

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
Instituto de Matemática, Estatística e Física
Curso Física

**Controle da Qualidade do Sangue Irradiado: Variação da temperatura do
sangue durante o processo da irradiação**

Bruno Scoti Rodrigues

Trabalho de Conclusão de Curso
Curso de Graduação em Física Bacharelado
Instituto de Matemática, Estatística e Física Universidade Federal do Rio Grande.

Orientador: Prof. Dr. Evamberto Garcia de Góes

Coorientador: Prof. Dr. Darci Luiz Savicki

RIO GRANDE / RS

2019

**Controle da Qualidade do Sangue Irradiado: Variação da temperatura do
sangue durante o processo da irradiação**

**Trabalho de Conclusão de Curso
Curso de Graduação em Física Bacharelado
Instituto de Matemática, Estatística e Física Universidade Federal do Rio Grande.**

**Orientador: Prof. Dr. Evamberto Garcia de Góes
Coorientador: Prof. Dr. Darci Luiz Savicki**

Bruno Scoti Rodrigues

**RIO GRANDE / RS
2019**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	4
1.1. Objetivo Geral.....	6
1.2. Objetivos Específicos.....	6
2. Desenvolvimento teórico.....	7
2.1. TA-GVHD: Pacientes Susceptíveis	7
2.2. Componentes do Sangue que Devem Ser Irradiados.....	9
2.3. Concentrados de Hemácias e Plaquetas: Armazenamento após a Irradiação.....	12
2.4. O Processo de Irradiação.....	13
2.4.1. Os Irradiadores Específicos de Sangue.....	13
2.4.2. Uso dos equipamentos de teleterapia para irradiar sangue.....	16
2.4.2.1. Uso dos Equipamentos de Teleterapia para Irradiar Sangue: Controle da Qualidade.....	18
2.4.2.2. Uso da Modelagem Computacional no Estudo da Variação da Temperatura do Sangue Durante a Irradiação com Equipamentos de Teleterapia.....	22
3. Metodologia.....	23
3.1. Objetos simuladores.....	24
3.2. Modelo matemático	26
4. Resultados e discussão.....	29
5. Conclusão.....	36
6. Referências bibliográficas.....	37

1. INTRODUÇÃO

A doença enxerto-versus-hospedeiro associada à transfusão (TA-GVHD) é uma doença rara, porém fatal, que evolui de forma agressiva e leva o paciente ao óbito em poucas semanas após a transfusão de sangue e componentes (ANDERSON, 1990). A TA-GVHD surge em decorrência da presença dos linfócitos T viáveis no sangue do doador, que montam uma resposta imunológica severa contra receptores suscetíveis após a transfusão (MOROFF and LUBAN, 1997). A TA-GVHD não responde a nenhum tipo de terapia e o único método de prevenção atualmente aceito é a irradiação do sangue e componentes, com raios X e gama, antes da transfusão (AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1993). A irradiação quebra as moléculas de DNA dos linfócitos T e impede que estas células se dividam e montem uma resposta imunológica contra o receptor (PELSZYNSKI et al., 1994).

Sangue e componentes podem ser irradiados através do uso de irradiadores específicos, munidos com fontes de céscio-137 (^{137}Cs) ou cobalto-60 (^{60}Co) em taxa de dose de até 10Gy/min (MOROFF and LUBAN, 1997). Na ausência de irradiadores específicos, equipamentos de uso clínico, como aceleradores lineares e equipamentos de telecobaltoterapia, podem ser usados para irradiar sangue (OLIVO et al., 2015; CHEN et al., 2001; PATTON and SKOWRONSKI, 2001; BUTSON et al., 1999; MOROFF and LUBAN, 1997; ANDERSON et al., 1991).

A Administração Americana de Medicamentos e Alimentos – FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1993) e o Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004) recomendam uma dose mínima de 25Gy no plano médio do volume de sangue irradiado. O Guia Europeu de Controle da Qualidade (GUIDE POUR LA PRÉPARATION, L'UTILISATION ET L'ASSURANCE DE QUALITÉ DES COMPOSANTS SANGUINS, 2007) recomenda uma dose mínima de 25Gy

no plano médio do volume irradiado e estabelece que a dose não deve exceder 50 Gy em nenhum ponto do volume. Entretanto, apesar dessas recomendações, esses protocolos não estabelecem o processo a ser utilizado na dosimetria da irradiação de sangue, incluindo-se detectores e objetos simuladores. De acordo com DEL Lama e colaboradores, foi proposto um sistema dosimétrico constituído por um detector Fricke Xilenol Gel (FXG) para a realização da dosimetria do sangue irradiado através de irradiadores específicos (DEL LAMA et al., 2013). De acordo com Góes e colaboradores, para a dosimetria do sangue irradiado com equipamentos de teleterapia, recomenda-se o uso de objetos simuladores de acrílico, de forma cilíndrica, munido de detectores termoluminescentes (TLD's) (GÓES et al., 2010).

Esse sistema dosimétrico foi proposto com base em uma padronização preconizada para a irradiação de sangue através do uso de equipamentos de teleterapia. Essa padronização considerou a minimização do tempo da irradiação e a preservação da qualidade do sangue e componentes durante a irradiação através do armazenamento do sangue em vasilhames térmicos, forma cilíndrica, com dimensões de 28,0 cm de altura e 28,0cm de diâmetro, considerando-se o uso de acelerador linear, e de 35,0cm de altura e 35,0cm de diâmetro, considerando-se o uso de equipamentos de telecobaltoterapia (GÓES et al., 2010). Os vasilhames possuem dois compartimentos térmicos, que permitem a irradiação simultânea de plaquetas ou granulócitos, que devem ser mantidas entre 20 e 24^oC, e concentrado de hemácias, que devem ser mantidas entre 2 e 4^oC, durante a irradiação desses componentes. Considerando-se essa padronização, um sistema automatizado foi também proposto para girar, em 2r.p.m., esses vasilhames frente ao feixe de radiação, com o objetivo de preservar a qualidade das plaquetas durante a irradiação e minimizar o tempo de irradiação através da irradiação simultânea desses componentes (GÓES et al, 2004).

1.1. **Objetivo Geral**

Considerando-se a recomendação para se manter a temperatura dos componentes de sangue entre 20 e 24°C, para plaquetas e granulócitos, e entre 2 e 4°C, para hemácias (GÓES et al., 2004), este estudo tem como objetivo geral determinar a variação da temperatura no volume destes componentes durante a irradiação realizada com equipamento de telecobaltoterapia e acelerador linear.

1.2. **Objetivos Específicos**

Com base no objetivo geral, os objetivos específicos deste trabalho são:

- 1) realização de estudos relacionados aos processos de interação das radiações ionizantes com sangue e os efeitos biológicos nele produzidos;
- 2) realização de estudos e pesquisa bibliográfica relacionados à hemoterapia e à patologia da TA-GVHD;
- 3) estudar e resolver um problema de rotina em física médica relacionado à irradiação de sangue através da modelagem computacional.

2. DESENVOLVIMENTO TEÓRICO

2.1. TA-GVHD: Pacientes Susceptíveis

A doença enxerto-versus-hospedeiro associada à transfusão (TA-GVHD) foi descrita pela primeira vez, na década de 1960, em crianças com imunodeficiência congênita e pacientes com neoplasias hematológicas que receberam transfusões de sangue. A irradiação do sangue e componentes, como hemácias, plaquetas e granulócitos, é a única maneira, aceita pelo FDA americano, para prevenir a TA-GVHD.

As indicações clínicas para o uso de sangue e componentes irradiados compreendem inúmeras doenças cuja alteração fisiopatológica básica é a imunodeficiência. Essa imunodeficiência caracteriza a incapacidade do paciente em destruir os linfócitos alogênicos presentes no produto transfundido. A Tabela 1 apresenta as principais indicações clínicas para o uso de sangue e componentes irradiados.

Tabela 1. Indicações clínicas para o uso de componentes de sangue irradiados.

Período Fetal/Recém-nascidos
Transfusão intra-uterina
Crianças prematuras
Imunodeficiências congênitas
Exsangüíneo-transfusão em decorrência de DHRN
Crianças e Adultos
Imunodeficiência congênita
Neoplasias hematológicas e tumores sólidos com tratamento mieloablativo
Transplante de MO ou de células tronco do sangue periférico
Receptores de sangue doado por familiares
Receptores de componentes HLA compatíveis
Portadores de Lupus ou qualquer outra condição em tratamento com fludarabina

Fonte: COVAS et al., 2018.

Outras potenciais indicações incluem pacientes com imunodeficiência adquirida, crianças nascidas a termo, pacientes e doadores de sangue pertencentes a populações geneticamente homogêneas e pacientes tratados com imunossupressores.

