

ELSIE SOBREIRA MUNIZ

RADIAÇÕES IONIZANTES

- Estudo das alterações hematológicas em indivíduos -
ocupacionalmente expostos a pequenas doses

Trabalho apresentado como requisito
final ao Curso de Especialização em
Hematologia e Hemoterapia. Convênio
UFC/MEC/BID III.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FORTALEZA-CEARÁ

1987



A minha mãe e irmãos pelo que
representam na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos professores José Murilo de Carvalho Martins e Maria da Silva Pitombeira, nosso sincero agradecimento e gratidão.

Aos profissionais do serviço de Radiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, pela colaboração prestada, sem a qual este trabalho não teria sido realizado.

Agradecimento especial à Dra. Liduina Ribeiro Santana pela orientação em todo o transcurso do trabalho, pela preparação e leitura do "PAS" e pela amizade.

As técnicas Clarice e Zilma, que contribuíram com tempo, esforço e boa vontade para a realização deste trabalho.

As estatísticas Eliana Miranda Sampaio e Annuzia Maria Pontes Moreira Gosson, do LEMA da UFC, pela análise estatística dos dados.

Finalmente, nossos agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, nos auxiliaram para a realização deste estudo.

ÍNDICE

	página
1. INTRODUÇÃO	2 - 1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	8 - 2
4. RESULTADOS.....	10 - 4
5. DISCUSSÃO.....	13 - 4
6. SUMMARY.....	15 - 5
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16 - 6

RADIAÇÕES IONIZANTES (*)

Estudo das alterações hematológicas em indivíduos ocupacionalmente expostos a pequenas doses.

Elsie Sobreira Muniz **

Estudamos o sangue periférico de 24 indivíduos do serviço de Radiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, na tentativa de estimar os efeitos hematológicos em pessoas expostas à radiação em pequenas doses. O estudo baseou-se na técnica caso-controle. Obtivemos os seguintes valores médios, para o sexo masculino: contagem de hemácias $5.040.000/\text{mm}^3$, hematócrito-45%, hemoglobina-14,4g% e contagem de reticulócitos-0,7%. Para o sexo feminino, os valores médios foram: contagem de hemácias- $4.280.000/\text{mm}^2$, hematócrito-36%, hemoglobina-11,7g% e contagem de reticulócitos-0,6%. Na análise para ambos os sexos, os valores médios foram: leucócitos- $7.260/\text{mm}^3$, bastões- $409/\text{mm}^3$, segmentados- $3.998/\text{mm}^3$, eosinófilos- $323/\text{mm}^3$, basófilos- $13/\text{mm}^3$, linfócitos- $2.161/\text{mm}^3$, monócitos- $350/\text{mm}^3$; plaquetas $201.000/\text{mm}^3$; ferro sérico-90 ug/dl, capacidade latente de ligação ao ferro-232 ug/dl, índice de saturação da transferrina-30% e "score" do PAS em linfócitos maduros do sangue periférico-21. Análise estatística comparativa dos resultados revelou significância para α igual a 5% nas variáveis contagem de reticulócitos e "score" do PAS em linfócitos maduros do sangue periférico, onde os valores médios do grupo exposto à radiação foram inferiores aos do grupo controle.

(*) Trabalho apresentado como requisito final ao Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia. Convênio UFCX/MEC/BID III.

(**) Médica do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio/HEMOCE.

1. INTRODUÇÃO

As doenças neoplásicas constituem a segunda causa de morte no mundo. Estudos epidemiológicos mostram que sua frequência continua crescendo a cada década e no Brasil foram registrados 370000 casos de câncer no período de 1976-80 (9). Em Fortaleza, as neoplasias também representam a segunda causa de óbito para ambos os sexos (47).

Vários estudos realizados levam os autores a acreditar, que existem fatores epidemiológicos de risco, como medicamentos, substâncias químicas e radiações, que contribuem para o aumento da incidência destas enfermidades (47,52).

Em 1902, Frieben (16) descreveu o desenvolvimento do câncer como efeito retardado da radiação. Com o decorrer dos anos novos casos foram relatados, mas só a partir 1948 é que os pesquisadores, preocupados com o efeito carcinogênico das grandes doses de radiação, estudaram cuidadosamente grupos expostos ao risco. Analisando os sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki e os portadores de doenças de Hodgkin e espondilite anquilosante, que recebem radioterapia como forma de tratamento, vários autores evidenciaram um aumento das neoplasias (25,31,43,49).

Apesar do câncer ser a única causa de morte a longo prazo que aumenta com a radiação (25) e o homem submeter-se, frequentemente, a pequenas doses de radiação - radiações médicas e odontológicas, os seus efeitos ainda geram controvérsias e dificuldades de interpretação (6,7,15,21,25,40,41,52).

No presente trabalho, pretendemos avaliar as alterações hematológicas em pessoas expostas às radiações médicas - técnicos em radiologia e médicos radiologistas - na tentativa de estimar os efeitos das radiações em pequenas doses sobre o sangue.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Em 1895, o físico alemão Wilhelm Roentgen descobriu os raios-X. Por suas propriedades físicas de penetração em materiais opacos, logo foram empregados no auxílio ao diagnóstico das patologias médicas (37,52).

Em 1902, Friebe (16) descreveu o primeiro câncer secundário à radiação e posteriormente, vários autores preocuparam-se com a associação câncer-radiação (4,6,8,11,14,17,18,25,27,30,31,32,40,43,45,49,52,53). As principais neoplasias descritas nos grupos à radiação foram: leucemias, linfomas, câncer de pulmão, de mama, de estômago, de pele, de tireóide, de cérebro e mieloma múltiplo. O risco de desenvolver essas neoplasias aumenta, significativamente, quando as pessoas expõem-se a altos níveis de radiação (51).

Além dos raios-X o homem expõe-se a outras formas de radiações, dependendo da fonte.

2.1. Fontes de radiação

As fontes de radiação são naturais ou feitas pelo próprio homem. As fontes naturais são os raios cósmicos, os elementos radioativos do solo (urânio, tório e rádio) e a radioatividade do corpo (carbono-14 e potássio-40); e as radiações produzidas pelo homem são: radiografias, a radioterapia, os radioisótopos, as águas radioativas (energia nuclear), as quedas das poeiras radioativas (testes nucleares) e a exposição ocupacional em reatores nucleares e indústrias (15,25,35,52). Alguns autores preocupam-se também com os aparelhos televisores como emissores de radiação (raios-X). Estes aparelhos acoplados aos microcomputadores aumentam a exposição dos usuários à radiação por diminuir a distância aparelho-pessoa (39).

