NOVO CORONAVÍRUS (SARS-COV-2): UM ESTUDO DE REVISÃO COM OS PRINCIPAIS ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

André L.L. Azevedo¹, Amanda S.G. Azevedo¹, Flávia P. Faria¹, Gabriel G.O. Junqueira¹, João G.M. Coutinho¹, Joaquim P. Brasil-Neto¹, and Rafael G.O. Junqueira¹

¹Faculdade de Medicina, Centro Universitário Unieuro, Brasília, DF, Brasil

No mês de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada sobre o surgimento da Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19) a partir de um caso de pneumonia de etiologia não identificada na China, na cidade de Wuhan. O SARS-CoV-2 é um membro dos Betacoronavírus. Os registros da doença, descreviam pacientes com sintomas de pneumonia, associada a febre, tosse e dispneia. No presente artigo revisamos as principais descobertas relevantes sobre a nova doença do coronavírus. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica em que foram utilizadas as bases de dados online SciELO, PubMed, Biblioteca ELSEVIER, National Library of Medicine (NLI) e National Center for Biotechnology (NCBI). Ficou evidenciado que a cloroquina não tem potencial clínico em testes iniciais, Ivermectina, IDX-184, Setrobuvir e YAK conseguiram inibir a reprodução viral. A ausência de risco à transfusão sanguínea não pode ser garantida, deve-se analisar o sangue pesquisando ácidos nucleicos do vírus. É mais comum homens se infectarem do que as mulheres. Estudos importantes para combater o novo coronavírus estão em andamento a nível mundial. As drogas testadas deverão ser submetidas a estudos randomizados para que seja demonstrada sua real eficácia. Foi comprovado que o SARS-CoV-2 pode ser encontrado no sêmen de pacientes com a COVID-19 e pacientes recuperados. O uso de tratamentos físicos alternativos como luz de onda azul e radioterapia podem contribuir no combate à doença. Novas descobertas relacionadas ao novo coronavírus são constantemente descritas. Este artigo de revisão busca reunir achados coerentes e suficientes para gerar novos debates, indicando assim novas linhas de pesquisa.

Covid-19 | Coronavírus | Sars-Cov-2 | Cloroquina | Ivermectina | Cobre | Luz Azul | Luz infravermelha | Azitromicina | Vírus | Pneumonia | Wuhan | Pandemia |

Correspondence: joaquim.neto@unieuro.edu.br

Introdução. No mês de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada sobre o surgimento da Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19) a partir de um caso de pneumonia de etiologia não identificada na China, na cidade de Wuhan (1). Esse era mais um novo caso de COVID-19 registrado no país asiático causado pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2).

A literatura descreve que o SARS-CoV-2 pertence à família Coronaviridae, uma família de vírus patogênicos para humanos e vertebrados, que podem infectar os sistema respi-

ratório, gastrointestinal, e o fígado, com ação sistêmica nos seres humanos, animais, pássaros, morcegos, ratos, dentre outros animais selvagens (2). Embora apresentem patogenia nos humanos, a maioria deles está associada com sintomatologias leves (3).

Acredita-se que a COVID-19 surgiu no mercado de frutos do mar na cidade de Wuhan (1) e rapidamente tomou proporções maiores, propagando-se assim para países vizinhos da China, como Japão, Tailândia e Coreia do Sul (2).

O vírus possui um genoma de RNA de sentido positivo de fita simples (+ssRNA) (30 kb) com estrutura 5'-cap e cauda 3'-poli-A, é conhecido como o vírus que possui o maior comprimento de genoma, aproximadamente 30 kb, sendo que normalmente encontra-se em vírus de RNA menos de 10kb de comprimento (2).

Na biologia, os vírus são divididos por taxonomia. O coronavírus pertence à ordem Nidovirales mais precisamente no grupo IV, único com filamento de RNA com orientação positiva. Essa ordem contempla quatro famílias (Arteriviridae, Coronaviridae, Mesoniviridae e Roniviridae) (4). Os Nidovirais compartilham de características semelhantes, como: possui genoma não fragmentado (RNA) com orientação positiva, codificam proteínas estruturais separadas de proteínas funcionais não estruturais, a ligação com a célula hospedeira utiliza-se de um receptor de membrana na superfície celular e a fusão de membranas é mediada por uma glicoproteína de superfície viral (5).

A família do novo vírus, como foi citado, é a Coronaviridae. Essa família tem características em comum: possuem formato esférico (120 à 220 nanômetros [nm] de diâmetro) aparecem com formato de coroa devido à existência de glicoproteínas pontiagudas, o envelope viral constitui maior genoma linear de fita simples de sentido positivo e organização estrutural ao redor do envelope apelida a família de coronaviridae, que possui quatro subtipos, como alfa, beta, vírus gama e delta corona; cada um dos subtipos possui suas espécies virais (5)(6).

O primeiro caso de coronavírus notificado foi na década de 60. Um estudo concluiu que aproximadamente quinhentos pacientes foram identificados com sintomas semelhantes à gripe. Em um processo de confirmação, 17-18 casos foram

identificados através de reação em cadeia polimerase; era considerado um vírus não fatal até 2002 (7).

Em 2002, surgiu o coronavírus conhecido por SARS-CoV; foi batizado assim por causar uma síndrome respiratória aguda grave (Severe Acute Respiratory Syndrome) nos pacientes que o contraíam. Esse vírus pertence ao gênero betacoronavírus. A doença teve seu início na China, na província de Guangdong. Por volta do ano seguinte, 2003, a doença foi relatada em outros países como Estados Unidos da América, Hong Kong, Singapura, Tailândia, Vietnã e em Taiwan (7). A síndrome levou mais de 1.000 pacientes a óbito. O boletim da OMS, de agosto de 2003, descreveu 8.098 casos de SARS com mortalidade de 4 a 11% e os maiores números de casos foram registrados na China, Singapura e Canadá. A transmissão do vírus se deu por viagens aéreas quando o SARS-CoV se propagou para o sudeste asiático. A maioria das mortes foram registradas em profissionais da área da saúde (6).

