



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS**

WILLYS JATHYLES DE ALBUQUERQUE CANDIDO

RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19

RECIFE

2022

WILLYS JATHYLES DE ALBUQUERQUE CANDIDO

RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dijanah Cota Machado

RECIFE

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Albuquerque Candido, Willys Jathyles de.
Radioterapia no tratamento de pacientes com Covid-19 / Willys Jathyles de
Albuquerque Candido. - Recife, 2022.
28 : il., tab.

Orientador(a): Dijanah Cota Machado
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.
Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Coronavírus. 2. Radiação ionizante. 3. Pandemia. 4. Pneumonia. 5. Terapia
por radiação. I. Machado, Dijanah Cota . (Orientação). II. Título.

500 CDD (22.ed.)

RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dijanah Cota Machado

Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Prof^a. Dr^a. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Prof. Dr. Thiago de Salazar e Fernandes

Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Biofísica e Radiobiologia

AGRADECIMENTOS

Aos familiares Elisaneide Carmo de Albuquerque e Wendel Juan de Albuquerque Candido, por todo apoio e ajuda durante essa trajetória que começou em 2017, principalmente pelo incentivo de sempre em me fazer acreditar que eu conseguiria ser sempre a melhor versão de mim. Agradecer ao Departamento de Biofísica da Universidade Federal de Pernambuco, onde eu passei uma grande parte da minha graduação e que despertou em mim esse interesse na área. Agradecer a minha orientadora Dijanah Cota Machado pela sabedoria para me guiar nessa trilha que foi o TCC, vou guardar sempre com carinho os seus ensinamentos. E por fim, agradecer a minha companheira de vida, Maria Isabel dos Santos Cavalcanti por estar ao meu lado e por sempre me incentivar na vida acadêmica, sem dúvidas você sempre fará parte da história da minha vida.

CANDIDO, Willys J. A. **Radioterapia no tratamento de pacientes com Covid-19**. 2022. 29 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

A pandemia da Covid-19, que iniciou no final do ano de 2019, causou grandes impactos na saúde e na economia. A doença da Covid-19 é causada pelo vírus Sars-CoV-2, descoberto na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, e tem como características sintomas relacionados ao sistema respiratório e por ser facilmente disseminado. A doença pode apresentar duas formas, a grave e a leve, e na sua forma grave é comum os pacientes desenvolverem pneumonia, que tem como consequência o desenvolvimento de inflamação, causada pela liberação massiva de citocinas pró-inflamatórias no pulmão. Como um possível tratamento, alguns autores sugerem o tratamento por radiação com baixas doses de radiação ionizante que tem como objetivo combater a evolução dessa inflamação no pulmão que é causada pelo sistema imune do paciente na tentativa de combater a infecção viral. A radiação ionizante é a energia capaz de ionizar um átomo e gerar íons. Existem dois tipos de radiação ionizante: a corpuscular (alfa e beta) e a eletromagnética (gama e raios-X). A radiação ionizante apresenta várias aplicações tanto na área médica (raios-x, radioisótopos) quanto na área alimentar (inibição de microrganismos), com aplicação seguindo protocolos de segurança. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura narrativa sobre o uso da radiação ionizante no tratamento de pacientes com Covid-19 que desenvolvem a forma grave da doença. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico de artigos científicos publicados entre 2020 e 2022, utilizando os seguintes descritores combinados, bem como seus correspondentes em inglês: Radioterapia (*Radiotherapy*), Radiação ionizante (*Ionizing radiation*), Pandemia (*Pandemic*), Pneumonia (*Pneumonia*), Tratamento (*Treatment*). Foram obtidos 24 artigos, dos quais, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 11 foram selecionados para leitura e análise. Os estudos demonstraram que pacientes tratados com a terapia de baixa dose de radiação apresentaram melhoras nas primeiras 24 h, diminuição na taxa de mortalidade dos pacientes, efeito anti-inflamatório e nenhum paciente apresentou efeitos colaterais proveniente da radiação.

Palavras-chave: Coronavírus. Radiação ionizante. Pandemia. Pneumonia. Terapia por radiação.

CANDIDO, Willys J. A. **Radiotherapy in the treatment of patients with Covid-19**. 2022. 29 pages. Final paper (Graduation in Biomedicine) – Federal University of Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

The Covid-19 pandemic, which started at the end of 2019, had major impacts on health and the economy. The Covid-19 disease is caused by the Sars-CoV-2 virus, discovered in the city of Wuhan, in the province of Hubei, China, and is characterized by symptoms related to the respiratory system and because it is easily spread. The disease can have two forms, severe and mild, and in its severe form it is common for patients to develop pneumonia, which results in the development of inflammation, caused by the massive release of pro-inflammatory cytokines in the lung. As a possible treatment, some authors suggest low-dose radiation treatment that aims to combat the evolution of this inflammation in the lung that is caused by the patient's immune system in an attempt to fight the viral infection. Ionizing radiation is the energy capable of ionizing a particle and generating ions. There are two types of ionizing radiation: corpuscular (alpha and beta) and electromagnetic (gamma and x-rays). Ionizing radiation has several applications both in the medical field (x-rays, radioisotopes) and in the food field (inhibition of microorganisms), with application following safety protocols. The objective of this work was to carry out a narrative literature review on the use of ionizing radiation in the treatment of patients with covid-19 who develop the severe form of the disease. A bibliographic survey was carried out in the Pubmed, Scielo and Google Scholar databases of scientific articles published between 2020 and 2022, using the following combined descriptors, as well as their corresponding words in Portuguese: Radiotherapy (*Radioterapia*), Ionizing radiation (*Radiação ionizante*), Pandemic (*Pandemia*), Pneumonia (*Pneumonia*), Treatment (*Tratamento*). A total of 24 articles were obtained, of which, after applying the inclusion and exclusion criteria, 11 were selected for reading and analysis. The studies showed that patients treated with low-dose radiation therapy showed improvement in the first 24 h, decreased patient mortality rate, anti-inflammatory effect, and no patient experienced side effects from radiation.

Keywords: Coronavirus. Ionizing radiation. Pandemic. Pneumonia. Radiation therapy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
2.1	RADIAÇÃO IONIZANTE.....	9
2.1.1	Radiação Corpuscular.....	9
2.1.1.1	Radiação alfa ou partícula alfa.....	9
2.1.1.2	Radiação beta ou partícula beta.....	10
2.1.2	Radiação Eletromagnética.....	11
2.1.2.1	Radiação gama.....	11
2.1.2.2	Raios X.....	11
2.2	APLICAÇÕES DA RADIAÇÃO IONIZANTE NA BIOLOGIA E MEDICINA.....	12
2.2.1	Tecnologia de Feixe de Elétron.....	12
2.2.2	Tomografia por Emissão de Pósitrons com Tomografia computadorizada (PET/CT).....	13
2.2.3	Terapia de baixa dose de radiação (TBDR)	13
2.2.4	Hormesis.....	14
2.3	COVID-19.....	14
3	OBJETIVOS.....	16
3.1	OBJETIVO GERAL.....	16
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
4	METODOLOGIA.....	17
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
6	CONCLUSÃO.....	25
	REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

A radiação ionizante são fótons ou partículas que produzem íons ao interagir com a matéria. Por consequência dessa interação ionizante, essas radiações podem produzir danos nas estruturas dos seres vivos e, por isso, apresentam relevância no campo da Biologia e da Medicina (GARCIA, 2000). De acordo com Okuno e cols (1986), há dois tipos de radiação ionizante, a corpuscular e a eletromagnética. A radiação corpuscular, representada pelas radiações alfa e beta, possui baixo poder de penetração. Já a radiação ionizante eletromagnética, que tem como exemplos a radiação gama e raios X, tem alto poder de penetração.

