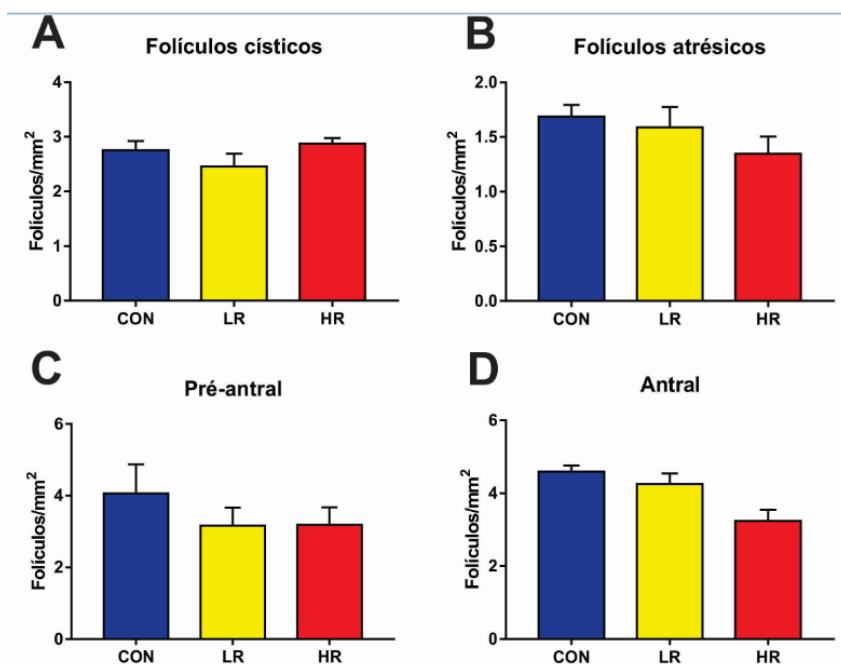
1342 **Figura 6:** Análises histológicas do ovário de ratas Wistar coradas com H&E and Alcian
 1343 blue. Seções representativas do grupo CON (A, B, C), do grupo LR (D, E, F), e do
 1344 grupo HR (G, H, I). Não houve diferença na quantificação de mastócitos nos ovários
 1345 dos grupos analisados (J). Não houve diferença na peroxidação de proteínas analisadas
 1346 pela técnica de AOPP e na peroxidação lipídica pela técnica TBARS (L). barra = 250
 1347 µm (A, D, G) e barra = 50 µm (B, C, E, F, H, I). Pa: folículo pré-antral; An: folículo
 1348 antral; At: folículo atrésico; Cys: folículo cístico; Cl: corpo lúteo. As setas representam
 1349 os mastócitos. Os valores foram expressos como média ± EPM (n = 8). (ANOVA uma
 1350 via, seguida de pós-teste Tukey's).

1351

1352 Os resultados da contagem de folículos ovarianos é mostrada na figura 7. Não
 1353 houve diferença na quantificação dos folículos císticos dos grupos (LR $2,90 \pm 0,48$ e
 1354 HR $2,87 \pm 0,10$ folículos mm^2) em comparação com o CON ($2,75 \pm 0,17$ folículos
 1355 mm^2), como mostrado na Fig. 7A, e não houve diferença na quantificação dos folículos
 1356 atrésicos entre os grupos (CON $1,68 \pm 0,10$; LR $1,59 \pm 0,18$; HR $1,34 \pm 0,13$;
 1357 folículos/ mm^2 , Fig. 7B).

1358 Em nosso estudo, não encontramos diferença entre a contagem de folículos pré-
 1359 antrais nos grupos LR e HR em comparação com o grupo CON (LR $3,16 \pm 0,50$; HR
 1360 $3,18 \pm 0,48$ vs. CON $4,06 \pm 0,08$; folículos/ mm^2 , Fig. 7C), e também não houve

1361 alteração na quantificação dos folículos antrais (LR $4,79 \pm 0,76$; HR $3,23 \pm 0,30$ vs.
1362 CON $5,64 \pm 1,06$; folículos/mm², Fig. 7D).

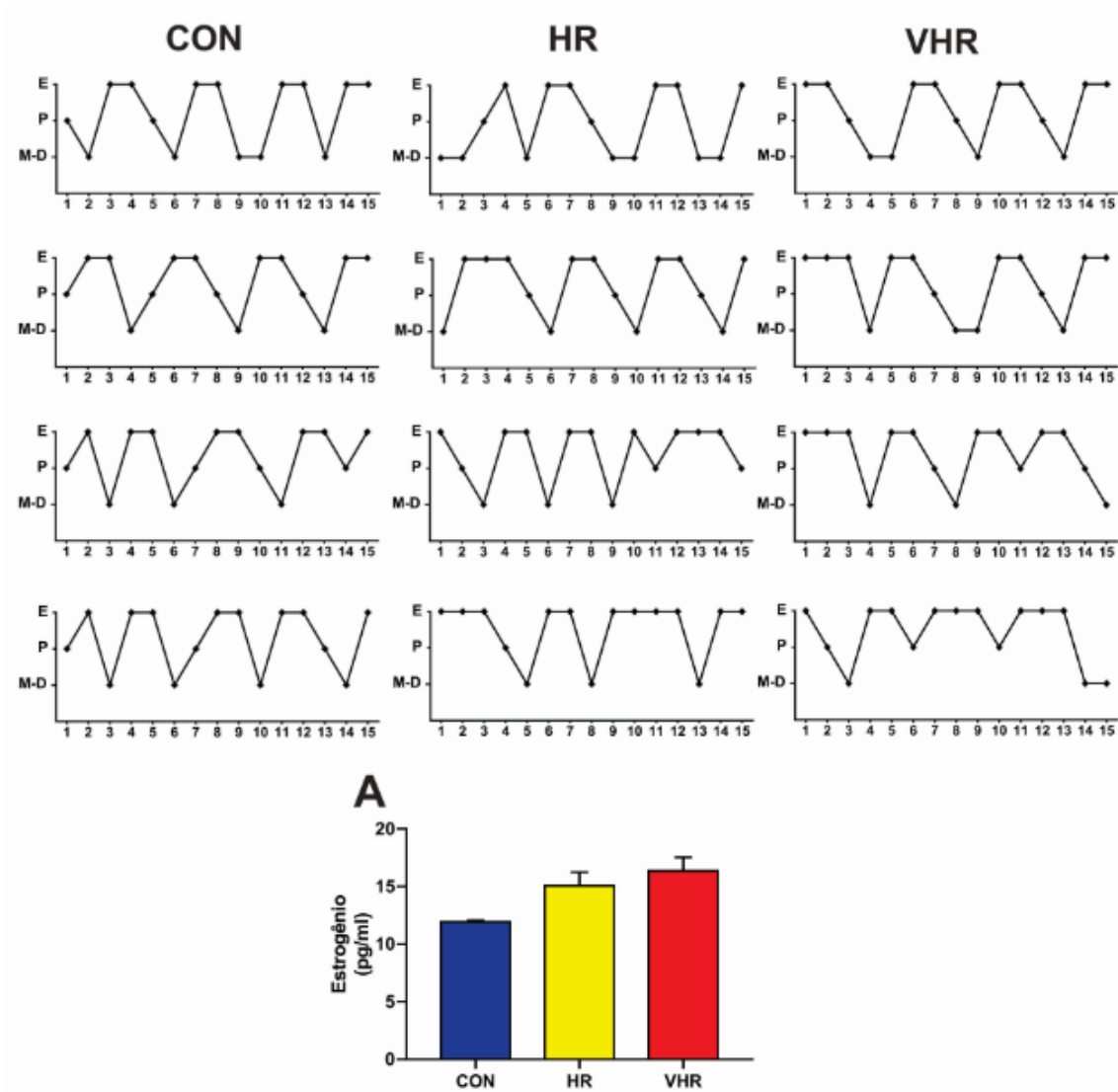


1363

1364 **Figura 7:** Análise dos folículos ovarianos de ratas Wistar (n=8) coradas com H&E. (A)
1365 indica folículo cístico, (B) folículos atrésicos, (C) folículo preantral, (D) folículo antral.
1366 Os valores foram expressos como média \pm EPM.

1367

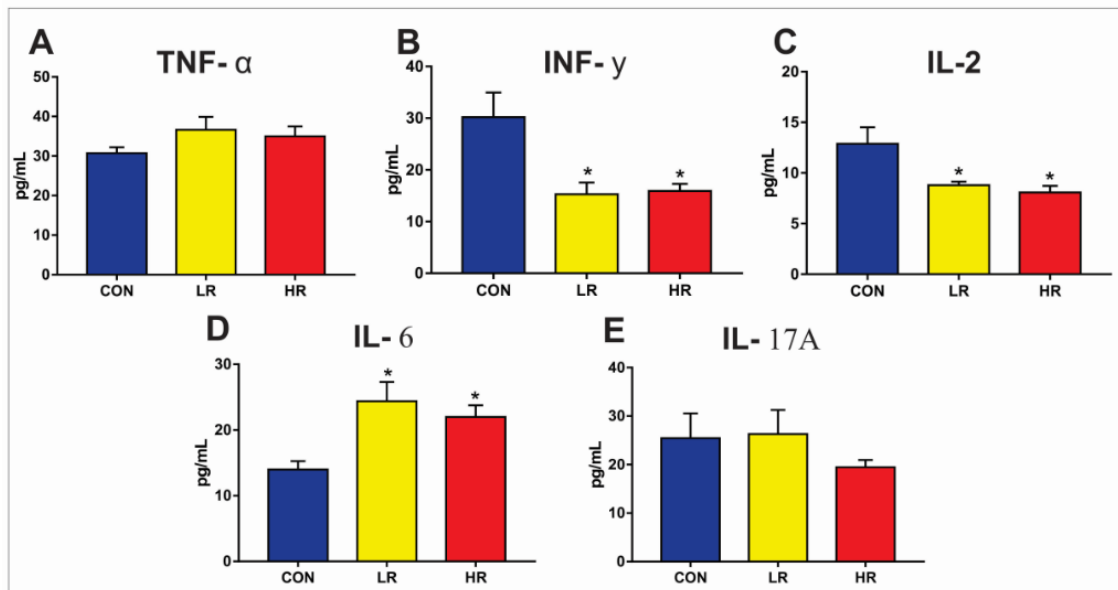
1368 Em relação ao ciclo estral (figura 8) não houve alteração evidente e as fases
1369 permaneceram constantes durante os 15 dias avaliados, a radiação não foi capaz de
1370 alterar o ciclo estral dos animais expostos. A exposição também não afetou os níveis de
1371 estrogênio circulante dos animais irradiados em relação ao controle (Fig. 8A), sendo (LR
1372 $15,06 \pm 1,17$; HR $16,36 \pm 1,16$ vs. CON $11,93 \pm 0,13$ pg/ml de estrogênio). A
1373 quantificação da Proteína C reativa ficou abaixo da sensibilidade do teste realizado em
1374 todos os grupos $> 0,2$ mg/mL.



1375

1376 **Figura 8:** Determinação do ciclo estral e quantificação de estrogênio circulantes. Os
 1377 valores foram expressos como média \pm EPM. ANOVA uma via, seguida de pós-teste
 1378 Tukey's.
 1379

1380 Em relação a quantificação de citocinas inflamatórias no plasma dos animais,
 1381 não houve diferença na concentração da TNF- α (LR $36,62 \pm 3,27$; HR $34,96 \pm 2,49$ vs.
 1382 CON $30,73 \pm 1,49$ pg/ml, fig. 9A), e também não houve diferença na IL-17A (LR $26,28$
 1383 $\pm 4,96$; HR $19,45 \pm 1,50$ vs. CON $25,45 \pm 5,10$ pg/ml, fig. 9E). Houve diminuição nos
 1384 níveis de concentração do INF- γ em comparação ao grupo controle (LR $15,29 \pm 2,26$;
 1385 HR $15,90 \pm 1,39$ vs. CON $30,19 \pm 4,76$ pg/ml, fig. 9B), e da IL-2 (LR $8,79 \pm 0,34$; HR
 1386 $8,07 \pm 0,65$ vs. CON $12,87 \pm 1,62$ pg/ml, fig. 9C). A única citocina inflamatória que
 1387 apresentou um aumento na concentração foi IL-6 em comparação ao grupo controle (LR
 1388 $24,37 \pm 2,94$; HR $21,97 \pm 1,78$ vs. CON $13,99 \pm 1,27$ pg/ml, fig. 9D).
 1389



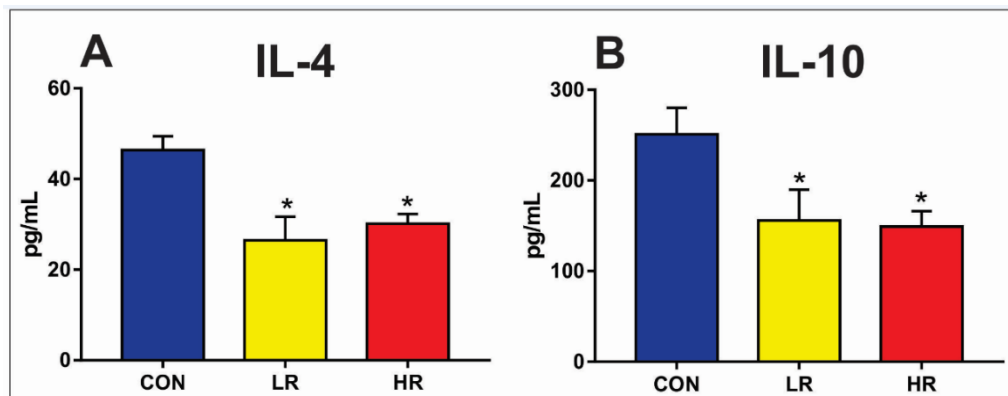
1390

1391 **Figura 9:** Citocinas inflamatórias circulantes (n=8). A) TNF- α , (B) INF- γ , (C) IL-2, (D)
 1392 IL-6, (E) IL-17A. Os valores foram expressos como média \pm EPM. * $p \leq 0,05$ vs CON.
 1393 (ANOVA uma via, seguida de pós-teste Tukey's).

1394

1395 Em relação as citocinas anti-inflamatórias houve diminuição nos níveis
 1396 plasmáticos da IL-4 dos animais irradiados (LR $26,48 \pm 5,21$; HR $30,13 \pm 2,12$ vs. CON
 1397 $46,36 \pm 3,04$ pg/ml, fig 10A) e da IL-10 (LR $150,93 \pm 33,86$; HR $149,05 \pm 16,99$ pg/ml,
 1398 fig. 10B) em comparação com o grupo controle.

