

ESCOLA DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA LTDA.
FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA – FACENE

DANIEL DE LIMA FERNANDES

**RADIOTERAPIA COMO OPÇÃO DE TRATAMENTO PARA CASOS DE
PNEUMONIA POR COVID 19, UMA REVISÃO DE LITERATURA**

JOÃO PESSOA

2021

DANIEL DE LIMA FERNANDES

**RADIOTERAPIA COMO OPÇÃO DE TRATAMENTO PARA CASOS DE
PNEUMONIA POR COVID 19, UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do Curso de Tecnologia em Radiologia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, como parte dos requisitos para obtenção de grau de Tecnólogo em Radiologia.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Poliane Angelo de Lucena Santos

JOÃO PESSOA

2021

Fernandes, Daniel de Lima

Radioterapia Como Opção de Tratamento para casos de Pneumonia
Por COVID-19, Uma Revisão de Literatura/ Daniel de Lima
Fernandes – João Pessoa, 2021.

24f.;il.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Poliane Angelo Lucena Santos
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Tecnologia em
Radiologia) – Faculdade Nova Esperança – Facene.

DANIEL DE LIMA FERNANDES

**RADIOTERAPIA COMO OPÇÃO DE TRATAMENTO PARA CASOS DE
PNEUMONIA POR COVID 19, UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pelo aluno DANIEL DE LIMA FERNANDES, do curso de Tecnologia em Radiologia, tendo obtido o conceito _____, conforme a apreciação da Banca Examinadora.

Aprovada em: ____/____/2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Poliane Angelo de Lucena Santos (ORIENTADORA)
(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE)

Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Patricia Varela Valença ()
(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE)

Prof^ª. Dr^ª. Paula Honorio Pires Toledo (MEMBRO)
(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE)

Dedico este trabalho aos meus Filhos Gabriel e Mateus que me inspiraram e me deram forças para concluir esta etapa.

RADIOTERAPIA COMO OPÇÃO DE TRATAMENTO PARA CASOS DE PNEUMONIA POR COVID 19, UMA REVISÃO DE LITERATURA

RADIOTHERAPY AS A TREATMENT OPTION FOR COVID19 PNEUMONIA, A LITERATURE REVIEW

Daniel de Lima Fernandes^I. Poliane Angelo de Lucena Santos^{II}

RESUMO

A COVID 19, doença causada pelo vírus da família corona SarsCov2, até novembro de 2021 vitimou mais de 5 milhões de pessoas no mundo. A doença possui uma alta taxa de transmissão e quando evolui para uma forma severa possui um grave componente inflamatório que se não for controlado leva a destruição dos tecidos saudáveis podendo levar o paciente a morte. Dentre as opções de tratamento a radioterapia de baixa dose possui reconhecido efeito anti-inflamatório, sendo utilizada no tratamento de doenças benignas, e no passado foi utilizada no tratamento de pneumonias bacterianas e virais, através da modulação da resposta do sistema imunológico fazendo este combater o processo inflamatório. O objetivo foi sintetizar o conhecimento sobre o uso da radioterapia utilizado doses menores que 2Gy, valor baixo quando comparado as doses utilizadas no tratamento de neoplasias, no tratamento da pneumonia por covid19 sua viabilidade do tratamento dose e efeitos colaterais associados. Este estudo foi realizado através de uma revisão da literatura com busca nas bases de dados Scopus e Web of Science. Foram utilizados os seguintes descritores em língua inglesa em conformidade com o Medical Subject Headings (MESH): "low-dose", "radiation therapy", "COVID-19". Os estudos indicam a viabilidade do tratamento para casos moderados de pneumonia por COVID19, utilizando dose em todo o pulmão variando de 0,5 a 1,5 trazendo vantagens na melhoria dos índices inflamatórios e respiratórios, com aparente impacto na taxa de mortalidade desde que seja utilizado antes da fase severa da doença , sendo necessários mais estudos para aprimoramento da técnica

Palavras-Chaves: Radioterapia, COVID 19, pneumonia

ABSTRACT

COVID 19, a disease caused by the virus of the SarsCov2 corona family, until November 2021, killed more than 5 million people worldwide. The disease has a high transmission rate and when it develops into a severe form, it has a severe inflammatory component that, if not controlled, leads to the destruction of healthy tissues, which can lead to the patient's death. Among the treatment options, low-dose radiotherapy has a recognized anti-inflammatory effect, being used in the treatment of benign diseases, and in the past it was used in the treatment of bacterial and viral pneumonia, through modulation of the immune system's response, making it fight the inflammatory process. The objective was to synthesize the knowledge about the use of radiotherapy using doses lower than 2Gy, a low value when compared to the doses used in the treatment of neoplasms, in the treatment of covid pneumonia19, its viability of the dose treatment and associated side effects. This study was carried out through a literature review with a search in the Scopus and Web of Science databases. The following descriptors were used in English in accordance with the Medical Subject Headings (MESH): "low-dose", "radiation therapy", "COVID-19". Studies indicate the feasibility of treatment for moderate cases of pneumonia caused by COVID19, using a dose across the lung ranging from 0.5 to 1.5, bringing advantages in improving inflammatory and respiratory indices, with an apparent impact on the mortality rate as long as it is used before the severe phase of the disease, further studies are needed to improve the technique

Keywords: radiotherapy, COVID 19, Pneumonia

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus (COVID-19) é uma doença infecciosa altamente contagiosa causada pelo 2º vírus corona da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), que surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan na china, se espalhando pelo mundo resultando em mais de 200 milhões de casos relatados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), bem como 5,0 milhões de mortes até 03 de novembro de 2021 ¹.