Com o avanço das pesquisas na área da radiação, foram descobertas várias aplicações médicas e biológicas, como os raios X na área de radiologia e o uso dos radioisótopos na área médica (tratamento oncológico) e na área alimentar (na indústria alimentícia a radiação pode ser aplicada para inibir a proliferação de microrganismos) (OKUNO; CALDAS; CHOW, 1986).

No ano de 2019, a cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, registrou pela primeira vez uma infecção no trato respiratório causado por uma doença até então desconhecida, que posteriormente seria conhecida por Covid-19, causada pelo vírus da Sars-CoV-2. Por apresentar uma rápida disseminação, em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou oficialmente a pandemia e com isso iniciaram-se os esforços em conjunto com os governos para restringir o avanço do vírus (ATZRODT et al., 2020).

O Sars-CoV-2 infecta o trato respiratório provocando uma resposta inflamatória, por meio do recrutamento de macrófagos e monócitos para o pulmão, resultando em danos generalizados às vias aéreas. A migração dessas células é induzida pela ativação de citocinas, que vão para as áreas infectadas pelo vírus causador da Covid-19. O efeito anti-inflamatório e a remoção dos tecidos danificados se dão através de adesão de moléculas e citocinas expressas por células endoteliais, produção de óxido nítrico, ativação de macrófagos e granulócitos (nativas do tecido pulmonar) e explosão oxidativa (GHAZNAVI et al., 2022).

A pneumonia decorrente da infecção por Covid-19 pode se manifestar de forma leve ou grave. Essa manifestação da doença ocorre a partir de uma resposta inflamatória sistêmica no indivíduo acometido, o qual desenvolve a forma grave, a Síndrome de Liberação de Citocinas, que é caracterizada pela liberação massiva de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa, IL-1 e IL-6 (GUPTA et al., 2021). Na

tentativa de restabelecer a homeostasia após a infecção por covid-19, podem ocorrer efeitos deletérios descontrolados no organismo (DEL CASTILLO et al., 2020).

Segundo Kirkby e Mackenzie (2020), a Terapia de Baixa Dose de Radiação (TBDR) pode ser utilizada para o tratamento de pneumonia bacteriana ou viral. De acordo com Algara e cols (2020), os efeitos anti-inflamatórios da TBDR são úteis no tratamento das complicações respiratórias causadas pela Covid-19. Tais efeitos anti-inflamatórios já foram comprovados em ensaios clínicos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e a aplicação desse suporte radioterápico está a cada dia mais conhecido (ALGARA et al., 2020).

Estudos (KIRKBY & MACKENZIE, 2020; GUPTA et al., 2021) mostram que a Terapia de Baixa Dose de Radiação ionizante é um tratamento de baixo custo e que se mostra eficaz para combater as cascatas inflamatórias nos pulmões de pacientes que desenvolvem a forma grave da doença, o que pode diminuir as sequelas que são advindas dessa inflamação descontrolada, como a fibrose pulmonar que é uma tentativa do corpo de responder a invasão do vírus.

Tendo isso em vista, entender como é esse tratamento, compilar os resultados e trazer uma discussão sobre como vem sendo aplicado é uma forma de trazer um impacto positivo para a vida dos pacientes e atualizar a ciência sobre novos tratamentos que podem ser implementados nos hospitais, para que os acometidos pela Covid-19 possam ter mais chances de uma cura com poucas ou nenhuma sequela.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 RADIAÇÃO IONIZANTE

As radiações ionizante são fótons ou partículas que produzem íons ao interagir com a matéria. Por consequência dessa interação ionizante, essas radiações podem produzir danos nas estruturas dos seres vivos e, por isso, apresentam relevância no campo da Biologia e da Medicina (GARCIA, 2000).

De acordo com Okuno (2013), a energia de ionização é aquela capaz de arrancar um elétron do átomo. Nesse processo de ionização um par de íon negativo e íon positivo é formado. Dependendo da sua localização, os elétrons ligam-se a átomos pela força elétrica de diferentes valores. Sua força de atração está diretamente ligada à sua proximidade ao núcleo, quanto mais localizado em um orbital interno o elétron estiver, mais fortemente ele será atraído pela carga positiva. Desde que tenha energia maior que a energia de ligação de um átomo, a radiação ionizante é capaz de arrancar qualquer elétron do mesmo. Qualquer radiação com energia maior do que 10 eV é considerada ionizante.

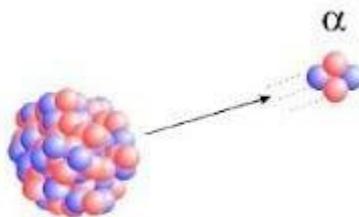
2.1.1 Radiação Corpuscular

De acordo com Okuno e cols (1986), composta por núcleos atômicos ou feixe de partículas, e apresenta-se tais quais: elétrons, prótons, nêutrons, mésons pi, dêuterons, partículas alfas.

2.1.1.1 Radiação Alfa ou partícula alfa

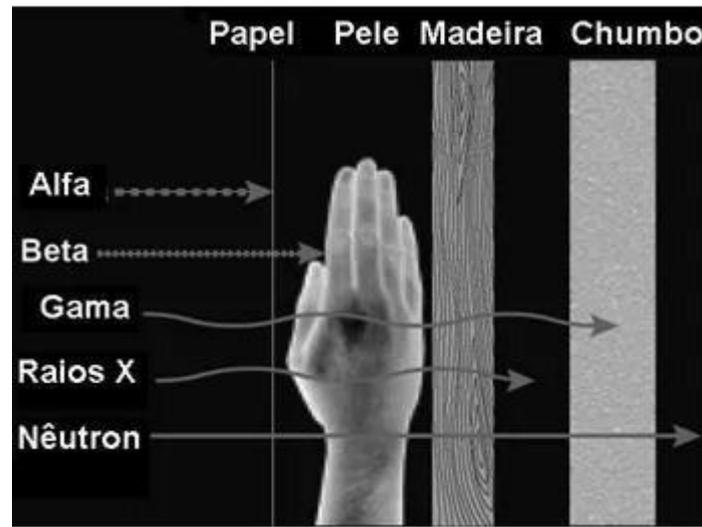
Apresentando-se igualmente aos núcleos do átomo de Hélio, constituídos de dois prótons e dois nêutrons. As partículas alfas são mais pesadas que um elétron e apresentam uma trajetória retilínea num meio material (Figura 1). O alcance é a distância percorrida pela partícula, desta forma, por ser pesada, a partícula alfa apresenta baixo alcance (OKUNO; CALDAS, CHOW, 1986).