1399



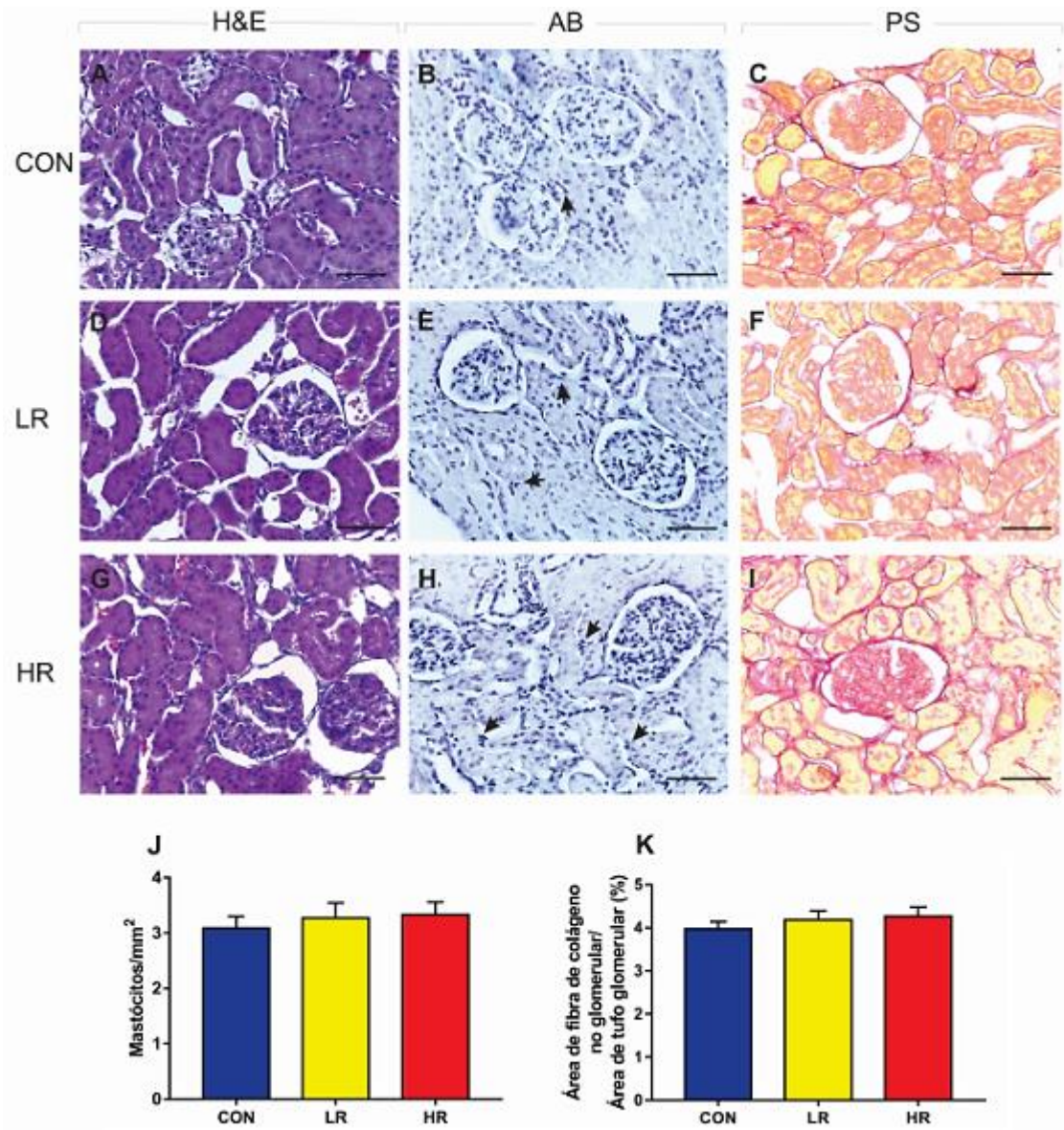
1400

1401 **Figura 10:** Níveis plasmáticos das citocinas anti-inflamatórias (n=8). A) IL-4, (B) IL-
 1402 10. Os valores foram expressos como média \pm EPM. * $p \leq 0,05$ vs CON. (ANOVA uma
 1403 via, seguida de pós-teste Tukey's).

1404

1405 Em relação aos aspectos histomorfométricos renal, as análises qualitativas não
 1406 demonstraram que houveram danos ao tecido renal, como vacuolização basolateral,
 1407 atenuação da borda da escova e núcleos picnóticos. O córtex e a medula renal
 1408 apresentaram aspectos morfológicos normais na coloração de H&E (Fig. 11). Não
 1409 houve alterações na quantificação das células inflamatórias pela colocação do Alcian

1410 blue (CON $3,09 \pm 0,21 \text{ mm}^2$; LR $3,27 \pm 0,27 \text{ mm}^2$; HR $3,33 \pm 0,22 \text{ mastócito/mm}^2$; Fig.
 1411 11J). Além disso, não foram identificadas diferenças na deposição de colágeno (CON
 1412 $3,98 \pm 0,16 \text{ mm}^2$; LR $4,18 \pm 0,21 \text{ mm}^2$; HR $4,27 \pm 0,21 \text{ Área de deposição de fibras de}$
 1413 colágeno glomerular/área de tufo glomerular (%); Fig. 11K) pela coloração com
 1414 Picosírius red.



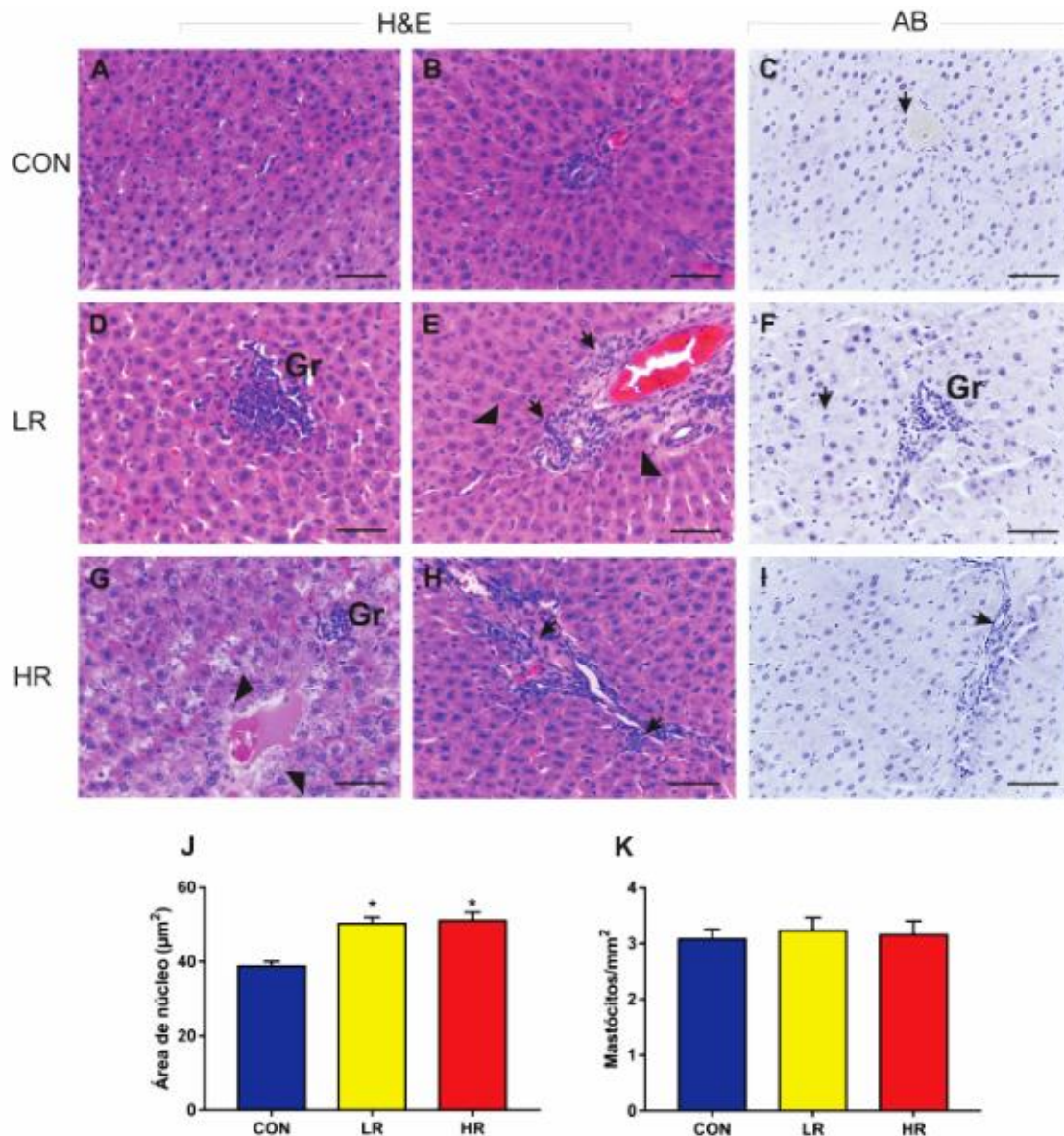
1415

1416 **Figura 11:** Morfologia de rins de ratas Wistar coradas com H&E, Alcian blue (Ab) e
 1417 Picosirius red (PS). Imagens representativas do grupo CON (A, B, C), grupo LR (D, E,
 1418 F), e HR (G, H, I). Não houve diferença entre os grupos na quantificação de mastócitos
 1419 pela coloração Alcian blue (J), também não houve diferença na quantificação da
 1420 deposição de colágeno na região glomerular (K). Barra = 50 μm . Os valores foram
 1421 expressos como média \pm EPM (n = 8). (ANOVA uma-via, seguida de pós-teste
 1422 Tukey's).

1423

1424 As análises histológicas realizadas no fígado (Fig. 12) mostraram pequenos
 1425 infiltrados de células inflamatórias no espaço próximo às veias lobulares centrais e
 1426 pequenos granulomas no parênquima hepático nos grupos LR e HR por coloração H&E

1427 em relação ao grupo CON. Apesar dos granulomas observados, não houve alterações na
 1428 quantificação dos mastócitos (CON $3,07 \pm 0,17 \text{ mm}^2$; LR $3,23 \pm 0,23 \text{ mm}^2$; HR $3,15 \pm$
 1429 $0,24 \text{ mm}^2$; Fig. 12K). Foram observadas alterações quantitativas significativas no
 1430 tamanho (aumento) das áreas do núcleo dos hepatócitos dos grupos submetidos à
 1431 radiação (LR $50,22 \pm 1,69 \mu\text{m}^2$, HR $51,03 \pm 2,27 \mu\text{m}^2$; $p < 0,05$) em relação ao grupo
 1432 controle ($38,77 \pm 1,25 \mu\text{m}^2$, Fig.12J).



1433
 1434 **Figure 12:** Morfologia de fígado de ratos Wistar foram coradas com H&E e Alcian
 1435 blue. Imagens representativa do grupo CON (A, B, C), grupo LR (D, E, F), e grupo HR
 1436 (G, H, I). As setas representam infiltração de células no fígado, (Gr) representa a
 1437 presença de granulomas, e a cabeça de seta representa alterações no núcleo de
 1438 hepatócitos. O gráfico (J) representa a área de núcleo de hepatócitos. Apesar de alguns
 1439 granulomas observados e da alteração na área de núcleo de hepatócitos não houve
 1440 diferença na quantificação de mastócitos em os grupos analisados (K). Barra = $50 \mu\text{m}$.
 1441 Os valores foram expressos como média \pm EPM (n = 8). * $p \leq 0,05$ vs CON (ANOVA
 1442 uma-via, seguido de pós-teste Tukey's).

1443
 1444

1445 4. DISCUSSÃO

1446 Este estudo foi pioneiro em simular uma condição natural de exposição à
1447 radiação ionizante por meio da utilização de um simulador físico de radiação gama (SF)
1448 construído a partir das areias monazíticas da praia de Meaípe - Guarapari (Brasil), para
1449 colaborar com a elucidação de um dos maiores dilemas enfrentados na literatura
1450 científica, a discussão sobre os efeitos biológicos das baixas doses de radiação sobre a
1451 saúde humana.

1452 A literatura não é clara o suficiente em relação a este assunto, e até o momento
1453 não há um consenso entre os pesquisadores sobre tais efeitos, principalmente em doses
1454 abaixo de 100 mSv, pois seus efeitos são mais difíceis de se predizerem. Boa parte das
1455 resoluções adotadas e das medidas de controle usadas para a proteção contra à
1456 exposição da radiação é antiga e necessita ser revisada.

1457 Além disso, a cidade de Guarapari é muito explorada turisticamente, devido suas
1458 belas praias que atraem visitantes de todo o Brasil, o número de pessoas na cidade, que
1459 conta com uma população de ~200 mil pessoas, pode chegar até 1 milhão de indivíduos
1460 (IBGE, 2016). Assim, a cidade de Guarapari é estratégica do ponto de vista financeiro e
1461 econômico para o estado do Espírito Santo. Como ela possui uma das maiores taxas de
1462 radiação natural de fundo de todo o mundo, nosso trabalho se justificou devido a
1463 necessidade de identificar essa relação entre a exposição de baixas doses de radiação
1464 natural com os possíveis efeitos biológicos.

1465 Na praia de Meaípe em Guarapari, a emissão de radiação não é constante e nem
1466 homogênea, ela muda de acordo com as variações climáticas, por ser um sistema aberto.
1467 Nosso grupo mapeou a emissão de radiação neste local por 1 ano e verificou picos de
1468 até $20 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ de radiação gama. A fonte radiativa do presente trabalho utilizado no SF
1469 foi a areia monazítica e sua radioatividade natural vem de Th^{232} . A taxa máxima de
1470 radiação usada neste trabalho foi de $20 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$.

1471 Existem trabalhos com fontes de radiação semelhantes na literatura, realizados
1472 utilizando radioisótopos de Co^{57} , Cs^{137} , entre outros (GRAUPNER *et al.*, 2016;
1473 SEAWRIGHT *et al.*, 2017). No entanto, as fontes dos outros trabalhos, tanto quanto
1474 sabemos, têm taxas de irradiação mais alta, por exemplo, $100 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ (SEAWRIGHT *et*
1475 *al.*, 2017), $200 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ (GRIDLEY *et al.*, 2009), $834 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ (TAKAI *et al.* 2019); 1200
1476 $\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ (OTSUKA, SAKAI 2005), $1400 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ (GRAUPNER *et al.*, 2016), impedindo
1477 uma comparação direta entre os efeitos na saúde dessas diferentes fontes de irradiação
1478 aguda. Por isso esse trabalho é inovador, pois a taxa de radiação emitida pelo SF jamais

1479 foi reproduzida em outros trabalhos, o que irá colaborar para a construção do
1480 conhecimento do limiar e da linearidade dos efeitos biológicos.

