

ANTONIO ERIC CARNEIRO CARDOSO

**ANÁLISE CRÍTICA DA METODOLOGIA EXPERIMENTAL E DA PRODUÇÃO  
CIENTÍFICA EM RADIOBIOLOGIA DE BAIXAS DOSES: UMA AVALIAÇÃO  
QUANTITATIVA E PARADIGMÁTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multi-institucional em Difusão do Conhecimento, como requisito ao Exame de Defesa de Tese. Área de Concentração: Modelagem da Geração e Difusão do Conhecimento. Linha 02 – Difusão do Conhecimento: Informação, Comunicação e Gestão.

Orientador: Prof. Dr. Elias Ramos.

Salvador

2025

Cardoso, Antonio Eric Carneiro.

Análise crítica da metodologia experimental e da produção científica em radiobiologia de baixas doses [recurso eletrônico] : uma avaliação quantitativa e paradigmática / Antonio Eric Carneiro Cardoso. - Dados eletrônicos. - 2025.

Orientador: Prof. Dr. Elias Ramos de Souza.

Tese (Doutorado em Difusão do Conhecimento) - Programa de Pós-Graduação em Difusão do Conhecimento, Salvador, 2025.

Disponível em formato digital.

Modo de acesso: <https://repositorio.ufba.br/>

1. Bibliometria. 2. Modelos de riscos proporcionais. 3. Carcinógenos. 4. Radiação ionizante. 5. Radiologia. 6. Revisão de escopo. I. Souza, Elias Ramos de. II. Programa de Pós - Graduação em Difusão do Conhecimento. III. Título.

CDD 025 - 23. ed.

ANTONIO ERIC CARNEIRO CARDOSO

**ANÁLISE CRÍTICA DA METODOLOGIA EXPERIMENTAL E DA PRODUÇÃO  
CIENTÍFICA EM RADIOBIOLOGIA DE BAIXAS DOSES: UMA AVALIAÇÃO  
QUANTITATIVA E PARADIGMÁTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação Multi-institucional em Difusão do  
Conhecimento da UFBA.

BANCA EXAMINADORA:

LOCAL: Transmissão on-line

HORÁRIO: 14:00

DATA: 03/10/2025

**Dr. MARIO DE JESUS FERREIRA, UNE**

Examinador Externo à Instituição



Documento assinado digitalmente  
**MARIO DE JESUS FERREIRA**  
Data: 08/10/2025 12:28:58-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Dr. GABRIEL NATAN DE SOUZA PIRES, UNIFESP**

Examinador Externo à Instituição



Documento assinado digitalmente  
**GABRIEL NATAN DE SOUZA PIRES**  
Data: 08/10/2025 09:15:13-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Dr. EDUARDO MEIRELES**

Examinador Externo à Instituição



Documento assinado digitalmente  
**EDUARDO MEIRELES**  
Data: 08/10/2025 12:07:34-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Dr. ANDERSON LUIS DA PAIXÃO CAFÉ**

Examinador Externo à Instituição



Documento assinado digitalmente  
**ANDERSON LUIS DA PAIXÃO CAFÉ**  
Data: 08/10/2025 09:29:50-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO**



Documento assinado digitalmente  
**LUIS FERNANDO BATISTA PINTO**  
Data: 08/10/2025 09:21:38-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Dr. LUIS FERNANDO BATISTA PINTO, UFBA**

Examinador Externo ao Programa



Documento assinado digitalmente  
**WILSON OTTO GOMES BATISTA**  
Data: 08/10/2025 08:09:12-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**WILSON OTTO GOMES BATISTA, IF**

Examinador Interno



Documento assinado digitalmente  
**ELIAS RAMOS DE SOUZA**  
Data: 09/10/2025 09:50:32-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**ELIAS RAMOS DE SOUZA, IFBA**

Presidente

## DEDICATÓRIA

Dedico esta Tese à Cintiane Araujo, minha esposa,  
pela paciência nos meus dias difíceis,  
pela coragem diante dos desafios que compartilhei contigo,  
pela dedicação incansável à nossa vida juntos,  
e pela determinação inabalável na crença de um final feliz.  
Sua força me inspira todos os dias.

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço, antes de tudo, a Deus, pela vitalidade e força, a Jesus pela mão sempre estendida, sendo meu exemplo de superação e guia ao longo desta jornada.

Ao meu orientador, Elias Ramos, pela generosidade, paciência e valiosas críticas que foram fundamentais para meu fortalecimento e a continuidade no desenvolvimento deste trabalho.

Aos inúmeros professores, não saberia nomear a todos, sob pena de detrimento de algum por falha da memória, que me ajudaram com dicas, sugestões, silêncios e tempo. Mas de forma destacável à Professora Dra. Hildenise Ferreira Novo por ter me oportunizado realizar o Doutorado.

À minha família, especialmente minha mãe, D. Noêmia, pelo apoio incondicional, carinho e incentivo, que me trouxe com sanidade até aqui.

Aos colegas e amigos, como Jeferson e Dayane Azevedo, pela troca de ideias, companheirismo e pelos momentos de ócio regenerativo tão necessários em uma tão longa e árdua jornada intelectual .

Ao PPGDC, pelo suporte acadêmico que possibilitou a realização deste projeto.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para esta conquista, deixo aqui meu mais profundo agradecimento.

## SIGLAS E ABREVIATURAS

**AAPM** – *American Association of Physicists in Medicine*  
Associação Americana de Físicos em Medicina.

**ALARA** – *As Low As Reasonably Achievable*  
Princípio da proteção radiológica que busca manter a exposição à radiação tão baixa quanto razoavelmente possível.

**ARRIVE** – *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*  
Diretrizes internacionais de boas práticas experimentais.

**BEAR** – *Biological Effects of Atomic Radiation*  
Comitês sobre os Efeitos Biológicos da Radiação Atômica.

**BEIR** – *Biological Effects of Ionizing Radiation*  
Relatórios sobre os Efeitos Biológicos da Radiação Ionizante.

**CAT** – *Catalase*  
Enzima antioxidante envolvida na resposta celular ao estresse oxidativo.

**CERN** – *Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire*  
Organização Europeia para Pesquisa Nuclear.

**CT** – *Computed Tomography*  
Tomografia Computadorizada.

**DNA** – *Deoxyribonucleic Acid*  
Ácido desoxirribonucleico.

**DREF** – *Dose Rate Effectiveness Factor*  
Fator de eficácia da taxa de dose.

**DSB** – *Double-Strand Breaks*  
Quebras de dupla fita no DNA.

**EAR** – *Excess Absolute Risk*  
Risco absoluto excedente.

**EPA** – *Environmental Protection Agency*  
Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos.

**ERR** – *Excess Relative Risk*  
Risco relativo excedente.

**FOXO3** – *Forkhead Box O3*  
Proteína reguladora da longevidade celular.

**Gy** – *Gray*  
Unidade de dose absorvida de radiação.

**H** – *Dose Equivalent*  
Grandeza dosimétrica que considera o efeito biológico da radiação.

**IAEA** – *International Atomic Energy Agency*  
Agência Internacional de Energia Atômica.

**ICRP** – *International Commission on Radiological Protection*  
Comissão Internacional de Proteção Radiológica.

**IL-6** – *Interleucina 6*  
Citocina inflamatória usada como marcador biológico.

**INWORKS** – *International Nuclear Workers Study*  
Estudo internacional sobre trabalhadores nucleares.

**IRA** – *International Radiobiology Archives*  
Arquivos Internacionais de Radiobiologia.

**LC-MS/MS** – *Liquid Chromatography–Mass Spectrometry/Mass Spectrometry*  
Técnica analítica para identificação de modificações moleculares.

**LDIR** – *Low-Dose Ionizing Radiation*  
Radiação ionizante de baixa dose.

**LET** – *Linear Energy Transfer*  
Transferência Linear de Energia.

**LNT** – *Linear-No-Threshold*  
Modelo Linear-sem-Limiar utilizado para avaliação de risco carcinogênico.

**mGy** – *Milligray*  
Milésimo de Gray, unidade de dose absorvida.

**mSv** – *Millisievert*  
Milésimo de Sievert, unidade de dose equivalente.

**NAP** – *National Academies Press*  
Imprensa das Academias Nacionais.

**NAS** – *National Academy of Sciences*  
Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos.

**NCRP** – *National Committee on Radiation Protection*  
Comitê Nacional de Proteção Radiológica.

**NRC** – *National Research Council*  
Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos.

**NRF2** – *Nuclear Factor Erythroid 2–Related Factor 2*  
Fator de transcrição envolvido na resposta antioxidante.

**NSWS** – *Nuclear Shipyard Worker Study*  
Estudo dos trabalhadores de estaleiros nucleares.

**RBE** – *Relative Biological Effectiveness*  
Efetividade biológica relativa.

**RERF** – *Radiation Effects Research Foundation*  
Fundação de Pesquisas em Efeitos da Radiação.



**RH** – *Radiohormético*

Modelo hormético que propõe resposta bifásica dos sistemas biológicos à radiação.

**ROS** – *Reactive Oxygen Species*

Espécies reativas de oxigênio.

**scRNA-seq** – *Single-Cell RNA Sequencing*

Técnica de sequenciamento de RNA em célula única.

**SIRT1** – *Sirtuin 1*

Proteína envolvida na regulação da longevidade e reparo celular.

**SOD2** – *Superoxide Dismutase 2*

Enzima antioxidante mitocondrial.

**UNSCEAR** – *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*

Comitê Científico das Nações Unidas sobre os Efeitos das Radiações Atômicas.

**URSS** – *União das Repúblicas Socialistas Soviéticas*

Antigo bloco soviético.

**XRCC1** – *X-ray Repair Cross Complementing 1*

Gene envolvido no reparo de DNA por excisão de bases.

CARDOSO, Antonio Eric Carneiro. **ANÁLISE CRÍTICA DA METODOLOGIA EXPERIMENTAL E DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA EM RADIOBIOLOGIA DE BAIXAS DOSES: UMA AVALIAÇÃO QUANTITATIVA E PARADIGMÁTICA.** Orientador: Elias Ramos. Tese (Doutorado Multi-Institucional e Multidisciplinar em Difusão do Conhecimento) – Faculdade de Educação, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2025.

## RESUMO

A civilização contemporânea tornou, aceitável, habitual e mesmo preconizável a exposição às radiações ionizantes. Sua utilização é ampla na medicina, indústria, agricultura e energia nuclear, trazendo benefícios inegáveis, como no tratamento do câncer e diagnósticos por imagem. No entanto, acidentes como Chernobyl e Fukushima, além do uso bélico em Hiroshima e Nagasaki, evidenciam seus riscos catastróficos. Modelos de risco carcinogênico são discordantes quando se trata de baixos níveis de exposição, o Linear-sem-Limiar, assume que há risco crescente de dano quanto maior a dose, para qualquer dose; e o modelo quadrático-linear propõe um efeito bifásico (benéfico em baixas doses, danos em altas) com um limiar definido. A radiobiologia ainda se encontra em uma encruzilhada entre modelos, mesmo com os avanços tecnológicos inegáveis, isso em parte se deve à baixa reprodutibilidade de experimentos científicos. Esta tese tem como objetivo investigar criticamente os métodos e variáveis dos experimentos no campo da radiobiologia de baixa dose, junto com a publicização científica dos seus relatos. Foram usadas a revisão de escopo e a análise bibliométrica como recursos metodológicos. Os resultados indicam forte diversidade das variáveis independentes e também de efeitos investigados; a área parece ser fortemente influenciada por um número reduzido de autores que formam uma comunidade epistêmica.

Palavras-chave: Bibliometria; Modelos de risco carcinogênico; Radiação ionizante de baixa dose; Radiobiologia; Revisão de escopo.

CARDOSO, Antonio Eric Carneiro. **“CRITICALS ANALYSIS OF EXPERIMENTAL METHODOLOGY AND SCIENTIFIC PRODUCTION IN LOW-DOSE RADIOBIOLOGY: A QUANTITATIVE AND PARADIGMATIC EVALUATION”**. Orientador: Elias Ramos. Tese (Doutorado Multi-Institucional e Multidisciplinar em Difusão do Conhecimento) – Faculdade de Educação, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2025.