Figura 1. Ilustração de uma partícula alfa sendo emitida.



Por apresentar essa característica de baixo alcance, elas são facilmente blindadas (Figura 2). Uma folha de papel alumínio de 21 μm de espessura é o suficiente para impedir um feixe de partícula alfa de 5 MeV. Mesmo sem proteção, a pele humana não é atravessada pela radiação alfa. Entretanto, o corpo humano sofre severos danos em caso de ingestão de uma fonte emissora de radiação alfa (OKUNO; CALDAS, CHOW, 1986).

Figura 2. Ilustração da interação das radiações com meios sólidos.

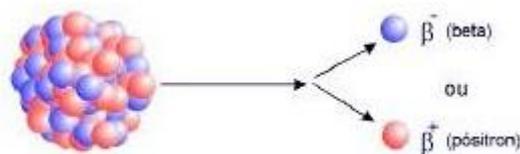


Fonte: <https://www.preparaenem.com/quimica/radiacoes-alfa-beta-gama.htm>

2.1.1.2 Radiação beta ou partícula beta

Radiação beta, de acordo com Okuno e cols (1986) são elétrons e pósitrons, que apresentam maior alcance e poder de penetração que a radiação alfa. A radiação beta, em contato com o meio material, ioniza os átomos que encontrar em sua trajetória e com isso perde energia. Para a blindagem da radiação beta, pode-se utilizar plástico ou alumínio.

Figura 3. Representação de uma partícula beta sendo emitida.

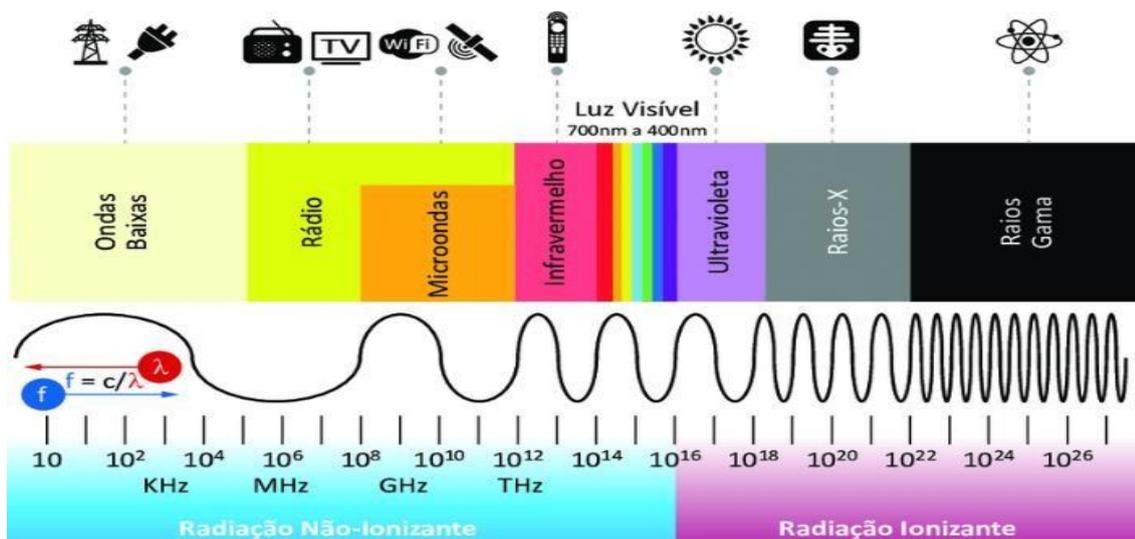


Fonte: <http://blogtecrad.blogspot.com/2010/05/revisao-de-fisica.html>

2.1.2 Radiação Eletromagnética

A propagação de campos elétricos e magnéticos oscilantes numa velocidade constante c no vácuo é conhecido como ondas eletromagnéticas. Alguns exemplos de radiação eletromagnéticas são: ondas de rádios, ondas luminosas (luz), raios x, raios infravermelhos e raios gamas, podendo ser visualizadas na figura 4 (OKUNO; CALDAS, CHOW, 1986).

Figura 4. Espectro eletromagnético.



Fonte: https://www.researchgate.net/figure/Figura-217-Espectro-eletromagnético-e-a-localização-dos-raios-X-e-raios-gama-em-relação-as_fig18_335639923

2.1.2.1 Radiação Gama

De acordo com Okuno e cols (1986), os raios gamas são ondas eletromagnéticas com alto poder de penetração. Ela interage com a matéria por meio do efeito fotoelétrico, efeito Compton ou produção de pares, na qual elétrons ou pares elétron-pósitron são emitidos ionizando a matéria. Os raios gama são um efeito secundário, ou seja, ela é precedida de emissão alfa ou beta (GARCIA, 2005).

Um fóton de radiação gama em uma única interação perde toda ou quase toda a energia e sua trajetória percorrida não pode ser prevista. Devido ao seu alto poder de penetração, para a blindagem da radiação gama são utilizados chumbo, aço ou concreto (OKUNO; CALDAS, CHOW, 1986).

2.1.2.2 Raios-X

Descobertos em 1895 por Roentgen, os raios-X têm sido importantes ferramentas de pesquisa e análise de imagens na área da medicina, química e física,

auxiliando com imagens de objetos sólidos, determinando a estrutura de materiais (PELLEGRINI et al., 2012).

Os tubos de raios X contêm dois eletrodos, apresentando um potencial elétrico acelerador entre ambos. O cátodo aquecido emite elétrons que são atraídos para o ânodo (alvo) com sua grande maioria perdendo energia para inúmeras colisões, e tendo a sua energia cinética convertida em calor. Entretanto, alguns elétrons apresentam interação com o campo elétrico do núcleo dos átomos do alvo, sofrendo um frenamento, liberando um fóton de raios X. A energia do fóton de raio X vai variar de zero até um valor que pode ser a energia máxima liberada pelo elétron, relativa ao grau de frenamento, que também depende da proximidade do elétron do núcleo do átomo alvo. Ademais, poucos elétrons acelerados vão ser capazes de arrancar um elétron da camada com maior energia, durante o qual ocorre liberação de energia do fóton de raio X, chamado raio X característico ou raio X de fluorescência. Um tubo de raios X, assim que desligado, para de emitir fótons (OKUNO, 2013).