Nos Estados Unidos, dos 10.000 casos de câncer fatais por ano atribuídos aos efeitos da radiação, 50% devem-se às fontes naturais, 40% às radiações médicas, em torno de 5% às poeiras nucleares e menos de 1% à energia nuclear (20a).

2.2. Radiações ionizantes - definições e unidades

Para melhor compreensão dos efeitos de radiação, apresentamos algumas definições e medidas de exposição à radiação.

As radiações ionizantes são do tipo eletromagnéticas e em partículas. As eletromagnéticas são os raios-X e gama, enquanto que as radiações em partículas são os elétrons, os prótons e neutrons. Essas provocam mais dano, porque levam a uma maior concentração de ener

gia.(25,33,52)

As medidas de exposição à radiação são:

Roentgen - mede a quantidade de ionização induzida no ar.

1R= $2,58 \times 10^{-4}$ C/kg de tecido.

Rad - expressa a dose absorvida por matérias vivas. 1 rad= 100 erg/g de tecido.

Gray - expressa também a dose absorvida por matérias vivas 1 gray=100 rads ou 1J/kg de tecido.

Rem - (1 rem) - é a quantidade de energia que produz o efeito biológico equivalente ao efeito biológico de 1 rad de raios-X, gama ou beta.

Sievert (1 sievert) - é a quantidade de qualquer energia que produz o efeito biológico equivalente ao de 1 gray de raios gama. 1 sievert=100 rem. Pessoa-rem e pessoa sievert são unidades que expressam as doses coletivas(dose/pessoa x número de pessoa expostas). 1 rem para cada 100 pessoas=100 pessoas-rem ou 1 pessoa-sievert.

Fluxo - é o número de partícula por cm^2 de área.(36)

A partir dessas unidades estipulou-se que: a) Cada pessoa recebe em média 0,17 rad/ano, com um máximo de 5 rads em 30 anos (25). Essa medida (0,1 rad/ano) define a baixa dose de radiação para a população geral, enquanto que para os trabalhadores ocupacionalmente expostos a baixa dose é de 1 rad/ano(40). b) A dose por exame radiológico(radiografia) para a medula óssea por pessoa é igual a 0,08 rad e o risco de câncer por exame é igual a 1:1.000. 000 exames/ano(25). c) O risco de morte por câncer radioênico é de 1×10^{-4} por pessoa-rad,ou seja, 1 morte em 10.000 pessoas, se cada uma recebe uma dose de aproximadamente 1 rad (25). d) A dose de 1 rad no feto aumenta o risco de desenvolver câncer para 50 a 100%(40). e) Risco de leucemia pós-radiação é de 1 a 2 casos por 100.000 pessoas/rad num período de 20 anos (40)

2.3. Efeitos biológicos da radiação

A radiação ionizante, ao penetrar no organismo, leva a alterações químicas, que romperão os complexos moleculares e danificarão o cromossoma (DNA), principalmente dos núcleos das células em mitose(33,52).

O dano do DNA para as radiações eletromagnéticas consiste provavelmente, de lesões simples, como as lesões nas margens das duas duplas hélices de DNA, enquanto que as lesões severas são na maioria devidas às radiações em partículas. As lesões simples podem ser reparadas pelos processos enzimáticos, e quando o dano parece, este está na dependência do processo de reparação celular e a natureza de lesão inicial (40). Os efeitos biológicos desse

dano são avaliados dezenas de minutos a dezenas de anos após, uma vez que podem se manifestar tanto na pessoa irradiada-efeitos somáticos, quanto na sua descendência-efeitos genéticos(33).

2.3.1. Efeitos somáticos

As pequenas doses de radiação: não são totalmente livres de consequências adversas, e a probabilidade de ocorrer efeitos biológicos aumenta com o número de exposições. Esse efeito da radiação é definido como efeito cumulativo ou aditivo.(6,27,52).

Vários estudos demonstraram que os efeitos somáticos dependem tanto da dose absorvida e da velocidade na qual esta é recebida, quanto da radiosensitividade celular e da habilidade regenerativa dos tecidos.(6,7,20,25,27, 33, 41,52)

Tem-se então, que quanto maior for a dose, maior será a oncogênese, porém esta é contralanceada pela grande possibilidade das células envolvidas morrerem(25).

Em 1906, Bergonniê e Tribondeau(3) observaram que a radiosensitividade celular variava diretamente com a velocidade de proliferação celular e inversamente com o grau de diferenciação morfológica e funcional. Os tecidos em constante renovação celular, como o hematopoiético e o epitélio intestinal são, então, os mais radiosensíveis(6,7,20,41). A partir de 1950 vários autores estudaram o dano à medula óssea pela radiação, em animais e no homem , variando a forma de exposição- aguda e crônica(5,7,20,21,27,41,50).

Sumarizando, os achados hematológicos observados foram:

- a) Leucocitose inicial por aumento dos neutrófilos e ocorre, provavelmente, por mobilização desses em resposta ao dano(7,21,27).
- b) Segue-se a sequência de eventos: leucopenia, plaquetopenia e posteriormente anemia, relacionada com velocidade de utilização dos elementos e suas sobrevidas.
- c) Na série branca, o linfócito por ser a célula mais radiosensível, é a primeira a diminuir com a radiação(7,41,50). Patt et al.(41) sugerem dois mecanismos para essa linfopenia: a depleção rápida dos linfócitos por morte direta da célula e a depleção mais lenta por distúrbio da linfopoiese. Trowell (50), em 1952, observou que os linfócitos do sangue periférico são menos radiosensíveis que os dos linfonodos.