1481 Este é o primeiro estudo feito diretamente com as areias de Guarapari em
1482 laboratório, mostrando os efeitos diretos da exposição em ratos normais. O grupo HR
1483 foi irradiado com uma dose de $20 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$, chegando a um valor acumulado de ~ 175
1484 $\text{mSv}\cdot\text{y}^{-1}$. E o grupo LR foi irradiado com uma dose de $3.6 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ com um valor
1485 acumulado de $\sim 32 \text{mSv}\cdot\text{y}^{-1}$. Os valores utilizados ($\sim 175 \text{mSv}\cdot\text{y}^{-1}$ para o grupo HR e ~ 32
1486 $\text{mSv}\cdot\text{y}^{-1}$ para o grupo LR) em nosso trabalho estão bem acima ($> 3 \text{mSv}\cdot\text{y}^{-1}$) dos valores
1487 recomendados pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
1488 (NEA-OCDE 1979), Conselho Internacional de Proteção Radiológica (ICRP, 2002) e o
1489 Comitê das Nações Unidas sobre os Efeitos da Radiação Atômica (UNSCEAR 2000). O
1490 grupo HR foi exposto acima das doses ($> 100 \text{mSv}\cdot\text{y}^{-1}$) recomendadas pela BEIR VII
1491 (2005).

1492 Resumidamente, em nosso trabalho, a exposição à radiação contínua durante 3
1493 meses não causou alterações antropométricas ou alteração da pressão arterial dos
1494 animais. A radiação não foi capaz de causar alterações estruturais nos ovários, bem
1495 como também não causou alterações na contagem dos folículos ovarianos. Neste tecido,
1496 que é o considerado o mais sensível pela literatura científica, a radiação também não
1497 aumentou o estresse oxidativo, o qual foi avaliado por meio do TBARS e da AOPP.
1498 Outro resultado importante foi o ciclo estral dos animais não terem sido alterados, além
1499 disso não houve alterações nos níveis plasmáticos de estrogênio.

1500 O tecido hepático e renal também não sofreram modificações. Na avaliação dos
1501 níveis de citocinas plasmáticas houve uma elevação na concentração de IL-6 dos
1502 animais expostos em comparação com o grupo controle, enquanto que os níveis de INF-
1503 γ , IL-2, IL-4 e IL-10 estavam menores nos animais irradiados do que em relação ao
1504 grupo controle, o que pode indicar um sinal de adaptação biológica para a exposição
1505 contínua de baixas doses de radiação.

1506 Após a ampla análise feita pela RERF com os sobreviventes das bombas, era
1507 claro que os indivíduos mais jovens são os mais sensíveis à radiação. E a resposta para
1508 isso é bem simples do ponto de vista biológico. A sensibilidade é devida aos seus
1509 tecidos ainda estarem em formação, e pelo ritmo metabólico e a taxa de proliferação
1510 celular ser bem maior do que um indivíduo adulto. Apesar dos mais jovens terem maior
1511 sensibilidade, isso não quer dizer que os adultos sejam mais resistentes à radiação. Essa
1512 relação é facilmente verificada em vários casos clínicos envolvendo indivíduos adultos
1513 na literatura (PRESTI *et al.*, 2004).

1514 Nós utilizamos ratas Wistar com 10 semanas de idade, para irradiar os animais
1515 de corpo inteiro, já tendo completada a sua maturidade sexual. Nesta idade, os animais
1516 poderiam ser comparados com humanos na fase adulta jovem (~30 anos) (SENGUPTA,
1517 2013).

1518 Para avaliar os efeitos biológicos da radiação gama emitida de modo natural é
1519 necessário compreender a relação entre o tempo de exposição, a intensidade e a
1520 dinâmica da fonte emissora. Além disso, a idade, o peso, o sexo e as características
1521 hereditárias também devem ser consideradas (ICRP, 2018).

1522 Em nosso trabalho, os animais foram expostos por 3 meses no SF, em nosso
1523 trabalho, a radiação gama não causou nenhuma alteração antropométrica nos tecidos
1524 analisados, os animais cresceram normalmente de acordo com sua espécie. Como
1525 nossos animais foram irradiados de corpo inteiro, não realizamos os cálculos de dose
1526 absorvida direcionados para um tecido específico.

1527 De acordo com a literatura, os tecidos germinativos são um dos mais sensíveis a
1528 exposição à radiação do corpo humano (ICRP 2018; BEIR, 2005; YOUNG-KEUN,
1529 KIM, YOON, 1998). Essa sensibilidade ovariana consiste por elas conterem células em
1530 constantes transformações. Esta sensibilidade é ainda maior durante a fase proliferativa
1531 do que em comparação com o final do ciclo. As características da exposição assim
1532 como a dose são outras variáveis importantes também a serem consideradas, além da
1533 sensibilidade individual, as características hereditárias e a idade. Sabe-se que neste
1534 tecido, quanto menor a dose maior o número de folículos intactos (LO PRESTI *et al.*,
1535 2004).

1536 A irradiação de doses de 1 Sv nos tecidos germinativos são capazes de gerar
1537 alterações na função reprodutiva em humanos e as doses mais baixas de 0.1 Sv.y^{-1}
1538 podem ser prejudiciais para órgãos reprodutivos de animais como ratos e camundongos
1539 (KIMLER *et al.*, 2018; MISHRA *et al.*, 2018; LO PRESTI *et al.*, 2004; MEIROW,
1540 NUGENT, 2001).

1541 Não encontramos diferenças na morfologia dos ovários das ratas analisadas em
1542 relação ao controle. Não houve diferença na quantificação de folículos atrésicos,
1543 folículos císticos e folículos antrais / pré-antrais entre os grupos. Outro achado que
1544 apoia a preservação da função histológica ovariana foi que não houve diferenças na
1545 quantificação de células inflamatórias pela coloração com o Alcian blue e também não
1546 houve diferenças entre os grupos na análise do estresse oxidativo pelo método TBARS e
1547 AOPP. Nas análises histológicas, o tecido não apresentava nenhum processo de
1548 infiltração ou inflamação, isso era evidente tanto no estroma quanto nos folículos em si.

1549 Não houve alteração do ciclo estral e nem na concentração de estrogênio
1550 circulante dos animais expostos em relação ao controle, evidenciando que a radiação
1551 não casou prejuízos a função reprodutiva dos animais com o modelo de exposição por
1552 nós adotados.

1553 Como todas as avaliações que foram realizadas no tecido ovariano, podemos
1554 sugerir que as doses cumulativas que esses animais absorveram neste trabalho não
1555 foram capazes de causar danos aos ovários e por isso provavelmente sua função
1556 reprodutiva também foi preservada. Nossos animais foram expostos a partir da 10^a
1557 semana de idade, nesta faixa, os animais estavam entrando na fase adulta de
1558 desenvolvimento, o que provavelmente colaborou com a resistência tecidual avaliada
1559 em nosso (ADRIANENS, SMITZ, JACQUET, 2009).

1560 A idade é um dos fatores que mais influenciam para o desenvolvimento de
1561 alterações relacionada a exposição à radiação nos ovários do que em comparação com
1562 outros órgãos. As mulheres mais jovens por possuírem mais folículos, parecem ter uma
1563 maior resistência do que em relação as mais velhas. De acordo com o trabalho de Lo
1564 Presti et al. (2004), 90% das mulheres com mais de 40 anos de idade em tratamento
1565 com radioterapia podem ser completamente esterilizadas em doses de 3 Sv. Em
1566 humanos estima-se que a dose de 4 Gy seja responsável pela perda de ~50% dos
1567 folículos ovarianos (ADRIANENS, SMITZ, JACQUET, 2009).

1568 Isso é confirmado em estudos experimentais que utilizam essas doses para
1569 causar danos irreversíveis aos ovários, como o trabalho de Lee e Yoon (2005), que
1570 utilizou altas doses agudas de 7.2 Sv que foram capazes de causar danos ao tecido
1571 ovariano, com deleção total dos folículos após 2 dias de irradiação. O trabalho realizado
1572 por Kimler et al. (2018) mostraram que doses agudas de 1 Sv causaram perda de
1573 folículos ovarianos dois dias após a exposição e, em 6 dias, houve exclusão total. No
1574 entanto, doses agudas de 0.1 Sv não foram capazes de causar danos estruturais aos
1575 ovários de ratas adultas.

1576 Este último resultado corrobora o que foi visto em nosso trabalho, pois as nossas
1577 doses acumuladas foram de $\sim 175 \text{ mSv.y}^{-1}$ para o grupo HR e $\sim 32 \text{ mSv.y}^{-1}$ para o grupo
1578 LR, as quais não foram capazes de causar danos biológicos, assim nossos resultados
1579 estão de acordo com os relatórios da BEIR, indicando que doses de até 100 mSv.y^{-1} ou
1580 aproximadas, não estão correlacionadas ao desenvolvimento de prejuízos biológicos,
1581 excluindo dessa forma também aqueles indivíduos que são hipersensíveis a baixos
1582 níveis de radiação.

1583 Os efeitos biológicos avaliados por outros pesquisadores sobre os parâmetros
1584 reprodutivos mostraram que doses próximas e inferiores a 0.1 Sv.y^{-1} não foram capazes
1585 de gerar danos estruturais nos ovários e doses acima de 1 Sv causaram depleção total de
1586 folículos ovarianos, essas alterações são capazes de afetar a função reprodutiva. Esses
1587 valores são próximos aos recebidos pelas mulheres submetidas à radioterapia que pode
1588 chegar em alguns casos em até $\sim 30 \text{ Sv.y}^{-1}$ que é considerado um valor altíssimo de
1589 radiação (BRUSAMOLINO *et al.*, 2000; HERMANN, 1997).

1590 Estudos em humanos indicam que os tratamentos de radioterapia com incidência
1591 na região pélvica com doses 5 – 10 Sv são capazes de causar insuficiência ovariana,
1592 aceleração da idade reprodutiva, amenorréia e infertilidade, quando ambos os ovários
1593 são afetados a probabilidade é maior (LO PRESTI *et al.*, 2004; SUIT *et al.*, 2007). Em
1594 relação ao nosso trabalho, a irradiação dos animais foi de corpo inteiro, então os ovários
1595 receberam uma mesma dose de radiação, o que poderia facilitar o desenvolvimento de
1596 alguma disfunção reprodutiva caso essa dose fosse realmente prejudicial aos animais

1597 Devido a limitação dos outros estudos para comparar com nossos resultados,
1598 acreditamos que indivíduos adultos expostos a radiação de acordo com a recomendação
1599 da BEIR VII não correm riscos à saúde. Além disso, alguns sinais que poderiam indicar
1600 uma possível falha nos mecanismos ovarianos não foram observados no presente
1601 estudo. Um desses indicadores seria o aumento de peso e de deposição de gordura, uma
1602 vez que o estrogênio liberado pelas células da granulosa modula a distribuição de
1603 gordura e o metabolismo energético dos animais. A literatura descreve claramente o
1604 aumento da deposição de gordura por mulheres na menopausa e um aumento no tecido
1605 adiposo em modelos animais que sofreram alguma depleção na produção de estrogênio
1606 (NAAZ *et al.*, 2002; DANILOVICH *et al.*, 2000; HEINE *et al.*, 2000). Em nosso
1607 estudo, não encontramos alterações no peso dos animais e de nenhum valor
1608 antropométrico, indicando que a função reprodutiva foi preservada nos animais
1609 expostos.

1610 Partindo para avaliação do sistema cardiovascular, não encontramos na literatura
1611 trabalhos utilizando baixas doses de radiação semelhantes ao nosso estudo. Em nosso
1612 trabalho, não encontramos alterações na pressão arterial sistólica nos animais irradiados
1613 em relação controle (CON: $113,00 \pm 4,76 \text{ mmHg}$; LR $113,71 \pm 3,53 \text{ mmHg}$ e HR
1614 $114,85 \pm 3,51 \text{ mmHg}$).

1615 No trabalho realizado por Seawright *et al.* (2017), o tecido cardíaco foi avaliado
1616 utilizando baixas doses de radiação 0.01 cSv.h^{-1} com um total de dose acumulada de \sim
1617 0.04 Sv . Os animais foram divididos em grupos de 1 mês, 4 meses e 9 meses pós

1618 radiação. Neste trabalho, nos primeiros meses a radiação promoveu alteração nas
1619 enzimas antioxidantes e no estresse oxidativo, porém após 9 meses não foram
1620 identificadas alterações no tecido cardíaco, mostrando que o coração não é sensível à
1621 exposição a baixas doses de radiação.

1622 No trabalho realizado por Cuzick et al. (1994) mostrou um aparente aumento na
1623 morte por causas cardíacas em sobreviventes de tratamento a longo prazo do câncer de
1624 mama que utilizaram a radioterapia. Esses resultados estavam correlacionados a altas
1625 doses de radiação ($>10 \text{ Sv.y}^{-1}$). As manifestações patológicas no tecido cardíaco
1626 manifestam-se mais tardiamente após a exposição a altas doses de radiação. As
1627 manifestações mais comuns são a pericardite, a fibrose, coronariopatias, valvulopatias,
1628 anormalidades na condução, as quais impactam negativamente a função cardíaca e a
1629 também a hemodinâmica (DARBY *et al.*, 2013; HEIDENREICH *et al.*, 2005).

1630 Um estudo populacional baseado em dados do registro da Suécia e da Noruega
1631 de 1958 a 2001 por Darby et al. (2013) em pacientes em tratamento com radioterapia,
1632 revelou que os eventos cardíacos aumentaram linearmente em 7,4% para cada aumento
1633 de 1 Sv no tratamento, começando nos primeiros 5 anos após a radioterapia e
1634 aumentando posteriormente no decorrer dos anos após o tratamento. Porém, todos esses
1635 dados são de doses muito superiores às utilizadas em nosso trabalho.

1636 Em nosso estudo, não houve alteração na estrutura renal dos animais expostos à
1637 radiação, nem diferença na concentração de células inflamatórias, indicando que o rim
1638 manteve sua estrutura e função preservada. A integridade do tecido renal garante em
1639 grande parte o controle da pressão arterial a longo prazo, como não tivemos alterações
1640 evidentes no tecido renal, isso ajudou a preservar a função cardiovascular dos animais
1641 estudados.

1642 Não encontramos na literatura estudos avaliando a função renal em doses
1643 semelhantes às nossas para comparação. A maioria dos estudos usaram doses bem
1644 superiores para avaliar os efeitos da radiação nesse tecido ($> 1 \text{ Sv.y}^{-1}$) (TAYLOR *et al.*,
1645 2014). No trabalho realizado por Abdel-Salam e Shouman (1994) utilizando um modelo
1646 de radiação de corpo inteiro em coelhos com doses que variaram entre 1 e 5 Sv houve
1647 prejuízo na função renal dos animais analisados 1 semana após a irradiação.