2.2 APLICAÇÕES DA RADIAÇÃO IONIZANTE NA BIOLOGIA E MEDICINA

2.2.1 Tecnologia de Feixe de Elétron

As tecnologias de feixe de elétron (eBeam) e Raio-x apresentam uso prático comercial e uma grande variedade de configurações de energia e potência de feixe. A irradiação eBeam é gerada em aceleradores nos quais os elétrons são acelerados até 99,9% a velocidade da luz, resultando em energias eletrônicas de até 10 MeV. Apresentando alta energia, ela então é focada e pulsada uniformemente sobre um material, sólido ou líquido, ionizando as moléculas da matéria, criando uma reação em cadeia contínua até que a energia se dissipe totalmente. Essa tecnologia é empregada atualmente na indústria alimentícia e dispositivos médicos, pela sua capacidade de pasteurizar produtos ou esterilização completa. Na indústria alimentícia, essa tecnologia auxilia na longevidade dos alimentos e na descontaminação de patógenos e, ocasionalmente, esterilização. No ramo da medicina, ela é usada para esterilizar dispositivos médicos de uso único e consumíveis de laboratório (BHATIA; PILLAI, 2022).

2.2.2 Tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET/CT)

A tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET/CT) é uma técnica de imagem não invasiva da área da medicina nuclear que fornece informação de diagnóstico da função dos órgãos internos, anatomia e alterações morfológicas. A PET usa o ¹⁸F-fluorodesoxiglicose, como agente de imagem. A meia vida do flúor-18 é de 109 minutos e a emissão de pósitrons de 630 keV auxilia no rastreamento do metabolismo da glicose (PAVIČAR et al., 2021).

2.2.3 Terapia de baixa dose de radiação (TBDR)

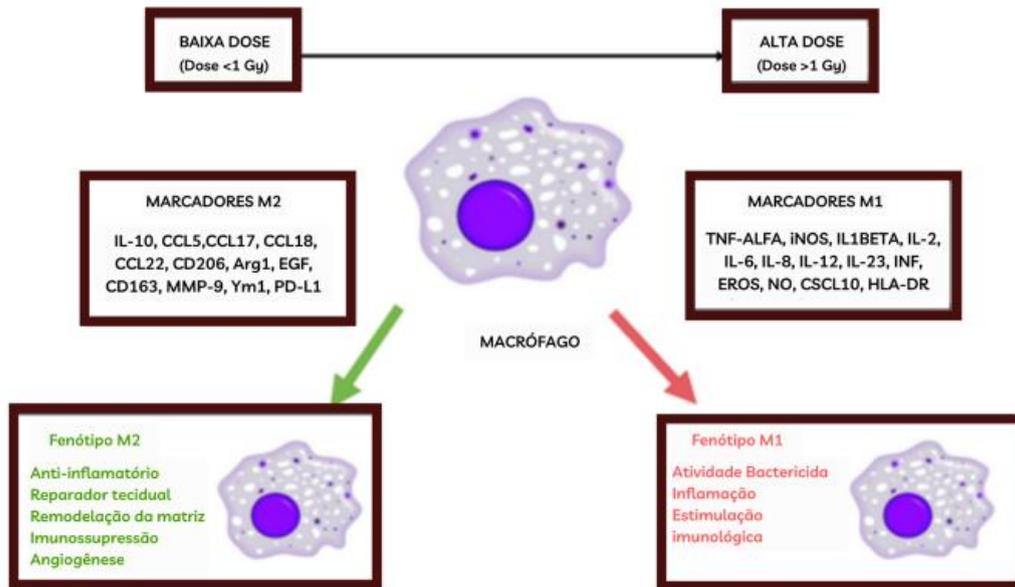
O papel da radioterapia de baixa dose (TBDR) vem sendo estudada desde 1900. A TBDR consiste na exposição de tecidos em valores baixos de radiação ionizante (<1 Gy) e é um método de alta eficiência que utiliza o raio X como tratamento de pneumonia (KEFAYAT et al., 2020). Um compilado de 15 estudos que envolveram 863 pacientes com etiologias variadas e que foram expostos ao tratamento demonstrou um sucesso de 80-85% e redução da mortalidade de 30% a 10% da pneumonia (GUPTA, 2021).

Segundo Kirkby e Mackenzie (2020), a TBDR pode ser utilizada para o tratamento de pneumonia bacteriana ou viral. De acordo com Algara e cols (2020), os efeitos anti-inflamatórios da TBDR são úteis no tratamento das complicações respiratórias causadas pela Covid-19. Tais efeitos anti-inflamatórios já foram comprovados em ensaios clínicos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e a aplicação desse suporte radioterápico está a cada dia mais conhecido (ALGARA et al., 2020).

Dhawan et al. (2020), ao realizar estudo que avaliou a influência da baixa dose de radiação no sistema imunológico, descobriu que doses de radiação ionizantes de 0,3 - 0,5 Gy desencadeia um mecanismo no qual macrófagos, através de um sistema complexo, polarizam para o fenótipo M2 que atua no processo anti-inflamatório.

Os macrófagos podem apresentar os fenótipos M1 e M2 (Figura 5), o primeiro está associado ao processo inflamatório, já o fenótipo M2 está envolvido, além da atividade anti-inflamatória, na diminuição de i) espécies reativas do oxigênio (ROS), ii) óxido nítrico (NO), iii) leucócitos polimorfonucleares, iv) fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e v) crescimento tumoral alfa (TGF α).

Figura 5. Ilustração da mudança fenotípica do macrófago irradiado.



Fonte: adaptado de Dhawan et al. (2020).

2.2.4 Hormesis

O conceito de Hormesis, de acordo com Baldwin et al. (2015), é de que um sistema biológico pode responder de forma positiva, ou ser estimulado, diante à exposição física ou biológica a uma baixa dose de um agente que em altas doses é tóxico. Também pode ser definido, conforme Calabresa et al. (2000), como a natureza das relações dose-resposta em sistemas biológicos no qual exibe uma resposta estimulatória em baixas doses e uma resposta inibitória em altas doses.

O debate moderno em torno da teoria hormesiana vem de como a interação da radiação ionizante produz respostas dramáticas, doenças de pele e tumores, e que dados experimentais sobre os benefícios da baixa dose de radiação não suportam um efeito adverso significativo para a saúde (MACKLIS et al., 1991). Contudo, estudos recentes (DHAWAN et al., 2020; GUPTA et al., 2021) demonstram a eficácia do tratamento com baixas doses de radiações ionizantes. No estudo conduzido por Dhawan et al. (2020) foi relatado que a baixa dose de radiação estimulou a atividade do macrófago com fenótipo M2 o qual atua no processo anti-inflamatório. No trabalho de Gupta et al. (2021) foi demonstrado que a baixa dose de radiação diminuiu a mortalidade de pacientes com pneumonia em 30%.