Estudos detectaram que infecção por SARS-CoV-2 possui três fases: a primeira corresponde ao período de incubação assintomático, no qual o vírus não é necessariamente detectável; a segunda fase é caracterizada por sintomas moderados e a terceira corresponde a forma respiratória grave, que estar associada a uma alta carga viral corresponde a cerca de 15%

do total de casos e apresenta uma taxa de mortalidade de 20 a 50% dos casos em que há intubação de pacientes^{2,3}, que em casos severos a presença do vírus promove um descontrole onde o processo inflamatório se retro alimenta levando a destruição de tecidos saudáveis, ao comprometimento de órgãos e morte caso este processo não venha a ser controlado. Atualmente o tratamento para a COVID 19 inclui o uso de antibióticos, corticosteroide e imunomoduladores.^{4,5}

A radioterapia pode ser uma opção de tratamento a ser considerada, pois possui potencial efeito anti-inflamatório e é utilizada há muito no tratamento de doenças benignas, como doenças cutâneas (eczema, psoríase), entesopatias e artropatias, exoftalmia (projeção do globo ocular para fora de sua órbita) de base ou mesmo ginecomastia⁶.

Alguns estudos no passado, em uma era pré-antibióticos, demonstram a uso de baixas doses de radiação no tratamento de pneumonias bacterianas virais. Em um destes estudos 36 crianças com idades entre 2 e 13 anos com pneumonia foram tratadas através da radioterapia utilizando doses de 0,2Gy a 1,6 Gy. Nesse estudo não foram observados efeitos adversos ao tratamento onde 32 das 36 crianças tratadas se recuperaram e receberam alta em até seis dias^{7,8}.

Baseados no uso histórico da radioterapia no tratamento de pneumonias virais foi proposto o uso da radioterapia em baixas doses (aproximadamente 1 Gy) no tratamento a COVID 19, diversos estudos surgiram desde então avaliando a viabilidade e eficácia do tratamento, propondo uma nova abordagem do tratamento para a COVID 19.

A radioterapia de baixa dose funciona em nível do endotélio vascular, onde reduz as interações entre leucócitos no endotélio vascular, diminuindo expressão de moléculas de adesão endotelial e vasodilatação de vasos que induz a apoptose de leucócitos. Isso induz uma diminuição na chegada de leucócitos ao nível do interstício pulmonar. Também atua por meio da polarização de macrófagos em Macrófagos M2 que permitem a produção de citocinas reguladores da inflamação.⁹

Diante do exposto, justifica-se a realização de uma revisão de literatura de forma a sintetizar o conhecimento e construir de forma mais robusta uma conclusão sobre o uso da radioterapia no tratamento da COVID 19. Este estudo teve como objetivo analisar na literatura se o uso da radioterapia de baixa dose (LDRT) produz efeitos benéficos no tratamento da pneumonia associada à COVID 19 evidenciando a dose utilizada nos resultados e efeitos adversos provenientes da LDRT.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Uma revisão da literatura foi realizada para a obtenção das produções científicas sobre o uso da LDRT como tratamento alternativo para a pneumonia associada COVID 19.

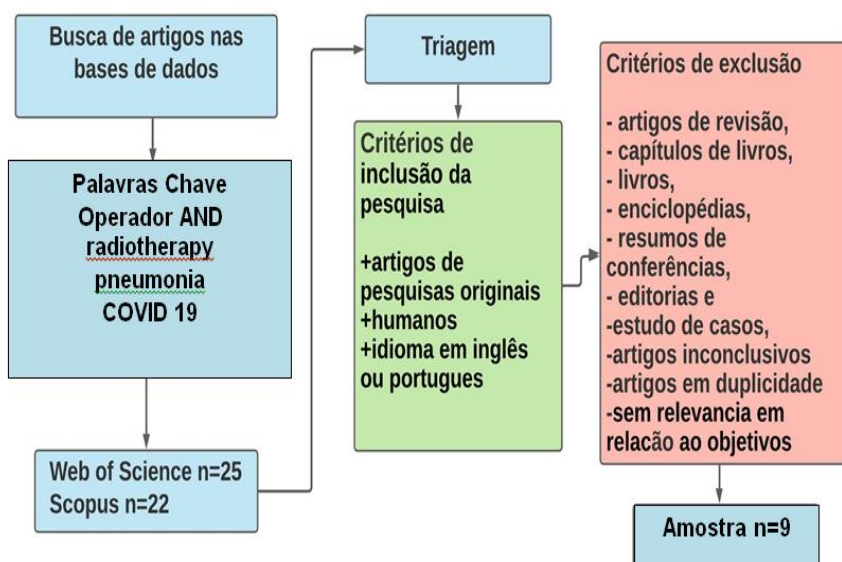
As buscas foram realizadas no período de abril a novembro de 2021, nas bases de dados, Scopus e Web of Science.. Utilizando o operador booleano “AND”, com os seguintes descritores e em conformidade com o Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MESH):, "radiotherapy", “pneumonia”, "COVID 19"