1648 De acordo com o trabalho realizado por Dawson et al. (2010), os rins podem ser
1649 considerados os órgãos limitadores da dose na radioterapia para cânceres abdominais
1650 superiores. A incidência das lesões renais são mais crônicas (> 18 meses) porém
1651 existem manifestações que podem se manifestar de maneira aguda (aproximadamente 3
1652 meses), todavia a incidência dessas alterações podem estar sendo subnotificadas devido

1653 a longa latência, em alguns casos, e por se atribuir a disfunção renal a outras causas, o
1654 que acaba por camuflar os reais valores do impacto da radiação sobre a função renal.

1655 De acordo com sua revisão, a lesão renal aguda pode manifestar-se em até 8
1656 meses com alterações na taxa de filtração glomerular, aumento da microglobulina sérica
1657 e as lesão crônicas (> 18 meses) é caracterizada por hipertensão benigna ou maligna,
1658 níveis elevados de creatinina, anemia e insuficiência renal. Esses resultados foram
1659 evidenciados em pacientes que receberam doses $\sim 20 \text{ Sv.y}^{-1}$, bem superior as doses
1660 utilizadas em nosso trabalho. Ou seja não existem evidências na literatura que doses
1661 $\sim 100 \text{ mSv.y}^{-1}$ causem danos ao tecido renal.

1662 Não encontramos na literatura trabalhos que utilizaram as mesmas doses de
1663 radiação iguais a utilizadas em nosso modelo para avaliar a função hepática. Em nosso
1664 trabalho, não foram evidenciadas alterações morfológicas no fígado dos animais
1665 expostos. Pequenos granulomas no parênquima hepático foram observados na coloração
1666 de H&E em todos os grupos. Apesar dos granulomas observados, não identificamos
1667 outras alterações estruturais que pudessem indicar uma possível falência orgânica, como
1668 vacuolização e degeneração de hepatócitos, espaçamento do espaço hepático, hipertrofia
1669 hepatocelular, presença de esteatose e ou necrose hepática (KOMOLKRIENGKRAI *et*
1670 *al.*, 2019; ASAOKA *et al.*, 2016; KHAN *et al.*, 2014).

1671 Não houve alterações na quantificação de mastócitos no tecido hepático,
1672 indicando que o tecido não estava sofrendo de inflamação. Apenas uma alteração
1673 quantitativa no tamanho das áreas do núcleo celular dos hepatócitos LR e HR foi
1674 observada em relação ao controle. Esses resultados podem estar relacionados a outros
1675 fatores e precisam ser mais investigados, pois o aumento na área do núcleo dos
1676 hepatócitos pode estar relacionado também à senescência (ARAVINTHAN *et al.*, 2013)
1677 ou também a um aumento na expressão gênica relacionado a mecanismos de reparo
1678 (GONZBLEZ-REIMERS *et al.*, 1988). No entanto, a morfologia do tecido foi
1679 preservada, indicando que este não sofreu danos com a exposição crônica a baixas doses
1680 de radiação.

1681 O trabalho de Khan e colegas (2014) encontrou danos no tecido hepático
1682 (infiltração inflamatória de células e anormalidades das enzimas hepáticas) após 6 horas
1683 de exposição aguda aos raios gama de 5 Sv.y^{-1} , bem acima da dose oferecida pelo nosso
1684 simulador (máximo de $20 \mu\text{Sv.y}^{-1}$). Seguindo esses resultados, o trabalho realizado por
1685 Abdel-Salam e Shouman (1994) também avaliou a função hepática em doses que
1686 variaram entre 1 -5 Sv. Neste trabalho, a radiação foi capaz de causar prejuízos a função

1687 hepática, porém nas doses de 1 Sv a radiação promoveu diminuição nos níveis de
1688 bilirrubina circulantes.

1689 O tecido hepático é responsável por coordenar boa parte do metabolismo e é
1690 influenciado por diversas condições ambientais. Em humanos, a manifestação das
1691 alterações hepáticas estão relacionadas ao estilo de vida, a obesidade, a dieta e o uso de
1692 álcool, além disso a manifestação dos efeitos hepáticos está relacionada também aos
1693 fatores hereditários, a idade e o sexo. Doses de radiação $\sim 2 \text{ Sv.y}^{-1}$ podem promover
1694 alterações no tecido hepático, todavia as doses $> 4 \text{ Sv.y}^{-1}$ estão mais associadas a
1695 manifestação de danos irreversíveis como a fibrose, esteatose e insuficiência hepática
1696 (NAKAJIMA *et al.*, 2018; KIM, JUNG, 2017).

1697 A doença hepática induzida pela radiação ocorre normalmente dentro de 4 meses
1698 após a exposição. O paciente pode apresenta fadiga, ganho de peso, circunferência
1699 abdominal aumentada, hepatomegalia, ascite anictérica e elevação das enzimas
1700 hepáticas, principalmente da fosfatase alcalina (GUHA, KAVANAGH, 2011).

1701 As lesões hepáticas podem ser evidenciadas na fase aguda com a observação da
1702 lesão e obliteração completa do lúmen da veia central, ativando a inflamação e
1703 coagulação, e consequente deposição de fibras de colágeno que causam prejuízos a
1704 distribuição sanguínea ao tecido, causando hipóxia e morte celular. Esses resultados
1705 podem ser evidenciados também pela ausência de hepatócitos centrolobulares
1706 provavelmente devido à morte celular secundária à congestão vascular. Essa congestão
1707 pode durar até quatro meses, sendo revertida a tecido fibroso à medida que o fígado
1708 começa a cicatrizar gradualmente (GUHA, KAVANAGH, 2011).

1709 Assim, se o nosso modelo, mesmo utilizando baixas doses radiação pudesse
1710 causar prejuízos hepáticos, pela exposição crônica de 3 meses, esses sinais também
1711 seriam evidenciados em nosso trabalho, pois superaria a capacidade de adaptação do
1712 órgão devido ao estímulo constante e crônico, porém não encontramos nenhuma
1713 alterações estrutural evidente nesse órgão. É necessário então dosar as enzimas hepática
1714 para confirmar a preservação da função, tendo em vista que não foi possível realizar tal
1715 dosagem nesse trabalho.

1716 Em nosso trabalho a resistência do tecido ovariano, bem como dos outros tecidos
1717 analisados pode estar relacionada com os mecanismos de adaptação celular defendidos
1718 por muitos autores (SHARMA *et al.*, 2019; JANGIAM *et al.*, 2018; GYULEVA *et al.*,
1719 2015; POLLYCOVE, FEINENDEGEN, 2003). Encontramos alterações nos níveis
1720 circulantes de algumas citocinas, indicando uma possível modulação imunológica.
1721 Encontramos um aumento dos níveis IL-6 circulantes, considerada um potente

1722 modulador imunológico (figura 9D). Em contrapartida os níveis de INF- γ e da IL-2
1723 estavam menores do que em relação ao grupo controle, sendo a IL-2 um potente
1724 ativador do sistema imune e diferenciação de linfócitos T não específico (DOERSCH *et*
1725 *al.*, 2017). Enquanto que o INF- γ é um potente ativador da células natural killer na
1726 resposta imune antiviral e um dos principais indutores da resposta adaptativa ativando a
1727 migração de macrófagos para os locais de infecção para eliminar restos celulares e
1728 promover a regeneração tecidual.

1729 Os níveis da IL-10 e da IL-4 (figura 10), ambas anti-inflamatórias, também
1730 estavam diminuídos nos animais irradiados em relação ao controle, o que sugere que
1731 mesmo sem alterações morfológicas evidentes, a radiação promoveu adaptação do
1732 ponto de vista imunológico evidenciado pela alterações das citocinas analisadas. Apesar
1733 de não terem sido alterados os níveis de proteína C circulantes, indicando que a
1734 modulação imunológica não causou inflamação nos animais (VERMA *et al.*, 2013).

1735 No trabalho realizado por Matsuoka *et al.* (2016) utilizando o raio-x em cultura
1736 de células de carcinoma escamoso oral, mostraram que os níveis aumentados de IL-6
1737 suprimiram a morte celular induzida por radiação e o bloqueio da sinalização de IL-6
1738 pelo tocilizumab sensibilizou as células tumorais à radiação, ou seja a IL-6 pode ser
1739 indicada com um marcador para a utilização da radioterapia para promover uma melhor
1740 resposta do tratamento dos pacientes acometidos por esse tipo de tumor.

1741 No estudo de Jangiam *et al.* (2018) após 6 meses de exposição com doses agudas
1742 de radiação gama de 5 mSv, eles também não encontraram nenhuma alteração biológica
1743 e, em contraste com nosso estudo eles observaram um aumento nos níveis de IL-10
1744 circulante, porém os valores utilizados neste trabalho foi bem superior ao nosso, o que
1745 provavelmente estava produzindo um mecanismo de compensação anti-inflamatório.

1746 A capacidade de baixas doses de radiação modular a resposta imunológica é
1747 evidenciada por diversos estudos. Por exemplo, no trabalho realizado por Gridley *et al.*
1748 (2009) com Co^{57} utilizando uma taxa ~ 0.02 cSv.h⁻¹ após 21 de irradiação de corpo
1749 inteiro, com uma dose acumulada de 0.1 Sv, os animais irradiados tiveram um aumento
1750 da expressão da IL-27. Neste trabalho eles também mostraram que as baixas doses de
1751 radiação de fótons foi capaz de modular positivamente a resposta imune ao aumentar a
1752 concentração na corrente sanguínea dos linfócitos T, células T CD4+ e as células NK no
1753 grupo irradiado com ~ 0.01 Sv. Com seus resultados, eles concluíram que as baixas
1754 doses de radiação parecem promover um efeito dependente da dose e do tempo em
1755 células T CD4+. O que também foi verificado em nosso trabalho, utilizando doses ainda
1756 menores de ~ 20 Sv.h⁻¹, porém com uma exposição de 90 dias, foi capaz de modular

1757 inespecificamente a concentração de interleucinas provavelmente em relação ao
1758 acúmulo e ao tempo da irradiação.

1759 Tendo exposto nossos resultados e comparando com os resultados de outros
1760 trabalhos, ao identificar as medidas de proteção adotadas pelas instituições como a
1761 CNEN e a ICRP, podemos ver com clareza que essas medidas estão ultrapassadas. Os
1762 valores de proteção obtidos foram retirados de conceitos que utilizaram métodos que
1763 não eram capazes de determinar com clareza um limite e uma linearidade dos efeitos
1764 biológicos da radiação gama, por isso os valores de proteção são considerados por
1765 muitos autores como extrapolados e errôneos, necessitando serem revistos (BEIR, 2005;
1766 POLLYCOVE, FEINENDEGEN, 2003).

1767 A princípio, as autoridades definiram limites lineares não admitindo uma dose
1768 de segurança, desse forma, o conceito ALARA (as low as reasonable achievable),
1769 desenvolvido na década de 70, foi utilizado para determinar que qualquer nível de
1770 radiação poderia causar um prejuízo biológicos, neste caso o câncer. Os valores
1771 recomendados para a proteção individual para trabalhadores expostos diariamente a
1772 radiação são de $\sim 20 \text{ mSv.y}^{-1}$ e 3 mSv.y^{-1} para a população no geral, de acordo com a
1773 Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, 1979), Conselho
1774 Internacional de Proteção contra Radiação (ICRP, 2002) e do Comitê das Nações
1775 Unidas sobre os Efeitos da Radiação Atômica (UNSCEAR, 2000) e aqui no Brasil pelo
1776 Conselho Nacional de Energia Nuclear (CNEN, 2011). Em nosso trabalho, os animais
1777 receberam uma dose acumulada de ~ 175 para o grupo HR e $\sim 32 \text{ mSv}$ para o grupo LR,
1778 valores bem acima destes recomendados por essas organizações.

1779 Com esses resultados, nosso trabalho corrobora com os limites estabelecidos
1780 pela BEIR VII (2005), a qual descarta a possibilidade de eventos adversos em doses
1781 $\sim 100 \text{ mSv.y}^{-1}$, principalmente o desenvolvimento de tumores. Nosso trabalho foi
1782 importante pois acrescentou dados na literatura referentes a exposição contínua e natural
1783 de baixíssimas doses de radiação, pois a maioria dos estudos até então sobre esse tema
1784 foram realizados utilizando reatores nucleares, dados dos relatórios dos sobreviventes
1785 das bombas do Japão ou dos sobreviventes dos grandes acidentes nucleares. E outras
1786 fontes de dados, as quais incluem os relatórios de pessoas que são expostas à radiação
1787 durante procedimentos médicos e também daqueles profissionais que correm risco
1788 ocupacional. Esses trabalhos não avaliaram os efeitos da radiação em valores mínimos
1789 iguais ao utilizados em nosso trabalho na casa de 0 a $100 \mu\text{Sv.h}^{-1}$.

1790 Quando partirmos então para avaliar os efeitos da radiação natural sobre a saúde
1791 humana, também há um enorme debate entre os autores, porém todos concordam que a

1792 radiação de baixa emissão encontradas em ambientes naturais não oferecem riscos para
1793 com a saúde humana. O trabalho realizado por Jain et al. (2016), avaliaram os efeitos de
1794 baixas doses de radiação intermitente de fonte natural em 91 indivíduos residentes da
1795 cidade de Kerala na Índia, onde possui uma média de radiação de fundo que varia de < 1
1796 mSv.y^{-1} a 45 mSv.y^{-1} . Neste trabalho eles avaliaram o nível espontâneo de quebras de
1797 fita dupla do DNA quantificando células mononucleares do sangue periférico dos
1798 participantes. A dose média anual recebida pelos indivíduos foi de $1,28 \pm 0,086 \text{ mSv.y}^{-1}$
1799 e $8,28 \pm 4,96 \text{ mSv.y}^{-1}$. Eles concluíram que doses $\sim 5 \text{ mSv.y}^{-1}$ podem ser o limite de
1800 exposição humana para radiação crônica de baixas doses. Todavia esse trabalho mostrou
1801 dados limitados pois os valores obtidos de doses absorvida podem não ser o valor real
1802 devido aos vieses de pesquisa de acordo com o método por eles utilizado.
1803 Provavelmente esse efeito pode estar relacionado aos mecanismos de hormesis
1804 radioativa que ativam a capacidade de resistência celular.