Foi observado que a doença causava pneumonia de forma grave com lesão difusa e violação da integridade das paredes alveolares, aumentando assim, a permeabilidade da membrana capilar, possibilitando o aparecimento de um edema pulmonar, ocorrendo hipóxia, hipoxemia arterial, acidose respiratória e alcalose (8)(6). A sintomatologia da doença caracteriza-se por um início com calafrios, febre (38° – 39°C), dor de cabeça, fraqueza, dor muscular, tosse, dor de garganta e rinite. Do 3º ao 7º dia, a doença evolui para uma fase respiratória com lesões na região inferior do trato respiratório, intensificação da tosse, dispneia e o sentimento da “falta de ar” (6). O vírus pode permanecer ativo por até 24 horas em superfícies lisas, mas perde sua infectividade com o uso de desinfetantes, como alvejante e formaldeído (9).

Em 2012, surgiu mais um vírus da família, o MERS-CoV (Síndrome Respiratória do Oriente Médio). Foram infectadas aproximadamente 2.500 pessoas, com uma taxa de mortalidade de 35%. O seu surgimento foi na Arábia Saudita e a capacidade de transmissão rápida levou à inclusão da doença na lista de doenças emergentes que poderiam causar uma grande epidemia (10). Os sintomas mais comuns da doença foram: febre, dor de garganta, tosse, cefaleia, coriza, icterícia e fadiga (11). O agente causador da MERS (vírus MERS-CoV) também pertence ao gênero Betacoronavirus, subgênero Merbecovírus (6). Ao contrário da contaminação direta entre humanos, principal via de disseminação do vírus no coronavírus SARS, a transmissão do MERS-CoV ocorre, principalmente, por fontes zoonóticas não humanas, a partir de animais como camelo e morcego (9).

Os SARS e o MERS-CoV são as cepas mais conhecidas e agressivas de coronavírus, cada uma tendo causado aproximadamente 800 mortes. Segundo a OMS, as taxas de mortalidade por SARS e MERS-CoV são 10% e 36%, respectivamente (12).

Atualmente, o mundo passa mais uma vez por um surto de coronavírus. Como relatado inicialmente neste artigo, o vírus SARS-CoV-2 surgiu no final do ano de 2019 na China. O vírus tem uma grande capacidade de se disseminar e contaminar, como o da SARS e o da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Diferentemente do que ocor-

reu na pandemia da gripe espanhola (1917-1918), por exemplo, que levou meses para se disseminar, devido aos meios de locomoção da época, hoje temos aviões capazes de atravessar o planeta em dias, o que faz com que a capacidade de contaminação seja muito maior, como foi demonstrado com a SARS (1).

O SARS-CoV-2 também é um membro dos Betacoronavírus, como os SARS e os MERS-CoV (12).

Portanto, os sintomas clínicos, e a pneumonia são semelhantes aos da infecção por SARS-CoV, podendo ocorrer também a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), levando a uma alta taxa de admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e, por fim, morte em casos graves (13).

Com o avanço da doença pelo mundo, a OMS no dia 30 de janeiro de 2020, classificou o surto de COVID-19 como uma emergência de saúde pública de interesse internacional (OMS, 2020). Em 11 de março, a OMS declarou a COVID-19 uma pandemia global (14). A epidemia da COVID-19 é considerada a pior pandemia mundial em um século (15).

O mundo se prepara para uma corrida vacinal contra o vírus de forma rápida e eficiente. Por outro lado, essa busca por uma vacina demanda tempo e estudo, com isso pesquisadores têm se concentrado também em testes com medicamentos já existentes no mercado (15).

No presente artigo fizemos uma revisão bibliográfica com ênfase na apresentação das principais descobertas relevantes sobre a nova doença do coronavírus.

Métodos. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica em que foram utilizadas as bases de dados online SciELO, PubMed, Biblioteca ELSEVIER, National Library of Medicine (NHI) e National Center for Biotechnology (NCBI).

Inicialmente, foi realizada uma busca ampla sobre o novo coronavírus: como surgiu, comportamento em alguns países, trabalhos publicados em países com surtos de grandes proporções, destacando alguns resumos (dos artigos que não tinham texto acessível) e os textos complementares aos artigos. O objetivo deste trabalho foi identificar as principais descobertas sobre a doença e o vírus durante o período de dezembro de 2019 a abril de 2020.

Foram utilizados como critérios de inclusão os textos que abordavam achados e pesquisas com o novo coronavírus, textos nacionais e internacionais, textos publicados no ano de 2020. Assim, foram encontrados 43 artigos referentes ao tema proposto.

Ao final foram selecionados 34 artigos, sendo organizados em pastas nas quais constavam dados de identificação (autores, ano e informações relevantes) e semelhanças de informações que ajudaram na construção de argumentos.

Resultados e Discussão. É possível identificar que inúmeros artigos movimentaram as plataformas de pesquisa durante o final do ano de 2019 e os primeiros meses de 2020. A comunidade científica vem disseminando informações de forma mais rápida, possibilitando uma maior integração dos estudos relacionados com o SARS-CoV-2.

Fisiopatologia. O SARS-CoV-2 gera ataque à região heme da cadeia 1-beta da hemoglobina, sendo responsável por desligar a ligação do ferro com a porfirina; esse mecanismo foi descrito no estudo de Wenzhong e Hualan (16). Esse ataque é realizado por proteínas essenciais e não essenciais virais (ORF 6, ORF 7, ORF 8, orflab, ORF 10 e glicoproteínas de superfície). Como a infecção ocorre inicialmente nas vias respiratórias, gera processos inflamatórios nos pulmões de alguns pacientes. A dissociação da hemoglobina (redução da saturação percentual de O₂) nas hemácias, é seguida da liberação do ferro no tecido pulmonar, por fim, gerando o processo inflamatório pulmonar. Além disso, os capilares são facilmente rompidos devido ao processo inflamatório; as proteínas e fibrinogênio preenchem fendas capilares; assim, muita fibrina acaba se acumulando no tecido pulmonar de pacientes graves. Assim, o quadro evolui para uma doença sistêmica, pois o sistema imunológico tenta combater a infecção viral e o excesso de ferro nos tecidos. Os macrófagos fagocitam o ferro livre, partículas virais, trombina, fibrina e substâncias estranhas geradas por tecidos inflamatórios. Por conta desse novo mecanismo do vírus, postulou-se que alguns pacientes poderiam ser curados da pneumonia do novo coronavírus pelo efeito terapêutico da Cloroquina na prevenção do ataque à hemoglobina e na ligação da porfirina.