Sangue e componentes sanguíneos contendo linfócitos com HLA compatível com o receptor (doadores parentes de 1^o e 2^o graus) representam risco para o desenvolvimento da TA-GVHD, devendo ser necessariamente

irradiados. Situação semelhante ocorre quando da necessidade do uso de concentrado de plaquetas HLA compatíveis.

2.2. Componentes do Sangue que Devem Ser Irradiados

A TA-GVHD ocorre devido a presença dos linfócitos T viáveis do doador no sangue e componentes a serem transfundidos para pacientes susceptíveis. Estudos em animais e em receptores de transplante de medula óssea (MO) indicam que uma quantidade entre $5,0 \times 10^4$ e $1,0 \times 10^5$ células T viáveis por kg em pacientes com ablação da MO seja suficiente para induzir o surgimento da TA-GVHD. O conteúdo de linfócitos no sangue e seus componentes varia na dependência do número de linfócitos do doador, da forma de coleta e do processo de fracionamento. Em situações habituais o número de leucócitos no sangue total e componentes varia de zero a 2×10^9 (Tabela 2). Todos os componentes do sangue que contém linfócitos viáveis devem ser irradiados para a prevenção da TA-GVHD (Tabela 3).

O sangue total, concentrados de hemácias, plaquetas e granulócitos devem ser irradiados, mesmo que estes componentes sejam lavados, filtrados, leucorreduzidos ou congelados. Existem relatos de casos de TA-GVHD após o uso de produtos leucorreduzidos. Demonstrou-se a presença de linfócitos T viáveis em concentrados de hemácias descongeladas após criopreservação em glicerol. Concentrados de plaquetas obtidos por aféreses e leucorreduzidos devem ser irradiados.

A irradiação do plasma fresco congelado é assunto controverso na literatura, existindo aqueles que sustentam que o processo de congelamento e descongelamento seja suficiente para eliminar os linfócitos T e outros que descreveram a presença de células progenitoras imunocompetentes viáveis neste produto. O plasma mantido em estado líquido, caso ainda exista algum serviço

que produza este tipo de componente, deve ser irradiado visto que contém elevada carga de linfócitos T viáveis.

Tabela 2. Conteúdo de leucócitos dos diferentes componentes do sangue.

Componentes	Volume (mL)	Conteúdo de leucócitos
Sangue Total	450	$1 - 2 \times 10^9$
Concentrado de Hemácias	250	$2 - 5 \times 10^9$
Concentrado de Hemácias Lavadas	Variável	$< 5 \times 10^8$
Concentrado de Hemácias Deglicerolizado	250	$\sim 10^7$
Concentrado de Plaquetas	50 - 75	4×10^7
Conc Plaquetas Aférese	200 - 500	$< 3 \times 10^8$
Crioprecipitado	25	0
Plasma Fresco Congelado	125	0
Plasma Líquido	125	$1,5 \times 10^5$
Concentrado de Granulócitos	200 - 500	1×10^5

Fonte: COVAS et al., 2018.

Tabela 3. Componentes sanguíneos que devem ser irradiados.

Produtos com linfócitos T viáveis

Sangue Total

Concentrado de Hemácias

Concentrado de Hemácias congeladas e desglicerolizadas

Concentrado de Hemácias leucorreduzido

Concentrado de Plaquetas (pool)

Concentrado de Plaquetas de Aférese

Concentrado de Granulócitos

Plasma não congelado

Produtos que podem conter linfócitos T viáveis

Plasma Fresco Congelado

Plasma Congelado

Produtos que não contém linfócitos T viáveis

Crioprecipitado

Plasma inativado por solvente/detergente

Fonte: COVAS et al., 2018.

2.3. **Concentrados de Hemácias e Plaquetas:** Armazenamento após a Irradiação.

A irradiação do concentrado de hemácias produz alterações nas células levando a uma redução da sua viabilidade. Inúmeros estudos demonstraram redução na taxa de recuperação das hemácias irradiadas transfundidas em relação às hemácias não irradiadas, após 24 da infusão. Esta redução foi independente da idade do componente e do dia da irradiação. Por outro lado, a sobrevivência de longo prazo *in vivo* não foi diferente entre as hemácias irradiadas e as não irradiadas.

Outras alterações metabólicas acontecem nas hemácias irradiadas sendo a mais importante o aumento da liberação de potássio. Este aumento de potássio acontece irremediavelmente, tendo sido o concentrado de hemácias submetido previamente ao processo de leucorredução ou não. Este aumento de potássio deve ser considerado em situações clínicas especiais como em pacientes com hipercalcemia ou em crianças que serão submetidas à transfusão de troca. Nestas situações o concentrado de hemácias deve ser lavado necessariamente. Em situações clínicas normais em pacientes adultos esta medida não é obrigatória.

Com base nos resultados desses estudos, o FDA norte-americano estabeleceu o período de estocagem máximo de 28 dias para os concentrados de hemácias após a irradiação, independentemente do dia de estocagem em que o procedimento de irradiação foi feito. Obviamente que nesta situação o tempo de estocagem não pode exceder o tempo normal de estocagem considerado para as hemácias não irradiadas.

Plaquetas

A irradiação parece não afetar as plaquetas. Os concentrados de plaquetas irradiados estocados em condições padrões entre 20 e 24 °C apresentam as mesmas propriedades dos concentrados não irradiados e o seu tempo de armazenamento deve ser o mesmo.

2.4. O Processo de Irradiação

O objetivo da irradiação é a inativação dos linfócitos T. Esse objetivo pode ser conseguido provocando-se danos no DNA celular, de forma direta ou indireta, através da geração de íons e radicais livres que possuem o potencial de promover o dano biológico. A radiação X e gama são dois tipos de radiações ionizantes que são capazes de promover a inativação dos linfócitos T presentes nos componentes sanguíneos. De acordo com a discussão realizada na Seção Introdução, é recomendado um intervalo de dose entre 25 e 50Gy no processo de prevenção da TA-GVHD através da irradiação de sangue e componentes antes da transfusão.

Raios gama se originam do decaimento de átomos radioativos, como os de céscio-137 (^{137}Cs) ou cobalto-60 (^{60}Co). Raios X são gerados a partir da interação de elétrons com uma superfície metálica. Equipamentos desenhados especialmente para a irradiação de componentes sanguíneos utilizam-se normalmente do cobalto ou do céscio. Por outro lado, os aceleradores lineares, que geram raios X, e os equipamentos de telecobaltoterapia, que geram raios gama, utilizados nos Serviços de Radioterapia de Clínicas ou Hospitais podem ser empregados para irradiar sangue e componentes.

2.4.1. Os Irradiadores Específicos de Sangue

Além dos equipamentos de uso clínico, o sangue e componentes podem ser irradiados através de irradiadores específicos de sangue, que são construídos para esta finalidade. Esses irradiadores dedicados utilizam-se de uma a quatro

fontes, geralmente de ^{137}Cs , cada uma com atividade nominal entre 22 e 89TBq (600-2400 Ci). A taxa de dose típica destes irradiadores é de 3 a 10Gy/min. As fontes são geralmente dispostas linearmente e verticalmente com o espaço entre elas arranjado de maneira a minimizar a heterogeneidade da dose no volume de irradiação. O vasilhame que armazena as bolsas de sangue possui paredes finas construídas com aço inoxidável ou plástico e, dependendo do modelo e do fabricante, o volume pode variar entre 750 e 4000cm³ (capacidade para armazenar de uma a 10 bolsas de sangue). Conforme a Figura 1, o vasilhame é posicionado sobre uma plataforma giratória que o faz girar em frente às fontes radioativas. A frequência de rotação varia entre 5 e 30rpm e serve para homogeneizar a dose no volume de irradiação.

O tempo de irradiação deve ser ajustado de acordo com a dose que se deseja liberar nas bolsas de sangue. O vasilhame é preenchido com as bolsas de sangue, posicionado sobre a plataforma que é, então, girada de 180° para alinhar o vasilhame frente às fontes radioativas, conforme a Figura 1. Ao término do tempo de irradiação, a plataforma é retornada à posição inicial e o vasilhame é, então, removido. Conforme a Figura 1, o irradiador possui uma blindagem estacionária ao redor das fontes assim como uma blindagem que gira junto com a plataforma. Estas blindagens, normalmente de chumbo, permitem reduzir a exposição na superfície externa do irradiador a um valor inferior a 20Sv/h durante o posicionamento do vasilhame na plataforma ou durante a irradiação. Este nível de exposição permite que o irradiador seja instalado no próprio banco de sangue sem a necessidade de nenhuma blindagem adicional. Entretanto, devido ao grande valor da massa da blindagem (mais de 2.000kg), recomenda-se que este equipamento seja instalado em um andar térreo.