1805 Corroborando com esse resultado, um estudo de revisão realizado por Mortazavi
1806 et al. (2019) para entender os possíveis efeitos biológicos da radiação de fundo sobre a
1807 saúde humana mostraram que a maioria dos estudos que abordam essa temática não
1808 encontraram diferenças estatisticamente significativas de alterações citogenéticas no
1809 indivíduos analisados. De acordo com sua pesquisa, não há comprovação de efeitos
1810 carcinogênicos na população residentes dessas áreas o que contradiz o que é exposto
1811 pelo trabalho de Veiga e Koifman (2005) que indicam um possível aumento no número
1812 de tumores nos residentes de locais que são expostos naturalmente a radiação, o que
1813 contradiz o seu próprio trabalho realizado posteriormente em colaboração com Melo et
1814 al. (2012).

1815 Porém Mortazavi et al. (2019) deixa claro que esse assunto necessita de maiores
1816 investigações, pois há inúmeras lacunas nos resultados de modo geral dos diferentes
1817 trabalhos. É necessário considerar algumas variáveis, incluindo as diferenças de
1818 resultados entre pessoas que residem a longo tempo nesses locais com aqueles que
1819 foram expostos por um menor tempo. Provavelmente os residentes já habituados nesses
1820 locais podem possuir mecanismos de adaptação que promovam proteção contra essa
1821 radiação ionizante.

1822 Porém como mencionado por Eslami et al. (2019), a maioria dos estudos que
1823 avaliam os efeitos de baixas doses de radiação de fundo sobre a saúde humana possuem
1824 resultados inconclusivos. Ou seja, é necessário criar um meio mais fidedigno para
1825 observar esses efeitos.

1826 Como a sociedade segue os valores de proteção recomendados principalmente
1827 pela ICRP, a relação estocástica dos efeitos biológicos necessita ser revisada devido a
1828 inúmeras evidências já mostradas na literatura e também agora pelo nosso grupo, tendo
1829 em vista a importância econômica sobre o assunto.

1830 Esses valores de proteção foram criados a partir de um conceito denominado de
1831 modelo linear sem limite (LNT - linear no-threshold model), o qual considera que os
1832 efeitos biológicos da radiação é de acordo com a proporcionalidade da dose,
1833 independente da dose ser baixa ou não. Este é o modelo aceito para adotar a política de
1834 proteção radiológica em todo o mundo, o que conduziu a criação de valores tão baixos
1835 de proteção seguindo uma linha de raciocínio estocástico (METTLER, 2012).

1836 De acordo com a própria ICRP esses valores não são determinantes de maneira
1837 absoluta, mas servem como uma estimativa de limite para a exposição humana com o
1838 intuito de prevenir ao máximo o desenvolvimento de alterações biológicas como câncer
1839 (ICRP, 2018; MOON SEONG *et al.*, 2016). Apesar disso, muitos trabalhos indicam que
1840 doses de radiação abaixo de 0,3 Sv ativam fracamente a resposta molecular reparadora
1841 do DNA. Isso indica que existe um limiar de eventos suportáveis pelas células quando
1842 expostas à radiação (KRUEGER *et al.*, 2007; BAKKENIST, KASTAN, 2003).

1843 Porém esse limite não é totalmente compreendido. Acredita-se que algumas
1844 pessoas podem sofrer um fenômeno chamado de hipersensibilidade à baixos níveis de
1845 radiação, todavia os valores associados a estes mecanismos estão normalmente
1846 relacionados a doses acima de 100 mSv (KRUEGER *et al.*, 2007).

1847 Ao contrário dos efeitos biológicos de baixas doses de radiação, os efeitos
1848 biológicos de altas doses de radiação ($>1 \text{ Sv.y}^{-1}$) são mais fáceis e previsíveis de serem
1849 determinados, porém essa relação dose e efeito fica mais difícil de ser definida quando
1850 partimos para analisar os efeitos biológicos de doses entre 0 a 100 mSv.y⁻¹ (LOU *et al.*,
1851 2018; AEKAWA, HIMADA, 2007; BEIR, 2005; PRESTON *et al.*, 2004;
1852 POLLYCOVE, FEINENDEGEN, 2003).

1853 Por isso o nosso trabalho, com a utilização do SF pode colaborar para uma
1854 melhor elucidação desses efeitos, com doses que podem ser controladas de acordo com
1855 a necessidade do pesquisador, tanto de forma aguda quanto de forma fracionada,
1856 utilizando baixíssimas doses, o que não pode ser facilmente realizado com os outros
1857 modelos usados, principalmente com a utilização de reatores nucleares para irradiar os
1858 animais de corpo inteiro, os quais não conseguem emitir doses na casa do μSv .

1859 Os efeitos biológicos de baixas doses de radiação são mais difíceis de serem
1860 determinados e essa relação depende de outras variáveis como a idade, o sexo, as

1861 condições genéticas, o tempo de exposição, bem como a fonte e o ambiente em que a
1862 exposição ocorreu. Por isso, muitos autores questionam os valores de proteção adotado
1863 pelas instituições competentes, pois eles afirmam que a relação entre a radiação e os
1864 efeitos biológicos obedecem mais o princípio determinístico e da hormesis radioativa do
1865 que uma relação linear adotada pelo princípio ALARA de acordo com o modelo LNT,
1866 isso seria possível devido há uma relação não linear, onde uma taxa de radiação mais
1867 baixa estaria relacionada aos mecanismos de proteção celular, o que é considerado a
1868 hormesis radioativa (BALDWIN; GRANTHAM, 2018; JANGIAM *et al.*, 2018; MOON
1869 SEONG *et al.*, 2016).

1870 De acordo com o conceito da hormesis radioativa, os mecanismos adaptativos
1871 podem promover proteção celular (EZZ *et al.*, 2018; INANO *et al.*, 2018; INANO,
1872 ONODA 2003; INANO *et al.*, 1999). Pollycove (2007) mostrou em seu estudo de
1873 revisão que doses agudas de até 300 mSv.y^{-1} são capazes de estimular o sistema
1874 enzimático antioxidante, antimutagênicos celulares, fortalecendo o mecanismo de
1875 reparo tecidual, promovendo proteção para os sistemas biológicos. No entanto, esses
1876 efeitos foram perdidos quando essas doses excederam 1 Sv.y^{-1} , limite 10 vezes maior do
1877 que o estabelecido pela BEIR VII.

1878 Em seus trabalhos sobre a resposta adaptativa celular, o grupo de Pollycove
1879 demonstrou que exposições aguda, ou doses cumulativas de até 1 Sv.y^{-1} não são capazes
1880 de gerar prejuízos biológicos, mas ativam enzimas de proteção, favorecendo a
1881 sobrevivência celular por meio da adaptação biológica. Entretanto, é difícil dentro dessa
1882 faixa ($0 - 1 \text{ Sv.y}^{-1}$) determinar ao certo em qual momento um efeitos deletério pode
1883 aparecer (POLLYCOVE, 2007; FEINENDEGEN, POLLYCOVE, SONDHANUS, 2004;
1884 POLLYCOVE, FEINENDEGEN, 2003).

1885 Normalmente esse efeito estaria relacionado a capacidade de reparação do DNA,
1886 e essa variável também é influenciada pela capacidade individual biológica de um
1887 humano para resistir a radiação, por isso alguns valores não podem ser considerados de
1888 forma abrangente para todas as pessoas, principalmente das doses mais baixas (ICRP,
1889 2018; ICRP, 2002).

1890 Então para entender melhor sobre a adaptação celular é necessário diferenciar
1891 exposições agudas com as exposições crônicas. No trabalho realizado pelo grupo de
1892 Unger (1980) mostrou que as baixas doses de radiação em exposições crônicas não
1893 estão associadas à redução dos danos ou a poucos danos celulares, mas ao papel da
1894 regeneração tecidual precoce, assim como conceito adaptativo definiu anos
1895 posteriormente. Ele também concluiu em seus estudos que doses agudas são mais

1896 prejudiciais aos sistemas biológicos em comparação com doses menores e fracionadas,
1897 pois as doses aguda não são capazes de ativar os componentes de proteção celular.

1898 A partir dessa ideia de adaptação ao estímulo de radiação, muitos trabalhos
1899 passaram a defender que as baixas doses de radiação estão associadas a uma redução na
1900 mortalidade por câncer e outras comorbidades. Um conceito defendido também pelos
1901 municípios e pelas autoridades de Guarapari, que é considerada a cidade saúde,
1902 exatamente pela presença de radiação natural, a qual promoveria proteção contra o
1903 câncer e outras doenças como o reumatismo, como é facilmente vista nos sites
1904 relacionados a cidade como no guia online (GUIA ONLINE, 2020).

1905 O que colabora e justifica essa linha de pensamento é que naturalmente os
1906 organismos vivos já são expostos a uma taxa de radiação natural. Tanto a radiação
1907 cósmica que atinge a terra com os raios solares, quanto a radiação produzida por
1908 elementos naturais aqui na terra. Então, a vida de qualquer maneira já é um fenômeno
1909 adaptado a esse processo, que é natural (MORTAZAVI et al., 2019). De fato em nosso
1910 trabalho, encontramos alterações nos níveis da citocinas circulantes, o que pode indicar
1911 uma possível modulação imunológica, mas não é possível garantir até então, que essa
1912 exposição possa promover alguma melhoria no estado de saúde de pacientes em
1913 tratamentos de câncer ou de doenças autoimunes.

1914 Para entender então essa relação da exposição humana para com baixas doses de
1915 radiação de fundo é necessário avaliar o aparecimento dos efeitos biológicos em pessoas
1916 que foram expostas a esse tipo de radiação. E um público alvo para investigar tais
1917 possibilidades seriam as populações que residem em locais que emitem naturalmente a
1918 radiação, como os residentes das cidades de Kerala (Índia) e Guarapari (Brasil), que
1919 possuem uma das maiores incidências de radiação de fundo de todo mundo, com
1920 valores emitidos em média de $40 \mu\text{Sv.y}^{-1}$. Mesmo assim, não há evidência de alterações
1921 genéticas ou somáticas nos moradores desses locais (ESLAMI et al., 2019;
1922 MORTAZAVI et al., 2019; MELO et al., 2012). Então por que valores tão baixos de
1923 radiação foram adotados como medidas de proteção?

1924 A própria orientação utilizada pela CNEN (tabela 6), mostra algumas
1925 incongruências em relação a exposição à radiação. Pois eles limitam a exposição ao
1926 público em situação operacional em até 1 mSv ao ano somente para exposições naturais,
1927 excluindo a exposição durante procedimentos médicos. Se há um risco na exposição a
1928 fontes naturais de até 1 mSv ao ano, por que não haveria o mesmo risco com a
1929 exposição durante procedimentos médicos.

1930 **Tabela 6:** Tabela dos parâmetros de exposição à radiação de acordo com a CNEN
 1931 (2005).

PARÂMETRO	/ALOR (mSv)	OBSERVAÇÕES
Limite anual para público em situação operacional normal	1	Dose acima da radiação natural. Não inclui aplicações médicas. Ref.: Norma CNEN-NN-3.01.
Aplicações médicas (excluindo radioterapia)	0,03 a 2,0	Média anual Ref.: UNSCEAR 2008
Radiação natural	2,4	Média anual. Ref.: UNSCEAR 2008. Algumas regiões apresentam níveis até 5 vezes maiores, por exemplo, a cidade de Guarapari, ES.
Limite anual para indivíduo ocupacionalmente exposto (trabalhador)	20	Média em 5 anos. Não pode exceder 50 mSv em um único ano. Ref.: Norma CNEN-NN-3.01.
Nível de ação para evacuação de população em situações de emergência	50	Dose a ser evitada. Monitoração no local: taxa: 1 mSv/h. Ref.: Norma CNEN-NN-3.01 PR-006.
Limite de dose em situações de emergência para executar ações para prevenir o desenvolvimento de situações catastróficas	100	Com exceção das ações para salvar vidas. Ref.: Norma CNEN-NN-3.01.
Referência para aparecimento de efeitos observáveis	1.000	Os efeitos observados podem ser astenia, náuseas, vômitos.
Dose de corpo inteiro mais alta recebida por uma das vítimas do acidente radiológico em Goiânia, 1987	8.000	A vítima faleceu tempos depois.

1932
 1933

1934 Primeiramente a exposição à radiação ionizante durante os procedimentos
 1935 médicos normalmente é aplicada em uma única região ou órgão do corpo o que é
 1936 chamado de Transferência de Energia Linear (LET), ou seja o indivíduo normalmente
 1937 não é irradiado de corpo inteiro, como ocorre em uma exposição à radiação natural.
 1938 Contudo, neste caso é necessário avaliar a sensibilidade do tecido de acordo com os
 1939 valores de densitometria estabelecidos pela ICRP (2018). Algumas modalidades como a
 1940 densitometria óssea, usam doses mais baixas de radiação. Entretanto, outras
 1941 modalidades como a radioterapia e a radiocirurgia estereotáxica, podem fornecer doses
 1942 absorvidas de aproximadamente 8–18 Gy em uma única dose, o que é extremamente
 1943 elevada para qualquer tecido humano (DAMULIRA *et al.*, 2019; KRON, LEHMANN;
 1944 GREER, 2016).

1945 De acordo com BEIR VII (2005), doses abaixo de 100 mSv.y⁻¹ não representam
 1946 riscos à saúde humana. Esta conclusão foi extraída da análise dos resultados de estudos
 1947 populacionais e experimentais, principalmente os resultados obtidos pela Radiation
 1948 Effects Research Foundation (RERF), que avaliou desde a década de 60 os efeitos
 1949 biológicos da radiação ionizante nos sobreviventes das bombas. Nesse estudo, foi
 1950 revelado que mais de 60% dos sobreviventes desses episódios que não tiveram nenhuma
 1951 queixa clínica evidente receberam uma dose inferior a 100 mSv.y⁻¹. Este estudo também
 1952 investigou aproximadamente 30.000.000 crianças e constatou que existe uma falta de
 1953 efeitos genéticos adversos significativos em doses abaixo de 100 mSv.y⁻¹. Portanto, não

1954 indícios que a exposição à radiação entre a faixa de 0 a 100 mSv.y⁻¹ possa causar algum
1955 dano biológico.

1956 Ainda em relação aos valores estipulados para a proteção da exposição da
1957 radiação aqui no Brasil, a CNEN estimou o limite de dose em situações de emergências
1958 catastróficas em 100 mSv, o que também seria inferior a quantidade de radiação
1959 absorvida pelo nosso grupo HR (~175 mSv.y⁻¹), o que leva a pensar que esses valores
1960 foram criados sem a análise adequada da literatura, sendo determinada também com um
1961 pouco de histerismo. De acordo com essa tabela os efeitos biológico observáveis
1962 estariam na faixa de 1 Sv.y⁻¹, que incluiria astenias, náuseas e vômitos, mesma
1963 características clínicas observadas nos sobreviventes das bombas nucleares que estavam
1964 em até 10 km de distância do hipocentro da explosão e apresentaram esses sintomas de
1965 forma aguda (RERF, 2014; PRESTON *et al.*, 2004; FOLLEY; BORGES;
1966 YAMAWAKI, 1952). Em nosso trabalho, não foi evidenciada nenhuma manifestação
1967 comportamental atípica em nosso animais.