2.3 COVID-19

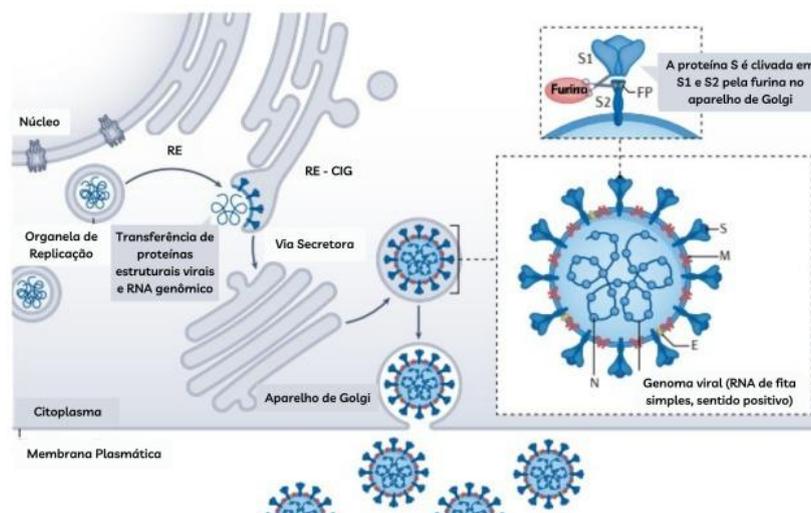
Conhecido como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), tradução livre de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2, surgiu

no final de 2019 em Wuhan, China, e posteriormente se espalhou mundialmente causando uma pandemia da doença conhecida como Covid-19. A organização mundial de saúde (OMS) registou ao menos 2,3 milhões de mortes e 106 milhões de infectados, englobando 220 países e territórios. A infecção é caracterizada por diversas disfunções imunopatológicas incluindo linfopenia, tempestade de citocinas, desregulação na ativação dos linfócitos, altos níveis de neutrófilos, diminuição e esgotamento de linfócitos (KUMAR; SAXENA, 2021).

De acordo com Jackson e cols. (2022), estruturalmente, o coronavírus é composto por membrana plasmática, envelope, nucleocapsídeo e proteína spike. A glicoproteína S apresenta papel em modular a fusão com a membrana do hospedeiro, etapas da entrada da partícula viral. A glicoproteína S é um homotrímero, apresentando múltiplas cópias inseridas na membrana viral, sendo essa característica responsável pela aparência de coroa do vírus.

A glicoproteína S é clivada em duas subunidades S1 e S2, a subunidade S1 liga-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e a subunidade S2 ancora a proteína S à membrana. A sua clivagem se dá após estímulos externos que induzem a mudança conformacional das subunidades S1 e S2, no qual, a S2 inclui um peptídeo de fusão que está diretamente ligado ao seu mecanismo de fusão na membrana após a infecção de novas células. A indução das mudanças nas subunidades que unem as membranas viral e celular, criam um poro de fusão permitindo o acesso do genoma viral ao citoplasma da célula (Figura 6) (JACKSON et al., 2022).

Figura 6. Representação do coronavírus e do seu mecanismo para invadir a célula do hospedeiro. RE: retículo endoplasmático; RECIG: compartimento intermediário retículo endoplasmático-Golgi; S: proteína Spike; M: membrana plasmática; E: envelope; N: núcleo.



Fonte: Adaptado de JACKSON et al. (2022).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Discutir e reunir as informações sobre o uso da radiação ionizante no tratamento de pacientes com Covid-19 que desenvolvem a forma grave da doença.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, SciELO e Google acadêmico;
- Selecionar estudos sobre as descobertas mais relevantes ao tema de acordo com regras de inclusão e exclusão;
- Extrair dados dos artigos selecionados a fim de elaborar uma revisão narrativa sobre a radiação ionizante como forma de tratamento em pacientes com Covid-19.
- Elucidar como ocorre, por meio da radioterapia, essa possível diminuição da cascata de inflamação presente nos pacientes que desenvolvem a forma grave da Covid-19.

4 METODOLOGIA

Este estudo consistiu em uma revisão de literatura narrativa por meio da análise de artigos científicos.

Essa revisão obedeceu ao seguinte processo: 1) escolha do tema; 2) busca na literatura (amostragem); 3) critérios para a categorização do estudo (coleta de dados); 4) avaliação dos estudos incluídos nos resultados; 5) discussão do resultado; e 6) apresentação da revisão.

Os artigos foram selecionados por meio de buscas eletrônicas nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Foram considerados artigos científicos publicados entre 2020 e 2022, nos idiomas português e inglês.

Foram utilizados os seguintes descritores combinados, bem como seus correspondentes em inglês, nas bases de dados: Covid-19 (*Covid-19*); Radioterapia (*Radiotherapy*); Radiação ionizante (*Ionizing radiation*); Pandemia (*Pandemic*); Pneumonia (*Pneumonia*); Tratamento (*Treatment*). Foram excluídos os: i) artigos que não obedeceram aos critérios mencionados acima; ii) artigos de revisão, monografias, dissertações e teses acadêmicas; e iii) artigos que apareceram repetidamente nas bases.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da pesquisa nas bases de dados de artigos científicos, foram obtidos 24 artigos, dos quais, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 11, sendo eles: 1 relato de caso, 3 ensaios clínicos, 1 ensaio clínico controlado não randomizado, 1 artigo de simulação computacional, 2 estudos prospectivos, 1 estudos prospectivos não randomizados, 1 estudo prospectivo coorte comparativo, 1 estudo randomizado duplo cego. Os artigos selecionados para esta revisão estão sumarizados na Tabela 1.

Os estudos demonstram que as baixas doses de radiação 0,3 - 0,7 Gy desencadeiam um efeito anti-inflamatório no pulmão, como é demonstrado nos artigos de Arenas et al. (2021), Soyfer et al. (2021), Sharma et al. (2021) e Ameri et al. (2020). Outros trabalhos apontam que doses de até 1,0 Gy ainda apresentam efeitos positivos anti-inflamatórios, de acordo com os estudos de Castillo et al. (2020), Darzikolae et al. (2021), Ganesan et al. (2021), Ortiz et al. (2021), Sanmamed et al. (2020). e a dose de 1,5 Gy, no qual foram aplicadas duas doses de 0,75 Gy, no estudo de Hess et al. (2021) também demonstrou eficácia na melhora dos pacientes. Contudo, no estudo conduzido por Papachristofilou et al. (2021), no qual pacientes foram tratados com dose de 1,0 Gy, a TBDR não se mostrou uma técnica eficaz na melhoria dos pacientes.

Em um ensaio clínico de 5 pacientes, com idades acima de 60 anos, hospitalizados, os quais receberam tratamento com radiação dose única de 0,5 Gy no pulmão inteiro, 4 desses pacientes apresentaram melhoras no dia seguinte, e nenhum deles relatou efeitos adversos oriundos do tratamento (AMÉRICO et al., 2020).