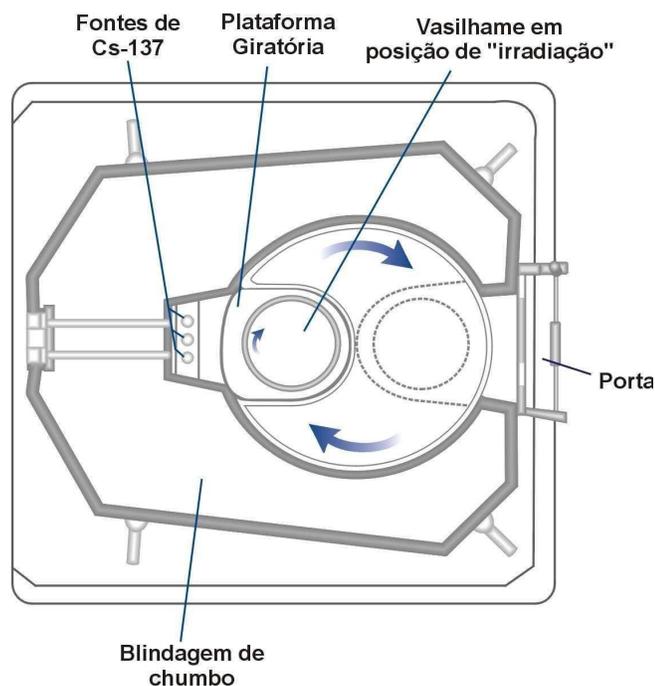
Além do ^{137}Cs , os irradiadores de sangue também utilizam ^{60}Co como fonte emissora de raios gama. Neste modelo, 12 fontes de Co-60 são configuradas em um arranjo circular ao longo do perímetro da câmara de irradiação. As bolsas de sangue são posicionadas no vasilhame e um sistema eletro-pneumático realiza o

deslocamento vertical do vasilhame para o interior da câmara de irradiação. O arranjo circular das fontes de cobalto-60 fornece homogeneidade da dose no volume de irradiação e neste caso não é necessário a rotação do vasilhame frente às fontes.

A meia-vida do ^{60}Co (5,2 anos) é menor que a do ^{137}Cs (31 anos) e, por este motivo, o irradiador de sangue que utiliza fontes de ^{60}Co deverá ser calibrado com maior frequência (Tabela 4). A energia do Co-60 (1,25MeV) é maior que a do ^{137}Cs (0,662MeV) e, portanto, requer uma maior quantidade de material de blindagem. Por outro lado, como a energia do ^{60}Co é superior a do ^{137}Cs , consegue-se uma maior homogeneidade da dose quando se utiliza fonte de ^{60}Co para a irradiação.

A tabela 4 apresenta as medidas de controle da qualidade recomendadas quando utiliza-se irradiador específico para a irradiação de sangue e componentes.

Figura 1. Esquema de um irradiador de sangue apresentando o alinhamento das fontes com o vasilhame das bolsas de sangue e a blindagem utilizada.



Fonte: DEL LAMA et al., 2013.

Tabela 4. Medidas de controle da qualidade recomendadas quando utiliza-se irradiador específico para a irradiação de sangue e componentes.

Medidas	Intervalo de tempo
Obtenção do mapa de dose	Anual, se a fonte for Cs-137, e semestral, se a fonte for Co-60
Ajuste do tempo de irradiação para correção do decaimento da fonte	Anual, se a fonte for Cs-137, quadrimestral, se a fonte for Co-60
Determinação dos níveis de radiação de fuga	Periódica
Determinação da exatidão do sistema que controla o tempo de irradiação (timer)	Quadrimestral
Determinação da rotação da plataforma giratória (Cs-137)	Diariamente
Realização da manutenção preventiva	Anual
Indicação da dose liberada	Cada componente

Fonte: COVAS et al., 2018.

2.4.2. ***Uso dos Equipamentos de Teleterapia para Irradiar Sangue***

Os equipamentos de teleterapia (acelerador linear e telecobaltoterapia) usados para tratar câncer também podem ser utilizados para irradiar sangue. Os raios X, gerados pelo acelerador linear, e os raios gama, gerados pela fonte de ^{60}Co produzem o mesmo efeito biológico nas células T. A energia dos fótons de raios X produzidos pelos aceleradores lineares varia entre 5 e 25MeV,

dependendo do fabricante e do modelo. Este tipo de equipamento possui um sistema de colimação que permite gerar campos de radiação de diferentes formas e tamanho. Os equipamentos de telecobaltoterapia também apresentam um sistema de colimação do feixe de fótons que permite gerar campos de radiação de tamanho variável mas com forma retangular ou quadrada, apenas.

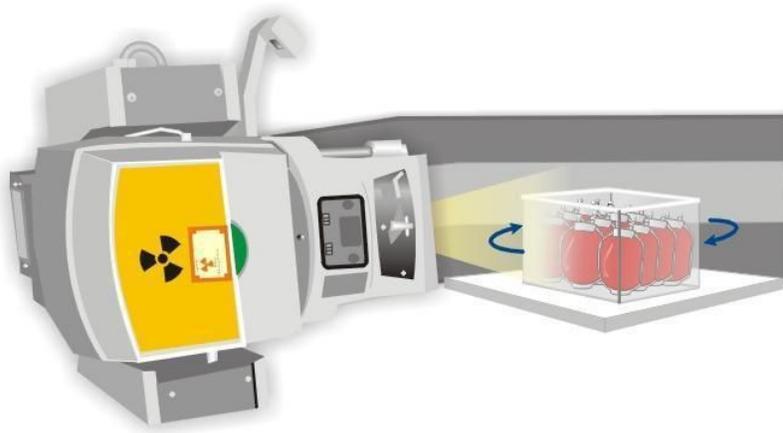
Não existe uma padronização quanto à forma de armazenamento das bolsas de sangue durante a irradiação com equipamentos de teleterapia. A metodologia mais simples recomendada neste caso é o uso de um vasilhame construído em acrílico com espaçadores, construídos com o mesmo material, para serem usados entre as bolsas de sangue com objetivo de melhorar a uniformidade da dose no volume de irradiação. Uma outra maneira é a utilização de água para o preenchimento do espaço entre as bolsas mas neste caso as bolsas de sangue devem ser protegidas por embalagens plásticas. Além disso, uma maior homogeneidade da distribuição da dose absorvida no volume pode ser conseguida irradiando-se o sangue através do uso de dois campos paralelos e opostos (Figura 2).

Normalmente, a temperatura de uma sala de teleterapia é mantida em torno de 24°C. Neste caso, não é necessário o uso de vasilhames térmicos para as bolsas de sangue se o processo da irradiação for completado em um intervalo de tempo menor que 30 minutos. Se o processo da irradiação for realizado num tempo superior a 30 minutos, recomenda-se o uso de vasilhame térmico para manter a temperatura de cada componente de sangue constante durante o processo da irradiação.

De acordo com a energia da fonte utilizada para a irradiação, a espessura da parede do vasilhame deve garantir o equilíbrio eletrônico das cargas elétricas geradas pelo processo da interação da radiação com o material da parede. Além disto, para melhorar a uniformidade da dose no volume é necessário que o volume de sangue seja irradiado com, pelo menos, dois campos paralelos e opostos. Isto pode ser conseguido irradiando-se duas faces paralelas e opostas do vasilhame

com 50 % da dose total preconizada em cada uma delas. A Figura 2 apresenta o esquema de um vasilhame contendo bolsas de sangue posicionado para ser irradiado com um equipamento de teleterapia. De acordo com esta figura, o vasilhame é girado 180° para conseguir-se a irradiação de duas faces paralelas e opostas.

Figura 2. Esquema de um vasilhame contendo bolsas de sangue posicionado para ser irradiado com um equipamento de teleterapia. O giro do vasilhame de 180° é necessário para a irradiação de duas faces paralelas e opostas.



Fonte: GÓES et al., 2004.

2.4.2.1. **Uso dos Equipamentos de Teleterapia para Irradiar Sangue:** Controle da Qualidade.

Uma dificuldade no uso de unidades de teleterapia para irradiação sanguínea é o tempo necessário para administrar a dose mínima de 2500 cGy. O tempo necessário para concluir esse processo é inferior a 10 minutos quando um irradiador é usado e entre 30 e 60 minutos, aproximadamente, quando um acelerador linear ou uma unidade de terapia de telecobalto são usados para esta

tarefa. Assim, as condições ambientais podem degradar a qualidade do componentes sanguíneos quando a irradiação é realizada usando uma unidade de teleterapia. Com o objetivo de padronizar o processo da irradiação de sangue através do uso de equipamentos de teleterapia, propôs-se um sistema eletromecânico (Figura 3) para o armazenamento de bolsas de sangue durante a irradiação (Góes et al., 2004). O sistema, equipado com dois compartimentos térmicos, permite a irradiação simultânea de plaquetas, granulócitos e hemácias, mantendo uma temperatura constante para cada um desses componentes sanguíneos (2–4°C para hemácias e 20–24°C para plaquetas ou granulócitos). Durante a irradiação, o vasilhame térmico é girado no campo de radiação a uma taxa de 2 r.p.m por meio de um motor de passo controlado por computador.