Como critério de inclusão foram utilizados artigos originais, abordando o tema proposto, e nos critérios de exclusão foram: capítulos de livros, enciclopédias, resumos de conferências, editorias e estudo de casos, artigos inconclusivos, artigos em duplicidade, artigos que fugiram do tema.

Após a exclusão dos artigos os estudos escolhidos foram lidos e analisados, sendo classificados segundo o nome do autor, ano de publicação, local de realização do estudo, objetivo da pesquisa e eficácia na utilização da LDRT no tratamento da pneumonia associada a COVID 19.

Após a realizada a busca nas bases de dados, foram encontrados 47 artigos, sendo 22 deles na Scopus e 25 na Web of Science. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão a amostra final foi constituída por nove artigos conforme a Figura 1.

FIGURA1: Fluxograma de busca e seleção de artigos



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados tiveram como objetivos avaliar uso da LDRT no tratamento da COVID 19, os dados obtidos com a pesquisa são descritos na TABELA 1, cujos autores, ano, objetivos são demonstrados.

TABELA 1: Material Selecionado

N	Autor	Ano	Objetivos	Viabilidade no tratamento da COVID 19
1	Ameri et al ¹⁰	2021	Avaliar irradiação de pulmão total de baixa dose.	Sim
2	Arenas et al ¹¹	2021	Avaliar a eficácia e a segurança da LDRT para tratamento de pneumonia em pacientes com COVID 19	Sim
3	Darzikolae et al ¹²	2021	Avaliar se a LDRT total do pulmão traz benefício para pacientes com pneumonia COVID-19 grave	Não
4	Ganesan et al ¹³	2021	Avalia o tratamento LDRT propriedades anti-inflamatórias imunomoduladora em Paciente COVID-19 com doença moderada a grave	Sim
5	Hess et al ¹⁴	2021	Avaliar o tratamento segurança e eficácia da LDRT na COVID 19	Sim
6	Hess et al ¹⁵	2021	Estudou a adição de LD-RT aos tratamentos com medicamentos padrão.	Sim
7	Papachristofilou et al ¹⁶	2021	Eficácia da LDRT na melhora de pacientes críticos COVID 19	Não houve recuperação de pacientes graves
8	Sanmamed et al ¹⁷	2021	Resposta ao tratamento dia 3 e dia 7, Impacto na mortalidade	Sim, mas não houve impacto na mortalidade.
9	Sharma et al ¹⁸	2021	Estudar a viabilidade e eficácia clínica do LDRT para os pulmões no tratamento de pacientes com COVID-19.	Sim

Foram publicados até novembro de 2021 nove artigos relatando o tratamento por LDRT, como é apresentado na TABELA 2, que compara a média e a idade dos pacientes que participaram do estudo, também a presença de comorbidades, as doses utilizadas e os níveis de recuperação nestes estudos.

TABELA 2: Comparação estudos LDRT

N	Autor	Amostra	Idade	Comorbidades	dose (Gy)	Rt	RR	toxicidade
1	Ameri. et al	10	72	80%	0,5 a 1	AP-PA	60%	Não relatado
2	Arenas.,et al	36	84	100%	0,5	AP-PA	64%	Não relatado
3	Darzikolaee et al	11	55	100%	1	AP	27%	Não relatado
4	Ganesan G. et al	25	56	80%	0,5	AP-PA	88%	Não relatado
5	Hess et al	10	78	90%	1,5	AP-PA	90%	Não relatado
6	Hess et al	20	65	100%	1,5	AP-PA	100%	Não relatado
7	Papachristofilou et al	11	75	54%	1	AP	64%	Lymphopenia
8	Sanmamed et al	9	66	55%	1	3DCRT	78%	Lymphopenia
9	Sharma et al	10	51	30%	0,7	AP-PA	90%	Não relatado

Rt – Radioterapia ; AP –Antero posterior ; PA- Pósterio anterior – técnica 2d que utiliza um ou dois campos em AP, PA ou AP e PA ; 3DCRT - Radioterapia Conformacional 3D utiliza mais campos afim de melhorar a entrega da dose na área de interesse; RC- Recuperação Clínica

Ameri et al¹⁰, em ensaio clínico, conduzido no Irã, selecionaram dez pacientes oito homens com COVID 19, com mais de 60 anos e recebendo suplementação de oxigênio. Foram excluídos pacientes com instabilidade hemodinâmica, necessidade de ventilação mecânica, história de malignidade, insuficiência cardíaca, contraindicação para radioterapia, choque séptico, insuficiência de órgão-alvo e síndrome de desconforto respiratório agudo grave. Os pacientes escolhidos possuíam algumas comorbidades, as mais comuns foram hipertensão e diabetes, presentes em 60% dos pacientes.