Terapia Medicamentosa. Em contrapartida, os estudos de Molina e colaboradores (15), demonstraram que a cloroquina é um medicamento que possui características de ação antiviral inespecífica *in vitro* em altas concentrações micromoleculares e inibe a acidificação dos endossomos na células infectadas (o processo de acidificação permite que os complexos receptor-vírus sejam liberados), para os vírus como HIV, dengue, hepatite C, Chikungunya, influenza, Ebola, SARS-CoV (SARS) e MERS-CoV (MERS) e, mais recentemente, COVID-19. Acrescentaram que o medicamento foi usado em alguns hospitais da França (10 pacientes com febre e 1 sem febre); dentro 5 dias, um paciente morreu, dois foram transferidos para a UTI. Após o tratamento, foi realizado o teste de secreção da nasofaringe usando um ensaio qualitativo de PCR, mesmo assim era possível detectar o SARS-RNA CoV-2 em 8 dos 10 pacientes (1 paciente havia falecido) nos 5 a 6 dias após o início do tratamento. Por fim, concluiu-se que esse resultado comprovou que a cloroquina não possui uma forte eficácia antiviral, lançando assim dúvidas sobre o seu uso. Um estudo na China não encontrou diferenças na diminuição da carga viral em 7 dias com ou sem o uso de hidroxicloroquina por 5 dias e nenhuma diferença nos resultados clínicos (durante o ciclo hospitalar). Portanto, esse resultado também indica que a cloroquina não possui benefício clínico. Um possível teste randomizado com a droga será necessário para comprovar ou refutar a eficácia dessa combinação.

Em estudo recente, Geleris e colaboradores (17), numa análise de 1.376 infectados, dos quais 58,9% foram tratados com hidroxicloroquina (600 mg duas vezes ao dia no dia 1, depois 400 mg diariamente por uma média de 5 dias), sendo que 45,8% receberam o tratamento nas 24 h desde a chegada ao hospital até o começo do estudo e 85,9% rece-

beram a droga 48 h após passagem na emergência. O resultado corrobora o estudo de Molina e colaboradores (15), já que não foi possível comprovar ação benéfica da hidroxicloroquina na infecção pelo SARS-CoV-2; 346 pacientes desenvolveram insuficiência respiratória, 180 tiveram que ser intubados e 166 morreram sem intubação; os pesquisadores afirmam que não houve associação entre uso da droga e intubação ou morte. A combinação com a azitromicina ou não, é baseada em relatos clínicos e não existe nenhuma comprovação da sua eficácia até o momento. Essa prática ganhou relevância a partir de estudo francês, mas não apresentou validação científica, já que a amostra era pequena e não houve grupo de controle.

Atualmente, sete cepas diferentes de coronavírus humano (HCoVs) foram capazes de infectar os seres humanos, o Betacoronavírus HCoV-OC43 e o HCoV-HKU1, assim como o Alphacoronavírus HCoV-229E, causando resfriados comuns e infecções graves do trato respiratório em mais jovens (bebês) e idosos, enquanto o Alphacoronavírus HCoV-NL63 é uma causa expressiva de pseudocrupe e bronquiolite em crianças (18). O estudo de Elfiky (12), demonstrou a quantidade de cepas e relatou resultados promissores com o uso de cinco medicamentos: Galidesivir, Remdesivir, Tenofovir, Sofosbuvir e Ribavirina. Nesse estudo foi realizada uma construção molecular viral a partir do modelo SAR-CoV-2 RdRp do banco de proteínas NCBI (National Center for Biotechnology Information). Foi usado um acoplamento medicamentoso de antivirais de ação direta contra o SARS-CoV-2 RdRp, incluindo 5 medicamentos aprovados pela FDA usados para tratar o HCV, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus Ebola. Adicionaram outros compostos: IDX-184, Setrobuvir e YAK que acabaram se ligando fortemente ao RdRp, bloqueando a função da proteína viral. Esse trabalho surgiu a partir da ideia de que os HCoVs são vírus de RNA de sentido único, longos (30.000 pb) e fita simples, assim dois grupos de proteínas caracterizam os HCoVs: proteínas estruturais, como Spike (S), que marca todos os coronavírus, núcleocapsídeo (N), matriz (M) e envelope (E); e proteínas não estruturais, como proteases (nsp3 e nsp5) e RdRp (nsp12). A RdRp é uma enzima viral crucial no ciclo de vida dos vírus RNA; portanto, foi alvo de estudos em várias infecções virais, incluindo o vírus da hepatite C (HCV), o zika (ZIKV) e os coronavírus (CoVs). O local ativo de RdRp é altamente conservado, com dois aspartatos (ou ácido aspártico) sucessivos e acessíveis à superfície em uma estrutura de beta-turn ou curva beta.

O Remdesivir é uma droga que vem sendo testada em ampla escala pela sua eficácia *in vitro*. Al-Tawfiq, All-Homoud e Memish (19), reforçam a eficácia da droga, descrevem que o Remdesivir, é um profármaco monofosforamidato e é um análogo da adenosina. É metabolizado a uma forma ativa e possui ação na RNA polimerase viral evitando a ação de revisão da exonuclease viral com resposta de diminuição na produção de RNA viral.