Foram evidenciadas várias alterações morfológicas, nas células do sangue periférico, na dependência da dose e da forma de irradiação aguda ou crônica. Na série vermelha, com doses de 800 rads aparecem eritroblastos, que ocasionalmente apresentam alterações picnóticas. O grau de policromasia, poiquilocitose e anisoci -

tose descrito depende, largamente, da cronicidade da anemia e raramente, são vistos corpos de Howell-Jolly. Na série branca, as alterações mais precoces e com doses menores foram vistas nos linfócitos: cromatina nuclear formando aglomerados, núcleo fendido ou consideravelmente fragmentado. Com o aumento de dose, observam-se células mononucleares proeminentes com basofilia citoplasma e nucleolo, indistinguíveis dos blastos, restos nucleares e os monócitos fagocitando esses restos. Na fase de depleção máxima dos granulócitos, os esfregaços periféricos mostram células anormais, com deformidade nuclear e vacúolos; polimorfonucleares edemaciados, gigantes, multilobulados; eosinófilos e basófilos atípicos (esses representando a alteração mais consistente). As alterações morfológicas degenerativas nas plaquetas ocorrem após altas doses e são do tipo macroplaquetas em concomitância com diminuição do número total destas.

Patt et al (41) estudaram os mecanismos de depleção celular, que são: necrobiose precoce, congelamento pós-radiação (a nível de G2 do ciclo celular) e mitoses assimétricas. Todos os modelos do dano da proliferação podem ser observados e sua prevalência relativa também é função da dose.

Jacobson et al (22) em 1945, após observar que além da anemia havia um aumento concomitante do volume corpuscular médio, tentou modificar os efeitos da radiação pelo uso parenteral e enteral de ácido fólico, mas não obtiveram sucesso.

Os efeitos descritos acima não são específicos da radiação como sugerem vários autores, podendo ocorrer após o uso de drogas como cloranfenicol(54) e a mustarda nitrogenada (21).

2.3.2. Efeitos genéticos

A radiação é mutagênica, desde que ocorre um aumento da taxa de mutações espontâneas após qualquer dose de radiação. As alterações cromossômicas, particularmente, relacionadas com a radiação são do tipo dicêntrico e em anel, por serem facilmente identificáveis e terem a mais baixa frequência de ocorrência espontânea(1,1538).

Na tentativa de limitar os efeitos somáticos e genéticos, a Comissão Internacional na Proteção Radiológica estabelecida no 29 Congresso Internacional de Radiologia, em 1928, recomenda que a dose máxima ocupacional permissível é de 5 rem por ano ou 0,1 rem por semana (valor estabelecido em 1956) (12,25,34). Portanto, faz-se necessário medir realmente a dose biológica como também é importante melhorar os métodos para estimativa dos efeitos das pequenas

doses de radiação, a fim de se balancear os seus riscos e os seus benefícios.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo realizado, baseou-se na técnica caso-controle.

Casos - Indivíduos ocupacionalmente expostos à radiação do serviço de Radiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

Controles - Tomados aleatoriamente indivíduos do sexo masculino e feminino considerando os seguintes critérios: a) Clinicamente saudáveis. b) Sem história de doença hematológica ou hemorrágica. c) Sem uso de medicamento e/ou exposição a agentes mielotóxicos.

Todos os casos e controles responderam inicialmente, a um questionário sobre o tipo e tempo de exposição (grupo-caso) uso de medicamentos e inseticidas e de exames radiológicos (anexo I).

Todos os indivíduos foram submetidos a uma punção venosa em jejum, com obtenção de sangue para a realização no laboratório de rotina do HEMOCE, dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, contagem de reticulócitos e de plaquetas, dosagem de ferro sérico e capacidade latente de ligação ao ferro e preparo de esfregaços periféricos para coloração May-Grünwald-Giemsa e citotóxica pelo ácido periódico de Schiff (PAS)

No grupo ocupacionalmente exposto à radiação quando o exame apresentou anormalidade em qualquer uma das variáveis, nova coleta foi realizada com o objetivo de confirmar ou afastar a alteração hematológica encontrada.

A contagem de hemácias e de leucócitos foi realizada, eletronicamente, através do Coulter Electronics; a hemoglobina dosada sob a forma de oxihemoglobina pela técnica espectrofotométrica, e o valor globular das hemácias pela técnica do microhematócrito. A contagem de reticulócitos foi efetuada do sangue periférico corado pelo azul cresil brilhante a 1% e a contagem de plaquetas, em câmara de Neubauer (29). A contagem diferencial dos leucócitos foi realizada, em esfregaço do sangue periférico corado pelo May-Grünwald-Giemsa e os percentuais obtidos basearam-se na contagem de 300 células.

- As dosagens de ferro sérico e da capacidade latente de ligação ao ferro foram realizadas com reagentes do laboratório Labtest pela técnica espectrofotométrica.

A técnica utilizada na reação do ácido periódico de Schiff (PAS) foi a de Mc. Manus-Hutehki modificada por Hayhoe (19), onde a positividade do PAS, nos linfócitos maduros, era

avaliada pelo método semi-quantitativo. Inicialmente, determinamos o "score" do PAS em linfócitos normais para a nossa população, estudando 51 esfregaços periféricos de doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE).

METODO ESTATISTICO

As variáveis, no grupo ocupacionalmente exposto à radiação, classificado como "caso" e no grupo controle foram estudadas, determinados os valores médios, os desvios-padrão e os dois grupos foram comparados pelo teste "t" de Student para amostras independentes. Foi estabelecido o α igual a 0,05.