A LDRT foi aplicada inicialmente de duas formas: única dose de 0,5 Gy (5 pacientes) com uma única fração de 1,0 Gy (4 pacientes), um paciente apresentou melhora na Saturação periférica de oxigênio (SpO2) um dia após 0,5 Gy de LTRT, após seis dias, ele teve deterioração clínica e recebeu uma segunda dose de 0,5 Gy, o mesmo não apresentou melhora após a segunda dose.

A fim de avaliar o quadro clínico foram avaliadas as medidas, a oxigenação no sangue periférico e temperatura corporal dos pacientes. As medidas foram coletadas antes da RT e nas manhãs subsequentes. Foram também coletados e avaliados como biomarcadores prognósticos de COVID 19, o peptídeo C reativo (PCR), interleucina 6 (IL-6), ferritina, procalcitonina e dímero D, A taxa de resposta (RR) foi definida como melhora da SpO2 no primeiro dia após a RT, com tendência crescente ou constante para os próximos 2 dias. A recuperação clínica (RC)

foi definida como alta hospitalar ou desmame do SpO₂ de 93% em ar ambiente. Os pacientes foram acompanhados por 2 a 155 dias.

Um dia após a RT, 9 dos 10 pacientes demonstraram melhora inicial na SpO₂ (2,4%), 1 dos pacientes desistiu e participou do estudo no terceiro dia após a RT.

No geral, o estudo obteve RR = 63,6% e CR = 55,5%, respectivamente. A média da melhora na SpO₂ dia 1 e 2 foi de 2,4% e 6,1% respectivamente. Nos grupos que receberam doses entre 0,5 e 1,0 Gy, a melhora da SpO₂ no 1º e 2º dias após a RT foi de 2,4% e 3,6%. Após 28 dias o grupo que recebeu 0,5Gy não fracionada apresentou uma taxa de recuperação RR = 71,4%, CR = 60% e mortalidade 50%; já para os pacientes que receberam a dose de 1,0Gy os valores obtidos foram de RR = 50%, CR 60% e taxas de mortalidade 50%.

Arenas et al¹¹, entre junho e novembro de 2020, avaliaram 36 pacientes, 17 mulheres e 19 homens, com idade média de 83,64 com pneumonia moderada ou severa foram excluídos do estudo pacientes < 18 anos contagem de leucócitos < 1000 células/μL, os pacientes selecionadas foram tratadas por LDRT utilizam uma dose de 0,5 Gy. Todos os pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades. As mais presentes foram: doenças respiratórias, em 30 pacientes e doenças cardíacas em 12 pacientes

O tratamento apresentou uma melhora do grau de comprometimento pulmonar avaliado por tomografia TC entre 5-25% , 25-51% , 51-75% e >75% em 1, 7, 18 e 10 pacientes. A pressão parcial de oxigênio (PAO₂) e a fração inspirada de oxigênio (FIO₂), saturação periférica de oxigênio (SPO₂) e a razão PAO₂/FIO₂, SPO₂/FIO₂ que avaliam o grau de oxigenação que foi avaliado e em 24h apresentou melhora de 38,82% em 50% dos 34 pacientes testados, em 1 semana a melhora foi de 76% para 21 dos 24 pacientes testados, 4 pacientes não apresentaram melhoras e um mês após foi possível avaliar os 13 primeiros pacientes do estudo obtendo uma melhora de 77,98%.

Os estudos em seus dados preliminares apresentavam 23 sobreviventes, representando 63,8% do total de pacientes. Desses 23, o valor médio de SpO₂ pré tratamento foi de 94,28% e a relação SpO₂ / FiO₂ variou de 255 mm Hg a 283 mm Hg em 24h e 381 mm Hg em 1 semana. Os dados preliminares não apresentaram mais detalhes sobre a idade sexo e comorbidades dos sobreviventes e dos 13 pacientes mortos. Entre os que morreram 8 a causa da morte foi devido à pneumonia por COVID 19 e os demais por causas variadas: 1 septicemia; 1 broncoaspiração, tendo uma intervenção recente de hemorragia subdural; 1 hemorragia de varizes esofágicas, com antecedente conhecido de doença hepática crônica; 1 tromboembolismo pulmonar; piora grave da insuficiência renal crônica em tratamento de hemodiálise

O estudo tem resultados similares ao anterior mostrando melhorias em relação a parâmetros de respiratórios e inflamatórios, porém se comparado a estudos que utilizam doses de 1,5gy, estes obtiveram uma melhor taxa de resposta.^{10,11,14 15}