Somando-se aos artigos anteriores, Grein e colaboradores (20), realizaram um estudo de coorte com 53 pacientes hospitalizados graves infectados pelo novo coronavírus. Foi ad-

ministrado Remdesivir com melhora clínica em 36 dos 53 pacientes, em torno de 68%. O tratamento foi realizado por um período de 10 dias, com uma dose inicial de 200 mg (miligramas) por via intravenosa no 1º dia e 100 mg nos dias subsequentes. Embora apresente eficácia em testes laboratoriais, testes randomizados estão sendo realizados na busca do impacto clínico do Remdesivir no COVID-19, pois este ainda é desconhecido (19).

Em outro teste *in vitro*, foi utilizada a Ivermectina (REVECTINA®), um fármaco utilizado em casos de infecção por parasitas. Caly e colaboradores (21), demonstraram que esse fármaco tem uma possível ação antiviral contra o SARS-CoV-2. Os autores, juntamente com outros grupos de pesquisadores, evidenciaram uma ação antiviral contra alguns vírus *in vitro*. Originalmente foi identificada como um inibidor de interação entre a proteína integrase do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) e a Importina α/β , responsável pela importação nuclear da proteína integrase viral. Foi confirmado que a Ivermectina inibe a importação nuclear da proteína viral, inibindo a replicação do HIV-1. Outras ações da Ivermectina foram reportadas, porém esse fármaco teve como efeito principal a inibição da importação nuclear de proteínas do hospedeiro e do vírus, incluindo antígenos tumorais do vírus SV40 e proteínas não estruturais do vírus da Dengue. Mais importante, foi demonstrado que o fármaco limita a infecção por vírus de RNA, como o vírus da Dengue 1-4, Vírus do Nilo Ocidental, Influenza e o Vírus da Encefalite Equina Venezuelana. Acredita-se que esse amplo espectro de atividade se deve ao fato de que muitas viroses por RNA usam a Importina (α/β). Levando tudo em consideração, observa-se que a Ivermectina tem uma ação antiviral contra o SARS-CoV-2 isolado *in vitro*, com uma única dose capaz de controlar a replicação viral em 24-48 h.

Novamente, são necessários estudos randomizados controlados em humanos infectados com o vírus para se decidir sobre a eficácia desse fármaco contra a COVID-19.

Outro estudo utilizou uma combinação de lopinavir, oseltamivir e ritonavir. Muralidharan e colaboradores (13), verificaram se esses três medicamentos combinados seriam eficientes no combate ao SARS-CoV-2. Os autores sugerem essa combinação já que diferentes drogas como elfinavir, lopinavir, oseltamivir, atazanavir e ritonavir foram utilizadas para tratar MERS e SARS. O lopinavir e o ritonavir foram desenvolvidos para o HIV, enquanto o oseltamivir foi desenvolvido para o combate ao vírus influenza. Os CoVs codificam uma protease do tipo papaína (PLpro) e a protease principal (Mpro), que estão diretamente ligadas com o processamento proteolítico das poliproteínas em proteínas individuais não estruturais (nsps) para controlar a expressão e a replicação gênica viral. A Mpro formada desempenha o papel principal na replicação, possui características de um homodímero com três domínios estruturais I,II e III. Mpro é altamente expressiva na família Coronaviridae, principalmente no SARS-CoV e MERS-CoV. Por essas características essa protease é considerada um alvo de estudos como um mecanismo de combate ao vírus. Os autores concluem que o sinergismo dos três fármacos foi eficaz em silenciar a Mpro e

acrescentam que se faz necessário explorar mais os medicamentos antivirais no combate ao SARS-CoV-2. Nutho e colaboradores (2020) afirmam que a utilização do sinergismo de lopinavir e ritonavir é eficaz contra o vírus.

Vias e Mecanismos de Transmissão. Vias e Mecanismos de Transmissão

A transfusão sanguínea também tem sido objeto de estudo no tocante ao potencial de transmissão do SARS-CoV-2. O estudo de Chang e colaboradores (22), conclui que a ausência de risco à transfusão não pode ser garantida. Devem ser garantidas ações de intervenção e vigilância. Além disso, é necessário garantir a segurança de doadores e funcionários nos hemocentros. Em países que registram poucos casos, o aconselhamento deve ser a melhor forma de manter a vigilância e estabelecer novas formas de intervenção para o futuro combate da SARS-CoV-2. Acrescentam, ainda, algumas informações ligadas ao vírus, sendo que na época de publicação do artigo em fevereiro de 2020, não estava claro se o SARS-CoV-2 poderia ser transmitido de pessoas com infecção pré-sintomática ou assintomática, embora um estudo feito em Hong Kong tivesse descrito que o SARS-CoV, poderia ser transmitido de assintomáticos para pessoas sem a infecção. E, por fim, SARS-CoV, tem sua transmissão possível identificada por ácidos nucleicos virais no soro e no plasma; em um caso, o vírus atuava nos linfócitos bloqueando sua autorreplicação, em paciente com a doença clínica. Acrescenta que até a transmissão fecal existiu em alguns casos. Foi comprovado que a doença não era contagiosa durante o período de incubação (3 a 5 dias após a infecção). Por isso algumas autoridades médicas suspeitam da transmissão da SARS-CoV-2 pelos meios citados.

Guimarães e colaboradores (23), relatam algumas ideias expostas no artigo de Chang e pesquisadores (22). Eles concordam que há relatos de transmissão assintomática, embora seja apenas uma hipótese não comprovada e acrescentam que existe uma preocupação de que o vírus se comporte de modo semelhante ao da varicela e sarampo, com transmissão possível durante o período de incubação ou com sintomas mais brandos. O estudo ainda relata que a maioria dos casos, em sua revisão bibliográfica, apresentaram febre ou tosse, em um terço havia algum grau de dispneia; os sintomas menos comuns foram: mialgias, rinorreia, cefaleia, dor no peito e sintomas gastrointestinais. Por fim, o comportamento da infecção em pediatria assemelha-se ao que ocorre em adultos, contudo com progressão clínica e desfecho bem mais benéficos.