## ABSTRACT

Contemporary civilization has rendered exposure to ionizing radiation acceptable, commonplace, and even advisable. Its applications are widespread in medicine, industry, agriculture, and nuclear energy, providing undeniable benefits such as cancer treatment and medical imaging diagnostics. However, catastrophic events like Chernobyl and Fukushima, along with the wartime use in Hiroshima and Nagasaki, demonstrate its potentially devastating risks. The scientific community remains divided regarding carcinogenic risk models for low-level radiation exposure. Carcinogenic risk models differ when it comes to low levels of exposure. The Linear No-Threshold model assumes a continuously increasing risk of harm with increasing dose, regardless of how small the dose is, whereas the linear-quadratic model proposes a biphasic effect—beneficial at low doses and harmful at high doses—with a defined threshold. Despite undeniable technological advances, radiobiology remains at a crossroads between these competing models, due in part to the low reproducibility of scientific experiments. This thesis aims to critically investigate the methods and variables used in experiments within the field of low-dose radiobiology, as well as the scientific dissemination of their findings. A scoping review and bibliometric analysis were employed as methodological tools. The results indicate a strong diversity of independent variables and investigated effects; the field appears to be heavily influenced by a small number of authors who form an epistemic community.

Keywords: Bibliometrics; Carcinogenic risk models; Low-dose ionizing radiation; Radiobiology; Scoping review.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura básica da estratégia PCC. ....	79
Figura 2 – Amostra dos campos do Banco de Dados da Tese. ....	81
Figura 3 – Estrutura Relacional do Banco de Dados da Tese.....	82
Figura 4 – Diagrama de fluxo para a análise bibliométrica.....	84
Figura 5 – Diagrama de fluxo de rastreio da pesquisa .....	90
Figura 6 – Distribuição da frequência de publicação no tempo. ....	91
Figura 7 – Frequência e classificação de dados. ....	92
Figura 8 – Principais metadados comparados entre bancos.....	93
Figura 9 – Comparativo da distribuição da produção dos dois bancos no tempo. ...	93
Figura 10 – Evolução temporal das médias quinquenais de produção. ....	95
Figura 11 – Evolução quinquenal das publicações e citações de 1919 a 2022. ....	96
Figura 12 – Principais periódicos de acordo com a citação. ....	97
Figura 13 – Principais periódicos segundo a Lei de Bradford. ....	98
Figura 14 – Produtividade dos autores segundo a lei de Lotka.....	99
Figura 15 – A produção dos 10 autores mais citados ao longo do período.....	100
Figura 16 – Informações de impacto e influência dos 10 autores mais citados.....	101
Figura 17 – Totais de Citações Globais – TCG dos 10 artigos mais citados.....	102
Figura 18 – Pontos de corte na distribuição da produção científica. ....	104
Figura 19 – Colaboração entre autores.....	105
Figura 20 – Colaboração entre instituições. ....	108
Figura 21 – Relações entre países através da colaboração entre autores. ....	112
Figura 22 – Colaboração entre Países.....	113
Figura 23 – Agrupamentos de autores com um mínimo de três colaborações no período 1973 – 2021. ....	117
Figura 24 – Comparação de índice-h e total de citações dos grupamentos de destaque no contexto do banco de dados em análise. ....	118

Figura 25 –Espectroscópica de Ano de Publicação de Referência – RPYS – A) Espectrograma geral; B) Picos positivos; C) Picos normalizados. ....	119
Figura 26 – Frequências de citação nos picos de destaque obtidos no RPYS. ....	121
Figura 27 – Agrupamentos de referências via cocitação.....	122
Figura 28 – Agrupamentos de autores via cocitação. ....	126
Figura 29 – Agrupamentos de fontes via cocitação.....	128
Figura 30 – Nuvem de termos apurados nas palavras-chave dos autores no período 1919 – 1972. ....	129
Figura 31 – Nuvem de termos apurados nas palavras-chave dos autores no período 1973 – 2002. ....	132
Figura 32 – Nuvem de termos apurados nas palavras-chave dos autores no período 2003 – 2021. ....	134
Figura 33 – Diagrama estratégico e caracterização dos agrupamentos sem restrição.....	136
Figura 34 – Diagrama estratégico com mínimo de 20 referências em comum.....	137
Figura 35 – Informações de aglomerado e de seus documentos mais citados. ....	139
Figura 36 – Frequência das cinco linhagens mais utilizadas. ....	140
Figura 37 – Frequência de informações ausentes. ....	141
Figura 38 – Frequência de estudos com indicação de peso segundo as principais espécies. ....	142
Figura 39 – Frequência de tamanho de grupos Intervenção e Controle quando iguais e diferentes. ....	143
Figura 40 – Distribuição das médias do tamanho de amostras no tempo.....	143
Figura 41 – Frequência dos tamanhos de amostra. ....	144
Figura 42 – Frequência de artigos por sanidade dos animais. ....	145
Figura 43-Distribuição no tempo dos estados de sanidades.....	146
Figura 44 – Frequência de utilização dos animais segundo o sexo. ....	147
Figura 45 – Frequência de estudos por períodos segundo o sexo.....	148
Figura 46 – Frequência dos estudos por idades e espécies. ....	148
Figura 47 – Frequência de fontes e tipos de radiações no tempo.....	150
Figura 48 – Frequência de estudos com fracionamento de dose.....	152
Figura 49 – Frequência de estudos de acordo com as condições investigadas.....	153

Figura 50 – Frequência de condições estudadas no tempo. ....	154
Figura 51 – Frequência de associações entre condições estudadas. ....	155
Figura 52 – Frequência de doses em Gray (Gy). ....	156
Figura 53 – Frequência de Posologias. ....	157
Figura 54 – Frequência de associações de posologias. ....	157
Figura 55 – Principais valores de dose por período. ....	158
Figura 56 – Momento de coleta dos dados após a intervenção. ....	159
Figura 57 – Frequência de desenhos de intervenção. ....	160
Figura 58 – Geracionalidade e desenho de intervenção no tempo. ....	162
Figura 59 – Frequência de desenhos de efeito. ....	163
Figura 60 – Distribuição temporal dos desenhos de efeito. ....	164
Figura 61 – Interação entre desenhos de Efeito e de Intervenção. ....	165
Figura 62 – Tipos e frequência de desafios nos estudos adaptativos. ....	166
Figura 63 – Contingência entre aleatoriedade e cegamento. ....	167

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	15
1.1	Problema .....	18
1.2	Objetivos geral e específicos .....	19
2.	REFERENCIAL TEÓRICO .....	20
2.1	Aspectos Históricos: Criação e evolução dos modelos dose-resposta .....	20
2.2	Aspectos Radiobiológicos: Conceitos, Definições e Modelos .....	53
2.3	Aspectos Metodológicos: Síntese do Conhecimento .....	66
3.	METODOLOGIA .....	75
3.1.	Revisão de Escopo .....	75
3.2.	Estudo Bibliométrico .....	83
3.3.	Descritivo estatístico do banco de dados da tese .....	88
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	90
4.1.	Descritivo bibliométrico do banco de dados da tese .....	91
4.2.	Análise de Produtividade e Impacto .....	94
4.3	Mapeamento Científico .....	122
4.4	Descritivo estatístico dos desenhos experimentais .....	140
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	169
	REFERÊNCIAS .....	174
	ANEXO A – PROTOCOLO DE REVISÃO DE ESCOPO .....	198
	ANEXO B – ESTRUTURAS DE BUSCA .....	207
	ANEXO C – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO .....	214

## 1 INTRODUÇÃO

A exposição às radiações ionizantes se tornou aceitável, habitual, e preconizável, sob normas de proteção radiológica, na civilização contemporânea. Seus usos são diversificados: na área médica, tanto diagnóstica quanto terapêutica; na indústria para controle de qualidade; na agricultura para conservação de alimentos; na geração de energia nos reatores nucleares; entre outras.

Há ocasiões, entretanto, em que a exposição é catastrófica. Os eventos mais impactantes de exposição nociva à radiação ionizante são os acidentes e as guerras. Eventos como Hiroshima, Nagasaki, Chernobyl e Fukushima, que, embora distintos em escala e contexto, consolidaram na memória coletiva uma associação automática entre radiação e catástrofe.

As consequências destes eventos se refletem numa série de transtornos psicossomáticos que conduzem a um temor generalizado, muitas vezes desproporcional aos riscos reais da radiação. Tal fenômeno é frequentemente referido como radiofobia, um medo patológico que transcende os dados científicos e assume contornos psicossociais e políticos.

Enquanto que estes eventos extremos de exposição suscitam preocupação e temor da utilização da radiação, o uso controlado tem trazido benefícios inequívocos, destacadamente na medicina. O controle e erradicação de tumores pela radioterapia são evidência de que exposições moderadas são positivas. Os diagnósticos propiciados pelas cintilografia e tomografia, demonstram diuturnamente, pelo mundo inteiro, as vantagens da exposição à radiação.

Mas então em que ponto os benefícios desaparecem e os malefícios surgem? Existe este ponto de virada? Se existe, onde está? Se não existe, então os benefícios são ilusórios? Em qualquer exposição está intrínseco um elemento pernicioso? Estas questões se repetem desde o final do século 19. As tentativas de dirimir estas questões culminaram no surgimento de uma discordância pétrea na comunidade científica da radiobiologia a respeito do modelo de comportamento dos sistemas biológicos ao serem expostos a baixas doses de radiação ionizante, que se prolonga até os dias atuais.



O modelo sedimentado mundialmente desde meados do século vinte, mas concebido muito antes, e utilizado para avaliar o risco carcinogênico pelas entidades de proteção radiológica globalmente é o Linear-sem-Limiar – *Linear-No-Threshold* (LNT). Contudo, outros modelos propostos na mesma época, já mostravam melhores ajustes aos dados experimentais então existentes. Um destes é o modelo quadrático-linear; outro é o modelo hormético ou radiohormético (RH).

Para os defensores do modelo LNT qualquer que seja a quantidade de radiação (dose) a que se seja exposta concorre para um efeito deletério aos sistemas vivos, senão imediato, mediato ou futuro. Além disso, segundo este modelo os acréscimos de risco de carcinogênese são os mesmos para qualquer dose de exposição. Nesta concepção os organismos não contribuiriam para modular o processo de formação tumoral.

Entretanto, na concepção dos apoiadores do modelo RH o comportamento dos sistemas biológicos é bifásico. Inicialmente, em baixas doses, há uma estimulação do sistema como resposta a injúria pela radiação, conforme a dose de exposição aumenta o sistema perde a capacidade de resposta eficiente e entra em degenerescência. Neste sistema os acréscimos de risco, com o aumento da dose de exposição, seriam diferentes e crescentes a partir de um limiar.

As consequências no dia a dia são significativas. Destacam-se os investimentos em dispendiosas medidas de proteção radiológica, que podem tornar proibitivos os custos de implantação de muitas inovações tecnológicas; a escolha por uma matriz energética petróleo dependente em detrimento a usinas atômicas; e mesmo a escolha pessoal de não se submeter a procedimentos médicos. Todos estes cenários são decorrentes do fenômeno reconhecido como radiofobia, no qual o medo e a ansiedade quanto a radiação se encontram exacerbados ao nível patológico.

Muita coisa mudou nas últimas décadas devido ao avanço tecnológico exponencial experimentado nas diversas áreas do conhecimento. Na radiobiologia não foi diferente, a transcrição genômica diferenciada, a resposta celular conjunta via sinalização intercelular, a resposta biológica sistêmica, e o condicionamento via predisposição são exemplos claros de uma evolução técnica e tecnológica da área. A crescente produção de estudos experimentais com modelos animais têm buscado esclarecer esses efeitos, porém, sem alcançar consensos sólidos em muitas frentes,

o que tem gerado insegurança na aplicação desses dados em políticas de proteção radiológica.

Diversos autores têm apontado que a reprodutibilidade limitada desses estudos pode estar relacionada à ausência de padronização em aspectos metodológicos cruciais, como a aleatorização dos grupos experimentais, o cegamento dos procedimentos, a descrição precisa da dosimetria, o controle ambiental e a escolha da fonte radioativa. Paralelamente, o avanço da ciência aberta e das diretrizes internacionais de boas práticas experimentais (como as diretrizes ARRIVE) tem pressionado pesquisadores a adotar metodologias mais transparentes, reprodutíveis e comparáveis.

Nesse contexto, a questão que se coloca é: Quais são as principais abordagens metodológicas, desfechos biológicos e características dos experimentos presentes na literatura científica sobre os efeitos da exposição à radiação ionizante em baixa dose em animais? E ainda: É possível identificar padrões e lacunas na produção e a disseminação do conhecimento científico que apontem a outras influências?