Darzikolaee et al¹², de junho a novembro de 2020, selecionou onze pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de COVID-19 confirmado, pneumonia grave devido a COVID-19, com baixa ou nenhuma resposta a várias linhas de tratamento médico (incluindo antivirais e anti-inflamatório), em estado crítico da doença com PaO₂ / FiO₂ menor que 250 mmHg apesar da suplementação contínua de oxigênio (O₂). Não foram incluídos pacientes grávidas ou com histórico de irradiação de pulmão anterior. Dos 11 pacientes selecionados, nove foram homens e duas mulheres. Comorbidades encontradas: diabetes presentes em 31,8% dos pacientes, cardiopatia isquêmica em 22,7%, hipertensão em 36,4% e tabagismo em 18,2% dos pacientes estes. O tratamento por LDRT utilizou uma dose total de 1 Gy, aplicados em AP. Para o grupo de controle foram selecionados 11 pacientes nas mesmas condições que o do grupo LDRT. No grupo de controle o tratamento foi realizado com antivirais, anti-inflamatório e imunossupressores ou a combinação destes. O objetivo primário do estudo foi a melhora do escore de gravidade da radiografia de tórax (CXRS), método que divide o pulmão em quadrante pontuando cada quadrante de acordo como comprometimento pulmonar, seguido por mudanças na saturação média de oxigênio (O₂) e mortalidade em 28 dias como objetivos secundários.

Considerando o escore final de gravidade da radiografia de tórax (antes da morte ou alta) foi significativamente menor no grupo LDRT 8,7 em comparação com o grupo de controle 12,3, porém, para sete pacientes não houve melhora no score no grupo ldrt, contra quatro no grupo de controle

O tempo para o início do tratamento LDRT foi em média de 18,8 dias depois do início dos sintomas. A saturação média de O₂ no momento da radiação=0, 12, 24, 48 e 72 horas após a radiação foi de 89,3%, 89,7%, 91,8%, 89,5% e 89,6%, respectivamente. Além disso, a saturação média de O₂ nos pacientes do grupo controle após a alocação em 0, 12, 24, 48 e 72 horas foi de 86,8%, 86,3%, 87,5%, 87,1% e 86,8%, respectivamente.

Apenas dois pacientes de cada grupo estavam vivos após o período de acompanhamento. As condições críticas mais comuns que contribuíram para a morte dos participantes foram para o grupo LDRT tromboembolismo pulmonar e parada cardiorrespiratória. Para o controle a insuficiência renal foi a mais comum.

O uso da LDRT com pacientes em condições severas não obteve sucesso para o tratamento da covid 19 diferentemente do que se observa nos estudos^{10, 11, 12, 13,14 ,15, 18} onde a LDRT foi utilizada durante a fase 2 da doença.

Ganesan et al¹³ apresentam em seu artigo resultado preliminares para um estudo com 25 pacientes sendo 16 homens e 19 mulheres, com idade média de 57 anos: 20 dos pacientes apresentam uma ou mais comorbidades, 16 diabetes, 12 hipertensão, 4 doença hepática e 1 asma. Todos os 25 pacientes irradiados receberam terapia farmacológica padrão que incluía corticosteroides (metil prednisolona / dexametasona), anticoagulantes (enoxaparina sódica), vitamina C e suplementação de zinco.

A LDRT foi realizada em média dois dias após a admissão hospitalar, utilizando uma dose de 0,5Gy foi administrada utilizando a técnica 2d em dois campos AP-PA e toleraram bem sem qualquer toxicidade aguda significativa. Realizamos exames de sangue em série pré-RT, dia 1, dia 3, dia 7 e dia 14 após a RT, os valores médios obtidos foram de 788 (583–1210), 759 (540–1072), 624 (542–808), 558 (515–714), 1035 (825–1202), respectivamente. Comparamos para observar a mudança na contagem de linfócitos, a média da contagem de linfócitos pré-RT (788) corresponde à linfopenia de grau 2 da OMS, entre 500–799 / μL . Cinco pacientes grau 3 (200–499 / μL) no pré-RT não apresentou piora para grau 4 (<200 / μL). Melhorias radiográficas foram evidenciadas diminuindo o número de achados. O score de gravidade CT saiu de uma pontuação 19/25 para uma pontuação de 12/25. A oxigenação foi medida nos dias RT, dia 1, dia 3 e dia 7, obtendo os seguintes valores 200 (151–276), 314 (198–425), 376 (217–472), 488 (475–490), houve um aumento na oxigenação após a LDRT, a demanda por suplementação de oxigênio reduziu em de até 66,6% em 48 h em relação aos níveis pré-LDRT. Até o dia 14 três pacientes haviam sucumbido a doença, sendo dois homens e uma mulher com idades de 75, 48 e 70. Os dois homens apresentavam diabetes e a mulher não tinha comorbidades a taxa de resposta RR obtida no dia 14 foi de 88 %

Hess et al¹⁴ apresenta os resultados para fase 1 de seus estudos clínicos. Entre abril e maio de 2020, selecionou 13 pacientes, hospitalizados, testado positivo para COVID 19. Com presença de consolidações radiográficas e necessidade de oxigênio suplementar, que não apresentando melhora clínica após a admissão, três foram excluídos por apresentar agravamento do quadro clínico que impossibilitou o transporte para realização do tratamento por LDRT, os dez restantes receberam o tratamento por LDRT aplicada em ambos os pulmões, com dose total de 1,5 Gy não fracionada utilizado dois campos paralelos AP e PA, em média cinco dias após a admissão.