Quadro Clínico e Laboratorial. Com o intuito de compreender melhor as características e os graus de gravidade da infecção, foi realizado um estudo por Guan et al (24) com 1.099 pacientes confirmados com COVID-19. Os dados da pesquisa foram colhidos entre 11 de dezembro de 2019 e 29 de janeiro de 2020. A maioria possuía a idade média de 47 anos e mais de 50% eram homens, o período de incubação viral foi determinado com base no tempo desde a exposição ao provável local de transmissão e a aparição dos primeiros sintomas da doença sendo de 2 a 4 dias (muitos dos pacientes

que não moravam em Wuhan acabaram tendo contato com moradores da província, possivelmente infectados, consequentemente contraindo a doença). Algumas características comuns foram a temperatura axilar de 37.5 °C (quase 90%), problemas respiratórios agudos (2,3% precisaram de ventilação), pneumonia, tosse (67%), insuficiência renal, morte de fibras musculares (rabdomiólise) e diarreia (menos comum), os exames laboratoriais apresentaram a contagem de linfócitos menor que 1500 células/mm³ e de plaquetas menor que 150.000 células/mm³.

Chen e colaboradores (2), em estudo com 99 casos, afirmam que a maioria dos infectados eram homens. Isso se deve à suscetibilidade diminuída das mulheres devido ao cromossomo X e aos hormônios sexuais, que desempenham um papel importante na imunidade inata e adaptativa viral. Inclusive, é comprovado que o estrogênio em baixas concentrações ajuda no desenvolvimento do sistema imunológico e em altas concentrações funciona como imunossupressor; o hormônio ainda funciona como um sinalizador na limitação da replicação do vírus da influenza em células epiteliais nasais humanas e regulam genes da função metabólica das células (25). Ademais, é sugerido que o SARS-CoV-2 tem maior probabilidade de infectar homens idosos com comorbidade crônica (doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e diabetes) e por possuírem sistema imunológico mais fraco (2).

Após 19 dias dos primeiros sintomas é possível identificar imunoglobulinas-G (anticorpos IgG) contra SARS-CoV-2. Um estudo chinês, de Long e colaboradores (26), com 285 pacientes evidenciou que as amostras colhidas positivaram 100% de IgG específico para o novo coronavírus em aproximadamente 17 a 19 dias após o início dos sintomas. E a proporção de pacientes com IgM específico atingiu um pico de 94,1% após 20 a 22 dias.

Em relação ao estado do paciente e a produção de IgM e IgG conclui-se que há diferenças de quantidade circulante em caso leve, grave e crítico. O estudo de Hou e colaboradores (2020) relatou que os anticorpos IgM aumentaram em casos graves e críticos em relação aos leves e o nível de IgG nos casos críticos foi menor do que nos casos leves e graves; essa explicação se dá pelo agravamento do caso – alta atividade da patologia – acompanhada de um comprometimento imunológico sistêmico.

Em um estudo da Universidade do Texas em Austin, Wrapp e colaboradores (27), observaram dois tipos de anticorpos extraídos das lhamas (animais mamíferos na América do Sul), que foram expostos ao vírus SARS-CoV e MERS-CoV. Os pesquisadores identificaram que o anticorpo tem ação na membrana do vírus, glicoproteína S. O mecanismo de ação bloqueou a proteína S que é vital para o novo coronavírus invadir células. Ressaltaram que a partir dessa descoberta é possível a criação de um soro em larga escala, visto que a fabricação é comum na indústria farmacêutica. Por fim, a descoberta adiciona mais uma possível terapia farmacêutica na luta contra a COVID-19.

Fatores Predisponentes do Hospedeiro – O Receptor ECA 2. O SARS-CoV-2 tem um mecanismo de entrada na célula hospedeira com a associação à Enzima Conversora da An-

giotensina 2 (ECA 2), expressa pelas células epiteliais do pulmão, intestino, rim, e vasos sanguíneos; a proteína spike (S) encontrada na superfície viral, facilita a entrada nas células-alvo; a associação com a ECA2, usa como receptor de entrada com acionamento da serina-protease TMPRSS2 e ativação viral (mecanismo ECA2/TMPRSS2) (28). Em doenças crônicas como diabetes tipo 1 ou 2 e hipertensão tratados com inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), existe regulação para cima (up-regulation) da ECA e supõe-se que isso aumente o risco de desenvolver COVID-19 grave e/ou fatal (29).

O alto nível da expressão de ECA2 no tecido epitelial da cavidade oral constitui uma possibilidade de contágio pelo SARS-CoV-2; altos níveis ECA2 e sua expressão gênica são encontrados no trato respiratório inferior em fumantes e pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Esses pacientes também apresentam maior predisposição ao COVID-19, geralmente com quadros mais graves (30).

O uso de um inibidor da enzima protease transmembrana (TMPRSS2) bloqueou a entrada do vírus e pode ser usado como uma alternativa no tratamento de pacientes graves da COVID-19 (28). Um tratamento alternativo para hipertensos seriam os bloqueadores dos canais de cálcio, pois no estudo de Fang, Karakiulakis e Roth (29) não encontraram evidências de que essa classe de fármaco aumentaria a expressão da ECA2.

Outra alternativa seria o uso da Cannabis sativa. O estudo de Wang e colaboradores (30) propôs o uso do extrato da Cannabis s. como aplicação terapêutica no combate a processos e cascatas inflamatórias decorrente da infecção viral do novo coronavírus. O extrato da maconha regulou a expressão gênica da TMPRSS2 nos tecidos orais e intestinais. E ainda, foi possível uma regulação negativa na expressão do gene ECA 2. Os pesquisadores acrescentam que os dados merecem uma análise mais profunda dos efeitos da Cannabis sativa na doença COVID-19 e em outras doenças virais que usam o receptor da ECA2. O canabidiol, princípio mais ativo, pode ser eficaz na modulação ou redução dos níveis de ECA2 em tecidos com maiores probabilidades de contato primário com o vírus. Por fim, o extrato pode ser utilizado como um fator de prevenção ao COVID-19, com a realização de gargarejos orais, visto que a mucosa oral produz ECA 2 em grandes quantidades.