A hipótese de que variáveis internas e externas ao momento experimental tenha peso significativo. A partir dessa premissa, a tese defende que a integração entre análise bibliométrica e um mapeamento das características experimentais vis revisão de escopo permite identificar variáveis explicativas potenciais.

## 1.1 Problema

A radiobiologia contemporânea enfrenta assim um desafio crítico: a dificuldade de validar e reproduzir resultados experimentais em estudos que investigam os efeitos biológicos de baixas doses de radiação ionizante. Revisões recentes indicam que a descrição insuficiente dos protocolos de exposição, bem como a variabilidade não controlada das condições ambientais, contribuem para a baixa reprodutibilidade interlaboratorial, tornando-se urgente rever os parâmetros metodológicos adotados nos estudos experimentais com radiação. A reavaliação crítica desses critérios é essencial para assegurar a validade interna e externa dos achados, bem como para fortalecer a confiança nos modelos preditivos de risco utilizados por organismos internacionais.

## 1.2 Objetivos geral e específicos

### 1.2.1 Objetivo Geral

Investigar criticamente as características metodológicas dos experimentos, e avaliar a atividade científica através dos indicadores quantitativos da produção científica em radiobiologia experimental com foco em baixas doses de radiação ionizante.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Historiar as origens dos modelos radiobiológicos de dose-resposta.
- Levantar os conceitos, definições e axiomas da radiobiologia envolvidos na concepção de um modelo dose-resposta.
- Compilar os elementos-chave de experimentos com animais e radiação ionizante de baixa dose através de uma revisão de escopo.
- Realizar um levantamento bibliométrico com o conjunto de estudos obtido.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

Este capítulo está dividido em três seções: a primeira seção constitui-se de um relato histórico do desenvolvimento dos modelos de relação dose-resposta indicando personagens e instituições-chave na construção do atual estágio do conhecimento científico a cerca das radiações de baixa dose; na segunda parte buscou-se descrever os conceitos da radiobiologia que fundamentam o trabalho na tentativa de esclarecer aspectos muito técnicos ao leitor com pouca experiência na área das radiações; e por fim o terceiro trecho aprofunda apresenta conceitos utilizados na metodologia posteriormente, assim se procura dar ao leitor ferramentas epistêmicas para compreender melhor os resultados.

### 2.1 Aspectos Históricos: Criação e evolução dos modelos dose-resposta.

#### Evolução das espécies

Com a publicação do livro “A Origem das Espécies”, em 1859, Sir. Charles Darwin (Britannica, 2021a) revolucionou a forma como o mundo natural era concebido. Ele propôs e comprovou cientificamente através de inúmeros experimentos a existência do mecanismo da “seleção natural”, no qual os organismos que sobreviviam e conseguiam gerar descendentes eram aqueles mais adaptados às condições ambientais (Openstax *et al.*, 2020).

Desta forma, indivíduos que possuíam caracteres que os diferenciavam na luta pela sobrevivência podiam passar essas características vantajosas para seus descendentes. A percepção de Darwin foi que a natureza “seleciona” indivíduos mais bem-adaptados a seus ambientes. O ambiente atua como o “seletor”, favorecendo características que melhoram a capacidade do organismo de sobreviver e se reproduzir, a seleção natural seria assim impulsionada por pressões ambientais e variações aleatórias.

A partir daí os cientistas buscaram descobrir o mecanismo intrínseco que permitiria a modificação das espécies ao longo do tempo. Um destes cientistas foi Morgan T.H. (Britannica, 2021b) que realizou experimentos em 1910 na perspectiva de induzir modificações fenotípicas na descendência de *drosophilas* submetidas a diversos agentes, contudo sem sucesso (Calabrese, 2019).

Dando sequência a esta investigação Muller H.J. (Britannica, 2021c) em 1927 realiza experimentos com raios x de alta intensidade (Muller, 1927) e, acreditando ter conseguido induzir uma mutação genética herdada, também em *drosophilas*, publica suas descobertas na revista *Science* em 1927. Em consonância com Müller, o pesquisador Lewis G.N. (Britannica, 2022) e colaboradores publica na *Nature*, em 1928, artigo defendendo que os raios cósmicos e a radiação natural terrestre seriam os indutores da mutação, e que atuariam de forma proporcional a sua intensidade (Olson e Lewis, 1928). Isso conduziu a entendimentos posteriores acerca da linearidade da relação dose-resposta.

### Regra de Proporcionalidade

O trabalho inovador do geneticista americano Hermann Joseph Muller, de 1927, demonstrou que mutações poderiam ser induzidas artificialmente pela exposição a raios-X, fundamentando a área da genética de radiação. Por meio de seus experimentos pioneiros com moscas-das-frutas (*Drosophila melanogaster*), estabeleceu-se com princípio fundamental que a taxa de mutação seria diretamente proporcional à dosagem de radiação ou agente mutagênico ao qual um organismo é exposto. Esse conceito é comumente chamado de regra de Muller de proporcionalidade direta entre dosagem e taxa de mutação (Muller, 1930).

Antes da descoberta de Muller, as mutações já eram reconhecidas como um fator-chave da mudança evolutiva, conforme proposto pela teoria evolucionária. A maioria dos cientistas acreditava que as mutações eram eventos raros e espontâneos que surgiam independentemente de fatores ambientais. Essa relação clara e quantitativa entre exposição e frequência de mutação foi uma descoberta que forneceu a primeira evidência empírica de que agentes externos poderiam aumentar significativamente as taxas de mutação.

Para Crow (2005) Muller foi um dos primeiros a integrar a genética mendeliana com a teoria da evolução darwiniana, ajudando a estabelecer as bases da síntese evolutiva moderna. O experimento de Muller com *Drosophilas* reforçou a ideia de que mutações não são apenas espontâneas, mas podem ser aceleradas por agentes externos, com implicações para a medicina e radioproteção, levantando a hipótese de que a radiação também poderia ter um impacto no nível genético, alterando o DNA e

induzindo mutações. Assim, segundo o autor, Muller seria um visionário que uniu genética, evolução e preocupações sociais.

No entanto, segundo Calabrese (2018), a regra de proporcionalidade foi proposta por H. Muller três anos após a publicação de seu trabalho basilar com *Drosophila*, e propunha que a resposta à dose de mutação induzida por raios-X seria linear até para uma única ionização em todos os tipos de células. Ou seja, não haveria um limiar abaixo do qual o efeito não se produza, pois por mais fraca que seja a dose haverá um quantum de energia liberado que exerce uma influência local tão forte quanto a dosagem total fosse mais forte. Então, para Muller, a proporcionalidade direta entre a dosagem e a taxa de mutação teria lastro empírico, mesmo havendo significativa variação de causas desconhecidas nas frequências dos controles entre si nos diferentes experimentos avaliados.

Assim, sua aparente funcionalidade de uso, devido às suposições basilares de que os danos eram irreparáveis, irreversíveis e cumulativos, a tornam confiável à comunidade contemporânea de geneticistas de radiação e posteriormente aceita pela Academia Nacional de Ciências – *National Academy of Science* (NAS) em seu Painel de Genética da Radiação Atômica (Calabrese, 2018).

Em pesquisa contemporânea à de Muller, Hanson e Heys (1932), tentaram determinar dentro de que limites a regra da proporcionalidade se aplicava, e esclarecer resultados conflitantes obtidos por outros pesquisadores. Ao final os pesquisadores reafirmaram a tese de proporcionalidade, contudo endossaram a possibilidade de que uma pequena quantidade de radiação natural atuando durante um longo período de tempo poderia ser suficientemente eficaz para explicar as mutações naturais, o que já trazia algumas divergências dos postulados de Muller.

Posteriormente a regra de Muller foi questionada em outros trabalhos (Mcclintock, 1931, 1938; Stadler, 1931). Destacam-se as críticas do seu ex-aluno (Oliver, 1934), quanto às mutações genéticas induzidas por raios x, que para ele parecem ser semelhantes às mutações espontâneas.

A busca por um mecanismo explicativo para a Regra de Proporcionalidade conduziu físicos e biólogos radiologistas a se encontrarem em reuniões anuais no começo da década de 1930, incluindo H. Muller. Como resultado, em 1935, o modelo Linear sem limiar de choque único – “*Linear-No-Threshold (LNT) single-hit*” foi

anunciado. Nele a teoria do alvo era vinculada aos dados do laboratório de Muller através de um modelo teórico de golpe único que poderia prever de forma confiável as observações lineares de resposta da dose de Muller (Calabrese, 2017c).

Em uma publicação paradigmática no estudo da genética e da biologia molecular Timofeeff-Ressovsky, Zimmer e Delbrück (1935), propuseram um modelo físico-químico para explicar a estrutura dos genes e as mutações, influenciando diretamente o desenvolvimento da genética molecular, instituindo a base interdisciplinar do estudo da natureza molecular do gene.

O trabalho expressava fortemente o pensamento reducionista dos biólogos geneticistas da época, que era pautado na física e química, profundamente influenciado pelos físicos da época, como: Niels Bohr, pensando as mutações como eventos quânticos discretos; Max Born, usando estatísticas de interações energia-matéria para prever taxas de mutação, baseado em probabilidades de “acertos” no gene; e Arnold Sommerfeld, utilizando nos cálculos de probabilidade de mutação e equações derivadas da teoria de colisões atômicas.

O papel do DNA na transmissão da informação genética até então não era compreendido, mas estabeleceram-se nitidamente os genes como uma entidade que poderia ser estudada usando os métodos rigorosos da ciência física. Essa interdisciplinaridade permitiu que os autores tratassem genes como entidades físicas mensuráveis, antecipando a revolução da biologia molecular.

Um fato que merece destaque é que um dos autores, o geneticista de *drosophilas* Timofeeff-Ressovsky (Wikipédia, 2022), havia sido influenciado, quanto ao pensamento reducionista, por H. Muller ao trabalharem juntos no instituto Kaiser Wilhelm, em Berlim, Alemanha, antes da guerra (Carlson, 2013).

Muller e Timofeeff-Ressovsky usaram a letalidade recessiva ligada à radiação X em *Drosophila* para avaliar mudanças fenotípicas transgeracionais e, como resultado, demonstraram uma relação linear de dose-resposta utilizando doses superiores a 10 Gy (Calabrese, 2017c).

O pressuposto básico do modelo *single-target/single-hit* – alvo único/golpe único (Radiologykey, 2016) era que em dose baixa os efeitos das radiações, em tipo e localização, seriam previsíveis a partir de altas doses de exposição. Isso sugeria que o tipo de dano produzido em baixas doses seria o mesmo que em altas doses, e



que quantitativamente o dano produzido seria diretamente proporcional à dose. Sendo o alvo o material genético isto afetaria diretamente a constituição da célula, sendo que este efeito poderia ser passado para a progênie da célula.

Satow e Kawai (2006) combinaram física de radiação, química de radicais livres e modelagem matemática para criar modelos matemáticos unificados que explicam danos ao DNA por ações diretas e indiretas. Assumia-se que “partículas de radiação” atingissem diretamente o DNA, causando quebras na fita se baseando na *Target Theory* clássica (Timofeeff-Ressovsky *et al.*, 1935). O DNA seria o alvo volumétrico (não pontual), onde danos dependem da densidade de energia depositada. A radiação ionizante geraria espécies reativas de oxigênio (ROS) na água circundante ao DNA, que então danificam a molécula indiretamente.

A teoria do alvo, à época, no seu enfoque reducionista, foi usada como uma abordagem quantitativa ao gene. Muller defendia avidamente a noção dos genes como entidades materiais distintas, com seus experimentos parecendo indicá-los como unidades discretas de hereditariedade. Por isso, continuou seus estudos na URSS com a chegada de Hitler ao poder, identificando o gene como sendo linear com limites e regiões inertes através de experimentos de rearranjo induzido por radiação x, contudo sem relação alguma com a estrutura física ou química do gene como propunha a teoria do alvo (Carlson, 2013; Falk, 2013; Sankaran, 2012).

### Projeto Manhattan

De acordo com APS (2007) a descoberta da fissão nuclear em 1938 pelos pesquisadores Lise Meitner, Otto Frischda e Otto Hahn do Instituto Kaiser Wilhelm de Berlim inaugurou um vasto campo de pesquisas no intuito da utilização da energia produzida no processo.

É neste contexto científico que surge o projeto MANHATTAN em 1942 (Britannica, 2021e), concebido pelo corpo de engenharia do exército dos Estados Unidos em um esforço de guerra para pesquisa com a energia da fissão nuclear. Uma de suas vertentes consistia na investigação da natureza da relação dose-resposta na zona de baixa dose quanto à existência de um limiar ou da linearidade, e era chefiado pelo geneticista Curt Stern (Neel, 1987).