ANEXO I - HEMOCE/UFC

PESQUISA - RADIAÇÕES IONIZANTES - ESTUDO DAS ALTERAÇÕES

FICHA INQUÉRITO-ETAPA DO ESTUDO _____ Nº _____ DATA _____

1. IDENTIFICAÇÃO: NOME _____

IDADE _____ (DN:) SEXO _____ COR _____

ESTADO CIVIL _____ PROFISSÃO _____

NATURALIDADE _____ TEMPO DE RESIDÊNCIA _____

OUTROS ESTADOS(E PAÍS)QUE RESIDIU _____

RESIDÊNCIA _____

2. RADIAÇÕES: 1. TIPO DE EXPOSIÇÃO _____

APARELHO _____

2. TEMPO DE EXPOSIÇÃO _____

DIÁRIA _____ horas _____

TOTAL _____ anos _____

3. USO DE PROTEÇÃO _____

AVENTAL DE CHUMBO _____ PAREDE DE CHUMBO _____

DETECTOR _____

3. UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS: SIM _____ NÃO _____ QUAL _____

4. UTILIZAÇÃO DE INSETICIDAS: SIM _____ NÃO _____ QUAL _____

5. LABORATÓRIO: FAZ CONTROLE: SIM _____ NÃO _____ TIPO DE CONTROLE _____

ALGUM EXAME ANTERIOR ALTERADO

SIM _____ NÃO _____ TIPO DE ALTERAÇÃO _____

6. REALIZOU EXAMES RADIOLÓGICOS: TIPO _____ FREQUÊNCIA _____

7. EXAMES LABORATORIAIS: 1. HEMOGRAMA COMPLETO COM RETICULÓCITOS E PLAQUETAS

Hemácias

Hematócritos

Hemoglobina

E.P

Leucócitos

MB

PMC

MC

MMC

Bt

Segm

Eo

Ba

Linf

MO

RETICULÓCITOS

PLAQUETAS

2. FERRO SÉRICO

CAPACIDADE LATENTE DE LIGAÇÃO DO

FERRO

ÍNDICE DE SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA

3. COLORAÇÃO DO ESFREGAÇO PERIFÉRICO

PAS

8. OUTROS DADOS.

4. RESULTADOS

O estudo das alterações hematológicas em indivíduos ocupacionalmente expostos à radiação foi realizado, no período de agosto de 1986 a junho de 1987, no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) e baseou-se na técnica caso-controle.

Casos - Foram estudados 24 indivíduos, 16 homens e 8 mulheres, do serviço de Radiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Dos 16 homens avaliados, 9 são técnicos em radiologia, 5 são médicos radiologistas, 1 trabalha na câmara escura e 1 é secretário do serviço; das 8 mulheres analisadas, 5 são técnicas em radiologia, 2 são secretárias do serviço e 1 trabalha na câmara escura. As idades variaram de 21 a 67 anos (com média de 36 anos e mediana de 32,5 anos), para o sexo masculino e de 34 a 58 anos (com média de 45 anos e mediana de 44,5 anos), para o sexo feminino. O tempo de trabalho variou de 12 a 54 horas/semanais e de 1 a 28 anos de serviço.

Controles - Foram analisados 33 indivíduos, 21 homens e 12 mulheres, considerando rigorosamente os critérios firmados. As idades variaram de 22 a 67 anos (com média de 36 anos e mediana de 35 anos) para o sexo masculino e de 25 a 56 anos (com média de 40 anos e mediana de 37,5), para o sexo feminino.

Obtivemos os seguintes resultados:

a) Série vermelha:

Os valores médios nos indivíduos de sexo masculino para os grupos-caso e controle foram, respectivamente: contagem de hemácias $-5.040.000/\text{mm}^3$ e $5.200.000/\text{mm}^3$; hematócrito 45% e 44%; hemoglobina 14,4g% e 14,3g% e contagem de reticulócitos 0,7% e 0,9% (tabelas I e II).

Para os indivíduos do sexo feminino dos grupos caso e controle os valores médios foram, respectivamente: contagem de hemácias $-4.280.000/\text{mm}^3$ e $4.350.000/\text{mm}^3$; hematócrito 36% e 38%; hemoglobina 11,7g% e 12,2g% e reticulócitos 0,6% e 0,7% (tabelas III e IV)

No transcurso da pesquisa, foram diagnosticados 3 casos de anemia ferropriva entre as mulheres do grupo ocupacionalmente exposto à radiação. A etiologia nos 3 casos foi investigada através de novo inquérito e exames específicos, como parasitológico de fezes seriado e evidenciamos três causas distintas: gravidez recente sem reposição de ferro, mioma uterino e parasitose intestinal. Foi feito tratamento específico, no caso de parasitose intestinal, iniciado terapêutica oral com sulfato ferroso nos 3 casos e em todos, um

segundo hemograma demonstrou recuperação parcial dos níveis hematimétricos.

O estudo das hemácias (tabela V) observou: anisocitose (8/24 (33,3%) casos e 5/33 (15,15%) controles), anisocromia (7/24 (29,2%) casos e 5/33 (15,5%) controles) e hipocromia (2/24 (8,3%) casos). Salientamos que os 3 casos de anemia ferropriva diagnosticados durante a pesquisa apresentavam no esfregaço periférico, hemácias hipocrômicas (em 2 casos), anisocromia (em 1 caso) e anisocitose (nos 3 casos).

b) Série branca:

Os valores médios obtidos para a série branca, nos grupos caso e controle foram respectivamente: contagem de leucócitos - $7.260/\text{mm}^3$ e $6.400/\text{mm}^3$, bastões $409/\text{mm}^3$ e $287/\text{mm}^3$, segmentados - $3998/\text{mm}^3$ e $3.449/\text{mm}^3$, eosinófilos $323/\text{mm}^3$ e $225/\text{mm}^3$, linfócitos $2.161/\text{mm}^3$ e $2.087/\text{mm}^3$ e monócitos $350/\text{mm}^3$ e $308/\text{mm}^3$. (tabela VI e VII).

A contagem diferencial dos leucócitos não evidenciou basófilos na grande maioria dos esfregaços periféricos (22/24 (91,7%), no grupo ocupacionalmente exposto à radiação e 29/33 (87,9%), no grupo controle). No grupo caso, os 2 indivíduos com basófilos no esfregaço periférico tinham contagens de $76 \text{ células}/\text{mm}^3$ e $228 \text{ células}/\text{mm}^3$, enquanto que no grupo controle, a contagem dos basófilos, no esfregaço do sangue periférico, variou de 60 a 96 células $/\text{mm}^3$.

Examinada a morfologia dos leucócitos, não foram vistos sinais de degeneração.

c) Plaquetas:

Os resultados, expressos nas tabelas VI e VII, analisam a variável plaquetas e os valores médios obtidos, nos grupos caso e controle foram, respectivamente: $201.000/\text{mm}^3$ e $212.000/\text{mm}^3$.

Examinando o esfregaço do sangue periférico, evidenciamos: anisocitose de plaquetas (em 2 casos e em 1 controle) e macroplaquetas (em 1 controle).

→ Esse indivíduo ocupacionalmente exposto à radiação apresentava em concomitância a macroplaquetas, uma contagem de basófilos igual a $228 \text{ células}/\text{mm}^3$.

d) PAS:

A análise do "score" do PAS em linfócitos normais do sangue periférico dos 51 doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), visando estimar esta medida, na nossa população, apresentou os seguintes resultados: valor médio do "score" do PAS nos linfócitos normais do sangue periférico igual a 22,49, com um desvio-padrão igual a 13,80 e os limites do interva-

lo com 95% de confiança para o valor médio de 18,70 a 26,28.