De acordo com a literatura, mostrou-se que essa taxa de rotação não causa lesões na membrana das hemácias (Góes et al., 2008). No entanto, foi necessário selecionar o volume de irradiação de maneira a se minimizar tanto a heterogeneidade espacial da dose absorvida no volume irradiado quanto o tempo necessário para completar o processo de irradiação. Essa otimização do volume do vasilhame foi obtida através da realização de um estudo que considerou a variação da distribuição espacial da dose absorvida em função do volume irradiado (Góes et al. 2010). Os resultados desse estudo mostraram que são necessários vasilhames, forma cilíndrica, com dimensões de 28,0cm de diâmetro por 28,0cm de altura, para a irradiação realizada com acelerador linear, e 35,0cm de diâmetro por 35,0cm de altura, para a irradiação realizada com equipamentos de telecobaltoterapia.

A Tabela 5 indica as medidas de controle da qualidade que devem ser realizadas para se garantir que o intervalo de dose recomendado seja efetivamente liberado no volume alvo.

De acordo com as medidas de controle da qualidade indicadas na tabela 5, a Figura 4 apresenta curvas de isodose obtidas com o objeto simulador de acrílico

de forma cilíndrica e dimensões de 35,0cm de altura e 35,0cm de diâmetro, descrito anteriormente, usando um equipamento de telecobaltoterapia.

Figura 3. Sistema térmico automatizado para armazenar bolsas de sangue durante a irradiação usando equipamentos de teleterapia.



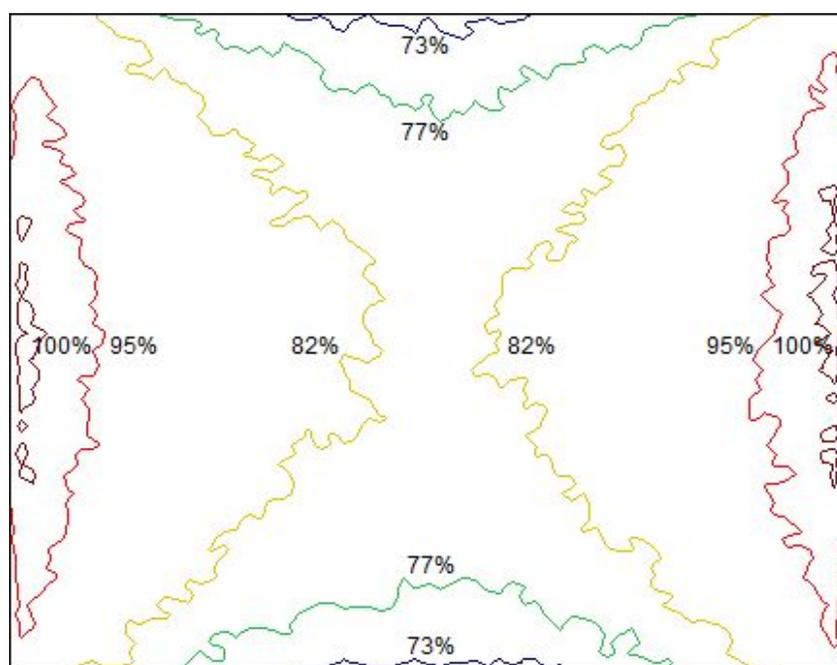
Fonte: GÓES et al., 2004.

Tabela 5. Medidas de controle da qualidade recomendadas quando se utiliza equipamentos de teleterapia para a irradiação de sangue e componentes.

Medidas	Intervalo de tempo
Determinação do mapa de dose	Quadrimestral
Determinação da consistência da qualidade do feixe de raios X (acelerador linear)	Quadrimestral
Determinação da consistência da forma do campo	Periodicamente
Indicação da dose liberada	Cada componente

Fonte: COVAS et al., 2018.

Figura 4. Curvas de isodose no plano central do objeto simulador de acrílico com dimensões de 35cm de altura e 35cm de diâmetro irradiado com equipamento de telecobaltoterapia usando campos 40,0 x 40,0-cm² e distância fonte superfície de 80cm.



Fonte: GÓES et al., 2010.

2.4.2.3. *Uso da Modelagem Computacional no Estudo da Variação da Temperatura do Sangue Durante a Irradiação com Equipamentos de Teleterapia.*

O código computacional escrito em linguagem FORTRAN, que será descrito a seguir, resolve a equação genérica:

$$\rho \frac{\partial \Phi}{\partial t} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial x} (\rho V_x \Phi) + \frac{\partial}{\partial y} (\rho V_y \Phi) + \frac{\partial}{\partial z} (\rho V_z \Phi) =$$
$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial x} \left(\Gamma \frac{\partial \Phi}{\partial x} \right) + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial y} \left(\Gamma r \frac{\partial \Phi}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\Gamma \frac{\partial \Phi}{\partial z} \right) + S^\Phi \quad (1)$$

O código computacional está escrito em linguagem Fortran e incorpora as sub-rotinas de propósitos gerais desenvolvido em Patankar e Spalding (1972), Patankar (1975) e Patankar (1980). Ele resolve os sistemas de equações lineares algébricas resultante da discretização da equação de transporte genérico (1) para cada uma das componentes do vetor velocidade e da discretização da equação da energia para a variável temperatura.

Utiliza-se o algoritmo SIMPLE (Semi-Implicit Method for Pressure-Linked Equations) para o acoplamento da pressão com a velocidade, já que para escoamentos incompressíveis não se dispõe de uma equação explícita para determinar a pressão.

Esse programa pode ser usado para simular a variação da temperatura em um determinado volume de material em função do tempo, como, por exemplo, estudar e resolver um problema de rotina em física médica através da modelagem computacional.

3. METODOLOGIA

Para o método da irradiação de sangue usando equipamentos de uso clínico, a literatura recomenda o uso de vasilhames térmicos de forma cilíndrica com altura e diâmetro de 28,0cm, para armazenar sangue durante a irradiação com acelerador linear, e com altura e diâmetro de 35,0cm, para armazenar sangue durante a irradiação com telecobaltoterapia (GÓES et al., 2004). Nesse caso, a validação desses vasilhames foram realizados em apenas um ponto de cada compartimento térmico. Entretanto, é necessário determinar a variação da temperatura em todo o volume do sangue armazenado em cada vasilhame em função do tempo de exposição necessária para a liberação da dose mínima recomendada (25Gy).

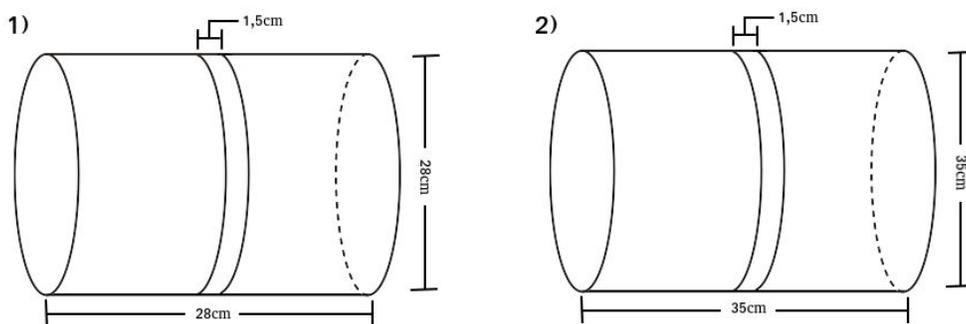
Considerando-se essa necessidade, foi feita uma simulação onde se utilizou um código computacional escrito em linguagem FORTRAN que resolve as equações da quantidade de movimento e da energia em coordenadas cilíndricas, pelo Método dos Volumes Finitos, em malha estruturada. Utiliza-se condições de contorno periódicas da direção angular.

As simulações numéricas mostram a evolução da temperatura e da velocidade no interior do sistema proposto neste trabalho. Para a obtenção dos gráficos que demonstram a evolução da temperatura foi utilizado o software Tecplot 360.