O Dr. Stern, de acordo com Calabrese (2011, 2013), defendia há muito a ideia de que a radiação ionizante afetava a mutação das células germinativas de forma linear, e liderou estudos no âmbito do Projeto Manhattan na busca por comprovação. Contudo, os resultados foram controversos e até refratários ao modelo LNT. No entanto, o Dr. Stern, contrariando as evidências, resolve desqualificar os procedimentos experimentais do estudo que encontrou um limiar de dose, o que foi apoiado por Muller enquanto revisor do trabalho para publicação em uma revista onde Stern era o editor. Futuras tentativas de replicação por parte de outros cientistas do projeto se mostraram infrutíferas devido a falhas de delineamento.

É preciso atentar que as bases da investigação em questão eram os argumentos de Muller quanto à aplicação da regra de proporcionalidade. Muller foi convidado por Stern para atuar como consultor do projeto, e também forneceu as linhagens de *Drosophilas* utilizadas nos experimentos. Aspectos do delineamento do estudo e escolha de *endpoints* definidos como eventos mensuráveis que determinam se uma intervenção foi efetiva, e que são incluídos nos objetivos do estudo e posteriormente analisados estatisticamente (NCI, [s.n.]), sofreram influência direta de Muller (Calabrese, 2011).

Desta forma, as descobertas realizadas neste ramo do projeto Manhattan deram suporte e confirmação ao modelo LNT, isso influenciou instituições americanas como a nas dos Estados Unidos, que em seu relatório sobre efeitos biológicos da radiação atômica (BEAR, em inglês), construído pelos membros do painel de genética de 1965, endossou a linearidade da relação dose-resposta (sem existência de limiar) (Bourg; Rattan, 2014). Esta chancela foi o marco do nascimento do uso generalizado do conceito LNT como paradigma da proteção radiológica para efeitos somáticos na avaliação de risco carcinogênico.

#### As Descobertas de Russell

O trabalho do biólogo William L. Russell (Ornl, 2021) e colaboradores em 1958, envolvendo mais de dois milhões de ratos, colocou em questão a proposição de que a taxa de dose não se relaciona com a taxa de mutação, e especulava sobre a existência dessa relação em células metabolicamente mais ativas como as espermatogônias (Russell; Russell; Kelly, 1958). Isso contradiz um dos princípios

básicos da genética da radiação da época, de que os danos por radiação são cumulativos, irreversíveis e lineares em sua resposta de dose (Calabrese, 2017c).

Seus resultados indicavam que os riscos genéticos podem não ser tão grandes quanto os estimados a partir das taxas de mutação obtidas com irradiação aguda e confirmavam a refratariedade de células já maduras à mutação. Russell, no entanto, não obteve sucesso em fortalecer sua liderança suficientemente para estabelecer um seguimento influente, e assim disseminar sua interpretação, definindo as implicações para a saúde e a sociedade em assembleias subsequentes e de outras publicações, apesar da larga experiência e dados copiosos para apoiar seu argumento (Calabrese, 2017a). Os autores, foram taxativos ao desconectar seus resultados com qualquer possibilidade de existência de limiar de dose para os efeitos mutagênicos (Russell; Russell; Kelly, 1958). O LNT manteve-se inabalável.

Os dados apresentados tiveram repercussões para avaliação de riscos em humanos ao mostrar que não havia evidência de que as fêmeas sejam menos sensíveis do que os machos e que a descoberta da dependência entre frequência de mutação e taxa de dose de radiação poderia ser estendida de machos para fêmeas, aplicando-se assim aos estágios das células germinativas que são importantes aos riscos em humanos (Russell; Russell; Cupp, 1959).

O governo dos EUA havia realizado um grande investimento com o objetivo de obter uma base científica sólida no processo de avaliação de risco para radiação ionizante. Os resultados de Russell foram tão confiáveis que serviram como base para o entendimento de como a radiação ionizante e os carcinógenos genotóxicos atuavam em baixas doses e baixas taxas de dose (Russell; Russell; Cupp, 1959). O trabalho de Russell deu suporte à reafirmação do LNT pelo BEIR I, que por consequência, foi adotado pela EPA – *Environmental Protection Agency* (Agência de Proteção Ambiental), em 1975, como o “padrão ouro” para estimativa de riscos de radiação e carcinógenos químicos. No entanto, as estimativas de mutação do grupo de controle de Russell estavam substancialmente erradas, e após as correções, os dados revelaram um limiar claro de mutação em ratos machos, e também uma resposta em ratos fêmeas (Golden; Bus; Calabrese, 2019).

A NAS, em meados de 1955, percebeu que havia muitos dados e informações desconhecidas sobre os efeitos biológicos da radiação atômica, nesta perspectiva formou seis comitês de especialistas para investigar diversos problemas decorrentes da liberação ou presença de radiação no meio ambiente. O objetivo comum dos Comitês sobre os Efeitos Biológicos da Radiação Atômica (BEAR – *Biological Effects of Atomic Radiation*) era fornecer uma revisão completa de tudo o que se sabia na época sobre os efeitos da radiação atômica nos organismos vivos (NAS, [s.d.]).

O comitê sobre genética, composto de 12 membros, dentre eles o Dr. Muller (Calabrese; O'Connor, 2014a), fundamentava sua estrutura básica de pensamento em quatro princípios; todas as doses de radiação ionizante eram prejudiciais, irreversíveis, cumulativas, e apresentavam relação dose-resposta linear (Calabrese, 2015).

Essa concepção, além de limitar a discussão, impediu o debate, garantindo a adoção apenas de suas noções preconcebidas (Calabrese, 2015a). Mesmo assim, o relatório levou a uma revolução na relação dose-resposta, convencendo os governos do mundo inteiro a substituir o modelo dose-resposta com limiar para avaliar os riscos da radiação ionizante em células germinativas em vigor à época pelo modelo dose-resposta linear-sem-limiar (Calabrese, 2011, 2017b).

Segundo Calabrese (2014b), a busca por financiamento junto com a promoção pessoal, profissional e visão própria da ciência foram fatores que levaram a uma “série deliberada de enganos ideológicos de líderes-chave na comunidade genética da radiação”. Desta forma, as recomendações políticas do Painel de Genética do comitê NAS BEAR I sofreram impacto de influências não-epistêmicas ao aceitarem relatos de experimentos de forma acrítica.

Ao recomendar o LNT como modelo de resposta aceito para o risco de câncer, abstraiu-se o fato de que os dados eram baseados em experimentos em moscas da fruta, não em mamíferos, além disso, as conclusões quanto a relação dose-resposta não se restringiram a uma questão biológica quanto a células germinativas, mas foram generalizadas posteriormente ao câncer induzido por radiação pela Comitê Nacional de Proteção Radiológica – *National Committee on Radiation Protection* (NCRP), e sofreu nova generalização para todos os carcinógenos químicos genotóxicos pelo NAS *Safe Drinking Water Committee* – Comitê de Segurança de Água Potável da Academia Nacional de Ciências. Com o tempo a presumida segurança da existência

de um limiar de dose foi substituída pela existência de um risco aceitável, mas sempre presente do modelo linear (Calabrese, 2011, 2019).

Um interessante aspecto deve ser destacado neste íterim, o comitê BEAR foi organizado, conforme Calabrese (2017a), de forma açodada com o uso de muito dinheiro e poder de convencimento sobre a comunidade de geneticistas da época lastreados pela fundação Rockefeller (Britannica, 2021d), que tinha como um de seus membros, dr. Detlev Bronk (NAS, 2021a), então presidente simultâneo da NAS e da Universidade Rockefeller, a mesma que sediou o comitê.

O painel de geneticistas foi claramente induzido ao erro de aceitar o modelo LNT e assim a passar da existência de um limiar para a sua inexistência na avaliação de risco genômico, pois baseou sua decisão em uma base científica falha promovida através de uma série de representações tendenciosas dos dados pelos principais geneticistas da radiação da época (Calabrese, 2014; Calabrese; O'Connor, 2014b).

### Os BEIRs

Em uma perspectiva histórico-científica Ferreira (2012), analisou os fatos geradores do debate científico a cerca dos efeitos biológicos da radiação ionizante a baixas doses utilizando as principais publicações institucionais que continham sínteses do conhecimento na área em seus respectivos momentos históricos. O autor elucida que a NAS publicou sete relatórios sobre efeitos das radiações ionizantes, mas apenas os BEIR I (1972), BEIR III (1980), BEIR V (1990) e BEIR VII (2006), abordam os efeitos em doses baixas de forma ampla.

Buscamos a seguir verificar as principais informações de alguns destes documentos e outros inter-relacionados e consequentes.

### BEIR I

Após os dois primeiros relatórios BEAR, em 1956 e 1960, o comitê foi reformulado como um Subcomitê de Genética BEIR (BEIR – *Biological Effects of Ionizing Radiation*) I, e os subsequentes relatórios BEIR até o relatório BEIR VII, inclusive, continuaram a usar o modelo LNT ou suas variações como paradigma para a avaliação de risco. O objetivo era reunir orientação sobre as preocupações de saúde

ligadas à expansão do uso doméstico de radiação ionizante, após 15 anos do primeiro relatório do BEAR, revisando os trabalhos do período a cerca da questão do risco de câncer (Calabrese; O'Connor, 2014a).

Este novo grupo identificou um erro sobre o conceito de taxa de dose em uso, o que levou à compreensão de que os danos genéticos não eram cumulativos, logo podiam ser reparados (Calabrese, 2019). Intrigante foi a preservação do conceito LNT apesar do reconhecimento de que o BEAR I errara ao afirmar que o risco se baseava na dose total e não na taxa de dose (Golden; Bus; Calabrese, 2019)

Calabrese (2019) explica que durante este período a reparação do DNA tinha sido descoberta, o que desafiava a recomendação LNT. Outro ponto foi a utilização, pelos estudos anteriores, de espermatozoides maduros, que se sabia agora não possuírem mecanismos de reparo de DNA, assim não se poderia utilizar estes estudos como modelos de estimativas de risco em células somáticas que têm este mecanismo. Mesmo a após análise de extensos experimentos e assumir-se que as células espermatogônias seriam um melhor modelo das células somáticas do que os espermatozoides maduros o subcomitê endossou o modelo LNT com base na diminuição na taxa de mutação constatada, e sem admitir ainda a existência de um limite de dose.

## BEIR II

Foi publicado em Julho de 1977 pela NAS sendo chancelada pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos EUA. O relatório teve o título “Considerações sobre a análise de custo-benefício para a saúde em atividades que envolvem exposição à radiação ionizante e alternativas”. O comitê teve como presidente George W. Casarett, do Centro Médico Rochester e como Vice-Presidente o Dr. Jacob I. Fabrikant, da Faculdade de Medicina McGill (que presidiu o subcomitê sobre aplicações médicas) (NRC, 1977).

O relatório BEIR II (1980) abordou a análise de custo-benefício ao avaliar os riscos da exposição à radiação ionizante em comparação com seus possíveis benefícios, especialmente em aplicações médicas e industriais. Para o comitê a análise de custo-benefício não poderia ser feita em termos financeiros, mas com um foco diferente para poder identificar questões que devem ser reconhecidas e decisões

racionais sejam tomadas. As questões de quem paga vs. quem se beneficia; de danos máximos e mínimos possíveis; de cursos de ações alternativas, poderiam ser explicitadas.

Segundo o comitê BEIR II, embora existam grandes benefícios a serem obtidos com o uso de diversas tecnologias de radiação, também existem custos. Esses custos surgem como um risco de efeitos adversos à saúde de membros da população. Esse risco poderia ser expresso como uma probabilidade que, quando aplicada à população em risco, fornece o número de pessoas afetadas adversamente. Esse efeito adverso é um custo social e, em princípio, pode ser expresso como o custo monetário do efeito adverso à saúde. Estes são os termos que definem os benefícios e os custos de saúde no relatório (NRC, 1977).

Embora o relatório aborde a análise de custo/benefício para a saúde em termos das necessidades, problemas e abordagens metodológicas da época, não se propõe a uma análise definitiva. Além de não se preocupar com a reavaliação dos riscos da exposição à radiação. Os objetivos deste relatório são enquadrar os problemas, comunicar os elementos dos complexos processos técnicos e métodos de análise e fornecer uma base para uma tomada de decisão governamental mais informada e para a participação pública nas questões.