Os valores médios do "score" do PAS para os grupos caso e controle (tabelas VII e IX) foram, respectivamente, 21 e 32.

e) Estudo do ferro sérico, da capacidade latente de ligação ao Ferro e do índice de saturação da transferrina:

As tabelas X e XI expressam as variáveis ferro sérico, capacidade latente de ligação ao ferro e índice de saturação. Os valores médios para os grupos caso e controle foram, respectivamente: dosagem de ferro sérico - 90 ug/dl e 107 ug/dl, capacidade latente de ligação ao ferro - 232 ug/dl e 224 ug/dl e índice de saturação de transferrina 30% e 32%.

Análise estatística

Todas as variáveis do grupo caso foram comparadas pelo teste "t" de Student com as do grupo controle (tabela XII).

Na análise da variável contagem de reticulócitos, observamos uma diferença estatisticamente significativa para α igual a 5%, onde o valor médio do grupo exposto à radiação foi menor que do grupo controle.

O valor médio do "score" do PAS em linfócitos maduros do sangue periférico do grupo caso foi, significativamente, inferior ao do grupo controle, com $p < 0,05$.

Analisando a variável ferro sérico o valor médio para o grupo caso foi, significativamente, inferior ao do grupo controle. Em uma segunda análise comparativa, excluindo as 3 mulheres portadoras de anemia ferropriva, o estudo não alcançou significância estatística.

TABELA I

Valores hematológicos da série vermelha em 16 indivíduos do sexo masculino, pertencentes ao grupo ocupacionalmente exposto à radiação

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS	AMPLITUDE DE VARIACÃO		MÉDIO $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s^*
Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,5	5,8	5,0	0,29
Hematócrito (%)	39	48	45	1,51
Hemoglobina (g%)	12,3	16,3	14,4	0,57
Reticulócitos (%)	0,4	1,2	0,7	0,13

TABELA II

Valores hematológicos da série vermelha, em 21 indivíduos do sexo masculino, pertencentes ao grupo controle.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS	AMPLITUDE DE VARIACÃO		MÉDIA $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s^*
Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,6	5,9	5,2	0,17
Hematócrito (%)	39	48	44	1,28
Hemoglobina (g%)	11,7	15,6	14,3	0,49
Reticulócitos (%)	0,4	1,5	0,9	0,16

TABELA III

Valores hematológicos da série vermelha em 8 indivíduos do sexo feminino, pertencentes ao grupo ocupacionalmente exposto à radiação

DETERMINAÇÕES	AMPLITUDE DE VARIAÇÃO		MÉDIA $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s^*
Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	3,6	4,9	4,3	0,40
Hematócrito (%)	30	41	36	2,87
Hemoglobina (g%)	9,4	13,5	11,7	1,05
Reticulócitos (%)	0,2	1,1	0,6	0,30

TABELA IV

Valores hematológicos da série vermelha, em 12 indivíduos do sexo feminino, pertencentes ao grupo controle.

DETERMINAÇÃO	AMPLITUDE DE VARIAÇÃO		MÉDIA $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s^*
Hemácias ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	3,8	5,1	4,4	0,24
Hematócrito (%)	35	41	38	1,16
Hemoglobina (g%)	11,5	13,7	12,2	0,45
Reticulócitos (%)	0,2	,14	0,7	0,23

TABELA V

Alterações morfológicas das hemácias observadas no sangue periférico dos grupos-caso e controle;

GRUPO ALTERAÇÕES	CASOS	CONTROLES
Anisocitose	8/24 (33,3%)	5/33 (15,15%)
Anisocromia	7/24 (29,2%)	5/33 (15,15%)
Hipocromia	2/24 (8,3%)	0/33 (0,0%)

TABELA VI

Valores hematológicos da série branca e das plaquetas, em 24 indivíduos pertencentes ao grupo ocupacionalmente exposto à radiação.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS	AMPLITUDE DE VARIAÇÃO		MÉDIA $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s^*
Leucócitos (/mm ³)	4200	13250	7260	860,37
Bastões (/mm ³)	64	1100	409	115,93
Segmentados (/mm ³)	2024	9143	3998	631,11
Eosinófilos	54	1552	323	127,42
Basófilos (/mm ³)	0	228	13	48,41
Linfócitos (/mm ³)	1188	3408	2161	287,12
Monócitos (/mm ³)	57	839	350	84,07
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	120	350	201	22,69

TABELA VII

Valores hematológicos da série branca e das plaquetas, em 33 indivíduos, pertencentes ao grupo controle.

DETERMINAÇÃO	AMPLITUDE DE VARIAÇÃO		MEDIA $\bar{x}$	DESVIO PADRÃO s^*
Leucócitos (/mm ³)	4500	9600	6400	386,05
Bastões (/mm ³)	60	648	287	59,72
Segmentados (/mm ³)	1980	5180	3449	314,20
Eosinófilos (/mm ³)	48	488	225	42,92
Basófilos (/mm ³)	0	96	9	24,49
Linfócitos (/mm ³)	1407	3840	2088	172,11
Monócitos (/mm ³)	45	610	308	56,46
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	150	340	212	17,77

TABELA VII

"Score" do PAS em linfócitos normais do sangue periférico, em 24 indivíduos pertencentes ao grupo ocupacionalmente exposto à radiações.

DETERMINAÇÕES	AMPLITUDE DE		MÉDIA	DESVIO PADRÃO
	VARIAÇÃO		$\bar{x}$	s^*
"Score" DO PAS	3	52	21	6,24

TABELA IX

"Score" do PAS em linfócitos normais do sangue periférico em 33 indivíduos pertencentes ao grupo controle.

DETERMINAÇÕES	AMPLITUDE DE		MÉDIA	DESVIO PADRÃO
	VARIAÇÃO		$\bar{x}$	s^*
"Score" do PAS	3	74	32	6,62

TABELA X

Estudo do ferro sérico, capacidade latente de ligação ao ferro e índice de saturação em 24 indivíduos, pertencentes ao grupo ocupacionalmente exposto à radiação.