Tabela 1. Artigos científicos selecionados na busca às bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Título do artigo	Autor(es)	TBDR dose (Gy)	Objetivo	Resultado
Low-dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia treatment: case report, procedure, and literature review	Castillo et al. (2020)	1,0	Relato de caso de um paciente do sexo masculino, 64 anos, apresentando pneumonia por Covid-19 e rápido comprometimento da função ventilatória que recebeu tratamento compassivo com dose única de 1Gy ao volume pulmonar total bilateral.	Foi observado que os pacientes tratados com a TBDR apresentaram: aumento dos macrófagos M2, melhora gradual diária do uso de ventilação mecânica. Também foi avaliado que a taxa de desenvolvimento de um câncer futuro ficou na faixa de 1%.
Low-Dose Whole-Lung Irradiation for COVID-19 Pneumonia: Short Course Results	Ameri et al. (2020)	0,5	Trata-se de um estudo piloto com o objetivo de avaliar a eficácia clínica da radioterapia de baixa dose em todo o pulmão de pessoas com pneumonia causada por Covid-19.	4 desses pacientes apresentaram melhoras no dia seguinte, e nenhum deles relatou efeitos adversos oriundos do tratamento.

<p>Immunomodulatory Low-Dose Whole-Lung Radiation for Patients with Coronavirus Disease 2019- Related Pneumonia</p>	<p>Hess et al. (2021)</p>	<p>1,5</p>	<p>Paciente com Covid-19 com pneumonia foram submetidos a TBDR, dose de 1,5 Gy. Os pacientes tiveram suporte de ventilação mecânica e protocolo com medicação.</p>	<p>Em um estudo de coorte de 10 pacientes e 10 controles pareados, o TBDR foi administrado e não apresentou toxicidade aguda ou piora clínica. O grupo coorte apresentou um tempo de recuperação clínica menor que o grupo controle, 3 dias contra 12 dias, como também demonstrou menor intervalo entre internação e alta hospitalar, sendo 12 dias, contra 20 dias do grupo controle. A TBDR também se mostrou eficaz em combater a cascata inflamatória.</p>
<p>Low-Dose Radiation Therapy in the Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia (LOWRAD-Cov19): Preliminary Report</p>	<p>Sanmamed et al. (2020)</p>	<p>1,0</p>	<p>Pacientes com idade acima de 50 anos, com teste PCR positivo para Covid-19 na fase 1, em que o paciente não apresenta manifestações graves da doença, foram submetidos ao tratamento de 1 Gy em ambos os pulmões. Os pacientes com manifestações graves (hiperinflamação e síndrome extrapulmonar) foram excluídos.</p>	<p>De acordo com o efeito anti-inflamatório esperado do LD-RT, os resultados mostraram uma diminuição nos marcadores de fase aguda (PCR, ferritina, LDH e D-dímero) 1 semana após o LD-RT. Os pacientes foram tratados após uma mediana de 52 dias da admissão, principalmente porque os critérios de encaminhamento para considerar LD-RT foram após a falha de outro tratamento anti-Covid.</p>

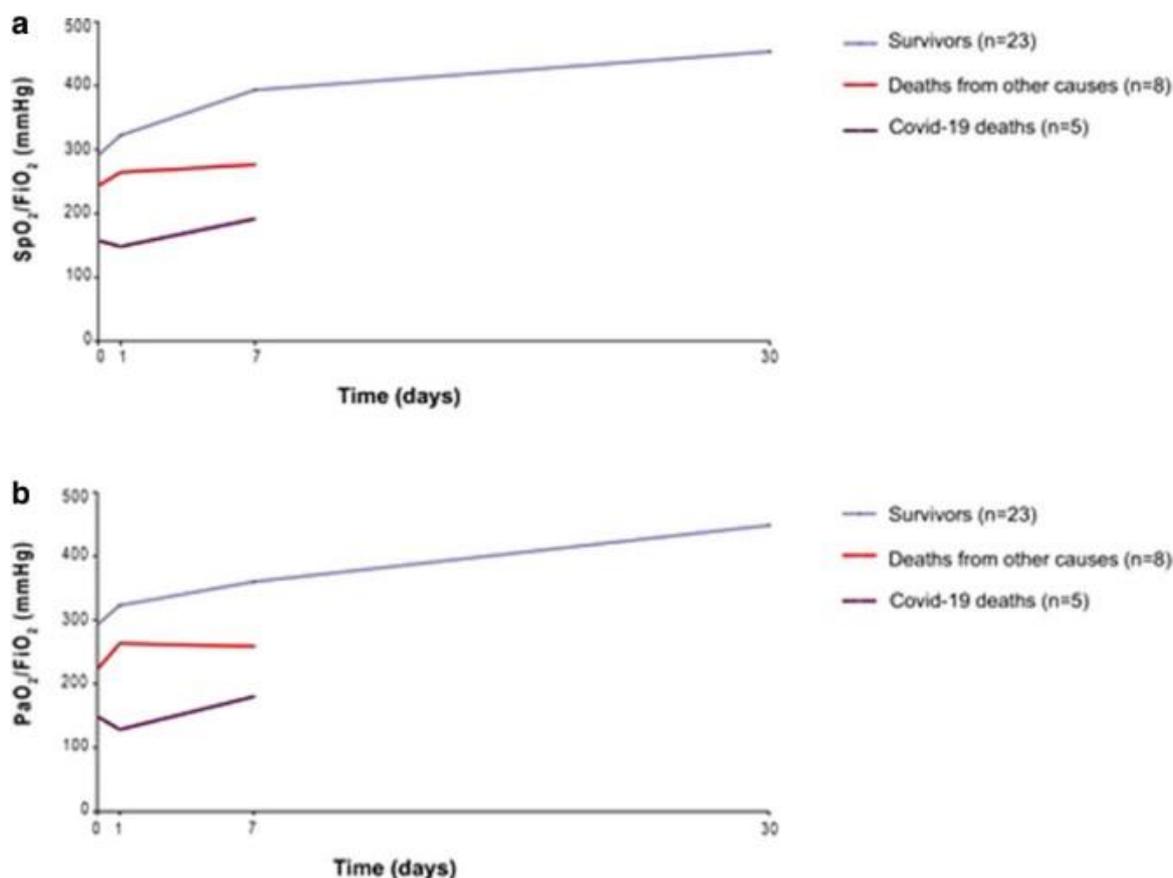
Low-dose whole-lung irradiation in severe COVID-19 pneumonia: a controlled clinical trial	Darzikolaee et al. (2021)	1,0	Este estudo incluiu 4 critérios para participação: idade acima de 18 anos, diagnóstico de Covid-19 confirmado por RT-PCR, pneumonia decorrente da Covid ou não ter respondido a outros tratamentos médicos e índice de oxigenação abaixo de 250 mmHg. O paciente foi submetido à radiação nos dois pulmões com dose de 1 Gy.	11 pacientes foram selecionados para o grupo de tratamento e 12 para o grupo controle. A TBDR demonstrou que o grupo tratado teve melhora na saturação de O ₂ nas primeiras 24h, após o tratamento.
Low-dose radiation therapy for COVID-19 pneumonia: a pilot study	Sharma et al. (2021)	0,7	Nesse estudo 10 pacientes com Covid-19 na fase moderada ou severa foram tratados com dose única de 0,7 Gy em ambos os pulmões.	Dos 10 pacientes com estado moderado a grave de Covid-19 participantes do estudo, 9 pacientes apresentaram melhoras entre 3 a 7 dias, um deles que tinha um quadro de hipertensão morreu 24 dias após o tratamento, mas nenhum deles apresentou sinais de toxicidade causada pela radiação.
Low-Dose Radiation Therapy for Severe COVID-19 Pneumonia: A Randomized Double-Blind Study	Papachristofilou et al. (2021)	1,0	Estudo duplo cego randomizado em que pacientes da UTI foram submetidos a dose de 1 Gy. Foram avaliados dois parâmetros principais: o tempo sem utilização de suporte de ventilação e distúrbios inflamatórios somados a alterações respiratórias.	A TBDR não demonstrou resultado significativo, tanto na fase 1 com paciente sem suporte clínico quanto na fase 2 em paciente com quadro de pneumonia.
Whole lung irradiation as a novel treatment for COVID-19: Interim results of an ongoing phase 2 trial in India	Ganesan et al. (2021)	1,0	Estudo para avaliar se a TBDR aumenta os níveis de oxigenação do paciente. Nesse estudo os critérios de inclusão foram: pacientes adultos, acima de 40 anos, com teste positivo para Covid-19 por RT-PCR, com sintomas de febre há pelo menos 10 dias e sobre tratamento medicamentoso.	No total, 25 pacientes foram submetidos a TBDR a 1 Gy e demonstraram melhora nos índices de oxigenação 48h após o tratamento, com redução de até 66,6% de suplementação de oxigênio.