O estudo de Pan e colaboradores (31), realizado na Universidade de Ciência e Tecnologia de Huazhong, Wuhan, China, com trinta e quatro homens chineses adultos (18 a 57 anos) diagnosticados com COVID-19 por meio de confirmação pela Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (Q-PCR), teve como objetivo descrever a detecção de SARS-CoV-2 no líquido seminal de pacientes em recuperação da COVID-19 e descrever o perfil de ECA2 e TMPRSS2 no testículo. O estudo mostrou que seis pacientes (19%) demonstraram desconforto escrotal relacionada a uma orquite viral na época de confirmação da COVID-19. O SARS-CoV-2 não foi detectado no sêmen após uma mediana de 31 dias a partir do diagnóstico da COVID-19. Além disso, foi indicado que o

SARS-CoV-2 provavelmente não seria capaz de obter acesso a células testiculares através de um mecanismo mediado por ECA2/TMPRSS2.

Em contrapartida, no estudo de coorte de Li e colaboradores (8) com 50 pacientes identificados, somente 38 pacientes foram aptos para o teste de sêmen, 6 pacientes testaram positivos para o coronavírus (4 em estado agudo e 2 em recuperação). Ficou comprovado que o SARS-CoV-2 pode ser encontrado no sêmen de pacientes com a COVID-19 e de pacientes recuperados. Por fim, o estudo possui amostras limitadas e esse assunto merece novas pesquisas.

Profilaxia com Imunomodulação. O cobre (Cu) é um micronutriente essencial para os patógenos e os hospedeiros durante a infecção viral; o Cu está envolvido nas funções de células imunes críticas, como células T auxiliares, células B, células killer naturais de neutrófilos (NK) e macrófagos; essas células sanguíneas estão envolvidas na morte de microorganismos infecciosos, na imunidade mediada por células e na produção de anticorpos específicos contra os patógenos; os seres humanos com deficiência de Cu mostram uma suscetibilidade excepcional a infecções devido ao número e função diminuídos dessas células sanguíneas; além disso, o Cu pode matar vários vírus, como vírus da bronquite, poliovírus, vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), outros vírus de DNA e RNA de fita simples ou dupla, com ou sem envelope; além disso, o Cu tem a potente capacidade de eliminar vários vírus, incluindo SARS-CoV-2; como o atual surto do COVID-19 continua a se desenvolver e não há vacina ou drogas disponíveis no momento, a opção crítica agora é tornar o sistema imunológico competente para lutar contra o coronavírus; com base nos dados disponíveis, supomos que o enriquecimento dos níveis plasmáticos de cobre aumentará a imunidade inata e adaptativa das pessoas; além disso, devido às suas potentes atividades antivirais, o Cu também pode atuar como um regime preventivo e terapêutico contra o COVID-19 (32).

Tratamentos por Métodos Físicos. Outro potencial tratamento alternativo não medicamentoso foi proposto por Enwemeka, Bumah e Masson-Meyers (33), em uma revisão bibliográfica. Concluíram que espectros luminosos azuis/violetas e vermelhos/infravermelhos têm ação contra microorganismos e ajudam no tratamento de sequelas que podem ser resultados de infecções. Primeiramente, a luz azul como um meio de contenção da evolução bacteriana. O estudo ressalta ainda que a luz vermelha e a infravermelha têm o potencial de reduzir a inflamação e a fibrose pulmonares, pois esse espectro de luz reduz a ativação e o influxo de neutrófilos, os danos endoteliais, a quantidade de TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e IL-1 β no pulmão e no líquido de lavagem broncoalveolar. A luz vermelha, em um estudo realizado em camundongos, aumentou a secreção de IL-10 (interleucina 10) de fibroblastos e pneumócitos e reduziu o TGF β pulmonar total. A luz azul parece ter outra importante ação; um papel de inativação viral, como por exemplo, a inativação do baculovírus e a exposição prolongada à luz azul na faixa de 420-430 nm, que inativa o vírus causador de leucemia.

Portanto, o estudo traz um possível uso terapêutico da luz para o tratamento de coronavírus, podendo-se teoricamente usar a luz vermelha para o tratamento da inflamação pulmonar e a luz azul para reduzir a proliferação bacteriana e viral.

O uso da radioterapia em pacientes graves que evoluíram para uma pneumonia viral poderia ser uma alternativa no combate à COVID-19. Segundo a revisão de Rödel e colaboradores (34), o uso de radioterapia em dose única (0,5 Gy) no início do quadro de pneumonia viral teoricamente poderia contribuir com a desaceleração do processo patológico, melhoria da inflamação e retardo da cronicização. O vírus desencadeia um processo inflamatório nos pulmões, aumentando a quantidade de interleucinas pró-inflamatórias, interleucina-6 (IL-6), e dímero D. A irradiação não diminuiria a viabilidade do vírus, mas contribuiria com o melhoramento do sistema imunológico, atividades das células assassinas naturais (NK), produção de IFN (fator de necrose tumoral), eficácia antiviral e diminuição dos fatores pró-inflamatórios. A indicação para esse método em baixa dose deveria ser analisada de acordo com a função pulmonar e a evolução do desconforto respiratório. Por fim, os pesquisadores adicionam que esse cenário possível deveria passar por um estudo mais específico para confirmar possíveis benefícios.

Considerações Finais. Novas descobertas relacionadas ao novo coronavírus são constantemente descritas. É perceptível como a comunidade científica acrescenta diversas informações novas todos os dias. A busca por uma resposta quanto ao fator de virulência, tratamento, e diagnóstico, dentre outros, não para de fomentar estudos em todo o mundo.

Os pesquisadores têm obtido importantes conhecimentos para combater o vírus. Pesquisas com base em drogas usadas em outras epidemias, busca por novos fármacos e criação de uma vacina fazem parte da corrida “do ouro” da ciência do ano de 2020.