DETERMINAÇÕES	AMPLITUDE DE VARIAÇÃO		MÉDIA	DESVIO PADRÃO
			$\bar{x}$	s^*
Ferro sérico (ug/dl)	37	150	90,1	10,63
Capacidade latente de ligação ao ferro (ug/dl)	140	470	232,0	31,77
Índice de saturação da transferrina (%)	7	44	30	3,89

TABELA XI

Estudo do ferro sérico, capacidade latente de ligação ao ferro e índice de saturação da transferrina em 33 indivíduos, pertencentes ao grupo controle

DETERMINAÇÕES	AMPLITUDE DE		MÉDIA	DESVIO PADRÃO
	VARIAÇÃO		$\bar{x}$	s^*
Ferro sérico (ug/dl)	52	143	107,0	8,49
Capacidade latente de ligação ao ferro (ug/dl)	140	279	224,0	12,00
Índice de sa- turação de transferrina (%)	17	43	32	2,33

TABELA XIII- Valores de t de Student observados nas amostras relacionadas aos testes "Casos" x "Controle".

Variável	Valores t de Student		
	Sexo Masculino (1)	Sexo Feminino (2)	Total (3)
Hemácias	1,02 n.s.	-0,39 n.s.	-
Hematócritos	-1,27 n.s.	-1,35 n.s.	-
Hemoglobina	-0,31 n.s.	-1,05 n.s.	-
Reticulócitos	2,47 *	-0,826 n.s.	-2,29 *
Leucócitos	-1,50 n.s.	1,26 n.s.	1,86 n.s.
Bastões	-1,04 n.s.	1,54 n.s.	1,93 n.s.
Segmentados	-0,937 n.s.	1,22 n.s.	1,61 n.s.
Eosinófitos	-1,536 n.s.	0,19 n.s.	1,51 n.s.
Linfócitos	-0,23 n.s.	0,40 n.s.	0,45 n.s.
Monócitos	-0,95 n.s.	-0,28 n.s.	0,39 n.s.
Plaquetas	-0,78 n.s.	-2,50 *	-0,83 n.s.
PAS	3,034 *	-0,075 n.s.	-2,35 *
Ferrosérico	1,74 n.s.	-2,44 *	-2,58 *
Cap.Latente	0,89 n.s.	0,96 n.s.	0,48 n.s.
Índ. de Saturação de Transf.	0,52 n.s.	-1,42 n.s.	-1,19 n.s.
Ferro Sérico (sem AF-4)	-	-	-1,77n.s.

5. DISCUSSÃO

A necessidade de maior segurança para os trabalhadores ocupacionalmente expostos à radiação gerou várias pesquisas, com o objetivo de melhorar os métodos de estimativa da dose absorvida e de seus efeitos biológicos (28,38,42). Foram desenvolvidos os sistemas dosimétricos físicos, químicos e biológicos. O dosímetro biológico, que estuda as alterações cromossômicas produzidas em linfócitos do sangue periférico, parece ser o melhor meio para determinação da dose de radiação, desde que é pouco influenciado por fatores externos e apresenta uma relação dose-efeito adequada (38). Todavia, esse método ainda não é empregado de rotina no nosso meio.

Analisando os efeitos biológicos da radiação, Martin et al.(33) e Upton (52) mostram que a radiação leva ao dano celular, a nível de DNA, principalmente das células dos tecidos com grande atividade proliferativa, como o hematopoiético, com seu efeito podendo se refletir em alterações no sangue periférico. Sendo bem conhecidas as variações fisiológicas dos valores hematológicos (2, 13,46), o estudo cuidadoso do sangue na periferia poderia se constituir um marcador precoce do efeito da radiação sobre a medula óssea.

No presente trabalho, ao estudarmos as alterações hematológicas dos indivíduos ocupacionalmente expostos à radiação, observamos:

Na série vermelha, os valores médios para a contagem de hemácia, hematócrito e hemoglobina do grupo exposto à radiação foram semelhantes aos do controle e aos encontrados na literatura para a nossa região (2), tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino. O número de reticulócitos, segundo Dacie (10) representa o elemento de estimação periférica da função eritropoiética e sua enumeração cuidadosa tem demonstrado precocemente o dano medular. Jacobson (21), descreve uma depressão do número de reticulócitos após exposição à radiação e esse efeito é mais intenso quanto maior for a dose absorvida. O valor médio da contagem de reticulócitos para os indivíduos do sexo masculino do grupo caso foi inferior ao do grupo controle, porém semelhante ao encontrado na literatura (48).

Bloom et. al.(5), Brown et.al (7), Jacobson et.al.(21 e Lawrence et.al(27) observam uma leucocitose inicial com neutrofilia como primeiro evento, na sequência de alterações pós-irradiação. Tal fato decorre, possivelmente, por mobilização dessas células maduras existentes, seguindo-se a abertura dos canais vasculares do tecido irradiado. Ao estudarmos a série branca, observamos

que os valores médios dos leucócitos, bastões, segmentados e eosinófilos mostraram-se superiores aos do grupo controle. Os limites máximos para essas variáveis foram superiores aos valores de normalidade estabelecido na literatura (13,46,48)..

Jacobson et.al.(21) mostram que a alteração mais consistente pós-irradiação aguda ou crônica é o aparecimento de basófilos atípicos. Os autores (21) evidenciaram também, o aparecimento de macroplaquetas no esfregaço periférico acompanhando quadro de plaquetopenia, após altas doses de irradiação. Em um indivíduo do grupo-caso observamos um número elevado de basófilos-228/mm², valor este acima do limite da normalidade (46) e, em concomitância, presença de macroplaquetas no sangue periférico.

A positividade do PAS nos linfócitos normais avalia a quantidade de glicogênio do citoplasma celular (24). Em condições de repouso, a célula tem atividade metabólica muito baixa e é pequena a quantidade de glicogênio, mas após um estímulo apropriado, esse linfócito maduro volta ao estado blástico, aumenta seu metabolismo e consequentemente, a quantidade de glicogênio. Observa-se que a irradiação age deprimindo a maioria das atividades biológicas(41) e que o linfócito é a célula mais radiosensível(50), com diminuição do número destes mesmo com pequenas doses(27). O valor médio para o "score" do PAS de linfócitos normais do sangue periférico do grupo caso foi inferior ao do grupo controle e ao da literatura (23).