3.1 Objetos simuladores

Neste trabalho foram simulados dois vasilhames cilíndricos, um de 28cm de diâmetro e 28cm de altura (para a simulação da evolução da temperatura com o tempo em irradiadores de sangue por acelerador linear) e outro de 35cm de diâmetro e 35 de altura (para a simulação de irradiadores de Cobaltoterapia). Estes vasilhames são ocos, constituídos por uma barreira de acrílico para obter o equilíbrio eletrônico (build-up), e isolados termicamente por uma barreira de espuma de poliestireno (isopor) de 1cm de espessura e preenchidos com água. Os vasilhames encontram-se divididos na metade de sua altura por uma placa isolante de espuma de poliestireno de 1,5cm de espessura, conforme mostra-se na Figura ().

Figura (5). Esquema dos vasilhames de 28cm de diâmetro (1) e o de 35cm de diâmetro (2).



Fonte: Elaborada pelo autor.

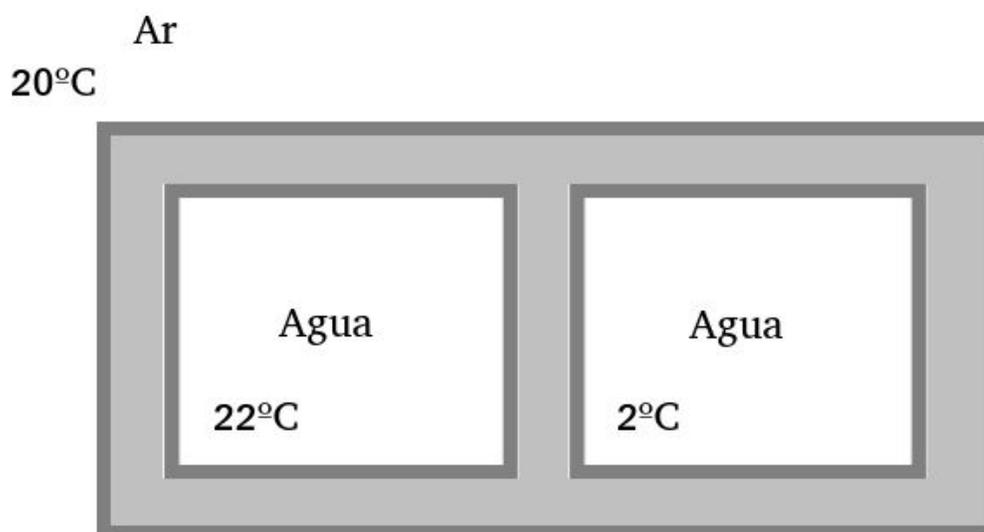
A espuma de poliestireno tem o coeficiente de condutividade térmica de 0,033W/mK. A temperatura inicial da metade de maior temperatura é de 22°C, enquanto a outra se apresenta com temperatura inicial de 2°C. Os vasilhames cilíndricos se encontram rotacionando a uma velocidade angular de 2rpm.

A sala onde o irradiador de sangue está situado é climatizada a uma temperatura de 20°C.

Nas paredes de acrílicos do cilindro são aplicadas condições de contorno de terceira espécie. O coeficiente de transferência de calor por convecção utilizado é de $8\text{W/m}^2\text{K}$.

A figura (6) mostra uma representação bidimensional de como o sistema é simulado.

Figura (6). Esquema do sistema de fluxo de temperatura da simulação, com a parte em cinza claro representando a espuma de poliestireno (isopor) e a parte cinza escura a camada de acrílico.



Fonte: Elaborada pelo autor.

3.2. Modelo matemático

O modelo matemático para descrever o processo de resfriamento dos vasilhames, em coordenadas cilíndricas é composto pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

Equação da continuidade :

$$\frac{1}{r} \frac{\partial(r\rho_{\infty}V_r)}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial(r\rho_{\infty}V_{\theta})}{\partial \theta} + \frac{\partial(\rho_{\infty}V_z)}{\partial z} = 0 \quad (2)$$

Equações de quantidade de movimento (nas direções radial, angular e axial):

$$\begin{aligned} & \frac{\partial(\rho_{\infty}V_{\theta})}{\partial t} + \frac{1}{r} \frac{\partial(\rho_{\infty}V_{\theta}^2)}{\partial \theta} + \frac{\rho_{\infty}V_{\theta}V_r}{r} + \frac{\partial(\rho_{\infty}V_{\theta}V_r)}{\partial r} + \frac{\partial\rho_{\infty}V_{\theta}V_z}{\partial z} = \\ & \frac{-1}{r} \frac{\partial p_H}{\partial \theta} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\mu \frac{\partial V_{\theta}}{\partial \theta} \right) + \frac{2}{r^2} \frac{\partial(\mu V_r)}{\partial \theta} + \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{1}{r} \frac{\partial(\mu r V_r)}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\mu \frac{\partial V_{\theta}}{\partial z} \right) - \rho_{\infty} \beta (T - T_{\infty}) g \sin \theta \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} & \frac{\partial(\rho_{\infty}V_r)}{\partial t} + \frac{1}{r} \frac{\partial(\rho_{\infty}V_{\theta}V_r)}{\partial \theta} + \frac{\rho_{\infty}V_{\theta}^2}{r} + \frac{\partial(\rho_{\infty}V_r^2)}{\partial r} + \frac{\partial(\rho_{\infty}V_zV_r)}{\partial z} = \\ & \frac{-\partial p_H}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\mu \frac{\partial V_r}{\partial \theta} \right) + \frac{2}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta} (\mu V_{\theta}) + \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{1}{r} \frac{\partial(\mu r V_r)}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\mu \frac{\partial V_r}{\partial z} \right) - \rho_{\infty} \beta (T - T_{\infty}) g \cos \theta \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} & \frac{\partial(\rho_{\infty}V_z)}{\partial t} + \frac{1}{r} \frac{\partial(\rho_{\infty}V_{\theta}V_z)}{\partial \theta} + \frac{\partial(\rho_{\infty}V_rV_z)}{\partial z} + \frac{\partial(\rho_{\infty}V_z^2)}{\partial r} = \\ & \frac{-\partial p_H}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(\mu r \frac{\partial V_z}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\mu \frac{\partial V_z}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(\mu \frac{\partial V_z}{\partial z} \right) \end{aligned} \quad (5)$$

e segue as seguintes condições de contorno:

$$V_{\theta} = 0; V_r = 0; V_z = 0 \text{ em toda a região sólida}$$

$$V_{\theta} = 0; V_r = 0; \frac{\partial V_z}{\partial r} = 0 \text{ em } r = 0$$

Sendo a equação da energia :

$$\begin{aligned} \frac{\partial(\rho_{\infty}c_p T)}{\partial t} + \frac{1}{r} \frac{\partial(\rho_{\infty}c_p V_{\theta} T)}{\partial \theta} + \frac{\partial(\rho_{\infty}c_p V_r T)}{\partial r} + \frac{\partial(\rho_{\infty}c_p V_z T)}{\partial z} = \\ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(k \frac{\partial T}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r k \frac{\partial T}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(k \frac{\partial T}{\partial z} \right) \end{aligned} \quad (6)$$

com as seguintes condições iniciais:

$$T = T_{int} \text{ na região do fluido (interior do reservatório)}$$

$$T = \frac{T_{int} + T_{ext}}{2} \text{ na região sólida (isolamento térmico)}$$

e as seguintes condições de contorno:

$$\frac{\partial T}{\partial r} = 0 \text{ em } r = 0$$

$$h_{ext} \text{ e } T_{ext} \text{ prescritos nas faces externas}$$

Segue-se utilizando o coeficiente de transferência de calor como $10 \text{ W/m}^2\text{K}$.

A integração das equações do problema transiente é realizada de forma totalmente implícita, em passos de tempo de 1 segundo. Este valor foi adotado através de um estudo de refinamento de malha e passo de tempo, que mostrou que para a malha adotada a diminuição do passo de tempo para valores inferiores a 1 segundo não altera a solução. Em cada passo aplica-se um processo iterativo até que seja atingido o critério que o máximo resíduo de massa ($S_{\text{máx}}$) seja menor do que 10^{-6} . Para a equação de energia o critério de parada do processo iterativo é $\left[\frac{T^t - T^{t-1}}{T^t} \right] \leq 10^{-6}$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A irradiação de sangue realizada com equipamentos de uso clínico pode requerer um tempo superior a 30 minutos para a liberação da dose mínima de 25Gy necessária para a prevenção da TA-GVHD. Para esses métodos de irradiação, a literatura recomenda o uso de vasilhames térmicos de forma cilíndrica com altura e diâmetro de 28,0 cm, para armazenar sangue durante a irradiação com acelerador linear, e com altura e diâmetro de 35,0cm, para armazenar sangue durante a irradiação com telecobaltoterapia. Nesses casos, o uso do material isopor de 1,0cm de espessura foi recomendado como isolante térmico. Através da monitoração da temperatura em um único ponto de cada compartimento térmico, a literatura indicou que o vasilhame mantém as temperaturas das hemácias e plaquetas/granulócitos nos intervalos entre 2-4°C e 20-24°C, respectivamente, durante a irradiação destes componentes com equipamentos de uso clínico (GÓES et al., 2010).