<p>The clinical efficacy of low-dose whole-lung irradiation in moderate- to-severe COVID-19 pneumonia: RTMX-20 trial</p>	<p>Ortiz et al. (2021)</p>	<p>1,0</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo em que pacientes, acima de 18 anos, positivo para Covid-19, foram submetidos à irradiação de pulmão inteiro, na dose de 1 Gy.</p>	<p>59 pacientes foram selecionados e divididos em grupo tratamento e grupo controle. A mortalidade do grupo tratamento foi de 27,5% e grupo controle de 58,6%. Ao analisar subgrupo, neste caso a gravidade do quadro da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), a mortalidade entre os pacientes com SRAG moderada foi 0% para o grupo tratamento e 60% para o grupo controle.</p>
<p>The Theoretical Value of Whole- Lung Irradiation for COVID-19 Pneumonia: A Reasonable and Safe Solution until Targeted Treatments are Developed</p>	<p>Soyfer et al. (2021)</p>	<p>0,75</p>	<p>Através de uma simulação computadorizada, usando o método de Monte Carlo, o objetivo do estudo foi calcular o dano potencial de uma única dose pulmonar total de 0,75 Gy para diferentes grupos de idade e sexo.</p>	<p>O resultado obtido nesse estudo foi que a TBDR para Covid-19 reduziu em aproximadamente 0,5% a chance de morte em paciente homens, e 2% para paciente mulheres, o que demonstra um resultado clínico desejável para justificar o uso da TBDR.</p>
<p>Could pulmonary low-dose radiation therapy be an alternative treatment for patients with COVID-19 pneumonia? Preliminary results of a multicenter SEOR-GICOR nonrandomized prospective trial (IPACOVID trial)</p>	<p>Arenas et al. (2021)</p>	<p>0,5</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo no qual pacientes com Covid-19, que não tenham quadro clínico para UTI, e que apresentavam o quadro de pneumonia, foram expostos a dose única de 0,5 Gy</p>	<p>Nesse estudo houve o total de 36 participantes. Destes, 23 pacientes sobreviveram, e apresentaram melhoras na saturação e na pressão do O₂, 8 morreram de outras causas, e 5 morreram de Covid-19 após cinco semanas e 24 h do TBDR.</p>

Fonte: autoria própria (2022).

Arenas et al. (2021) publicou um artigo no qual pacientes com covid-19, e que apresentavam o quadro de pneumonia foram expostos a TBDR em uma dose única de 0,5 Gy. Nesse estudo foi monitorada diariamente a fração inspirada de oxigênio (FiO_2). Do total de 36 participantes, 23 pacientes sobreviveram, 8 morreram de outras causas, e 5 morreram de Covid-19 após cinco semanas e 24 h do TBDR. Nas primeiras 24 h foi possível observar que 33/34 (97%) apresentaram melhoras nos parâmetros respiratórios, e com o decorrer de 7 dias foi observada uma melhora de 25/36, onde 21 dos pacientes apresentou uma melhora de 76%, o que demonstra a eficácia do tratamento (Figura 7).

Figura 6. Evolução dos parâmetros respiratórios (SpO_2/FiO_2 [a] e PaO_2/FiO_2 [b]) em todos os pacientes com COVID-19 tratados com radioterapia de baixa dose classificados por sobreviventes, óbitos por COVID-19 e óbitos por outras causas.



Fonte: retirado de ARENAS et al. (2021).

O estudo computacional conduzido por Soyfer et al. (2020), usando o método Monte Carlo, para avaliar o uso da dose única de 0,75 Gy em paciente homens e mulheres, com idade acima de 60 anos, demonstrou que a TBDR para Covid-19 reduziu em aproximadamente 0,5% a chance de morte em paciente homens, e 2% para paciente

mulheres. Sharma et al. (2021) aplicou uma dose aproximada em seu estudo (0,7 Gy), o qual tratou-se de um ensaio clínico com 10 pacientes que apresentavam estado moderado a grave de Covid-19. Destes pacientes, 9 apresentaram melhoras entre 3 a 7 dias, um deles que tinha um quadro de hipertensão morreu 24 dias após o tratamento, mas nenhum deles apresentou sinais de toxicidade causada pela radiação.

No estudo de coorte realizado por Ortiz et al. (2021), foram selecionados 59 pacientes, divididos em 2 grupos: 30 no grupo de tratamento e 29 no grupo controle, no qual o tratamento consistia na aplicação de uma dose única de 1 Gy. A mortalidade do grupo tratamento foi de 27,5% e grupo controle de 58,6%. Ao analisar por subgrupo, neste caso de acordo com a gravidade do quadro da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), a mortalidade entre os pacientes com SRAG moderada foi 0% para o grupo tratamento e 60% para o grupo controle. Entretanto, o ensaio clínico de Papachristofilou et al. (2021) demonstrou que a TBDR, no qual utilizou a dose de 1 Gy, não trouxe resultado significativo para a implementação da técnica, tanto na fase 1 com paciente sem suporte mecânico de ventilação quanto na fase 2 em pacientes com quadro de pneumonia.