1968 Mesmo com tantas evidência que doses de até 100 mSv.y⁻¹ não são capazes de
1969 causar prejuízos biológicos, por que então definir limites tão baixos para exposição
1970 humana. A resposta para isso é a manifestação de comorbidades que podem se
1971 manifestar de médio a longo prazo pela exposição à radiação, sendo o câncer é o
1972 principal prejuízo a ser evitado. Os cancros, tanto o sistêmico quanto os sólidos irão
1973 manifestar mais tardiamente após a exposição. De acordo com a característica da
1974 irradiação e do tecido afetado, o acúmulo de alterações genéticas e moleculares nas
1975 células causam a carcinogênese (SUIT *et al.*, 2007). A leucemia foi a manifestação
1976 tumoral mais evidenciada pela radiação, ela pode surgir de forma relativamente rápida
1977 logo na primeira década após a exposição. Por isso é necessário entender o limiar e a
1978 lineariedade para com a exposição à radiação, principalmente devido a cronicidade que
1979 um tumor levar para se desenvolver.

1980 Apesar dos valores estimados, existem fracas evidências que mostram que doses
1981 de até 0.5 Gy podem causar algum tipo de desenvolvimento tumoral. Alguns modelos
1982 de animais são utilizados para desenvolverem o câncer após uma exposição à radiação
1983 ionizante, normalmente as doses são > 3 Gy e os animais demoram em média de 4 até
1984 18 meses para desenvolverem os tumores (RIVINA; DAVOREN; SCHIESTL, 2016;
1985 WOLMAN *et al.*, 1982).

1986 O trabalho realizado por Jangiam et al. (2018) utilizou doses de 0.05 – 1 Sv para
1987 avaliar os efeitos tardios na medula óssea, pulmão e testículos após 6 meses de
1988 exposição. Eles não encontraram alterações nos tecidos analisados com essas doses.

1989 Esses resultados corroboram com a nossa escolha de expor os animais por 3 meses,
1990 devido ao tempo cronológico dessa espécie, mimetizando a radiação recebida por um
1991 residente local que vive constantemente sob a influência dessa radiação e também seria
1992 um tempo suficientemente para ultrapassar os limites da hormesis e da resposta
1993 adaptativa da exposição à radiação, também seria um tempo suficiente para detectar a
1994 presença inicial de alguma formação tumoral. Sabendo que outros trabalho não
1995 conseguiram induzir uma resposta tumoral com doses abaixo de 0.5 Sv, já esperávamos
1996 não identificar a presença de tumores em nosso modelo experimental.

1997 De acordo com a revisão sistematizada realizada por Moon Seong (2016), existe
1998 uma relação proporcional entre o risco de desenvolvimento do câncer com uma dose
1999 efetiva acima de 200 mSv, estes valores também foram retiradas das análises feitas nos
2000 sobreviventes da bomba atômica japonesa. Porém essa dose está abaixo da dose
2001 considerada segura de acordo com o trabalho de Pollycove (2007).

2002 Nenhum trabalho até o presente momento utilizou doses controladas de radiação
2003 na faixa de 0 – 20 $\mu\text{Sv}\cdot\text{y}^{-1}$ para elucidar de fato os efeitos dessas baixíssimas doses. Não
2004 há trabalhos específicos que utilizaram ferramentas para ofertar baixas doses de
2005 radiação para depois fazerem as avaliações necessárias, tanto em experimentos *in vivo*
2006 quanto em *in vitro*. Por isso que existe essa incongruência em relação aos efeitos
2007 biológicos de baixas doses de radiação (IMANAKA, HAYASHI; ENDO, 2015).

2008 A própria literatura até o presente momento considera que os efeitos biológicos
2009 de baixas doses de radiação são mais complexos para serem preditivos e analisados,
2010 pois não há limiar bem definido de seus efeitos, por isso essas entidades escolheram
2011 valores tão baixos para a exposição humana. Com essas discrepâncias observadas na
2012 comunidade científica é necessário que essas medidas devam ser novamente
2013 consideradas. Pois, muitos autores acreditam que a exposição à radiação não obedece
2014 uma tendência linear em baixas doses.

2015 Na realidade boa parte desses pesquisadores consideram que as baixas doses de
2016 radiação são capazes de promover a ativação dos mecanismos adaptativos celulares e
2017 promover proteção ao organismo caso seja irradiado novamente. Por não existir uma
2018 coesão entre a comunidade científica, existem vários modelos que tentam explicar o
2019 efeitos biológicos de baixas doses de radiação, porém nenhum deles ainda é usado como
2020 uma medida operacional (SHARMA *et al.*, 2019; DAINO *et al.*, 2018; BIELEFELDT-
2021 OHMANN *et al.*, 2012).

2022 Assim sendo, nosso trabalho ao irradiar os animais com o SF mostrou que as
2023 baixas doses de radiação dentro do nosso modelo não foi capaz de causar danos

2024 estruturais nos tecidos analisados, porém houve ativação de mecanismos de adaptação
2025 evidenciados pela alteração nas citocinas inflamatórias e pelo aumento da área dos
2026 núcleos de hepatócitos. Os valores acumulados de radiação que nossos animais
2027 receberam são bem superiores aos estipulados pelas instituições de proteção à exposição
2028 à radiação, o que contrapõe os valores por eles adotados. E assim foi possível colaborar
2029 com uma definição mais precisa sobre a linearidade dos efeitos biológicos da radiação
2030 gama, mostrando que doses de $0 - 175 \text{ mSv.y}^{-1}$ não foram capazes de causar
2031 danos estruturais no nosso modelo utilizado, porém foi capaz de ativar
2032 inespecificamente as vias inflamatórias.

2033

2034

2035 **5. CONCLUSÃO**

2036 Portanto, este trabalho foi pioneiro ao utilizar as areias monazíticas da praia de
2037 Meaípe para investigar os efeitos de baixas doses de radiação ionizante mimetizando
2038 uma situação de exposição à radiação natural. O SF foi capaz de gerar radiação
2039 ionizante contínua semelhante à observada em ambientes naturais abertos. Assim, nosso
2040 trabalho colaborou com a construção de um SF que pode ser utilizado em experimentos
2041 futuros em diferentes linhas de pesquisa tanto *in vitro* quanto *in vivo* para avaliar os
2042 efeitos biológicos de baixíssimas doses de radiação de acordo com a necessidade do
2043 pesquisador.

2044 Os nossos resultados mostraram que a exposição crônica à radiação gama das
2045 areias monazíticas, não alterou os parâmetros antropométricos, não alterou a pressão
2046 arterial dos animais, não aumentou o estresse oxidativo, e também não causou nenhum
2047 dano estrutural nos órgãos analisados (ovário, rim e fígado). A radiação foi capaz de
2048 modular a concentração das citocinas, porém essa alteração não foi acompanhada de
2049 alterações estruturais nos tecidos avaliados, provavelmente essa seja uma resposta
2050 adaptativa ao estímulo da radiação, mostrando que baixas doses de radiação é capaz de
2051 ativar os componentes imunológicos de forma inespecífica, o que requer novos
2052 experimentos para determinar com mais precisão se essa radiação não é capaz de causar
2053 prejuízos biológicos em humanos.

2054

2055

2056 **7. REFERÊNCIAS**

2057 ABDEL-SALAM, S.; SHOUMAN, A.E. An experimental study on impact of whole
2058 body gamma irradiation on liver function and kidney function. *Journal of the Egyptian*

- 2059 *Public Health Association*. v. 69, n. 3-4, p.261-75, 1994.
- 2060 ADRIAENS, I.; SMITZ, J.; JACQUET, P. The current knowledge on radiosensitivity of
2061 ovarian follicle development stages Ionizing radiation. *Human Reproduction Update*. v.
2062 15, p. 359–377, 2009.
- 2063 AINSWORTH, E.J.; AFZAL, S.M.; CROUSE, D.A.; HANSON, W.R.; FRY, R.J.
2064 Tissue responses to low protracted doses of high LET radiations or photons: early and
2065 late damage relevant to radio-protective countermeasures. *Advances in Space Research*.
2066 v.9, n.10, p.299-313, 1989.
- 2067 ARAVINTHAN, A.; SCARPINI, C.; TACHTATZIS, P.; VERMA, S.; PENRHYN-
2068 LOWE, S.; HARVEY, R.; DAVIES, S.E.; ALLISON, M.; COLEMAN,
2069 N.; ALEXANDER, G. Hepatocyte senescence predicts progression in non-alcohol-
2070 related fatty liver disease. *Journal Hepatology*. v. 3, p. 549-56, 2013.
2071
- 2072 ASAOKA, Y.; TOGASHI, Y.; MUTSUGA, M.; IMURA, N.; MIYOSHI,
2073 T.; MIYAMOTO, Y. Histopathological image analysis of chemical-induced
2074 hepatocellular hypertrophy in mice. *Experimental and toxicologic pathology*, v. 4, p.
2075 233-9, 2018.
2076
- 2077 BALDWIN, J.; GRANTHAM, V. Radiation Hormesis: Historical and Current
2078 Perspectives. *Journal of nuclear medicine technology*, v. 43, n. 4, p. 242–247, 2018.
2079
- 2080 BAKKENIST, C.J.; KASTAN, M.B. DNA damage activates ATM through
2081 intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature*. 421:499–506, 2003.
2082
- 2083 BECKER, J.B. *et al.* Strategies and methods for research on sex differences in brain and
2084 behavior. *Endocrinology*, v. 146, n. 4, p. 1650–1673, 2005.
2085
- 2086 BEEBE, G.W. Reflections on the Work of the Atomic Bomb Casualty Commission in
2087 Japan. *Epidemiologic Reviews*. v. 1, n. 1, p. 184–210, 1979.
2088
- 2089 BEIR. Beir VII: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation.
2090 2005.
2091
- 2092 BERTULOSO, B.D.; PODRATZ, P.L.; MERLO, E.; DE ARAÚJO, J.F.P.; LIMA,
2093 L.C.F.; DE MIGUEL, E.C.; DE SOUZA. L.N.; GAVA, A.L.; DE OLIVEIRA, M.;
2094 MIRANDA-ALVES, L.; et al. Tributyltin chloride leads to adiposity and impairs
2095 metabolic functions in the rat liver and pancreas. *Toxicology Letters*. 235:45–59, 2015.
2096
- 2097 BIELEFELDT-OHMANN, H. *et al.* Animal studies of charged particle-induced
2098 carcinogenesis. n. June, p. 568–576, 2012.
2099
- 2100 BUSHONG, S.C. Radiologic science for technologists: physics, biology, and protection.
2101 *St Louis: Mosby*, 1993.
- 2102 BRUSAMOLINO, E.; LUNGHI, F.; ORLANDI, E.; ASTORI, C.; PASSAMONTI, F.;
2103 BARATE, C.; PAGNUCCO, G, et al. Treatment of early-stage Hodgkin's disease with
2104 four cycles of ABVD followed by adjuvant radiotherapy: analysis of efficacy and long-
2105 term toxicity. *Hematologica*, v. 85, n. 10, p. 1032–9, 2000.
- 2106 CÉSIO137. Associação das Vítimas do Césio 137, 2020. Disponível em:

- 2107 <http://www.cesio137goiania.go.gov.br/>. Acessado em: 22/04/2019.
- 2108 COELHO, F.D.S.; COUCEIRO, P.R.D.C.; LOPES, A.L.; FABRIS, J.D. Óxidos de
2109 ferro e monazita de areias de praias do Espírito Santo. *Quimica Nova*. 28:233–237,
2110 2005.
- 2111
- 2112 COUTINHO, J. *et al.* Tributyltin chloride induces renal dysfunction by inflammation
2113 and oxidative stress in female rats. *Toxicology Letters*, 2016.
- 2114
- 2115 COUTINHO, J.V.DA S. *et al.* Evaluation of induced biological effects in rats by
2116 continuous and natural gamma radiation using a physical simulator. *International*
2117 *Journal of Radiation Biology*, v. 27, n. 2, p. 1–13, 10 set. 2020.
- 2118
- 2119 DA COSTA, H. M. Ensaios mecânicos. 1º edição SESES, Rio de Janeiro, 2019.
- 2120
- 2121 CUZICK, J.; STEWART, H.; RUTQVIST, L.; HOUGHTON, J.; EDWARDS, R.;
2122 REDMOND, C. *et al.* Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer
2123 who participated in trials of radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, v. 12, n.3,
2124 p.447–453, 1994.
- 2125
- 2126 CHERNYAVSKIY, P. *et al.* High-energy particle beam and gamma radiation exposure
2127 , familial relatedness and cancer in mice. *British Journal of Cancer*, v. 117, n. 1, p. 41–
2128 50, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.141>>. Acessado em:
2129 06/05/2020.
- 2130
- 2131 CLAUDIO, E. R. G. *et al.* Swimming training prevents coronary endothelial
2132 dysfunction in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Brazilian Journal of*
2133 *Medical and Biological Research*, v. 50, n. 1, p. 1–8, 2017.
- 2134
- 2135 CNEN. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Diretrizes básicas de proteção
2136 radiológica. Resolução nº 27, jan. 2005. Diário Oficial da União, 6/1/2005.
- 2137
- 2138 CNEN. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Relatório do Acidente Radiológico em
2139 Goiânia. 1988.
- 2140
- 2141 CRUZ, A. D. da; GLICKMAN, B. W. Monitoring the genetic health of humans
2142 accidentally exposed to ionizing radiation of Cesium137 in Goiania (Brazil). In:
2143 International Conference/ Goiania 10 years later: the radiological accident with Cs137.
2144 Goiânia – Brasil, Brasil. Anais...Rio de Janeiro, RJ: CNEN, p. 131-137,1997.
- 2145
- 2146 DAINO, K. *et al.* Epigenetic dysregulation of key developmental genes in radiation-
2147 induced rat mammary carcinomas. *International Journal of Cancer*, 2018. Disponível
2148 em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.31309>>.
- 2149
- 2150 DAMULIRA, E. *et al.* A review: Photonic devices used for dosimetry in medical
2151 radiation. *Sensors (Switzerland)*, v. 19, n. 10, p. 1–28, 2019.
- 2152
- 2153 DANILOVICH, N.; BABU, P.S.; XING, W.; GERDES, M.; KRISHNAMURTHY, H.;
2154 SAIRAM, M.R. Estrogen deficiency, obesity, and skeletal abnormalities in follicle-
2155 stimulating hormone receptor knockout (FORKO) female mice. *Endocrinology*.
2156 141:4295–4308, 2000.
- 2157
- 2157 DARBY, S.C.; EWERTZ, M.; MCGALE, P.; BENNET, A.M.; BLOM-GOLDMAN,