Através do uso da simulação computacional para representar as configurações dos vasilhames térmicos propostos na literatura para armazenar sangue durante a irradiação com equipamentos de uso clínico, neste trabalho foi possível determinar a variação da temperatura em função do tempo no volume desses vasilhames.

A Tabela 6 apresenta os resultados da simulação da variação da temperatura da água armazenada nos compartimentos dos vasilhames térmicos em função do tempo considerando-se um tempo de armazenamento de 4,0 horas. A água foi usada como substituto do sangue e componentes nas simulações em decorrência do fato que água é um dos materiais utilizada para preencher os espaços entre as bolsas de sangue armazenadas no vasilhame. No processo da

irradiação, o preenchimento desses espaços é importante para se minimizar a heterogeneidade da distribuição da dose no volume irradiado.

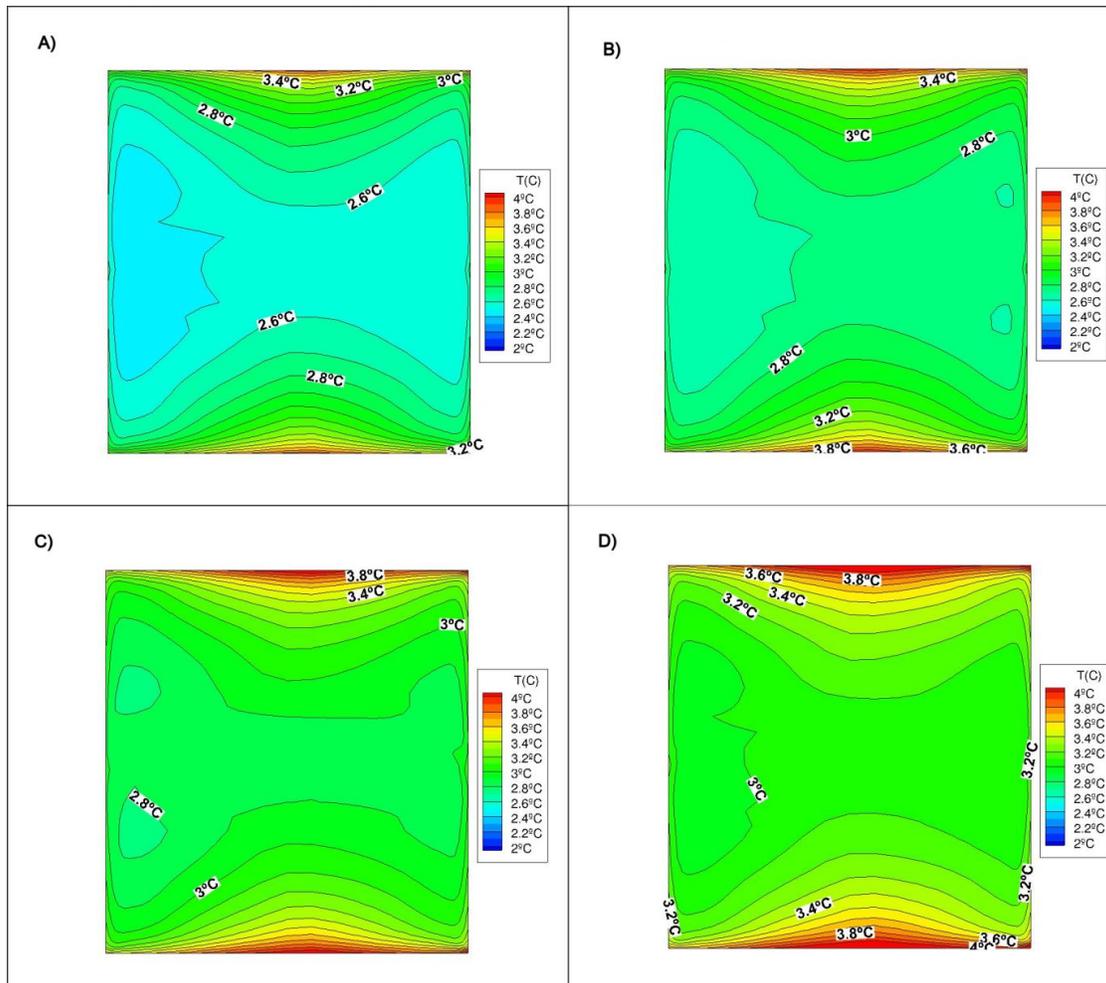
Tabela 6. Resultados da simulação da variação da temperatura da água armazenada nos compartimentos dos vasilhames térmicos em função do tempo considerando-se um tempo de armazenamento de 4,0 horas.

Tempo (minuto)	Vasilhame 28,0cm x 28,0cm		Vasilhame 35,0cm x 35,0cm	
	Temperatura (°C) (compartimento hemácias)	Temperatura (°C) (compartimento plaquetas/granulócitos)	Temperatura(°C) (compartimento hemácias)	Temperatura (°C) (compartimento plaquetas/granulócitos)
0	2,0	22,0	2,0	22,0
15	2,8	21,5	2,8	21,6
30	3,1	21,4	3,0	21,4
45	3,3	21,3	3,2	21,3
60	3,4	21,3	3,3	21,3
75	3,4	21,2	3,4	21,3
90	3,5	21,2	3,4	21,2
105	3,6	21,2	3,5	21,2
120	3,7	21,2	3,6	21,2
135	3,8	21,2	3,7	21,2
150	3,8	21,2	3,8	21,2
165	3,9	21,1	3,9	21,2
180	4	21,1	3,9	21,1
195	4	21,1	4	21,1
210	4,1	21,1	4	21,1
225	4,2	21,1	4,1	21,1
240	4,3	21,0	4,1	21,1

Fonte: Elaborada pelo autor.

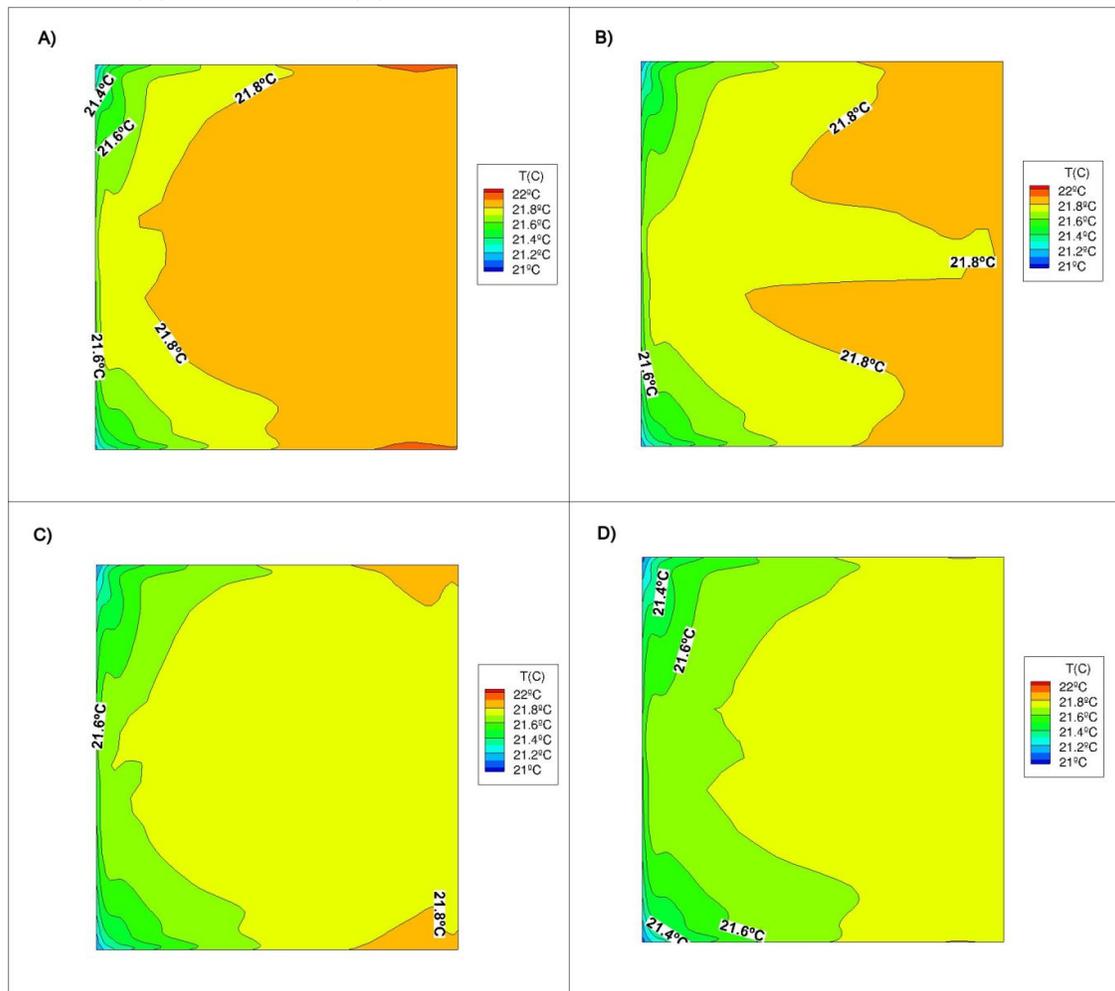
De acordo com os resultados apresentados na Tabela 6, a água armazenada à temperatura inicial de $2,0^{\circ}\text{C}$ em um dos compartimentos do vasilhame térmico com dimensões de 28,0cm de altura por 28,0cm de diâmetro atingiu a temperatura de $4,3^{\circ}\text{C}$ após 240 minutos. A temperatura da água armazenada no outro compartimento desse vasilhame térmico variou entre $22,0^{\circ}\text{C}$ (temperatura inicial) e $21,0^{\circ}\text{C}$ durante um intervalo de tempo de 240 minutos. Para os dois compartimentos desse vasilhame térmico, as Figuras 7 e 8 apresentam essas variações de temperaturas através de curvas isotermas considerando um tempo de armazenamento de 240 minutos.