O grupo tinha em média 78 anos, nove deles apresentavam uma ou mais comorbidades. Entre elas as mais comuns foram hipertensão e arritmia, presentes em seis e quatro pacientes, respectivamente. Dez pacientes em condições foram selecionados de um estudo separado,

foram admitidos como controles para análise comparativa e pareados de forma atender aos mesmos critérios de gravidade da doença do grupo LDRT.

O estudo definiu a RC do paciente caso ele se encontre ao menos uma das três categorias: (1) não hospitalizado, sem limitações nas atividades; (2) não hospitalizado, com limitação de atividades ou necessidade de oxigênio domiciliar; ou (3) hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar. O tempo total de RC foi definido como o tempo desde a primeira intervenção do COVID 19 até o primeiro dia em que um sujeito atingiu a RC.

Comparando grupo de LDRT versus controle temos: o tempo médio para a recuperação clínica foi de 3 dias versus 12 dias, tempo médio 1ª intervenção COVID 19 até a alta hospitalar foram de 12 dias versus 20 dias. Pacientes intubados foram de 1 e 4 respectivamente e a sobrevida global em 28 dias foi de 90% em ambos os grupos.

O estudo não apresentou toxicidades graves indicando que a dose de 1,5 Gy é bem tolerada para o tratamento e a taxa de resposta para a dose foi a melhor obtida em relação aos demais estudos

Hess et al¹⁵ testa o uso da LDRT associado ao uso de medicamentos para o tratamento da COVID19 com o objetivo de pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado para COVID19, e dependentes de oxigênio. Pacientes muito graves que precisavam de intubação não foram incluídos, foram excluídos pacientes que não precisavam de suplementação de O₂. A proposta de tratamento foi associar o uso Dexametasona e/ou Remdesivir e 1,5 Gy de LDRT de pulmão e comparados a um corte de controle contemporâneo (tratados no mesmo período), pareado a fim de fazer equivalência fatores como comorbidades e idade, grau da doença no grupo LDRT. Dos 40 pacientes avaliados 20 receberam terapia medicamentosa combinada com LD-RT de pulmão total e 20 sem LDRT. A idade média do grupo LDRT 64,5 de controle 63 no grupo de controle, ambos os grupos apresentavam comorbidades leves equivalentes, taxas de intubação foram de 14% com LDRT em comparação com 32% no grupo de Controle, a sobrevida livre de intubação foi de 77% vs. 68% Biomarcadores de inflamação e lesão cardíaca diminuíram após LD-RT em comparação com os controles.

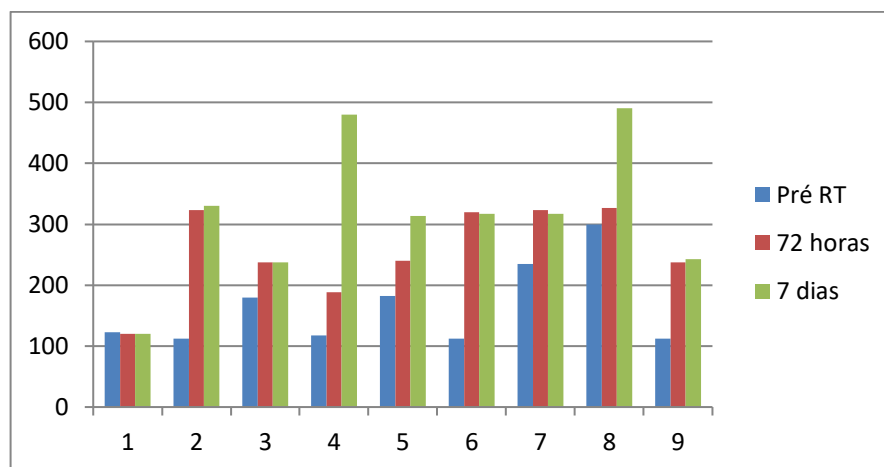
Não foram detectadas diferenças significativas na recuperação clínica (7,5 vs. 7 dias, p = 0,37) e melhora radiográfica O declínio do marcador inflamatório proteína reativa (CRP) após LDRT já era esperado, a recuperação sem intubação em comparação com os controles (0% vs. 31%), hospitalizações prolongadas (21+ dias) (0% vs. 31%) e declínio na carga de oxigenação (redução de 56%). A fase 2 do estudo de Hess¹⁵ confirmam a vantagem da utilização de em conjunto da LDRT potencializando os efeitos do tratamento para covid 19.