Um achado importante foi o uso da TBDR nos primeiros dias de internação que demonstrou melhoras nos índices de oxigenação dos pacientes. No artigo de Ganesan et al. (2021) os pacientes que foram tratados pela TBDR tiveram menor tempo de internação comparado aos grupos não tratados, usando as doses de 1 Gy. Os índices de O_2 após 3 dias eram de 89% no quarto arejado e 92,7% com alto fluxo nasal. Sanmamed et al. (2020) e Ameri et al. (2020) demonstraram em seus estudos que os pacientes tiveram a capacidade pulmonar de oxigenação aumentada após 3 dias do tratamento da TBDR, seus pacientes apresentaram PaO_2/FiO_2 acima de 250. A TBDR também se mostrou efetiva para combater a tempestade de citocinas, como foi demonstrado no artigo de Sharmar et al. (2021) em que no estudo os pacientes no estado moderado a grave apresentaram melhora gradativa após a administração de TBDR.

O uso da TBDR também se mostrou segura em relação a suas doses, os artigos selecionados não relataram nenhum caso de efeitos adversos relacionados às doses da radiação que foram aplicadas, o que corrobora com os estudos de Kefaya et al (2020) que as doses até 1 Gy são as recomendadas para a TBDR.

6 CONCLUSÃO

A busca, a seleção e a obtenção dos artigos nas bases de dados, para esse trabalho, foram realizadas com êxito e sem problemas, bem como a redação do trabalho. A TBDR é uma técnica que se apresenta como uma opção acessível para o tratamento auxiliar de pacientes com Covid-19, principalmente na fase inicial da doença, nas primeiras 72 h de internação, demonstrando atuar na diminuição da mortalidade dos pacientes, no aumento da taxa de oxigenação dos pacientes e na modulação do sistema imune para combater a inflamação exacerbada causada pelos macrófagos M1. Pelo seu protocolo apresentar uma dosagem baixa de radiação o tratamento se demonstrou seguro e sem efeitos adversos causados pela radiação.

REFERÊNCIAS

ALGARA, M. et al. Low dose anti-inflammatory radiotherapy for the treatment of pneumonia by covid-19: A proposal for a multi-centric prospective trial. **Clinical and Translational Radiation Oncology**, v. 24, p. 29-33, 2020.

AMERI, A. et al. Low-Dose Whole-Lung Irradiation for COVID-19 Pneumonia: ShortCourse Results. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 108, n. 5, p. 1134–1139, 2020.

ARENAS, M. et al. Could pulmonary low-dose radiation therapy be an alternative treatment for patients with COVID-19 pneumonia? Preliminary results of a multicenter SEOR-GICOR nonrandomized prospective trial (IPACOVID trial). **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 197, n. 11, p. 1010-1020, 2021.

ATZRODT, C. L. et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. **The FEBS Journal**, v. 287, p. 3633-3650, 2020.

BALDWIN, J.; GRANTHAM, V. Radiation hormesis: historical and current perspectives. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, v. 43, n. 4, p. 242-246, 2015.

BHATIA, S. S.; PILLAI, S. D. Ionizing radiation technologies for vaccine development-a mini review. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

CALABRESE, E. J.; BALDWIN, L. A. Radiation hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. **Human & Experimental Toxicology**, v. 19, n. 1, p. 41-75, 2000.

DEL CASTILLO, R. et al. Low-dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia treatment: case report, procedure, and literature review. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 196, n. 12, p. 1086-1093, 2020.

DHAWAN, G. et al. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Radiotherapy and Oncology**, v. 147, p. 212-216, 2020.

GANESAN, G. et al. Whole lung irradiation as a novel treatment for COVID-19: Interim results of an ongoing phase 2 trial in India. **Radiotherapy and Oncology**, v. 163, p. 83-90, 2021.

GARCIA, E. A. C. Biofísica das Radiações ionizantes. In: BIOFÍSICA. Editora Sarvier, cap. 18, p. 323-340, 2000.

GHAZNAVI, H. et al. Low-dose radiation therapy: a treatment for pneumonia resulting from COVID-19. **Journal of Radiotherapy in Practice**, v. 21, n. 2, p. 263-266, 2022.

GUPTA, S. et al. Low dose lung radiotherapy for COVID-19 pneumonia: a potential treatment. **Respiratory Medicine**, v. 186, p. 106531, 2021.

HESS, C. B. et al. Immunomodulatory low-dose whole-lung radiation for patients with coronavirus disease 2019-related pneumonia. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 109, n. 4, p. 867-879, 2021.

JACKSON, C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews Molecular cell biology**, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022.

KEFAYAT, A.; GHAHREMANI, F. Low dose radiation therapy for COVID-19 pneumonia: A double-edged sword. **Radiotherapy and Oncology**, v. 147, p. 224, 2020.

KIRKBY, C.; MARCKENZIE, M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia?. **Radiotherapy and Oncology**, v. 147, p. 221, 2020.

KUMAR, S.; SAXENA, S. K. Structural and molecular perspectives of SARS-CoV-2. **Methods**, v. 195, p. 23-28, 2021.

MACKLIS, R. M.; BERESFORD, B. Radiation hormesis. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 32, n. 2, p. 350-359, 1991.

MOUSAVI DARZIKOLAEI, N. et al. Low-dose whole-lung irradiation in severe COVID-19 pneumonia: a controlled clinical trial. **Journal of Medical Radiation Sciences**, v. 68, n. 4,

p. 396-406, 2021.

OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. Física para Ciências Biológicas e Biomédicas. Editora Harbra, 1986.

OKUNO, E. Efeitos biológicos das radiações ionizantes: acidente radiológico de Goiânia. **Estudos Avançados**, v. 27, p. 185-200, 2013.

ORTIZ, C. S. et al. The clinical efficacy of low-dose whole-lung irradiation in moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: RTMX-20 trial. **Radiotherapy and Oncology**, v. 166, p. 133-136, 2022.

PAPACHRISTOFILOU, A. et al. Low-dose radiation therapy for severe COVID-19 pneumonia: a randomized double-blind study. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 110, n. 5, p. 1274-1282, 2021.

PAVIČAR, B. et al. Nuclear medicine staff exposure to ionising radiation in F-FDGPET/CT practice: a preliminary retrospective study. **Archives of Industrial Hygiene and Toxicology**, v. 72, n. 3, p. 216-224, 2021.

PELLEGRINI, C. The history of X-ray free-electron lasers. **The European Physical Journal H**, v. 37, n. 5, p. 659-708, 2012.

SANMAMED, N. et al. Low-dose radiation therapy in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia (LOWRAD-Cov19): Preliminary report. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 109, n.4, p. 880-885, 2021.

SOYFER, V. et al. The theoretical value of whole-lung irradiation for COVID-19 pneumonia: a reasonable and safe solution until targeted treatments are developed. **Radiation Research**, v. 195, n. 5, p. 474-479, 2021.