O relatório encerra com a recomendação do comitê para um esforço conjunto para melhorar a relação custo-benefício nas aplicações médicas da radiação, sem limitar os benefícios derivados dos serviços radiológicos modernos. Esclarece ainda que a maior fonte atual de exposição controlável à radiação artificial, por um fator superior a 10, são os raios-X médicos. E já especulava que algumas exposições seriam de valor duvidoso ou inexistente para os indivíduos expostos. E ainda conjecturou que a redução mais significativa e econômica na exposição à radiação da população como um todo provavelmente seria alcançada pelo desenvolvimento de métodos para eliminar exposições a raios-X clinicamente improdutivas.

Desta forma, o comitê recomendou, para melhorar a relação custo-benefício em relação à exposição à radiação proveniente da produção de energia nuclear e aprimorar o banco de dados para análise custo-benefício de tecnologias alternativas: Treinamento aprimorado do pessoal de proteção; Educação de operadores e usuários de fontes de energia e dispositivos médicos em práticas adequadas de proteção pessoal; Pesquisa com animais voltada para a investigação de relações dose-

resposta para efeitos genéticos e somáticos de vários tipos de poluentes na produção de energia como base para comparação racional de todos os poluentes e estabelecimento de padrões; Estudos epidemiológicos de pessoas expostas a vários níveis e tipos de poluentes na produção de energia; e Pesquisa contínua para o desenvolvimento de metodologias e procedimentos de proteção aprimorados.

### BEIR III

Em sua terceira edição, o relatório BEIR publicado no verão boreal de 1980 pela Imprensa Nacional das Academias – *National Academies Press* (NAP) trouxe excepcionalmente, de forma inusitada, logo em suas primeiras páginas, uma carta na qual o Dr. Philip Handler (NAS, 2021b), então presidente da NAS, lamentava o atraso na finalização do relatório a Douglas Costle (US EPA, 2021), administrador da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos – *US. Environmental Protection Agency* (EPA), órgão que havia demandado informações à NAS em 1976. O Dr. Handler admitia a “*troubled history*” (história conturbada) do relatório, e esclareceu que a versão inicialmente publicizada no ano anterior (1979) teve que ser descontinuada devido a discordância dos membros do comitê quanto a seção que tratava dos efeitos somáticos (BEIR III, 1980).

O Dr. Handler explica ainda que a discordância estava na existência de dados suficientes dos efeitos a exposição a altas doses de radiação ionizante, mas a existência de poucos dados confiáveis para os efeitos em baixas doses, o que fez surgir a questão da validade da extrapolação de medidas de efeito em alta dose para efeitos mais prováveis em baixa dose. Na tentativa de abarcar as opiniões discordantes, Handler detalha que o relatório contemplou de forma balanceada as visões em disputa sobre o melhor modelo de estimativa de risco: o linear quadrático, o linear e o quadrático (BEIR III, 1980).

Ao final da missiva, Handler aponta caminhos para a utilização dos resultados do relatório como guia na reavaliação dos padrões de radioproteção. Para isso, levando-se em conta “*social values*” (valores sociais), uma abordagem mais conservadora seria necessária utilizando-se o modelo linear. No caso de se aceitar o “*scientist best judgement*” (melhor julgamento do cientista), para o qual os dados não



permitem conclusão definitiva, utilizar-se-ia o modelo linear-quadrático. E para “*other*” (outras) considerações, sugere-se o modelo quadrático como guia (BEIR III, 1980).

Outra excepcionalidade, que expressa bem o grau de discordância existente no BEIR III, exposta claramente pela mídia da época (NYTIMES, 1979), foi a presença de declarações em separado de componentes que não foram signatários do corpo principal do relatório. Primeiro do Dr. Edward P. Radford (UCINCINNATI, 2014), presidente do comitê em geral e do subcomitê de efeitos somáticos, e pró modelo linear. Depois do Dr. Harald H. Rossi (OAW, 2021), membro do subcomitê de efeitos somáticos e pró-modelo quadrático. Além disso, o Dr. Edward W. Webster (HPS, 2021), também membro do subcomitê de efeitos somáticos, emite uma declaração corroborada por outros membros do comitê, que busca esclarecer as questões sobre as quais o relatório aponta a cisão de opinião do comitê.

Em todas as declarações em separado a NAS anexa uma manifestação eximindo de responsabilidade pelas mesmas e não endossando-as nos termos que seguem:

*“As declarações discordantes preparadas por membros individuais do comitê do Conselho Nacional não estão sujeitas aos processos normais de revisão da academia nacional de ciências; nem estão sujeitas ao comitê de edição ou revisão do pessoal. Elas aparecem exatamente como os membros do comitê dissidente as preparam. O NAS-NRC não endossa nem se responsabiliza pelo conteúdo das declarações”* (BEIR III, 1980, p.10)

Inicialmente o Dr. Webster expressa a opinião da maioria, à luz dos dados radiobiológicos disponíveis, de que o modelo linear-quadrático seria o mais defensável para a estimação do risco de câncer radioinduzido. Ele entende a importância da mudança de ponto de vista acerca da questão desde o BEIR I, e porquanto, expresse suas ressalvas, reconhece que quaisquer dos modelos em pauta são consistentes com os dados de mortalidade de Nagasaki.

Os pontos de destaque para a rejeição do modelo linear-quadrático por outros membros seriam: o valor da efetividade biológica relativa – *relative biological effectiveness* (RBE) utilizado ser para exposição a nêutrons, e a razão câncer sólido e leucemia dos dados, para radiação gama, ser mais de 12 vezes menor que aquela encontrada em trabalhos de referência com raios-X em altas doses. De acordo com o cientista, tanto o modelo linear e o quadrático estimam a maior o risco de mortalidade por câncer sólido radioinduzido que poderia ser deduzido *a priori* pelos dados de Hiroshima-Nagasaki. O Dr. Webster crê que os valores estimados não só estão consideravelmente enviesados para cima, como não se pode considerar seriamente os dados japoneses (BEIR III, 1980).

Na declaração do Dr. Rossi encontra-se logo de início o destaque para a importância dos achados do BEIR III, assim como foram os do BEIR I, por provavelmente afetar a política nacional de energia e a prática médica nos EUA. Em breve conclusão, apresenta que a estimativa de risco de câncer mais plausível para radiações de baixa transferência linear de energia – *Linear Energy Transfer (LET)* seria menor do que qualquer daquelas apresentadas no relatório atual. E vai mais além, indicando que há possibilidade de subestimação da nocividade das radiações de alta LET (BEIR III, 1980).

Os avanços em relação ao BEIR I são enfatizados pelo cientista, dentre eles: a explicitação da existência de incertezas na estimativa de risco e a ênfase no fato de que houve superestimação da nocividade da radiação de baixa dose e baixa LET na formulação da hipótese de linearidade; o reconhecimento que provavelmente o risco de câncer se eleva com a dose absorvida a uma taxa maior que predita pelo modelo linear; a postulação de que os efeitos da exposição à dose 1 mGy/ano de radiação de baixa LET são desconhecidos e provavelmente não demonstráveis; e o reconhecimento de que o RBE é um importante fator de relação inversa com o nível do efeito (BEIR III, 1980).

Também as maiores deficiências são listadas, como sendo: a maioria das estimativas de risco ainda utilizam a hipótese de linearidade, a despeito do acúmulo de evidências em contrário, o que conduzirá aos órgãos normatizadores a também assumirem isso por uma questão de prudência; o BEIR falha também ao não explicitar dados que indiquem fatores de risco menores que os relatados, o que conduz a sobre

estimação dos riscos para radiações de baixa LET e subestima os riscos para nêutrons (BEIR III, 1980).

Chama a atenção que na declaração de Dr. Radford encontra-se uma significativa discrepância no quantitativo de seu arrazoador, em relação aos outros declarantes, 25 laudas contra três de Webster e cinco de Rossi. Pessoalmente nós nos questionamos sobre a necessidade de tanta retórica na defesa de um modelo, que em tese, já estava estabelecido.

O Dr. Radford, como presidente do subcomitê em efeitos somáticos, iniciou justificando a existência do subcomitê, por designação do Dr. Handler, para realizar modificações na versão de rascunho do relatório apresentado no ano anterior, mais precisamente, na seção de sumarização de estimativas de risco de câncer e conclusões relacionadas. Radford diz que o relatório atual, diferente da versão de rascunho e do BEIR I, adota o modelo linear-quadrático para cálculo de estimativa de risco a baixas doses para todos os tipos de câncer e inclui o modelo quadrático também. E destaca que ambos tendem a diminuir a estimativa de risco para baixas doses (BEIR III, 1980).

Radford estabelece uma cronologia dos acontecimentos que conduziram ao momento da divulgação da versão final. Ele relata que as modificações foram realizadas em momento posterior a outubro de 1977 onde a decisão, por votação, do comitê era manter apenas o modelo linear para estimar risco de radiocarcinogênese seguindo o BEIR I. Por isso, Redford não considera a versão de rascunho de 1979 concordante com a percepção de muitos membros. Alega que todas as discussões e avaliações realizadas no ano de 1978 se basearam num modelo linear. Defende que os membros do subcomitê já haviam aderido aos princípios do BEIR I e, devido a melhor gestão do tempo, não revisariam em detalhes as bases científicas das conclusões concordantes com o BEIR I. Desta forma, as discussões sobre a utilização de um ou outro modelo de dose-resposta não foram realizadas (BEIR III, 1980).

No que tange às conclusões de sua declaração, o Dr. Redford afirma que não existe um modelo teórico adequado para a radiocarcinogênese, e que o LNT “adotado pelo subcomitê” permanece empírico. Os estudos com humanos, “sendo consistentes como são” sugerem que a radiação acresce a probabilidade de um evento inicial de mutação celular, o que torna o modelo LNT adequado à teoria do alvo. Alega não se

poder prosseguir com esta questão até se saber mais sobre carcinogênese em humanos (BEIR III, 1980).

Redford continua afirmando que a presente versão utilizou os dados japoneses de leucemia para conformar o modelo linear-quadrático como “paradigma que rege” as inferências para todos os outros tipos de câncer, cuidadosamente evitando os dados de registro de câncer de todos os tipos. Aponta falha na versão atual por não levar em conta outros estudos sobre incidência de câncer radioinduzido, a não ser os japoneses, e assim poder realizar uma avaliação científica atualizada. Frisa que os dados de estudos epidemiológicos, “que são relevantes”, têm consistência com o modelo LNT. Já os dados apresentados por Dr. Rossi em seu “relato divergente” carecem de ajustes para idade, além de que houve o acréscimo do período de 1950-54 para todos os tipos de câncer, quando se sabe que, exceto para leucemia, não é provável ter ocorrido excesso de risco neste período. O Dr. Redford encerra agradecendo aos membros do comitê completo por produzir “aquelas partes” do relatório na versão atual que fornece base científica para avaliação de risco somático e genético e lamenta a demora (BEIR III, 1980).

À parte as declarações anexas, o relatório BEIR III evidencia, nas suas conclusões, logo de início, a pretensão de atualizar o BEIR I através do estudo sobre riscos genéticos e somáticos de longo prazo em populações humanas expostas a baixa dose de radiação ionizante. Adverte que as estimativas de risco apresentadas eram baseadas em dados incompletos, logo não refletiam a precisão esperada, podendo mudar com a incorporação de novas informações. Acentua que o comitê não tem incumbência de recomendar limites regulatórios ou se dedicar a questões de custo-benefício do uso de radiações ionizantes. Reconhece que a comparação entre efeitos somáticos, induzidos em pessoas expostas diretamente, e genéticos, induzidos nos descendentes diretos e posteriores, tem que levar em conta julgamentos éticos e socioeconômicos que estão além das responsabilidades do comitê (BEIR III, 1980).

A conclusão prossegue com o estabelecimento de que a principal afecção orgânica, com diferentes susceptibilidades dos órgãos e tecidos, como efeito da exposição à radiação ionizante, é o câncer. Se aceita que a forma da relação dose-resposta varia bastante para a faixa de baixas doses na indução do câncer, e assim a estimativa de risco dependeu muito dos pressupostos matemáticos que compõem os

dados em si. O modelo linear-quadrático foi usado “onde possível” para a estimativa de risco de câncer, levando em conta que os modelos linear e quadrático puros são mais extremos e menos ajustáveis aos dados epidemiológicos e radiobiológicos existentes. Identifica-se que o modelo linear superestima o risco em baixas doses de radiação de baixa LET, e o subestima para radiações de alta LET. Admite ainda que devido a maior dificuldade na estimação de risco da carcinogênese para baixa dose, baixa LET, em corpo inteiro, enfatizou-se pressupostos, procedimentos e incertezas do processo em detrimento ao resultado numérico (BEIR III, 1980).