Papachristofilou et al¹⁶ publicaram os resultados de seu estudo sobre a utilização da LDRT para o tratamento da pneumonia por COVID19, analisando os resultados observados em 22 pacientes randomizados, escolhidos para receber uma dose única de pulmão total (1Gy) ou não. Foram selecionados apenas pacientes idosos internados em UTI que necessitariam de intubação e ventilação mecânica. Os pacientes tinham em média no LDRT e Controle: idade média de 75 anos, em ambos os grupos apenas 1 mulher no LDRT e 4 no controle; 5 pacientes vs 4 tem SDRA severa, 5 vs 7 moderada, e 1 vs 0 leve; comorbidades em todos os participantes de ambos os grupos; a dose de 1 Gy foi aplicada em uma única dose utilizando técnica 2d somente em AP,

O estudo relata seguintes resultados: em efeitos adversos relata apenas no dia 15, não houve diferenças significativas para dias sem ventilação no dia 0 ao dia 15 sobrevida global. Em 28 dias foi idêntica em 63,6%. O estudo não apresentou resultados que indiquem alguma vantagem no uso da LDRT. Os resultados deste estudo contrasta com os demais estudos, não apresentando melhoras significativas nos indicies respiratórios e inflamatórios.

Sanmamed et al¹⁷ entre abril e junho de 2020, selecionou 9 pacientes maiores que 50 anos testados positivos para COVID 19, 7 homens 2 mulheres com idade média de 66 anos, 9 dos 10 pacientes tinham 1 ou mais comorbidades. A dose administrada foi de 1 Gy através da radioterapia conformacional 3d (3DCRT), sendo avaliada a resposta radiológica para os dias 3 e 7 pós tratamento, avaliando através das anomalias encontradas na imagens radiográficas apenas dois pacientes tiveram melhoras nas imagens. Houve melhora nos parâmetros respiratórios SAO₂/FIO₂ e parâmetros inflamatórios, 2 pacientes tiveram linfopenia e um terceiro teve um aumento para grau 3, a FIGURA 2 demonstra a evolução da taxa SPO₂/FIO₂ para os dias pré RT, 72h e 7 dias para cada paciente.

FIGURA 2: evolução SPO₂/FIO₂



Fonte :adaptado de Sanmamed et al¹⁷

Resultado semelhante aos observados em mais dois estudos onde o tratamento é utilizado em casos mais graves, havendo melhorias, porém, não impactando na mortalidade¹⁶

Sharma et al.¹⁸ selecionaram no período de junho a agosto de 2020, 10 pacientes com diagnóstico de COVID 19 confirmado, não intubados, do sexo masculino com idade média de 51 anos (variação de 38 a 63 anos). Todos os pacientes necessitavam de alguma suplementação de oxigênio. Três pacientes apresentavam comorbidades (hipertensão 2, e diabetes 1). Estes pacientes receberam o tratamento padrão para COVID 19 (antibióticos e dexametasona) juntamente a LDRT, em ambos os pulmões com uma dose total de 0,7 Gy não fracionada.

Os parâmetros clínicos foram medidos nos dias 0, 3, 7, 14, considerando o dia 0 o dia em que foi realizado o LDRT. A resposta clínica (RC) foi definida quando o paciente atingisse frequência respiratória (12 a 20 respirações / min), saturação de oxigênio (94 a 95%), não suplementação de oxigênio, temperatura (36,1 a 38°C), pressão arterial (PA) sistólica 110-219, frequência cardíaca (51 a 90 batimentos / min), consciente, sem dor, e responsivo dentro de 14 dias após o LDRT.

A falha foi definida como admissão na UTI a qualquer momento após a LDRT ou morte em 30 dias. Os pacientes geralmente recebiam alta hospitalar após atingirem os parâmetros da RC juntamente com teste negativo (por RT-PCR) para COVID19. Dos dez pacientes admitidos, nove deles tiveram resposta clínica completa RC 90% e finalmente tiveram alta do hospital após seu teste COVID 19 ser negativo RR de 90% no dia 14. Um dos pacientes com 53 anos, hipertenso, apresentou piora clínica vinda a ser entubado e falecer 24 dias após a internação, o estudo teve uma mortalidade de 10%.

Oito dos nove estudos evidenciaram que a LDRT para o tratamento da COVID 19 colaborou com melhorias nos índices respiratórios e redução dos indicadores inflamatórios

LDRT. O tratamento foi considerado e bem tolerado, apresentando baixa toxicidade, casos de linfopenia foram relatados e dois estudo, porém, a presença de algum grau de diminuição do número de glóbulos branco é esperado, pois tanto a infecção por COVID 19, quanto a administração concomitante de corticosteroides podem causar redução na contagem de linfócitos¹⁷.

Os estudos que utilizaram uma dose de 1,5 Gy,^{14,15} apresentaram melhor taxa de resposta se comparado aos que utilizaram doses menores, porém, os estudos nos quais foram utilizadas doses de 1Gy, as condições clínicas dos pacientes eram severas.^{12,16,17}

As primeiras 48 ou 72 horas são onde se apresenta os maiores ganhos após LDRT característica evidenciada. Nos estudo uma tendência de melhora no quadro clínico dos pacientes logo após a LDRT, melhoras na taxa de saturação de oxigênio e a consequente redução na dependência de suplementação de oxigênio.