Figura 7. Curvas isotermas obtidas através da simulação computacional representando a variação da temperatura da água armazenada durante 2,0h, com temperatura inicial de 2,0°C, em um dos compartimentos do vasilhame térmico cilíndrico de 28,0cm de altura e 28,0cm de diâmetro. Esses resultados foram obtidos considerando-se os tempos de armazenamento de: (A) 90 minutos; (B) 180 minutos (C) 210 minutos e (D) 240 minutos.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 8. Curvas isotermas obtidas através da simulação computacional representando a variação da temperatura da água armazenada durante 4,0h, com temperatura inicial de $22,0^{\circ}\text{C}$, em um dos compartimentos do vasilhame térmico cilíndrico de 28,0cm de altura e 28,0cm de diâmetro. Esses resultados foram obtidos considerando-se os tempos de armazenamento de: (A) 90 minutos; (B) 180 minutos (C) 210 minutos e (D) 240 minutos.

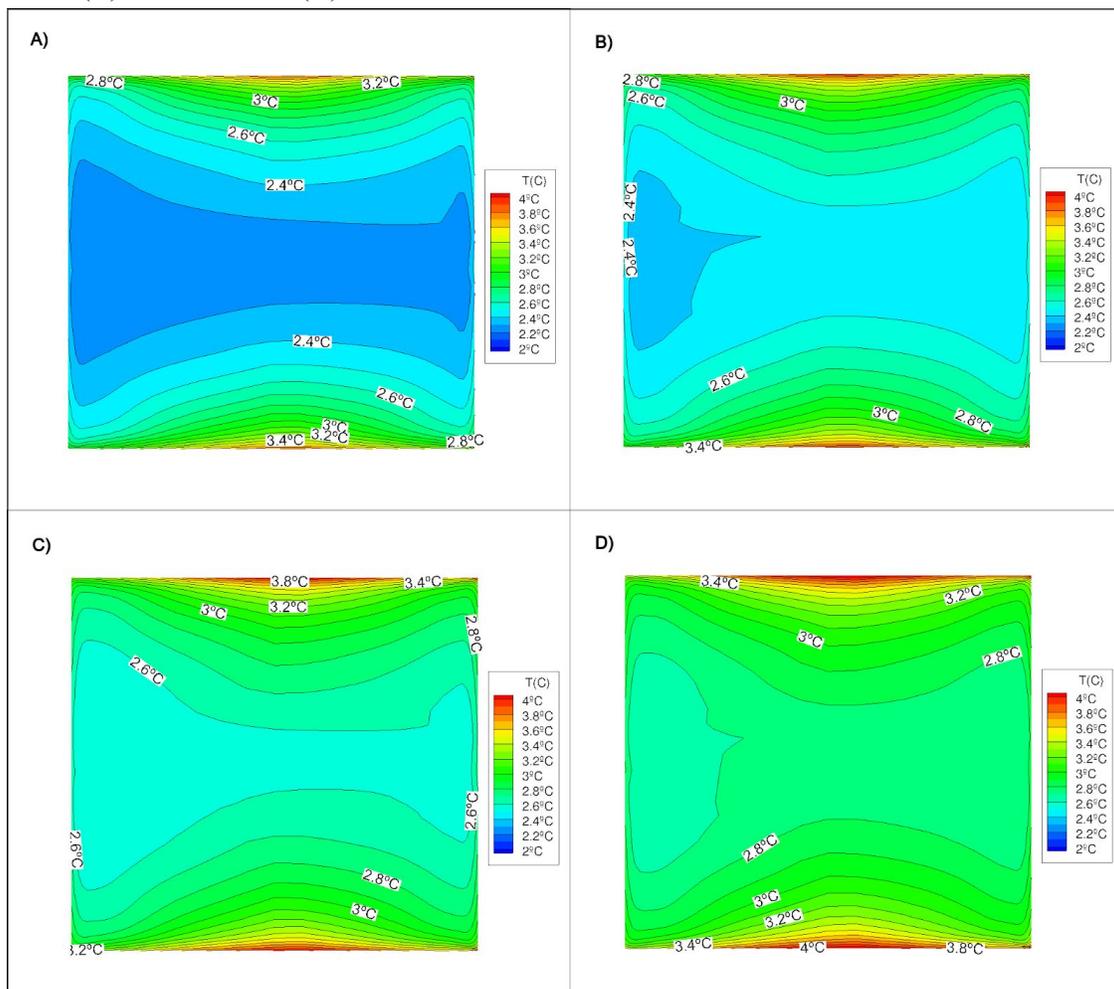


Fonte: Elaborada pelo autor.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 6, a água armazenada à temperatura inicial de $2,0^{\circ}\text{C}$ em um dos compartimentos do vasilhame térmico com dimensões de 35,0cm de altura por 35,0cm de diâmetro atingiu a temperatura de $4,1^{\circ}\text{C}$ após 240 minutos. A temperatura da água armazenada no outro compartimento desse vasilhame térmico variou entre $22,0^{\circ}\text{C}$

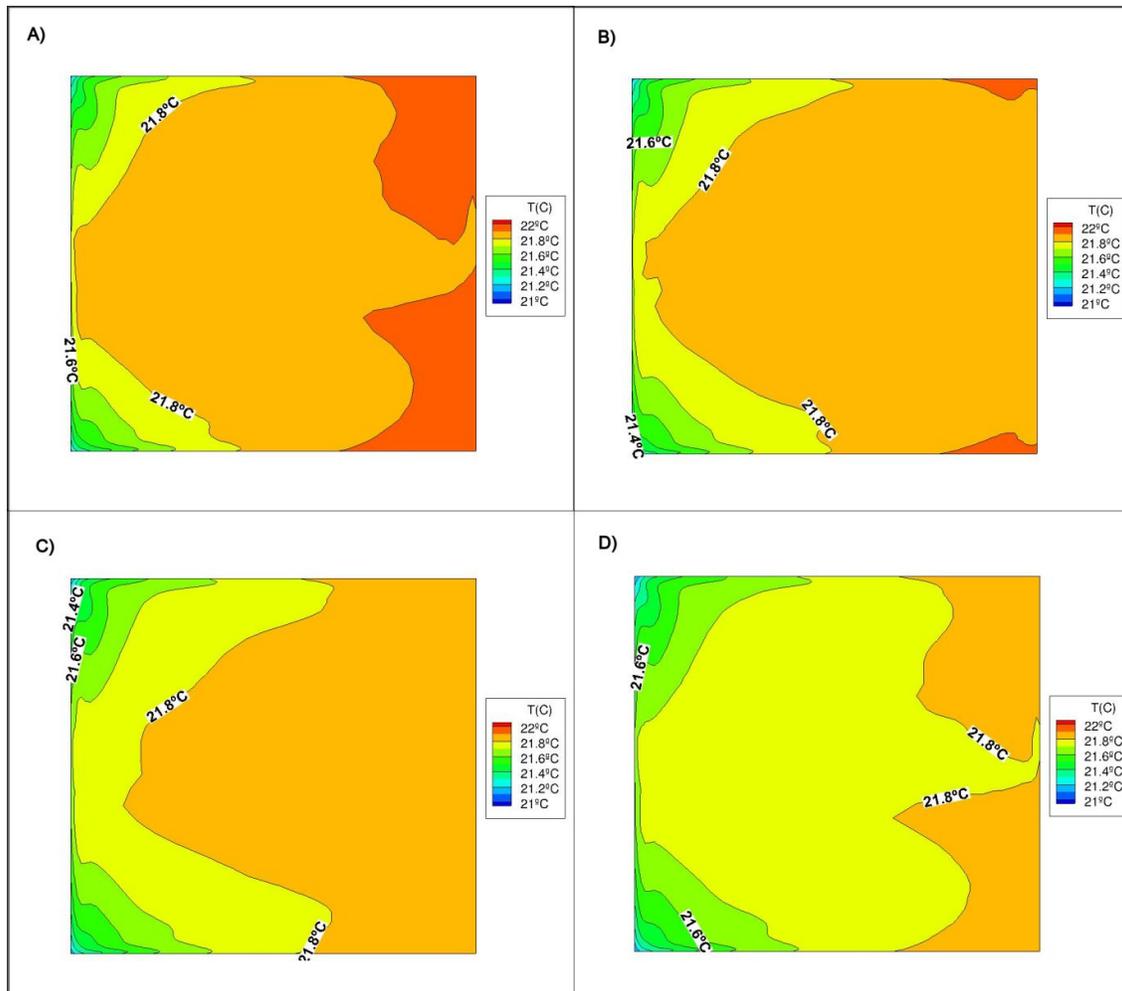
(temperatura inicial) e $21,1^{\circ}\text{C}$ durante um intervalo de tempo de 240 minutos. Para os dois compartimentos desse vasilhame térmico, as Figuras 9 e 10 apresentam essas variações de temperaturas através de curvas isotermas considerando um tempo de armazenamento de 240 minutos.