Seguindo a preocupação geral decorrente do acidente de *Tree Miles Island* em 1979 (WNA, 2020), um dos componentes do comitê, Dr. Jacob Fabrikant (Jhuniversity, 2021), ex-membro do subcomitê somático, apresentou as informações existentes no meio científico quanto os efeitos da baixa dose baseando-se no relatório BEIR III em um evento da associação americana para o avanço da ciência que tratava da segurança em reatores nucleares. Destaca-se que a motivação da exposição foi defender o uso médico, industrial e de produção de energia elétrica.

O Dr. Fabrikant revela que as evidências científicas disponíveis pouco ajudam na elaboração de políticas de saúde pública quanto a padrões de proteção à radiação de baixo nível. Os possíveis perigos continuam a ser obscurecidos pela disputa científica. Reconhece-se que os efeitos mutagênicos estão relacionados de forma linear à dose de radiação. Mas, não é sabido se tais efeitos existem em baixas taxas de dose, e em caso afirmativo, se podem ser mascarados por fatores ambientais dentre outros. Fabrikant não acredita que o perigo potencial para a saúde da radiação de baixo nível seja central para a sobrevivência da energia nuclear. Mas que uma parte substancial da disputa entre modelos tem sido “montada” sobre a questão da aceitação pública da energia nuclear (Fabrikant, 1980a).

Presume-se agora que a exposição à radiação em baixos níveis de dose acarreta algum risco de efeitos deletérios. Entretanto, o quão baixo este nível pode ser, ou a probabilidade, ou magnitude do risco, ainda não são conhecidos. A avaliação dos dados experimentais e de pesquisas epidemiológicas, usados para estimar coeficientes de risco numéricos, exigem julgamento científico, suposições e interpretações dos fatos e dados disponíveis, sendo este o cerne das discordâncias (Fabrikant, 1980a, 1980b).

No ano anterior, no mesmo evento, agora tratando sobre estudos epidemiológicos da exposição a baixas doses de radiação, o Dr. Fabrikant já abordava as perspectivas dos tomadores de decisão quanto à estimação de risco de populações expostas a baixas doses. E já defendia o uso da radiação como meio para beneficiar a sociedade.

Nesta ocasião o cientista exortava que as evidências científicas e a interpretação dos dados disponíveis não permitiam poucas conclusões sólidas que fundamentam a saúde pública no que tangia às normas de radioproteção, e que o conhecimento científico e as necessidades sociais pareciam estar se distanciando. Para ele, muitas das informações práticas necessárias para determinar padrões de radioproteção estavam faltando. E prenunciava que a menos que se queira dispensar atividades que inevitavelmente envolvem a exposição a baixos níveis de radiações ionizantes deve-se reconhecer que existe algum grau de risco, por menor que seja, e que é necessário limitar a exposição à radiação a um nível em que o risco seja aceitável tanto individual como coletivamente. Para isso, a avaliação pragmática de como obter os benefícios de tais atividades era tarefa de comitês consultivos especializados (Fabrikant, 1979).

Em uma tentativa de sistematizar as características do BEIR III de relevância para a proteção radiológica Reissland (1981), comenta que em uma abordagem inicial o relatório mais complica que simplifica a proteção radiológica, já que se depreende que não é possível extrair um único número para definir o risco. Para o autor o relatório reflete o estado de conhecimento do momento, sem buscar uma simplificação geral ele representa uma exploração honesta e útil dos fatores envolvidos na quantificação dos riscos de radiação, embora possua inconsistências e um estilo textual pouco coerente.

O estado de perplexidade e ineditismo da situação foi assunto da *Science News* à época, onde é ressaltada a "...profunda diferença ideológica sobre os métodos para estimar o risco.", além da discrepância substancial entre o rascunho e a publicação final. O artigo afirma que "... uma escassez de dados para a faixa de exposição muito mais baixa torna arbitrária a adoção de um modelo linear de dose-resposta.". O texto conclui recordando que o próprio presidente do comitê discordava até mesmo da versão revisada (SCIENCE NEWS, 1980, p. 8).

Logo após a publicização da versão final do BEIR III uma investigação de grandes proporções, conduzido pela Escola de Saúde Pública da Universidade Johns Hopkins (JHSPH, 2021) sob demanda do Departamento de Energia dos EUA – *US Department of Energy* (DOE), foi iniciada. A coorte dos trabalhadores dos estaleiros nucleares – *Nuclear Shipyard Worker Study* (NSWS), com doses anuais de exposição entre 0,5-22,5 mGy, era considerada uma população ideal para examinar os riscos da radiação ionizante na qual as variáveis de confundimento poderiam ser controladas pela comparação com trabalhadores de idade e emprego pareáveis como controles, e assim se evitar o “efeito trabalhador saudável” (Sponsler; Cameron, 2005).

Mesmo com o ajuste do viés para “trabalhadores saudáveis” aventou-se a possibilidade deste efeito ter acontecido e ser responsável pelos resultados dos estudos, pois estes indicaram haver mortalidade significativamente menor tanto para todas as causas quanto causas específicas como doenças cardiovasculares, arteriosclerótico cardíaca, doenças respiratórias e câncer na coorte ao invés dos controles, contradizendo o modelo LNT de risco para radiação. Assim, optou-se pela inconcussibilidade dos resultados e recomendação de mais vinte anos de seguimento para “resolver a questão” (Sponsler; Cameron, 2005).

## BEIR V

Em 1986 o Comitê sobre Pesquisa Interagencial de Radiação e Coordenação de Políticas – *Committee on Interagency Radiation Research and Policy Coordination* (CIRRPC) do Escritório de Política Científica e Tecnológica solicitou ao Conselho Nacional de Pesquisa dos EUA a formação de um novo comitê BEIR, haja vista a necessidade de substituição do relatório BEIR III. Essa necessidade emergiu a partir da reavaliação da dosimetria das bombas atômicas concluída em 1986, do novo programa de estimativa de dose no sobrevivente iniciado pela RERF – *Radiation Effects Research Foundation* (Fundação de Pesquisas em Efeitos da Radiação) (RERF, 2021) em Hiroshima e Nagasaki, e da extensão do acompanhamento da mortalidade dos sobreviventes até 1985. Desta forma, impunha-se que as estimativas de longo prazo sofressem uma revisão detalhada (BEIR V, 1996).

A finalidade precípua do BEIR V foi de substituição do BEIR III, que de forma geral, conclui pela não adoção do modelo LNT. Ressalta-se ainda, que havia

recomendação da NAS de que os resultados pudessem ser utilizados como recomendações práticas na proteção radiológica, no entanto, estas informações para o uso em normas e diretrizes não constavam no relatório final (Ferreira, 2012; Hendee, 1992).

Uma análise do escopo proposto ao comitê mostra preocupação fundamental com a revisão e atualização das estimativas de risco dos efeitos genéticos e somáticos em humanos do BEIR III, sem compromisso direto com a formulação de decisões de controle de radiação. Observa-se ênfase na documentação do procedimento pelo qual as estimativas foram derivadas e a discussão e quantificação das incertezas existentes abordando especificamente as suposições utilizadas. Foi demandada uma conclusão minuciosa e compatível com as avaliações de risco à saúde e com o cálculo da probabilidade de ocorrência de radiocarcinogênese. No entanto, as recomendações sobre normas ou diretrizes para proteção contra radiação foram especificamente excluídas sob os termos do estudo (BEIR V, 1996).

O BEIR V tomou por princípio o modelo LNT na estimação dos riscos somáticos e genéticos, e sintetizou os dados epidemiológicos em um modelo de exposição tempo-resposta para risco relativo ajustado a diversos fatores. Com a incerteza das estimativas sendo atribuída a problemas de amostragem dos estudos epidemiológicos. Ressalta-se a existência de boa documentação das alterações de genes e cromossomos como efeitos biomédicos da irradiação em baixas doses e baixas taxas de dose. E que apesar de constatar que as evidências de que as lesões moleculares que dão origem a danos somáticos e genéticos podem ser reparadas em grau considerável, o comitê avalia que os novos dados não contradizem a LNT (BEIR V, 1996).

O relatório expressa como fator preponderante na redução das incertezas a pesquisa experimental com animais de laboratório e células cultivadas, pois a avaliação dos riscos carcinogênicos associados a baixas doses de radiação se deve a extrapolação dos efeitos observados em doses maiores que 0,1Gy, e esta é suportada por suposições sobre as relações dose-resposta e mecanismos da carcinogênese. Indica-se ainda necessária uma pesquisa contínua para quantificar até que ponto a eficácia carcinogênica da radiação de baixa LET pode ser reduzida pelo fracionamento da dose ou prolongamento da exposição. E aponta os estudos epidemiológicos de baixa dose como capazes de fornecer informações sobre até que



ponto a extrapolação a partir de altas doses e taxas de dose é confiável para estimar os efeitos de exposições crônicas, como as ocupacionais (BEIR V, 1996).

É frisado por Ferreira (2012), que a opção do BEIR V pela reafirmação do LNT, precedida pela afirmação no BEIR I, consubstanciada posteriormente pelo BEIR VII, e apesar da negação no BEIR III, pacificou a matéria sobre a relação dose-resposta para a NAS em favor do modelo LNT.

Observa-se mais questões em aberto do que propriamente resoluções ao final do relatório. A falta de destaque das limitações encontradas pelo comitê na execução dos trabalhos pode conduzir, inadvertidamente, a se pensar que não restam dúvidas quanto ao LNT e sua capacidade de estimar mortalidade por câncer radioinduzido em baixas doses. O próprio relatório, a exemplo, não consegue elucidar a falta de casos de câncer radioinduzido em Guarapari – es/Brasil, onde se esperava casos em excesso, já que os níveis de radiação de fundo são muito maiores que a média global (Ferreira 2012).

O relatório deveria subsidiar a tomada de decisão sobre ações apropriadas de controle a exposição, e não da formulação de tais ações. No entanto, mostrou-se dúvida, pois as interpretações indicavam tanto validação das antigas estimativas quanto mostravam maior perigo da radiação. Entendeu-se tanto pela necessidade de mais estudos epidemiológicos, quanto por sua ineficácia para gerar respostas quantitativas adequadas. Isto posto, o dilema exposto pelo relatório está na difícil quantificação dos efeitos da radiação de baixa dose cujos dados disponíveis eram ditos muito escassos e levavam a muita incerteza (Hendee, 1992).

Uma série de fatores próprios da circunstância de guerra distinguiam a população japonesa originalmente exposta, majoritariamente crianças, idosos e mulheres, isto se refletiria em um espectro de efeitos pós-exposição exacerbado em outras populações. O comitê do BEIR V usou um modelo de risco relativo que levava em conta a incidência espontânea existente, construído no âmbito dos dados japoneses, o que gerava incremento discrepante de casos quando empregado na população americana. Além de que, a dose média de exposição, para as bombas atômicas, em corpo inteiro ultrapassa 0,1Gy, o que é maior do que normalmente se encontra na situação laboral e na população no geral (Hendee, 1992).

Segundo as conclusões de Hendee (1992) à época, os custos envolvidos no incremento das medidas de controle nos programas de radioproteção não eram justificados pelas evidências científicas apresentadas, as quais não demonstraram, até então, redução dos riscos à saúde.

Em investigação sobre questões controversas percebidas no relatório Nussbaum e Kohnlein (1994), encontraram incoerências entre as conclusões do comitê frente a vários estudos posteriormente publicados. Sendo que poucas destas questões não resolvidas foram veiculadas ao público, e as que foram, apresentavam propositalmente visões enviesadas. Os resultados de estudos ocupacionais são todos inconsistentes com a hipótese de redução da eficácia biológica da radiação ionizante na irradiação prolongada. Os dados utilizados pelo BEIR V indicam uma relação dose-resposta LNT em baixas doses, mas dados atuais de incidência de câncer são fortemente contrários a isso. A hipótese de uma relação dose-resposta universal sobre características populacionais e condições de exposição tão diferentes ainda não é comprovada (Nussbaum; Kohnlein, 1994; Samet, 1997).