4 CONCLUSÃO

O uso da LDRT pode ser uma opção de tratamento para COVID 19 antes de sua fase 3, associado ao a medicamentos potencializando os seus efeitos. Contribuindo para a melhoria dos indicadores inflamatórios e respiratórios. Possibilitando redução do tempo de internamento e redução na taxa de mortalidade quando o tratamento é realizado antes do quadro se agravar. A LDRT utiliza doses que variam entre 0,5 e 1,5 Gy as doses de apresentando baixas toxicidades na maioria dos casos, apresentando assim, que os resultados são favoráveis para redução dos indicadores inflamatórios, reduzindo danos aos tecidos sadios, além de melhorar a saturação de oxigênio e demais indicadores respiratórios. É notório que os estudos devem continuar para aprimorar o tratamento, e com isso ter um melhor desenvolvimento da técnica.

REFERÊNCIAS

1. WHO. WHO (COVID-19) Homepage .WHO **Health Emergency Dashboard WHO (COVID-19) Homepage. 2020** [acessado 3 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
2. ZHU N, ZHANG D, WANG W, LI X, YANG B, SONG J, et al. **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.** N Engl J Med. 2020;382(8):727–33.
3. GUAN W, NI Z, HU Y, LIANG W, OU C, HE J, et al. **Clinical Characteristics of**

Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708–20.

4. CALABRESE EJ, DHAWAN G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? Yale J Biol Med. 2013; 86: 555–70.
5. LARA PCPC, BURGOS J, MACIAS D. **Low dose lung radiotherapy for COVID-19 pneumonia. The rationale for a cost-effective anti-inflammatory treatment.** Clin Transl Radiat Oncol. 2020 ;23:27–9.
6. TORRES ROYO L, ANTELO REDONDO G, ÁRQUEZ PIANETTA M, ARENAS PRAT M. **Low Dose radiation therapy for benign pathologies.** Reports Pract Oncol Radiother . 2020 ;25(2):250–4.
7. OPPENHEIMER A. **Roentgen therapy of interstitial pneumonia.** J Pediatr 1943;41:404–14.
8. POWELL E V. **Roetegen Therapy of Lobar Pneumonia.** J Am Med Assoc . 1938;110(1):19
9. GHAZNAVI H, ELAHIMANESH F, ABDOLMOHAMMADI J, MIRZAIIE M, GHADERI S. **Low-dose radiation therapy: A treatment for pneumonia resulting from COVID-19.** J Radiother Pract. 2021;
10. AMERI A, RAHNAMA N, BOZORGMEHR R, MOKHTARI M, FARAHBAKHS M, NABAVI M, et al. **Low-Dose Whole-Lung Irradiation for COVID-19 Pneumonia: Short Course Results.** Int J Radiat Oncol . 1 de dezembro de 2020;108(5):1134–9.
11. ARENAS M, ALGARA M, DE FEBRER G, RUBIO C, SANZ X, DE LA CASA MA, 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 Onkol. 2021;197(11):1010–20.
12. MOUSAVI DARZIKOLAE N, KOLAHDOUZAN K, ABTAHI H,

- KAZEMIZADEH H, SALEHI M, GHALEHTAKI R, et al. **Low-dose whole-lung irradiation in severe COVID-19 pneumonia: a controlled clinical trial.** J Med Radiat Sci . 20 de agosto de 2021;jmrs.542.
13. .Ganesan G, Ponniah S, Sundaram V, Marimuthu PK, Pitchaikannu V, Chandrasekaran M, et al. **Whole lung irradiation as a novel treatment for COVID-19: Interim results of an ongoing phase 2 trial in India.** Radiother Oncol . outubro de 2021;163:83–90.
 14. HESS CB, BUCHWALD ZS, STOKES WA, NASTI T, SWITCHENKO J, WEINBERG BD, et al. **Immunomodulatory Low-Dose Whole-Lung Radiation for Patients with COVID-19-Related Pneumonia.** Int J Radiat Oncol . 2020;108(5):1401.
 15. HESS CB, ENG TY, NASTI TH, DHERE VR, KLEBER TJ, SWITCHENKO JM, ET AL. **Whole-lung low-dose radiation therapy (LD-RT) for non-intubated oxygen-dependent patients with COVID-19-related pneumonia receiving dexamethasone and/or remdesivir.** Radiother Oncol . 2021;165:20–31.
 16. PAPACHRISTOFILOU A, FINAZZI T, BLUM A, ZEHNDER T, ZELLWEGER N, LUSTENBERGER J, et al. **Low-Dose Radiation Therapy for Severe COVID-19 Pneumonia: A Randomized Double-Blind Study.** Int J Radiat Oncol . 2021;110(5):1274–82.
 17. SANMAMED N, ALCANTARA P, CEREZO E, GAZTAÑAGA M, CABELLO N, GÓMEZ S, et al. **Low-Dose Radiation Therapy in the Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia (LOWRAD-Cov19): Preliminary Report.** Int J Radiat Oncol . 2021;109(4):880–5.
 18. SHARMA DN, GULERIA R, WIG N, MOHAN A, RATH G, SUBRAMANI V, et al. **Low-dose radiation therapy for COVID-19 pneumonia: a pilot study.** Br J Radiol . 2021;94(1126):20210187.