2158 U.; BRØNNUM, D. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy
2159 for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 11, p. 987–998, 2013.
2160

2161 DAWSON, L.A.; KAVANAGH, B.D.; PAULINO, A.C.; DAS, S.K.; MIFTEN, M.; LI,
2162 X.A.; PAN, C.; TEN HAKEN, R.K.; SCHULTHEISS, T.E. Radiation-associated
2163 kidney injury. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v.1, n. 76
2164 (3 Suppl), p. S108-15, 2010.
2165

2166 DIAS, A. T. et al. Sildenafil ameliorates oxidative stress and DNA damage in the
2167 stenotic kidneys in mice with renovascular hypertension. *Journal of Translational*
2168 *Medicine*, v. 12, n. 1, p. 35, 2014. Disponível em:
2169 <[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3922021&tool=pmcentrez](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3922021&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
2170 &rendertype=abstract>.
2171

2172 DOUPLE, E. B. et al. Long-term Radiation-Related Health Effects in a Unique Human
2173 Population: Lessons Learned from the Atomic Bomb Survivors of Hiroshima and
2174 Nagasaki. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, v. 5, n. S1, p. S122–
2175 S133, 8 mar. 2011. Disponível em:
2176 <[https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1935789300003839/type/journal_](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1935789300003839/type/journal_article)
2177 [article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1935789300003839/type/journal_article)>.
2178

2179 DOERSCH, K.M.; DELLOSTRITTO, D.J.; NEWELL-ROGERS, M.K. The contribution of
2180 interleukin-2 to effective wound healing. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). v.
2181 242, n. 4, p. 384-396, 2017.
2182

2183 DUROVIĆ, B.; SPASIĆ-JOKIĆ, V.; DUROVIĆ, B. Influence of occupational exposure
2184 to low-dose ionizing radiation on the plasma activity of superoxide dismutase and
2185 glutathione level. *Vojnosanitetski Pregled*. 65:613–618, 2008.
2186

2187 EL-BATAL, A. I. Therapeutic effect of Aloe vera and silver nanoparticles on acid-
2188 induced oral ulcer in gamma-irradiated mice. *Brazilian Oral Research*. v. 32, n. 004, p.
2189 1–9, 2018.

2190 EL-SHEIKH, M. et al. Anti-Apoptotic Effect of 3- Aminobenzamide, an Inhibitor of
2191 Poly (ADP-Ribose) Polymerase, against Multiple Organ Damage Induced by Gamma
2192 Irradiation in Rats. *International Journal of Radiation Biology*, v. 0, n. 0, p. 000, 2018.
2193

2194 ESLAMI, J.; MORTAZAVI, S.M.J.; MORTAZAVI, S.A.R. A Glance at the Errors of
2195 Some Studies on the Health Effects of High Background Natural Radiation Areas.
2196 *Journal of Biomedical Physics and Engineering*. v. 9, n. 4, p. 389-394, 2019. Published
2197 2019 Aug 1.
2198

2199 EZZ, M. K. et al. The Beneficial Radioprotective Effect of Tomato Seed Oil Against
2200 Gamma Radiation–Induced Damage in Male Rats. *Journal of Dietary Supplements*, v.
2201 0211, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1406427>>.
2202

2203 FEINENDEGEN, L. E.; POLLYCOVE, M.; SONDHANUS, C. A. responses to low
2204 doses of ionizing radiation in biological systems. *Nonlinearity Biol Toxicol Med*, v. 2, n.
2205 3, p. 143–171, 2004.
2206

2207 FOGAÇA, J.R.V. "Séries Radioativas"; Brasil Escola. Disponível em:
2208 <https://brasilecola.uol.com.br/quimica/series-radioativas.htm>. Acesso em 10 de
2209 setembro de 2019.
2210

2211 FOLLEY, J. H.; BORGES, W.; YAMAWAKI, T. Incidence of leukemia in Survivors of
2212 the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki. *Medicine*, v. 13, n. 3, p. 311–321, 1952.
2213

2214 FUJINAMI, N.; KOGA, T.; MORISHIMA, H. External Exposure Rates from
2215 Terrestrial Radiation at Guarapari and Meaibe in Brazil. *Proceedings of the 210 th*
2216 *International Radiation Protection Association Congresss*, p. 1–9, 2000. Disponível em:
2217 <[http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.487.5366&rep=rep1&type=](http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.487.5366&rep=rep1&type=pdf)
2218 [pdf](http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.487.5366&rep=rep1&type=pdf)>. Acessado em: 26/02/2018.
2219

2220 GONZÁLEZ-REIMERS, E.; BRAJIN-RODRIGUEZ, M.M.; BATISTA-LOPEZ, N.;
2221 SANTOLARIA-FERNANDEZ, F.; MARTINEZ-RIERA, A.; ESSARDAS-
2222 DARYANANI, H. Hepatocyte and nuclear areas and fatty infiltration of the liver in
2223 chronic alcoholic liver disease. *Drug Alcohol Dependence*. 22:195–203, 1988.

2224 GUIA ONLINE. Cidade de Guarapari. Disponível em:
2225 [http://guarapari.guiaonline.net.br/index.php?option=com_content&view=article&id=47:](http://guarapari.guiaonline.net.br/index.php?option=com_content&view=article&id=47:guarapari-e-conhecida-como-a-cidade-saude&catid=35:guarapari-&Itemid=53)
2226 [guarapari-e-conhecida-como-a-cidade-saude&catid=35:guarapari-&Itemid=53](http://guarapari.guiaonline.net.br/index.php?option=com_content&view=article&id=47:guarapari-e-conhecida-como-a-cidade-saude&catid=35:guarapari-&Itemid=53).
2227 Acessado em: 20/03/20.
2228

2229 GUHA, C.; KAVANAGH, B.D. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration.
2230 *Seminars in Radiation Oncology*. v. 21, n. 4, p. 256-263, 2011.
2231

2232 GRAUPNER, A.; EIDE, D.M.; INSTANES, C.; ANDERSEN, J.M.; BREDE, D.A.;
2233 DERTINGER, S.D.; LIND, O.C.; BRANDT-KJELSEN, A.; BJERKE, H.; SALBU, B.;
2234 OUGHTON, D.; BRUNBORG, G.; OLSEN, A.K. Gamma radiation at a human
2235 relevant low dose rate is genotoxic in mice. *Scientific Reports*, 6, 32977, 2016.
2236

2237 GRIDLEY, D.S.; RIZVI, A.; LUO-OWEN, X.; MAKINDE, A.Y.; PECAUT, M.J. Low
2238 dose, low dose rate photon radiation modifies leukocyte distribution and gene
2239 expression in CD4+ T cells. *Journal Radiation Research*. 50(2): 139–150, 2009.
2240

2241 GYULEVA, I. *et al.* Assessment of some immune parameters in occupationally
2242 exposed nuclear power plants workers: Flowcytometry measurements of T, B, NK and
2243 NKT cells. *Dose-Response*, v. 13, n. 1, 2015.
2244

2245 GLASSER, A. Effects of Nuclear Weapons Princeton University, 2007. Disponível em:
2246 http://www.princeton.edu/~aglaser/lecture2007_weaponeffects.pdf). Acessado em:
2247 08/07/2020.
2248

2249 HEINE, P.A.; TAYLOR, J.A.; IWAMOTO, G.A.; LUBAHN, D.B.; COOKE, P.S.
2250 Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor- α knockout mice.
2251 *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 97:12729–12734, 2000.
2252

2253 HEIDENREICH, P.A.; HANCOCK, S.L.; VAGELOS, R.H.; LEE, B.K.;
2254 SCHNITTGER, I. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *American heart*
2255 *journal*, v. 150, n. 5, p. 977–982, 2005.
2256

2257 HERMANN, T. Radiation reactions in the gonad: importance in patient counselling.

- 2258 *Strahlenther Onkol.* 173:493, 1997.
2259
- 2260 HSU, W.L. *et al.* The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma
2261 among Atomic Bomb Survivors: 1950–2001. *Radiation Research*, v. 179, n. 3, p. 361,
2262 11 fev. 2013. Disponível em: <[https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-](https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-179/issue-3/RR2892.1/The-Incidence-of-Leukemia-Lymphoma-and-Multiple-Myeloma-among-Atomic/10.1667/RR2892.1.full)
2263 [179/issue-3/RR2892.1/The-Incidence-of-Leukemia-Lymphoma-and-Multiple-](https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-179/issue-3/RR2892.1/The-Incidence-of-Leukemia-Lymphoma-and-Multiple-Myeloma-among-Atomic/10.1667/RR2892.1.full)
2264 [Myeloma-among-Atomic/10.1667/RR2892.1.full](https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-179/issue-3/RR2892.1/The-Incidence-of-Leukemia-Lymphoma-and-Multiple-Myeloma-among-Atomic/10.1667/RR2892.1.full)>. Acessado em: 10/04/2019.
2265
- 2266 IAEA. International Atomic Energy Agency. História, 2020. Disponível em:
2267 <https://www.iaea.org/about/overview/history>. Acessado em: 03/06/2020.
- 2268 IAEA. International Atomic Energy Agency. The radiological Accident in Goiânia,
2269 1988. Disponível em: [https://www-](https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/pub815_web.pdf)
2270 [pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/pub815_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/pub815_web.pdf). Acessado em: 22/04/2019.
- 2271 ICRP. 2018. Dose Coefficients for External Exposures to Environmental Sources
2272 [Internet]. :114. Available from: [http://www.icrp.org/docs/TG90 Draft Report for Public](http://www.icrp.org/docs/TG90_Draft_Report_for_Public_Consultation_2018-07-05.pdf)
2273 [Consultation 2018-07-05.pdf](http://www.icrp.org/docs/TG90_Draft_Report_for_Public_Consultation_2018-07-05.pdf)
2274
- 2275 ICRP. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection:
2276 Reference Values. *Annals of the ICRP*, v. 32, n. 3–4, p. 1–277, 2002.
2277
- 2278 ICRU. Gamma-ray spectrometry in the environment. ICRU Report 53, International
2279 Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1994.
2280
- 2281 IMANAKA, T.; HAYASHI, G.; ENDO, S. Comparison of the accident process
2282 radioactivity release and ground contamination between Chernobyl and Fukushima-1. v.
2283 56, n. November, p. 56–61, 2015.
2284
- 2285 IMAOKA, T. *et al.* High Relative Biologic Effectiveness of Carbon Ion Radiation on
2286 Induction of Rat Mammary Carcinoma and its Lack of H-ras and Tp53 Mutations.
2287 *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 69, n. 1, p. 194–203,
2288 2007.
2289
- 2290 INANO, H. *et al.* Radiation-induced tumorigenesis of mammary glands in pituitary
2291 transplanted rats ovariectomized before onset of estrous cycle. v. 138, p. 93–100, 1999.
- 2292 INANO, H.; ONODA, M. Role of nitric oxide in radiation-induced initiation of
2293 mammary tumorigenesis in rats. *Nitric Oxide*. v. 8, n. 2, p. 144–148, 2003.
2294
- 2295 IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Base de dados por municípios das
2296 Regiões Geográficas Imediatas e Intermediárias do Brasil. 2017. Acessado em
2297 21/05/2019.
- 2298 JAIN, V.; KUMAR, P.R.; KOYA, P.K.; JAIKRISHAN, G.; DAS, B. Lack of increased
2299 DNA double-strand breaks in peripheral blood mononuclear cells of individuals from
2300 high level natural radiation areas of Kerala coast in India. *Mutation Research*. 788, 50–
2301 57, 2016.
2302
- 2303 JANGIAM, W. *et al.* Late Effects of Low-Dose Radiation on the Bone Marrow, Lung,
2304 and Testis Collected From the Same Exposed BALB/cJ Mice. *Dose-Response*, v. 16, n.
2305 4, p. 1–13, 2018.

2306
2307 KHAN, A. *et al.* Seabuckthron (Hippophae rhamnoides L .) leaf extract ameliorates the
2308 gamma radiation mediated DNA damage and hepatic alterations. *Indian Journal of*
2309 *Experimental Biology*, v. 52, n. October, p. 952–964, 2014.
2310
2311 KIM, J.; JUNG, Y.; Radiation-induced liver disease: Current understanding and future
2312 perspectives. *Experimental & Molecular Medicine*. 49:e359, 2017.
2313
2314 KIMLER, B. F. *et al.* Radiation-induced ovarian follicle loss occurs without overt
2315 stromal changes. *Reproduction*, v. 155, n. 6, p. 1–32, 2018.
2316
2317 KUMAR, S. *et al.* Space radiation triggers persistent stress response, increases
2318 senescent signaling, and decreases cell migration in mouse intestine. *Proceedings of the*
2319 *National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 115, n. 42, p. E9832–
2320 E9841, 2018.
2321
2322 KREBS, C.; RASK-NIELSEN, H.C.; WAGNER, A. The origin of
2323 Lymphosarcomatosis and its relation to other forms of Leucosis in white mice
2324 Lymphomatosis infiltrans leucemica et aleucemica. *Acta Radiologica*. 1–72, 1930.
2325
2326 KRON, T.; LEHMANN, J.; GREER, P. B. Dosimetry of ionising radiation in modern
2327 radiation oncology. *Physics in Medicine and Biology*. v. 61, n. 14, p. R167–R205, 2016.
2328
2329 KRUEGER, S. A. *et al.* Transition in Survival From Low-Dose Hyper-Radiosensitivity
2330 to Increased Radioresistance Is Independent of Activation of ATM SER1981 Activity.
2331 *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v. 69, n. 4, p. 1262–1271,
2332 2007.
2333
2334 LAWRENCE, T.S. *et al.* Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *International*
2335 *Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, v. 31, n. 5, p. 1237–48, 1995.
2336
2337 LEE, C. J.; YOON, Y. γ -Radiation-induced follicular degeneration in the prepubertal
2338 mouse ovary. *Mutation Research* . v. 578, p. 247–255, 2005.
2339
2340 LEDERMAN, M. The early history of radiotherapy: 1895-1939. *International Journal*
2341 *of Radiation Oncology Biology Physics*. n.7: 639-48, 1981.
2342
2343 LOU, J. *et al.* Parotid gland radiation dose-xerostomia relationships based on actual
2344 delivered dose for nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Applied Clinical Medical*
2345 *Physics.*, p. 1–10, 2018.
2346
2347 MARCH, H. C. Leukemia in radiologists in a twenty year period. *Am. J. M. SC.*, 220:
2348 282, 1950.
2349
2350 MATSUOKA, Y.; NAKAYAMA, H.; YOSHIDA, R. *et al.* IL-6 controls resistance to
2351 radiation by suppressing oxidative stress via the Nrf2-antioxidant pathway in oral
2352 squamous cell carcinoma. *British Journal of Cancer*. v.115, v.10, p.1234-1244, 2016.
2353
2354 MEIROW, D.; NUGENT, D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female
2355 reproduction. *Human Reproduction Update*. v. 7, n. 6, p. 535–543, 2001.
2356
2357 MELO, L.R.; KOIFMAN, R.J.; VEIGA, L.H.S.; DE PAULA MELO, V.; KOIFMAN,
2358 S. Padrão de mortalidade e incidência estimada de câncer em uma população residente