As dosagens do ferro sérico, da capacidade latente de ligação ao ferro e do índice de saturação da transferrina, segundo Rubin (44) são muito importantes quando se pesquisa um dano medular. Existe uma correlação entre o aumento do ferro sérico, da saturação de transferrina e da queda dos níveis hematológicos e essas determinações são, particularmente, usadas desde que suas alterações precedem por algum tempo as modificações do sangue periférico. Portanto, o aumento do ferro sérico e da saturação de transferrina podem servir como marcador para detecção precoce da depressão medular.

Após esses primeiros resultados, não temos elementos definidos para assegurar que seja a irradiação a determinante dessas alterações. Necessitamos, pois, de uma maior amostra, como também de um estudo sequenciado dos indivíduos expostos à irradiação para uma melhor interpretação das alterações encontradas.

6. SUMMARY

To attempt to estimate the hematologic effects of exposure to small doses of radiation, peripheral blood of 24 employees of the Radiology Service of University Hospital Walter Cantídio of the Federal University of Ceará was studied. The investigation was a case-control study. The following mean values were obtained among men in the case group : RBCs $5,040,000/\text{mm}^3$, hematocrit 45%, hemoglobin 14.4g%, reticulocytes 0.7%. Among women the mean values were : RBCs $4,280,000/\text{mm}^3$, hematocrit 36%, hemoglobin 11.7g%, reticulocytes 0.6%. Mean values for the entire group were: leucocytes $7,260/\text{mm}^3$, bands $409/\text{mm}^3$, PMNs $3,998/\text{mm}^3$, eosinophils $323/\text{mm}^3$, basophils $13/\text{mm}^3$, lymphocytes $2,161/\text{mm}^3$, monocytes $350/\text{mm}^3$, platelets $201,000/\text{mm}^3$, serum iron 80 ug/dl, iron binding capacity 232 ug/dl, percent saturation 30% and the PAS score for mature peripheral lymphocytes 21. Statistical analysis compared to controls showed significant differences ($\alpha < 0.05$) for reticulocytes and the PAS score for mature peripheral lymphocytes with mean values in the group exposed to radiation were lower than those of controls.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZULAY, R.D. Efeitos da radioatividade sobre o homem. Rev. "ROCHE", 18(7): 166-76, 1958.
2. BASTOS, C.M.A.; CUNHA, M.N.M.A.; GOMES, F.V.B.; BEZERRA, R.C.F.; PITOMBEIRA, M.S.; MARTINS, J.M. - Parâmetros hematológicos normais em Fortaleza, Ceará. I Série vermelha. Rev. Med. Univ. Fed. Ceará, 23 (1/2): 3-9, 1983.
3. BERGONNIE, J. & TRIBONDEAU, L. Apud PATT, H.M.; QUASTLER, H. Radiation effects on cell renewal and related systems. Physiol. Rev. 43 (3): 357-96, 1963.
4. BITHELL, J.F. & STEWART, A.M. Prenatal irradiation and childhood malignancy a review of british data from Oxford survey. Br. J. Cancer, 31: 271-87, 1975.
5. BLOOM, W. & JACOBSON, L.O. Some hematologic effects of irradiation. Blood, 3: 586-92, 1948.
6. BOICE Jr. J.D. The danger of x-rays-real or apparant ? N. Engl. J. Med., 315 (13): 828-30, 1986.
7. BROWN, W.M.C. & ABBATT, J.D. The effect of a single dose of x-rays on the peripheral blood count of man. Br. J. Haematol, 1: 75-85, 1955.
8. BROWN, W.M.C. & DOLL, R. Expectation of life and mortality from cancer among british radiologists. Br. Med. J., 2: 181-7, 1958.
9. BRUMINI, R. ed. Câncer no Brasil: Dados histopatológicos. 1976-80. Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Câncer, 1982. p. 22.
10. DACIE, J.V. & LEWIS, S.M. apud BASTOS, C.M.A.; CUNHA, M.N.M.A.; GOMES, F.V.A.; BEZERRA, R.C.F.; PITOMBEIRA, M.S.; MARTINS, J.M. - Parâmetros hematológicos normais em Fortaleza, Ceará. I Série vermelha Rev. Med. Univ. Fed. Ceará, 23: (1/2): 3-9, 1983.
11. DE SWIET, M. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins N. Engl. J. Med., 312(24): 1574-5, 1985.
12. DUNHAM, C.L. Considerações médicas sobre as chuvas de poeiras radioativas. Triângulo, 7 (2): 44-8, 1966.
13. ENGELBRETH - HOLM, J. & VIDEBAEK, A.A. Normal blood count in different seasons. Blood, 3: 612-6, 1948.

14. EVANS, J.S.; WENNBERG, J.E.; McNEIL, B.J. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. N. Engl. J. Med., 315(13): 810-5, 1986.
15. FREIRE-MAIA, A. & FREIRE-MAIA, N. Efeitos genéticos das radiações no homem. São Paulo, HUCITEC/UNESP, 1982, 92 p.
16. FRIEBEN, A apud JABLON, S. & BAILAR, J.C. III The distribution of ionizing radiation to cancer mortality in the United States. Prev. Med., 9: 219-26, 1980.
17. HARVEY, E.B. & BOICE, Jr. J.D. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. N. Engl. J. Med., 312 (24): 1574-5, 1985.
18. HARVEY, E.B.; BOICE Jr. J.D.; HONEYMAN, M. & FLANNERY, J.T. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. N. Engl. J. Med., 312 (9): 541-5, 1985.
19. HAYHOE, F.G.J.; QUAGLINO, D.; DOLL, R. Material and methods of study In: _____. The Cytology and cytochemistry of acute leukaemia. A study of 140 cases. London, Her Majesty's, 1964, 105 p. cap. II, p. 21.
20. ISAACS, R. Relation of cell types in leukemia to sensitivity to radiation. Folia Haematol., 52: 414-25, 1932.
- 20a. JABLON, S. & BAILAR, J.C. III The distribution of ionizing radiation to cancer mortality in the United States. Prev. Med., 9: 219-26, 1980.
21. JACOBSON, L.O.; MARKS, E.K.; LORENZ, E. The hematological effects of ionizing radiations. Radiology, 52: 371-95, 1949.
22. JACOBSON, L.O.; STEARNER, P.; SIMMONS, E. The effect of folic acid on radiation induced anemia and leucopenia. J. Lab. Clin. Med., 32: 1925, 1947.
23. JAMRA, M. & LORENZI, T.F. Linfócitos e plasmócitos. Leucemia linfóide crônica (LLC). In _____. Leucócitos, leucemias, linfomas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983, 395 p. pt. II, cap. 18, p. 156.
24. JAMRA, M. & LORENZI, T.F. Linfócitos e plasmócitos. Citoquímica. In: _____. Leucócitos, leucemias, linfomas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983. 395 p. pt. II, cap. 13, 109-12.
25. KOHN, H.I. & FRY, M. Radiation carcinogenesis. N. Engl. J. Med., 310 (8): 504-11, 1984.
26. LATTA, J.S. & EHLERS, O.S. The effects on the blood and the hemopoietic organs to repeated short exposures to x-rays. Am. J. Anat., 47: 447-74, 1931.