O intuito da pesquisa foi trazer ao conhecimento dos profissionais uma revisão dos principais achados até o momento do período de dezembro 2019 – início de maio de 2020. É compreensível que alguns estudos citados necessitam de novas comprovações, por outro lado pesquisas resultaram em novas descobertas e caminhos para novos experimentos como: anticorpos IgG e IgM na corrente sanguínea, a hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, o achado do vírus no sêmen de homens, tratamento alternativo com o uso de radioterapia, uso do canabidiol como prevenção, dentre outros.

Esperamos que este artigo de revisão gere novas ideias, talvez levando a novos experimentos e a novos dados na luta contra esta pandemia.

Referências

1. A Lee. Wuhan novel coronavirus (COVID-19): why global control is challenging? *Public Health*, 179:A1–A2, February 2020.
2. Yu Chen, Qianyun Liu, and Deyin Guo. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.*, 92(4):418–423, April 2020.
3. Fernando L Tort, Matias Castells, and Juan Cristina. A comprehensive analysis of genome composition and codon usage patterns of emerging coronaviruses. *Virus Res.*, 283:197976, July 2020.

4. Yassine Kasmi, Khadija Khataby, Amal Souiri, and Moulay Mustapha Ennaji. Chapter 7 - coronaviridae: 100,000 years of emergence and reemergence. In Moulay Mustapha Ennaji, editor, *Emerging and Reemerging Viral Pathogens*, pages 127–149. Academic Press, January 2020.
5. M Bartas, V Brazda, N Bohalova, A Cantara, A Volna, and others. In-depth bioinformatic analyses of human SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and other nidovirales suggest important roles of noncanonical nucleic acid . . . *bioRxiv*, 2020.
6. D K Lvov, S V Alkhovsky, L V Kolobukhina, and E I Burtseva. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in wuhan, hubei province, chinese people republic associated with 2019-nCoV (*Nidovirales*, *Coronaviridae*, *Coronavirinae*, *Betacoronavirus*, subgenus *Sarbecovirus*): lessons of SARS-CoV outbreak, 2020.
7. Dharmendra Kumar, Rishabha Malviya, and Pramod Kumar Sharma. Corona virus: A review of COVID-19. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 4:8–25, 2020.
8. Qun Li, Xuhua Guan, Peng Wu, Xiaoye Wang, Lei Zhou, Yeqing Tong, Ruiqi Ren, Kathy S M Leung, Eric H Y Lau, Jessica Y Wong, Xuesen Xing, Nijuan Xiang, Yang Wu, Chao Li, Qi Chen, Dan Li, Tian Liu, Jing Zhao, Man Liu, Wenxiao Tu, Chuding Chen, Lianmei Jin, Rui Yang, Qi Wang, Suhua Zhou, Rui Wang, Hui Liu, Yinbo Luo, Yuan Liu, Ge Shao, Huan Li, Zhongfa Tao, Yang Yang, Zhiqiang Deng, Boxi Liu, Zhitao Ma, Yanping Zhang, Guoqing Shi, Tommy T Y Lam, Joseph T Wu, George F Gao, Benjamin J Cowling, Bo Yang, Gabriel M Leung, and Zijian Feng. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel Coronavirus-Infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 382(13):1199–1207, March 2020.
9. Soheil Kooraki, Melina Hosseiny, Lee Myers, and Ali Gholamrezaezhad. Coronavirus (COVID-19) outbreak: What the department of radiology should know. *J. Am. Coll. Radiol.*, 17(4):447–451, April 2020.
10. Emmie de Wit, Emmie de Wit, Friederike Feldmann, Jacqueline Cronin, Robert Jordan, Atsushi Okumura, Tina Thomas, Dana Scott, Tomas Cihlar, and Heinz Feldmann. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection, 2020.
11. Rania Ali El Hadi Mohamed, Fadilah Sfouq Aleanizy, Fulwah Yahya Alqahtani, Marzuqah Sfouq Alanazi, and Nahla Mohamed. Common co-morbidities are challenging in the diagnosis of middle east respiratory syndrome (MERS-CoV) in saudi arabia. *Pak. J. Biol. Sci.*, 23(2):119–125, January 2020.
12. Abdo A Elfiky. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study, 2020.
13. Nisha Muralidharan, R Sakthivel, D Velmurugan, and M Michael Gromiha. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 protease against COVID-19. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, pages 1–6, April 2020.
14. Domenico Cucinotta and Maurizio Vanelli. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.*, 91(1):157–160, March 2020.
15. Jean Michel Molina, Constance Delaugerre, J Le Goff, Breno Mela-Lima, Diane Ponscarme, Lauriane Goldwirt, and Nathalie de Castro. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med. Mal. Infect.*, 10, 2020.
16. L Wenzhong and L Hualan. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. ChemRxiv 2020. *Preprint*. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173:v6>, 2020.
17. Joshua Geleris, Yifei Sun, Jonathan Platt, Jason Zucker, Matthew Baldwin, George Hripacak, Angelena Labella, Daniel Manson, Christine Kubin, R Graham Barr, Magdalena E Sobieszczek, and Neil W Schluger. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19. *N. Engl. J. Med.*, May 2020.
18. Tauseef Ahmad, Muhammad Khan, Haroon, Taha Hussein Musa, Saima Nasir, Jin Hui, D Katterine Bonilla-Aldana, and Alfonso J Rodriguez-Morales. COVID-19: Zoonotic aspects. *Travel Med. Infect. Dis.*, page 101607, February 2020.