Figura 9. Curvas isotermas obtidas através da simulação computacional representando a variação da temperatura da água armazenada durante 2,0h, com temperatura inicial de $2,0^{\circ}\text{C}$, em um dos compartimentos do vasilhame térmico cilíndrico de 35,0cm de altura e 35,0 cm de diâmetro. Esses resultados foram obtidos considerando-se os tempos de armazenamento de: (A) 90 minutos; (B) 180 minutos (C) 210 minutos e (D) 240 minutos.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 10. Curvas isotermas obtidas através da simulação computacional representando a variação da temperatura da água armazenada durante 4,0h, com temperatura inicial de 22,0°C, em um dos compartimentos do vasilhame térmico cilíndrico de 35,0cm de altura e 35,0cm de diâmetro. Esses resultados foram obtidos considerando-se os tempos de armazenamento de: (A) 90 minutos; (B) 180 minutos (C) 210 minutos e (D) 240 minutos.



Fonte: Elaborada pelo autor.

6. CONCLUSÕES

A aplicação do controle da qualidade associado ao sangue e componentes a serem transfundidos é importante para que o paciente possa obter um benefício máximo deste processo hemoterápico. A exposição do sangue e componentes (plaquetas, granulócitos e hemácias, por exemplo) à temperatura ambiente reduz esse benefício, como a recuperação in vivo dos hemocomponentes, por exemplo. Por esse motivo, a literatura recomendou o uso de vasilhames térmicos, de forma cilíndrica e com dimensões de 28,0cm de altura e 28,0cm de diâmetro, para armazenar o sangue durante a irradiação com acelerador linear, e de 35,0cm de altura e 35,0cm de diâmetro, para armazenar o sangue durante a irradiação com telecobaltoterapia. Conforme foi indicado na literatura, a validação desses vasilhames foi realizada através da monitoração da temperatura em um único ponto do volume do sangue armazenado em cada compartimento desses vasilhames térmicos. Entretanto, a metodologia proposta neste trabalho pode ser usada para validar esses vasilhames através da determinação da variação da temperatura em função do tempo não apenas em um ponto, mas em qualquer plano do volume do sangue irradiado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson KC, Goodnough LT, Sayers M, et al. Variation in blood component irradiation practice: implication for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. **Blood** 1991;77:2096-102.
- Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease **N Engl J Med** 1990;332:315-21.
- Brubaker DB. Human postransfusion graft-versus-host disease. **Vox Sang** 1983;45:401-20.
- Chapman J, Finney RD, Forman K. Guide on gamma irradiation of blood components for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. **Transfusion** 1996;6:261-71.
- Dobrynski W, Thibodeau S, Truitt RL, et al. Third-party-mediated graft rejection and graft-versus-host disease after T-cell-depleted bone marrow transplantation as demonstrated by hypervariable DNA probes and HLA-DR polymorphism. **Blood** 1989;74:2285-94.
- Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. **N Engl J Med** 1991;324:667-74.
- Góes EG, Covas DT, Haddad R, et al. Quality control system for blood irradiation using a teletherapy unit. **Vox Sang** 2004;86:105-10.
- Góes EG, Borges JC, Covas DT, et al. Quality control of blood irradiation: determination T cells radiosensitivity to cobalt-60 gamma rays. **Transfusion**. 2005.
- Góes EG, Nicolucci P, Nali LC., et al. Study of the spatial distribution of the absorbed dose in blood volumes irradiated using a teletherapy unit. **Radiation Physics and Chemistry** 2010;79:673-677.
- Greenbaum BH. Transfusion-associated graft-versus-host disease: historical perspectives, incidence, and current use of irradiated blood products. **J Clin Oncol** 1991;9:1989-92.
- Jamieson NV, Joysey V, Friend PJ, et al. Graft-versus-host disease in solid organ transplantation. **Transpl Int** 1991;4:67-71.

- Kerman NA, Collins NH, Juliano L, et al. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. **Blood** 1986;68:770-73.
- Kernan NA, Flomenberg N, Collins NH et al. Quantitation of T lymphocytes in human bone marrow by a limiting dilution assay. **Transplantation** 1985;40:317-22.
- Lowenthal RM, Challis DR, Griffiths AE, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease: report of a case following administration of irradiated blood. **Transfusion** 1993;33:524-9.
- Luban NLC, Drothler D, Moroff G, Quinones R. Irradiation of platelet components: inhibition of lymphocyte proliferation assessed by limiting-dilution analysis. **Transfusion** 2000;40:348-52.
- Moretta A, Pantaleo G, Moretta L, et al. Direct demonstration of the clonogenic potential of every human peripheral blood T cell. Clonal analysis of HLA-DR expression and cytolytic activity. **J Exp Med** 1985;157:743-54.
- Moroff G, Luban NLC. The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. **Transfus Med** 1997;11:15-26.
- Parkman R, Mosier D, Umansky I, et al. Graft-versus host disease after intrauterine and exchange transfusions for hemolytic disease of the newborn. **N Engl J M** 1974;290:359-63.
- Patton GA, Skowronski MG. Implementation of a blood irradiation program at a community cancer center. **Transfusion** 2001;41:1610-14.
- Pelszynski MM, Moroff G, Luban NLC, et al. Effect of gamma irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution analysis: implication for preventing transfusion-associated graft-versus-host disease. **Blood** 1994;83:1683-89.
- Przepiorka D, LeParc GF, Stovall MA, et al. Use of irradiated blood components: practice parameter. **Am Clin Pathol** 1996;106:6-11.
- Quinones RR, Gutierrez RH, Dinndorf PA, et al. Extended-cycle elutriation to adjust T-cell content in HLA-disparate bone marrow transplantation. **Blood** 1993;82:307-17.

- Rosen NR, Weidner JG, Boldt HD, et al. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: selection of an adequate dose of gamma irradiation. **Transfusion** 1993;33:125-27.
- Sprent J, Anderson RE, Miller JF. Radiosensitivity of T and B lymphocytes: II effect of irradiation on response of T cells to alloantigens. **Eur J Immunol** 1974;4:204-10.
- Sproul AM, Chalmers EA, Mills KI, et al. Third party mediated graft rejection despite irradiation of blood products. **Br J Haematol** 1992;80:261-2.
- Taswell C. Limiting dilution assays for the determination of immunocompetent cell frequencies: I Data analysis. **J Immunol** 1981;126:1614-19.
- Thaler M, Shamiss A, Orgad S, et al. The role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open heart surgery. **N Engl J Med** 1989;321:25-8.
- Thomaz ED, Herman EC, Greenough WB. Irradiation and marrow infusion in leukemia. **Arch Intern Med** 1961;107:829-45.
- Valerius NH, Johansen KS, Nielsen OS, et al. Effect of in vitro x-irradiation on lymphocyte and granulocyte function. **Scand J Haematol** 1981;27:9-18.
- Von Fliedner V, Higby DJ, Kim U. Graft-versus-host reaction following blood transfusion. **Am J Med** 1982;72:951-59.
- White DR, Booz J, Griffith RV, et al. **Tissue Substitute in Radiation Dosimetry and Measurement**. Bethesda, Maryland, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1989: report 44.