27. LAWRENCE, J.L.; DOWDY, A.H.; VALENTINE, W.N. Effects of radiation on hemopoiesis. Radiology, 51: 400-13, 1948.
28. LAWS, P.W. & ROSENSTEIN, M. A somatic dose index for diagnostic radiology. Health Phys., 35: 629-42, 1978.
- 21 - 29. LIMA, A.O.; SOARES, J.B.; GRECO, J.B.; GALIZZI, J.; CANÇADO, JR. Hematologia. In: Métodos de laboratório aplicados à clínica - técnicas e interpretação, 5 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977, Cap. 21, p. 390-518.
30. LYMAN, G.R., LYMAN, C.G.; JOHNSON, W. Association of leukemia and radium groundwater contamination. JAMA, 254 (5): 621-6, 1985.
31. LYON, J.; KLAUBER, M.R.; GARDNER, J.W.; UDALL, K.S. Childhood leukemias associated with fallout from nuclear testing. N. Engl. J. Med., 300 (8): 397-402, 1979.
32. MACMAHON, B. Prenatal x-ray exposure and twins. N. Engl. J. Med., 312 (9): 566-7, 1985.
33. MARTIN, A. & HARBISON, S.A. Biological effects of radiation. In: An introduction to radiation protection. London, Chapman and Hall, 1972. 216 p. cap. 4, p. 32-43.
34. MARTIN, A. & HARBISON, S.A. Maximum permissible doses. In: An introduction to radiation protection. London, Chapman and Hall, 1972. 216 p. cap. 6, p. 51-8.
35. MARTIN, A. & HARBISON, S.A. Natural and man-made radiation. In: An Introduction to radiation protection. London, Chapman and Hall, 1972. 216 p. cap. 5, p. 44-50.
36. MARTIN, A. & HARBISON, S.A. Radiation units. In: An introduction to radiation protection. London, Chapman and Hall, 1972. 216 p. cap. 3, p. 22-31.
37. MARTIN, A. & HARBISON, S.A. X-rays and radiography. In: An introduction to radiation protection. London, Chapman and Hall, 1972. 216 p. cap. 12, p. 142-52.
38. MOURA, A.M.S.; DOTTAVIANO, E.J.; PINTO Jr., W. Estudo das aberrações cromossômicas como indicadores de dose de radiações ionizantes. Radiol. Bras., 19(4): 214-21, 1986.
39. NASHELL, O.H.; KORMAN, L.Y.; BOWMAN, J.O. Radiation hazard of video screens. N. Engl. J. Med., 307(14): 891, 1982.

40. OLIVEIRA, A.R. Efeitos carcinogênicos de baixas doses de radiação. Rev. Bras. Cancerol., 31(4): 269-75, 1985.
41. PATT, H.M. & QUASTLER, H. Radiation effects on cell renewal and related systems. Physiol. Rev., 43(3): 357-96, 1963.
42. PAWELSKI, S.; WICHRZYCKA, E.; MÓZEWSKI, B.; ROSZKOWSKI, S. The influence of occupational exposure to chemical agents and x-rays on the leucocyte alkaline phosphatase activity. Folia Haematol., 83 (1): 10-5, 1965.
43. ROSENER, F. & GRÜNWALD, H.W. Lymphoid irradiation for rheumatoid arthritis (Letter) N. Engl. J. Med., 307(6): 375-6, 1982.
44. RUBIN, O.; WEISBERGER, A.S.; CLARK, D.R. Early detection of drug induced erythropoietic depression. J. Lab. Clin. Med., 56: 453 - 62, 1960.
45. SANGER, E.L.; SILVERMAN, F.N.; STERLING, T.D.; TURNER, M.E. Neoplasia following therapeutic irradiation for benign conditions in childhood. Radiology, 74(6): 889-904, 1960.
46. SHAPIRO, M.F. & GREENFIELD, S. The complete blood count and leucocyte differential count-an approach to their rational application. Ann. Intern. Med., 106 (1): 65-74, jan., 1987.
47. SILVA, M.G.C. coord Câncer em Fortaleza. Cancer in Fortaleza . 1978-80. Fortaleza, Instituto do Câncer do Ceará, 1982. 135 p. p. 27.
48. TAMIGAKI, M.; MASPES, V.; JAMRA, M. Parâmetros hematológicos normais Adultos e adolescentes. Rev. Bras. Pesq. Med. Biol., 2(5-6): 384-402, 1969.
49. TRENTHAM, D.E.; BLOOMER, J.A.; BELL, J.A.; BUCKEY, J.A.; ANDERSON, R.J.; DAVID, T.R.; GOETZEL, E.J.; AUSTEN, K.F. Lymphoid irradiation for rheumatoid arthritis (Letter). N. Engl. J. Med., 307 (6): 375-6, 1982.
50. TROWELL, O.A. The sensitivity of lymphocytes to ionising radiation J. Pathol. Bacteriol., 64: 687-704, 1952.
51. UNITED Nations Scientific Committee of the Effects of Atomic Radiation . Apud OLIVEIRA, A.R. Efeitos carcinogênicos de baixas doses de radiação. Rev. Bras. Cancerol., 31(4): 269-75, 1985.
52. UPTON, A.C. The biological effects of low level ionizing radiation Scient. Amer., 246(2): 29-37, 1982.

53. WAIGHT, R.J. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. N. Engl. J. Med., 312(24): 1574-5, 1985.
54. WEISBERG, A.S.; WESSLER, S.; AVIOLI, L.V. Mechanisms of action of chloramphenicol. JAMA, 209(1): 97-103, 1969.