É declarado, de forma incongruente, a existência do ajuste ótimo do modelo LNT a dados obtidos abaixo de 2 Gy, mas afirma-se também que as estimativas encontradas tornam-se mais incertas para doses muito baixas, aumentando ou diminuindo o risco por dose unitária. Estabelece-se também que sendo os efeitos da radiação mediados pelos radicais livres, as exposições sequenciais à radiação podem servir para promover a tumorigênese pelos mesmos mecanismos, o que implicaria vincular as exposições prolongadas de baixo nível a várias outras doenças. Mas não houve discussões sobre isso, apesar de uma literatura crescente ligando os radicais livres a um amplo espectro de doenças (Nussbaum; Kohnlein, 1994).

O relatório apresenta contradição ainda ao reconhecer a esperada redução do risco durante a vida para exposições fracionadas a radiações de baixa LET, expressada pelo fator de eficácia da taxa de dose (*dose rate effectiveness factor*) – DREF, e sugere uma gama de DREFs que podem ser aplicáveis. E, no entanto, logo após, afirma que o reduzido conjunto de dados epidemiológicos não dá certeza da redução por fracionamento ou prorrogação da exposição, tendo em vista o uso de modelos de risco construídos com dados sobre exposições agudas (Nussbaum; Kohnlein, 1994).

Como exposto, as progressivas exposições médicas e ocupacionais estavam entre as circunstâncias da adesão social à tecnologia na segunda metade do século passado. Estimativas de risco exageradas poderiam então conduzir a fobia social quanto a exposição à radiação, desta forma, uma avaliação crítica dos estudos epidemiológicos que originam os modelos de estimação de risco era necessária.

Em investigação utilizando uma análise sincrônica de múltiplos conjuntos de dados, questões de pesquisa e avanços metodológicos ligados ao risco de radiocarcinogênese são avaliadas por Samet (1997). Para o autor, o ponto crítico seria a busca pela diminuição das incertezas das estimativas de risco mediante modelos gerados a partir de abordagens epidemiológicas mais avançadas, mas a ênfase dada aos riscos de níveis de exposição mais baixos estava se tornando um obstáculo.

A principal fonte de dados para o cálculo de estimativas de risco tinha sido a coorte dos sobreviventes das bombas atômicas, sabidamente limitada e com vieses no desenho do estudo. Estimativas de risco de estudos posteriores têm reforçado a confiança nas estimativas de situações específicas, o que aprofunda a incerteza quanto à existência de uma estimativa geral, e a difusão de seu uso para outras populações. O BEIR V, no entanto, seguiu a abordagem tradicional para derivar o coeficiente de risco excessivo. O modelo multiplicativo então resultante foi tomado universalmente para avaliação de risco, mesmo que por extrapolação para baixas doses. Isso se mostrou controverso devido ao registro de fenômenos como o efeito adaptativo e diminuição do valor do risco estimado para alguns estudos, além de induzir medo na população (Samet, 1997).

As inferências a partir das evidências epidemiológicas quanto aos riscos na faixa inferior da distribuição de doses de exposição se tornaram altamente controversas sob a influência confundidora de outras causas de câncer. As análises de dados agrupados mostram que os estudos epidemiológicos podem ser informativos a baixas doses se dados suficientes puderem ser reunidos. Para caracterizar então a forma da curva da relação dose-resposta, com caracterização significativa do risco, exigiria uma quantidade maior de dados. O poder estatístico de tal estimativa só seria atingido com amostras de quantitativos superiores a 100 milhões (Samet, 1997).

Em 1998 Agência de Proteção Ambiental dos EUA – *US Environmental Protection Agency* (EPA) solicitou ao Conselho Nacional de Pesquisa – *National Research Council* (NRC), que é o braço operacional das Academias Nacionais de Ciência, Engenharia e Medicina – *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* (NAS), para avaliar a existência de novos dados capazes de garantir uma reavaliação dos riscos à saúde que são relatados no documento “Efeitos à saúde da exposição a baixos níveis de radiações ionizantes” (relatório BEIR V de 1990).

O NRC, através do seu Conselho de Pesquisa de Efeitos de Radiação, convocou e reuniu pesquisadores para compor um novo Comitê de Riscos à Saúde da Exposição a Baixos Níveis de Radiações Ionizantes – *Committee on Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiations* – para construir o relatório “Efeitos Biológicos da Radiação Ionizante” – *Biologic Effects of Ionizing Radiation* (BEIR) em sua sétima edição (sendo intitulado BEIR VII FASE 1), com propósito de determinar se as novas informações justificam um estudo posterior mais abrangente.

Dentre os tópicos abordados estava o conflito, aparente ou real, entre os modelos de risco radioepidemiológicos e suas estimativas, e os princípios radiobiológicos em voga. Os aspectos em debate foram a linearidade vs. curvilinearidade e sua dependência da dose RBE. Questão central da dependência do limiar versus linear não-limiar da dose para o excesso nas taxas de câncer relacionado à radiação. Neste intento sugeriu-se revisão dos dados dosimétricos de Hiroshima e Nagasaki onde os cálculos exploratórios estavam conduzindo a implicação potencialmente importante (BEIR VII – FASE 1, 1998).

Outro aspecto citado foi a argumentação na imprensa científica e em publicações leigas de que a quantidade de danos espontâneos e metabolicamente gerados no DNA seria maior do que aquela resultante de baixas e prolongadas doses de radiação de fontes ambientais, o que implicaria que a contribuição de baixas doses à extensão de danos espontâneo e metabólico seria pequena e poderia ser ignorada. Em contrapartida, evidências acumuladas mostravam que os produtos da radiação ionizante diferiam dos produtos de oxidação gerados quimicamente na microdistribuição do dano e não na química das lesões individuais (BEIR VII – FASE 1, 1998).

Assim, tendo em vista o progresso alcançado na compreensão dos mecanismos de formação das aberrações cromossômicas durante a indução de

mutações, e o aparente consenso de que a “quebra de dupla-fita” – *double-strand breaks* (DSBs) do DNA e os danos complexos eram as lesões críticas para carcinogênese; recomendou-se pelo aprofundamento dos estudos na direção de que as relações dose-efeito para ambos os pontos finais fossem curvilíneas com uma forte indicação de linearidade em doses baixas (BEIR VII – FASE 1, 1998).

De modo mais amplo as recomendações se basearam na avaliação do status e a relevância à época dos modelos de risco de dados biológicos e modelos de carcinogênese. Incluindo a avaliação crítica de todos os dados que possam afetar a forma da curva dose-resposta em doses baixas, em particular, evidências de limites ou a falta deles nas relações dose-resposta e a influência das respostas adaptativas e da hormese de radiação (BEIR VII – FASE 1, 1998).

O relatório final da segunda fase do BEIR VII foi publicado em 2006 pela editora da NCS, e de acordo com sua declaração de tarefas, o comitê focou em desenvolver a melhor estimativa de risco possível para exposição à radiação de baixa dose e baixa LET em humanos. Devido à disponibilidade dos dados de dosimetria de Hiroshima e Nagasaki, revistos recentemente à época, cria-se em uma maior confiança na relação entre a exposição à radiação e os efeitos observados na saúde dos sobreviventes. E em consequência a confiança nas estimativas de risco de câncer seria maior, mesmo que estas não tenham sido modificadas desde o BEIR V (BEIR VII – FASE 2, 2006).

Em seu último capítulo, o relatório lista uma série de fenômenos que poderiam afetar a carcinogênese em baixas doses (menores ou iguais a 100 mSv), evidenciados durante os trabalhos do comitê. Entre eles estão os efeitos adaptativo e hormético. Para ambos a questão se prendeu aos mecanismos de ação.

Para o primeiro, afirmou-se que havia resposta adaptativa em bactérias devido a observação de resistência seguida à exposição à radiações ou químicos. Para células humanas destacou-se a existência de adaptação também, se bem que com alta variabilidade e muita heterogeneidade entre diferentes indivíduos. Concluiu-se como injustificada a suposição de efeito estimulante de baixas doses de radiação ionizante como um evento significativo na redução dos efeitos deletérios em longo prazo. Assim, para que fosse estabelecida a relevância do processo adaptativo seria necessário estudos *in vivo* e *in vitro* com diferentes *endpoints*, no intuito de esclarecer os mecanismos envolvidos (BEIR VII – FASE 2, 2006).

Para o segundo, apontou-se que após revisão das evidências dos efeitos horméticos, com ênfase no material publicado sobre os efeitos à saúde da exposição a baixos níveis de radiação ionizante, as informações experimentais disponíveis não apoiavam a alegação de que baixos níveis de radiação ionizante têm um efeito benéfico. Sendo que o mecanismo permanecia obscuro. Assim, a suposição da existência do efeito estimulante hormético de baixas doses de radiação ionizante era injustificada. Para a justificação do efeito, o mecanismo molecular teria que ser identificado (BEIR VII – FASE 2, 2006).

O relatório conclui, após uma série de considerações e recomendações para futuros estudos mais conclusivos, de forma peremptória e sucinta, que “...a evidência científica atual é consistente com a hipótese de que existe uma relação linear, sem limiar de dose-resposta entre a exposição à radiação ionizante e o desenvolvimento do câncer em humanos.” (BEIR VII – FASE 2, 2006, p. 12).

Conforme investigação de O'Connor (2017), que objetivou identificar àqueles que procuram o relatório BEIR VII para orientação sobre a estimativa de risco, há limitações nos dados e nas suposições, hipóteses e decisões subjetivas usadas. O autor indica que as estimativas de risco no relatório não devem ser usadas para estimar os riscos de câncer a partir de baixas doses de radiação ionizante. No que é acompanhado por entidades de peso.

A Sociedade de Física da Saúde – *Health Physics Society* para qual “[...] *não se recomenda aqui [...] extrapolar o risco calculado derivado em altas doses para baixas doses [...] no intento de prever riscos futuros para uma população exposta [...]*” (HRS, 2010, p. 2).

Para a Associação Americana de Físicos em Medicina – *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) “*As previsões de incidência hipotética de câncer e mortes em populações de pacientes expostos a doses tão baixas são altamente especulativas e devem ser desencorajadas [...]*” (AAPM, 2011, p.22).

Já o Comitê Científico das Nações Unidas sobre os Efeitos das Radiações Atômicas – *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation* (UNSCEAR) em seu relatório, dentre outras conclusões, estabelece que:

*Em geral, o aumento da frequência de ocorrência de efeitos à saúde nas populações não pode ser atribuído de forma confiável à exposição crônica*

*à radiação de baixa LET em níveis que são típicos da média global de níveis de radiação de fundo. Isto se deve às incertezas associadas à avaliação de riscos em baixas doses, à atual ausência de biomarcadores específicos de radiação para efeitos de saúde e ao insuficiente poder estatístico dos estudos epidemiológicos. Portanto, o Comitê Científico não recomenda a multiplicação de doses muito baixas por um grande número de indivíduos para estimar os números de efeitos sobre a saúde induzidos pela radiação dentro de uma população exposta a doses incrementais em níveis equivalentes ou inferiores aos níveis naturais normais de base. (UNSCEAR, 2012, p. 12).*

Como se vê existem ressalvas consideráveis quanto aos resultados do BEIR VII. Alguns pontos sobre a execução dos trabalhos podem ser destacados.

O comitê BEIR VII considerou quatro fontes primárias de dados: estudos ambientais, ocupacionais, médicos e sobre os sobreviventes de bombas atômicas. Para o risco ambiental revisou-se estudos de 1990 a 2004, e chegaram a conclusão que a maioria era de natureza descritiva e desenho ecológico e, portanto, de valor limitado na estimativa do risco de câncer por radiação ionizante. Desconsiderando assim estes estudos. O que é de se destacar, é que a ausência de um efeito em tantos estudos seria já uma indicação de que os efeitos da radiação poderiam não seguir o modelo LNT de risco de radiação (O'Connor, 2017).

Pessoas expostas profissionalmente na indústria de energia nuclear seriam a escolha óbvia para estudar os efeitos do baixo níveis de radiação ionizante no risco ocupacional, contudo o comitê identificou que os estudos revisados mostram que as taxas de mortalidade para todas as causas e todos os tipos de câncer nos trabalhadores eram significativamente mais baixas do que a população de referência. E atribuíram ao “efeito trabalhador saudável” – *Healthy Worker Effect* (HWE) o fator de diferenciação que não permitiria a comparação com a população geral, o que eliminou estes estudos das considerações (Chowdhury; Shah; Payal, 2017; O'Connor, 2017).