19. Jaffar A Al-Tawfiq, Ali H Al-Homoud, and Ziad A Memish. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19, 2020.
20. Jonathan Grein, Norio Ohmagari, Daniel Shin, George Diaz, Erika Asperges, Antonella Castagna, Torsten Feldt, Gary Green, Margaret L Green, François-Xavier Lescuré, Emanuele Nicastri, Rentaro Oda, Kikuo Yo, Eugenia Quiros-Roldan, Alex Studemeister, John Redinski, Seema Ahmed, Jorge Bennett, Daniel Chelliah, Danny Chen, Shingo Chihara, Stuart H Cohen, Jennifer Cunningham, Antonella D'Arminio Monforte, Saad Ismail, Hideaki Kato, Giuseppe Lapadula, Erwan L'Her, Toshitaka Maeno, Sumit Majumder, Marco Massari, Marta Mora-Rillo, Yoshikazu Mutoh, Duc Nguyen, Ewa Verweij, Alexander Zoufaly, Anu O Osinusi, Adam DeZure, Yang Zhao, Lijie Zhong, Anand Chokkalingam, Emon Elboudwarej, Laura Telep, Leighann Timbs, Ilana Henne, Scott Sellers, Huyen Cao, Susanna K Tan, Lucinda Winterbourne, Polly Desai, Robertino Mera, Anuj Gaggar, Robert P Myers, Diana M Brainard, Richard Childs, and Timothy Flanigan. Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19. *N. Engl. J. Med.*, April 2020.
21. Leon Caly, Julian D Druce, Mike G Catton, David A Jans, and Kylie M Wagstaff. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.*, 178: 104787, April 2020.
22. Le Chang, Ying Yan, and Lunan Wang. Coronavirus disease 2019: Coronaviruses and blood safety. *Transfus. Med. Rev.*, February 2020.
23. Hélio Pena et al Guimarães. Coronavírus e medicina de emergência: Recomendações para o atendimento inicial do médico emergencista pela associação brasileira de medicina de emergência. *ABRAMEDE*, March 2020.
24. Wei-Jie Guan, Zheng-Yi Ni, Yu Hu, Wen-Hua Liang, Chun-Quan Ou, Jian-Xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-Liang Lei, David S C Hui, Bin Du, Lan-Juan Li, Guang Zeng, Kwok-Yung Yuen, Ru-Chong Chen, Chun-Li Tang, Tao Wang, Ping-Yan Chen, Jie Xiang, Shi-Yue Li, Jin-Lin Wang, Zi-Jing Liang, Yi-Xiang Peng, Li Wei, Yong Liu, Ya-Hua Hu, Peng Peng, Jian-Ming Wang, Ji-Yang Liu, Zhong Chen, Gang Li, Zhi-Jian Zheng, Shao-Qin Qiu, Jie Luo, Chang-Jiang Ye, Shao-Yong Zhu, Nan-Shan Zhong, and China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *N. Engl. J. Med.*, 382(18):1708–1720, April 2020.
25. Rudragouda Channappanavar, Craig Fett, Matthias Mack, Patrick P Ten Eyck, David K Meyerholz, and Stanley Perlman. Sex-Based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Immunol.*, 198(10):4046–4053, May 2017.
26. Quan-Xin Long, Bai-Zhong Liu, Hai-Jun Deng, Gui-Cheng Wu, Kun Deng, Yao-Kai Chen, Pu Liao, Jing-Fu Qiu, Yong Lin, Xue-Fei Cai, De-Qiang Wang, Yuan Hu, Ji-Hua Ren, Ni Tang, Yin-Yin Xu, Li-Hua Yu, Zhan Mo, Fang Gong, Xiao-Li Zhang, Wen-Guang Tian, Li Hu, Xian-Xiang Zhang, Jiang-Lin Xiang, Hong-Xin Du, Hua-Wen Liu, Chun-Hui Lang, Xiao-He Luo, Shao-Bo Wu, Xiao-Ping Cui, Zheng Zhou, Man-Man Zhu, Jing Wang, Cheng-Jun Xue, Xiao-Feng Li, Li Wang, Zhi-Jie Li, Kun Wang, Chang-Chun Niu, Qing-Jun Yang, Xiao-Jun Tang, Yong Zhang, Xia-Mao Liu, Jin-Jing Li, De-Chun Zhang, Fan Zhang, Ping Liu, Jun Yuan, Qin Li, Jie-Li Hu, Juan Chen, and Ai-Long Huang. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.*, April 2020.
27. Daniel Wrapp, Dorien De Vlieger, Kizzmekia S Corbett, Gretel M Torres, Nianshuang Wang, Wander Van Breedam, Kenny Roose, Loes van Schie, VIB-CMB COVID-19 Response Team, Markus Hoffmann, Stefan Pöhlmann, Barney S Graham, Nico Callewaert, Bert Schepens, Xavier Saelens, and Jason S McLellan. Structural basis for potent neutralization of betacoronaviruses by Single-Domain camelid antibodies. *Cell*, April 2020.
28. M Hoffmann, H Kleine-Weber, N Krüger, M A Mueller, and others. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv*, 2020.
29. Lei Fang, George Karakiulakis, and Michael Roth. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 8(4):e21, April 2020.
30. Bo Wang, Anna Kovalchuk, Dongping Li, Yaroslav Ilynskyy, Igor Kovalchuk, and Olga Kovalchuk. In search of preventative strategies: Novel Anti-Inflammatory High-CBD cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. *Preprints*, 2020.
31. Feng Pan, Xingyuan Xiao, Jingtao Guo, Yarong Song, Honggang Li, Darshan P Patel, Adam M Spivak, Alukal, Joseph, P., Xiaoping Zhang, Chengliang Xiong, Philip S Li, and James M Hotelling. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. *Fertil. Steril.*, April 2020.
32. Syamal Raha, Rahul Mallick, Sanjay Basak, and Asim K Duttaroy. Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Med. Hypotheses*, 142:109814, May 2020.
33. Chukuka Samuel Enwemeka, Violet Vakunseh Bumah, and Daniela Santos Masson-Meyers. Light as a potential treatment for pandemic coronavirus infections: A perspective. *J. Photochem. Photobiol. B*, 207:111891, May 2020.
34. Franz Rödel, Meritxell Arenas, Oliver J Ott, Claudia Fournier, Alexandros G Georgakilas, Soile Tapio, Klaus-Rüdiger Trott, and Udo S Gaipal. Low-dose radiation therapy for COVID-19 pneumopathy: what is the evidence? *Strahlenther. Onkol.*, May 2020.