- 2359 em área de radiação natural aumentada no município de Monte Alegre (PA), Brasil.
2360 *Caderno de Saúde Coletiva (Rio J.)*, 2012.
- 2361 METTLER, F.A. Medical effects and risks of exposure to ionising radiation. *Journal of*
2362 *Radiological Protection*. 32: N9-13, 2012.
2363
- 2364 MISHRA, B. et al. Very low doses of heavy oxygen ion radiation induce premature
2365 ovarian failure. *Reproduction*. v. 154, n. 2, p. 123–133, 2018.
- 2366 MISHRA, B.; RIPPERDAN, R.; ORTIZ, L.; LUDERER, U. Very low doses of heavy
2367 oxygen ion radiation induce premature ovarian failure. *Reproduction*. 154:123–133,
2368 2017.
- 2369 MØLLER, A.P.; MOUSSEAU, T.A. The effects of natural variation in background
2370 radioactivity on humans, animals and other organisms. *Biological Reviews*. 88,
2371 226e254, 2013.
- 2372 MORTAZAVI, S.M.J.; MORTAZAVI, G.H.; MORTAZAVI, S.A.R.; PAKNAHAD,
2373 M.. Is Induction of Anomalies in Lymphocytes of the Residents of High Background
2374 Radiation Areas Associated with Increased Cancer Risk?. *Journal of Biomedical*
2375 *Physics and Engineering*. 9(3):367-372, 2019. Published 2019 Jun 1.
- 2376 MOON SEONG, K. et al. Is the Linear No-Threshold Dose-Response Paradigm Still
2377 Necessary for the Assessment of Health Effects of Low Dose Radiation? *Journal of*
2378 *Korean Medical Science*. v. 31, p. 10–23, 2016. Disponível em:
2379 <<http://dx.doi.org/10.3346/>>. Acesso em: 25 ago. 2020.
- 2380 NAAZ, A.; ZAKROCZYMSKI, M.; HEINE, P.; TAYLOR, J.; SAUNDERS, P.;
2381 LUBAHN, D.; COOKE, PS. Effect of ovariectomy on adipose tissue of mice in the
2382 absence of estrogen receptor alpha (ER α): A potential role for estrogen receptor beta
2383 (ER β). *Hormone and Metabolic Research*. 34:758–763, 2002.
2384
- 2385 NAKAJIMA, T.; NINOMIYA, Y.; NENOI, M. Radiation-Induced Reactions in The
2386 Liver - Modulation of Radiation Effects by Lifestyle-Related Factors. *International*
2387 *Journal of Molecular Sciences*. v. 19, n. 12, p. 3855, 2018.
2388
- 2389 NASA. National Aeronautics and Space Administration. Space Faring – The Radiation
2390 Challenge. Radiation Damage in living Organisms. 2007.
- 2391 NEA-OECD NEA. 1979. Exposure to Radiation from Natural Radioactivity in Building
2392 Materials. Nuclear Energy Agency (NEA), Report by NEA Group of Experts,
2393 Organization for Economic Co-Operation and Development, OECD, Paris, France.
2394 Paris.
2395
- 2396 OKUNO, E. Radiação: efeitos, riscos e benefícios. São Paulo: Harbra, 1988.
- 2397 OTSUKA, K.; SAKAI, K. Effects of low dose-rate long-term gamma-ray irradiation on
2398 DNA damage in mouse spleen. *International Congress Series*. 1276, 258-259, 2005.
2399
- 2400 OZASA, K.; GRANT, E. J.; KODAMA, K. Japanese legacy cohorts: The life span
2401 study atomic bomb survivor cohort and survivors' offspring. *Journal of Epidemiology*.
2402 v. 28, n. 4, p. 162–169, 2018.

2403
2404 POLLYCOVE, M; FEINENDEGEN, L. Biologic Responses to Low Doses of Ionizing
2405 Radiation : *The journal of nuclear medicine*. v. 42, n. 9, p. 26N-37N, 2001.
2406
2407 POLLYCOVE, M. Radiobiological basis of low-dose irradiation in prevention and
2408 therapy of cancer. *Dose Response*. v. 5, n. 1, p. 26–38, 2007.
2409
2410 POLLYCOVE, M.; FEINENDEGEN, L. E. Radiation-induced versus endogenous DNA
2411 damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous
2412 damage. *Human & Experimental Toxicology*. v. 22, n. 6, p. 290–306, 2003.
2413
2414 PORTAL 27. Cidade de Guarapari. Disponível em: <https://www.portal27.com.br/dotlitoral-ao-interior-guarapari-possui-infinitas-atracoes/>. Acessado em: 20/03/20.
2415
2416
2417 PRESTI, A. LO *et al.* Ovarian function following radiation and chemotherapy for
2418 cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. v.
2419 113, n. 1, p. S33–S40, 2004.
2420
2421 PRESTON, D. L. *et al.* Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on
2422 cancer mortality risk estimates. *Radiation research*. v. 162, n. 4, p. 377–89, 2004.
2423 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15447045>>. Acessado em
2424 10/09/2019.
2425
2426 PRESTON, R.J. Radiation biology: concepts for radiation protection. *Health Physics*. n.
2427 88, v.6, p.545-556, 2005.
2428
2429 RERF. Radiation Effects Research Foundation. A Brief Description. Hiroshima, Japan:
2430 RERF; 2014. Disponível em: http://www.rerf.jp=library=archives_e=libetc.html.
2431 Acessado em: 10/07/2020.
2432
2433 RIVINA, L.; DAVOREN, M. J.; SCHIESTL, R. H. Mouse models for radiation-
2434 induced cancers. *Mutagenesis*. v. 31, n. 5, p. 491–509, 2016.
2435
2436 RUIZA, M., FERNÁNDEZ, T. Y.; TAMARO, E. Biografia de Paul Ulrich Villard. *En*
2437 *Biografías y Vidas*. La enciclopedia biográfica en línea. Barcelona (Espanña), 2004.
2438 Recuperado de <https://www.biografiasyvidas.com/biografia/v/villard.htm> em 5 de júlio
2439 de 2020.
2440
2441 SADAKANE, A. *et al.* Medical Radiation Exposure among Atomic Bomb Survivors:
2442 Understanding its Impact on Risk Estimates of Atomic Bomb Radiation. *Radiation*
2443 *Research*. v. 191, n. 6, p. 507, 2019.
2444
2445 SAID, R. S. *et al.* Resveratrol Inhibits Inflammatory Signaling Implicated in Ionizing
2446 Radiation-Induced Premature Ovarian Failure through Antagonistic Crosstalk between
2447 Silencing Information Regulator 1 (SIRT1) and Poly(ADP-ribose) Polymerase 1
2448 (PARP-1). [S.l.]: Elsevier Inc., 2016. v. 1. Disponível em:
2449 <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.01.019>>. Acessado em 12/12/2019.
2450
2451 SAPMAZ-METIN, M.; KANTER, M.; UZAL, C. The Role of Ionizing Radiation on
2452 Ovulation Rate and Oocyte Morphology in Mouse. *Acta Biologica Hungarica*, v. 65, n.
2453 1, p. 27–37, 2014.
2454
2455 SEAWRIGHT, J.W.; SAMMAN, Y.; SRIDHARAN, V.; MAO, X.W.; CAO, M.;

- 2456 SINGH, P.; MELNYK, S.; KOTURBASH, I.; NELSON, G.A.; HAUER-JENSEN, M.;
2457 BOERMA, M. Effects of low-dose rate γ -irradiation combined with simulated
2458 microgravity on markers of oxidative stress, DNA methylation potential, and
2459 remodeling in the mouse heart. *PLoS One*. 12(7): e0180594, 2017.
- 2460 SENGUPTA, P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Jornal*
2461 *internacional de medicina preventiva*. v. 4,6, p. 624-30, 2013.
2462
- 2463 SUIT, H.; GOLDBERG, S.; NIEMIERKO, A.; ANCUKIEWICZ, M.; HALL, E.;
2464 GOITEIN, M.; WONG, W.; PAGANETTI, H. Secondary Carcinogenesis in Patients
2465 Treated with Radiation: A Review of Data on Radiation-Induced Cancers in Human,
2466 Non-human Primate, Canine and Rodent Subjects. *Radiation Research*. 167:12–42,
2467 2007.
2468
- 2469 SUTOU, S. Rediscovery of an old article reporting that the area around the epicenter in
2470 Hiroshima was heavily contaminated with residual radiation, indicating that exposure
2471 doses of A-bomb survivors were largely underestimated. *Journal of Radiation*
2472 *Research*, v. 58, n. 5, p. 745–754, 2017.
2473
- 2474 SCOTT, B.R.; THARMALINGAM, S. The LNT model for cancer induction is not
2475 supported by radiobiological data, *Chemico-Biological Interactions*. 301, 34-53, 2019.
2476
- 2477 SHARMA, S. *et al.* A concept of radiation hormesis. Stimulation of antioxidant
2478 machinery in rats by low dose ionizing radiation. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*.
2479 v. 22, n. 1, p. 43–48, 2019.
2480
- 2481 SHARMA, P.; SINGLA, N.; DHAWAN, D.K. Evidence of Zinc in Affording
2482 Protection Against X-Ray-Induced Brain Injury in Rats. *Biological Trace Element*
2483 *Research*. 179:247–258, 2017.
2484
- 2485 SHI, D. *et al.* A unique rodent model of cardiometabolic risk associated with the
2486 metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. v. 150, n. 9, p.
2487 4425–4436, 2009.
- 2488 SHIBAMOTO, Y.; NAKAMURA, H. Overview of biological, epidemiological, and
2489 clinical evidence of radiation hormesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 19
2490 (8), pii: E2387, 2018.
2491
- 2492 TAKAI, D.; ABE, A.; KOMURA, J.I. Chronic exposure to gamma irradiation at low-
2493 dose rates accelerates blood pressure decline associated with aging in female B6C3F1
2494 mice. *International Journal of Radiation Biology*. 95(3):347-353, 2019.
2495
- 2496 TAYLOR, K. *et al.* Low-dose radiation from 18 F-FDG PET does not increase cancer
2497 frequency or shorten latency but reduces kidney disease in cancer-prone Trp53 + / –
2498 mice. *Mutagenesis*. v. 29, n. 4, p. 289–294, 2014.
2499
- 2500 UNGER E. Histological effects of low-dose-rate gamma-irradiation. 1. Observations in
2501 rats after 1000 rd total-dose irradiation. *Strahlentherapie [Internet]*. [citado 2019 Nov
2502 22]; 156:46–50, 1980. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6766579>.
- 2503 UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation with Annex A - Levels

2504 and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the great east-Japan
2505 earthquake and tsunami. New York, 2013.

2506 UNSCEAR, Sources and effects of ionizing radiation: sources. [place unknown]: United
2507 Nations Publications, 2000.

2508 UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific
2509 Committee on the Effects of Atomic Radiation, United Nations, New York, 1993.
2510

2511 VEIGA, L. H. S.; KOIFMAN, S. Pattern of cancer mortality in some Brazilian HBRA. *International Congress Series*. v. 1276, p. 110–113, 2005.
2512
2513

2514 VEIGA, R. *et al.* Measurement of natural radioactivity in Brazilian beach sands.
2515 *Radiation Measurements*. v. 41, p. 189–196, 2006.
2516

2517 VEKEMANS, K.; BRAET F. Preparing Liver (Sinusoidal) Cells for Imaging Apoptosis
2518 Events. *Curr Issues Multidiscip Microsc Res Educ* [Internet]. [cited 2019 Nov 22]:81–
2519 86, 2004. Disponível em:
2520 https://www.researchgate.net/publication/237633444_Preparing_Liver_Sinusoidal_Cells_for_Imaging_Apoptosis_Events.
2521
2522

2523 VERMA, C.; KAEWKANGSADAN, V.; EREMIN, J.M.; COWLEY, G.P.; ILYAS,
2524 M.; EL-SHEEMY, M.A.; EREMIN, O. Natural killer (NK) cell profiles in blood and
2525 tumour in women with large and locally advanced breast cancer (LLABC) and their
2526 contribution to a pathological complete response (PCR) in the tumour following
2527 neoadjuvant chemotherapy (NAC): differential restoration of blood profiles by NAC
2528 and surgery. *Journal of translational medicine*. v 13, p. 180, 2015.
2529

2530 WEBER, W.; ZANZONICO, P. The Controversial Linear No-Threshold Model. *The*
2531 *Journal of Nuclear Medicine*. v. 58, n. 1, p. 7–9, 2017.
2532

2533 WOLMAN, S. R.; MCMORROW, L.E.; COHEN, M.W. Animal model of human
2534 disease: myelogenous leukemia in the RF mouse. *The American Journal of Pathology*.
2535 107, 280–284, 1982.
2536

2537 YAMADA, M. *et al.* Noncancer Disease Incidence in Atomic Bomb Survivors, 1958–
2538 1998. *Radiation Research*. v. 161, n. 6, p. 622–632, 2004.
2539

2540 YOUNG-KEUN, L.; KIM, J. K.; YOON, Y. D. Effects of gamma-radiation on ovarian
2541 follicles. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju*. v. 49, n. 2, p. 147–153, 1998.
2542

2543 ZOVICO, P. V. C. *et al.* Effects of controlled doses of Oxyelite Pro on physical
2544 performance in rats. *Nutrition and Metabolism*. v. 13, n. 1, p. 1–10, 2016. Disponível
2545 em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12986-016-0152-4>>. Acessado em: 23/02/2019.

2546

2547

2548

2549

2550
2551
2552
2553
2554
2555
2556
2557
2558
2559
2560
2561
2562
2563
2564
2565
2566
2567
2568
2569
2570
2571
2572
2573
2574
2575
2576
2577
2578
2579
2580
2581
2582

2583

2584

2585

2586

2587

2588

2589

2590

2591

2592

2593

2594