Um grande esforço de análise foi realizado sobre os estudos de pacientes tratados com radiação e seguidos por longos períodos. As altas doses de radiação utilizadas em muitos desses estudos, permitiram ao comitê obter estimativas de risco usando um modelo linear ao descrever a relação entre a dose e a incidência de câncer. Vários destes estudos continham grandes populações, o que os fazia

concorrer em importância com os estudos pós-bombardeios atômicos. No entanto, o comitê BEIR VII ponderou estes estudos com muito mais baixo valor (0,06) que os estudos atômicos (0,80), apesar da maior uniformidade das populações em etnia, estilo de vida e dieta (O'Connor, 2017).

Os dados da coorte de aproximadamente 120.000 indivíduos sobreviventes aos bombardeios atômicos do final da segunda grande guerra são centrais para as deliberações, constituindo a base para quase todas as estimativas de risco do comitê BEIR VII. No entanto, estes dados não foram usados diretamente, mas sim as estimativas de risco a partir das análises realizadas pela fundação de pesquisa de efeitos de radiação – *radiation effects research foundation* (RERF) (O'Connor, 2017; RERF, 2021).

O autor destaca que o comitê BEIR VII contou fortemente com a análise feita pela RERF, pois utilizou os dois modelos concorrentes de risco de câncer do RERF para construção do seu modelo de avaliação de risco; o Risco Relativo Excedente – *Excess Relative Risk* (ERR), onde o risco excessivo de câncer é proporcional à incidência de câncer de base, útil exclusivamente para nas circunstâncias de guerra dos japoneses. E o Risco Absoluto Excedente – *Excess Absolute Risk* (EAR), onde a incidência de câncer de base não influencia a taxa de câncer adicional, mais adequado quando a população de referência e a população sob investigação são significativamente diferentes. Estes modelos foram integrados em uma equação utilizando um fator de ponderação, fundamentalmente arbitrário, que tem seu valor em um “*intervalo de confiança subjetiva para enfatizar sua dependência de opiniões*” (O'Connor, 2017).

#### O relatório da Academia Francesa

O uso corrente da radiação ionizante em diversas frentes das atividades humanas na sociedade contemporânea implica a necessidade de reavaliar conceitos dogmáticos fundantes do modelo LNT, tradicionalmente empregado pelas agências de radioproteção. As presunções da existência de uma mesma probabilidade de iniciação à mutação celular e um único processo carcinogênico a qualquer nível e taxa de dose são desafiados pelas evidências de uma reação celular via múltiplos mecanismos. A ativação de um mecanismo particular está associada sempre ao nível



de dose de exposição e grau de dano infligido. Portanto, a forma de se estimar o risco tem que levar em conta estas diferenças. Uma extrapolação via um modelo linear para qualquer faixa de dose não se mostra adequada, e pode levar a superestimação do risco em baixas doses.

De acordo com Tubiana (2005a; 2005b), alguns dos pressupostos basilares do modelo LNT e seus contrapontos são:

- Não haver sinergismo entre os efeitos físico-químicos na trajetória de ionização tanto no DNA ou como na célula para doses menores que 10 mGy, no entanto constata-se que é a natureza da resposta celular que muda de acordo com a dose e/ou taxa de dose;
- A dose ou taxa de dose não influencia nas características do dano, na chance de erro no reparo ou supressão das células danificadas via morte celular, contudo é demonstrado que há influência em todos os níveis do processo interação/resposta;
- As células e tecidos circundantes a uma célula danificada não influenciam no seu processo de proliferação desordenado, mas já é evidenciado experimentalmente a complexidade da carcinogênese e o papel das comunicações intercelulares via sinalização por citocinas específicas;
- Haver ajuste ótimo do modelo LNT aos dados de tumores sólidos na coorte de Hiroshima e Nagasaki, entretanto outros modelos também se revelaram ajustáveis a estes dados também bem àqueles de leucemia, novas análises dos mesmos dados de tumores sólidos indicam forma curvilínea da relação dose-resposta entre 0 e 2Sv, ademais o tipo de tumor e a idade a exposição se mostraram influentes na dose-resposta impedindo generalizações;
- Apresenta-se a ocorrência de carcinogênese em humanos em doses em torno de 10 mGy através da exposição intrauterina, todavia os dados disponíveis não permitem estabelecer esta relação causal mas sim uma associação. Além disso, extrapolações e generalizações de efeitos em fetos para adultos é controverso, pois as interações celulares e os sistemas de controle imunológico são muito diferentes.

Seguindo então a lógica do LNT incorrer-se-ia em conclusões errôneas a respeito dos riscos envolvidos no uso da radiação ionizante, sobretudo na radiologia diagnóstica, onde as doses são relativamente baixas, o que faz aumentar a ansiedade

entre os pacientes para os quais foram prescritos exames radiológicos, e mesmo, em casos extremos, a negação da submissão a procedimentos diagnóstico ou terapêuticos (Tubiana, 2005a).

Nesta perspectiva e tendo em vista os progressos na radiobiologia, em especial ao demonstrar a resposta ativa celular, ao evidenciar a comunicação intercelular e ao constatar a transcrição diferenciada de genes mediante diferentes doses e taxas de dose, que a Academia Francesa de Ciências e a Academia Francesa de Medicina uniram esforços para revisar criticamente os dados disponíveis.

Em suas conclusões o relatório suscita dúvidas acerca do uso de LNT na avaliação do risco carcinogênico em baixas doses ( $< 100$  mSv), com destaque para aquelas ainda mais baixas ( $< 10$  mSv). Os resultados dos estudos epidemiológicos para determinar o possível risco carcinogênico de doses inferiores a 100 mSv não foram capazes de demonstrar riscos estatisticamente significativos. Isso se deve ao insuficiente poder estatístico para demonstrar a existência de um excedente muito pequeno de incidência ou mortalidade por câncer que, por sua vez, variam bastante nas populações controle em função do estilo de vida. Os estudos de revisão com meta-análise são indicados como fontes de evidências que supririam as deficiências estatísticas (Tubiana, 2005b).

Questões de ordem prática mobilizaram a comunidade científica quanto aos rigores das medidas de radioproteção para o radiodiagnóstico naquele momento. O Congresso de Radiologia do Reino Unido (UKRC, 2004) propunha o debate sobre a existência de risco à saúde para radiação de baixa dose. Visava-se discutir as bases do corpo regulatório existente para controle do uso de radiação ionizante, que era fundamentado no aconselhamento dado pela ICRP que, por sua vez, adotava o modelo LNT para fins específicos.

À ocasião argumentos favoráveis destacavam que células, tecidos e organismos são sistemas adaptativos complexos continuamente estimulados por radicais livres gerados por toxinas exógenas e endógenas. A resposta adaptativa seria retardada, temporária e envolveria a prevenção e o reparo de danos, e induziria a resposta imune. Em decorrência da exposição as células danificadas seriam removidas reduzindo a instabilidade genômica e o número de células mutantes no tecido. Advogou-se pela por uma função de risco de dose que unisse termos lineares e não lineares (Feinendegen, 2005)

Postulou-se a impossibilidade da evolução da vida em geral e dos ancestrais distantes do homem especificamente se não houvesse o desenvolvimento do sistema de reparo celular que utilizamos presentes nos organismos superiores (Cameron, 2005). O autor ressalta haver uma grande força estatística dos estudos sobre os radiologistas britânicos (Berrington *et al.*, 2001) e dos trabalhadores dos estaleiros nucleares dos EUA (Matanoski, 1991; Sponsler; Cameron, 2005) e descreve suas características e resultados, chamando atenção à ignorância e ao ostracismo a que estes estudos foram relegados (Cameron, 2005).

Na perspectiva de abordar as diferenças entre o BEIR VII e o Relatório Francês, Tubiana e colaboradores (2006) sugerem que os dados biológicos atuais são incompatíveis com os postulados estruturantes de constância do efeito cancerígeno por dose unitária e independência da dose e taxa de dose do LNT. Os dados epidemiológicos dos sobreviventes da bomba atômica mostram excesso de casos devido à inclusão de expostos a 125 ou 500 mSv, o que possivelmente seria diferente contando-se apenas expostos a 100 mSv ou menos. Entre as possibilidades de ausência de poder estatístico, improvável devido ao número de indivíduos, e inexistência de efeito, o relatório optaria pela ausência de efeito a este nível de dose.

Em revisão de estudos sobre tumor radioinduzido de diversos tipos em animais de espécies variadas, sem meta-análise, Tanooka (2001) selecionou pesquisas cujos dados mostrassem uma região de dose com um aumento estatisticamente insignificante de casos de tumores em comparação com os controles, em um total de 53 experimentos realizados entre 1976 e 1994. Para o autor, os resultados sugerem a existência de um limiar prático devido a não se evidenciar um excesso estatisticamente significativo de câncer para doses abaixo de 100 mSv.

Outro estudo de revisão sem meta-análise de experimentos com animais foi realizado por Duport (2003). Foi utilizado o banco de dados dos Arquivos internacionais de Radiobiologia de Estudos Animais de Longo Prazo – *International Radiobiology Archives of Long-Term Animal Studies* (IRA) (Gerber *et al.*, 1999). O banco de dados da pesquisa foi construído com informações sobre cerca de 85.000 animais expostos, e 45.000 controles. Em vista dos resultados o pesquisador conclui pela existência de uma forma em U da relação dose-resposta com risco de câncer com vários desvios-padrão abaixo dos controles, e pelo aumento significativo do tempo de vida dos animais expostos em detrimento aos controles.

Em uma abordagem mais quantitativa, vários estudos utilizando meta-análise foram desenvolvidos nas últimas décadas. De forma geral, estes estudos visavam avaliar o tamanho do efeito da radiação ionizante nas características de uma entidade patológica específica ou estado biológico geral.

Em pesquisa baseada em uma meta-análise abrangente de estudos que incluíram coortes de indivíduos expostos a diferentes níveis de radiação, como sobreviventes de bombas atômicas, trabalhadores do setor nuclear e pacientes submetidos a radioterapia Little, Kleinerman e Tarone (2010) buscaram consolidar evidências sobre os efeitos da radiação em doses moderadas e altas sobre o sistema cardiovascular. Uma meta-análise mostrou uma associação significativa entre a exposição à radiação ionizante e o aumento no risco de doenças cardiovasculares, especialmente em indivíduos expostos a doses moderadas de radiação. Esse achado refuta a ideia de que os efeitos adversos da radiação estariam restritos a cânceres e sugere que a radiação também pode ter um impacto importante em outros sistemas corporais.

O estudo de Crump *et al.* (2012) teve como objetivo avaliar a existência de efeitos horméticos (benéficos em baixas doses) na carcinogênese induzida por radiação em modelos animais. Os autores analisaram 45 estudos experimentais, abrangendo diferentes espécies e protocolos de irradiação, com doses variando entre 1mGy e 1Gy. A análise revelou uma redução significativa na incidência de tumores em animais expostos a doses abaixo de 100mGy, comparados aos controles não irradiados, sugerindo um efeito protetor. Contudo, os autores também alertaram para armadilhas metodológicas, como viés de publicação e heterogeneidade nos desenhos experimentais, que podem distorcer os resultados, concluindo então que embora existam evidências biológicas para a hormese, sua aplicação em políticas de radioproteção requer cautela devido à complexidade dos mecanismos envolvidos, e reforça a necessidade de padronização de protocolos e análises estatísticas robustas para confirmar esses achados.

Já Møller e Mousseau (2015) publicaram um estudo no qual realizaram uma meta-análise para quantificar os impactos das radiações ionizantes oriundas do desastre de Chernobyl nas taxas de mutação de várias espécies de animais e plantas. Demonstrou-se um aumento significativo nas taxas de mutação em áreas contaminadas, tanto em organismos expostos diretamente quanto em gerações

subsequentes. Revelou-se ainda que as consequências genéticas da radiação podem persistir por várias gerações, afetando a biodiversidade local. Os autores concluíram que os efeitos da radiação de acidentes nucleares de forma geral são mais graves e duradouros do que se acreditava anteriormente, demandando políticas de longo prazo para monitorar e mitigar os impactos ecológicos.

Outro estudo, cujo foco foi examinar os efeitos de exposições a baixas doses de radiação ionizante em desfechos adversos de nascimentos, como baixo peso ao nascer e malformações congênitas, os autores reuniram dados de diversos estudos epidemiológicos e determinaram que a exposição à radiação, mesmo em doses consideradas baixas, aumenta o risco de resultados negativos durante a gestação. A conclusão foi que a sensibilidade dos tecidos em desenvolvimento à radiação ionizante é alta, reforçando a necessidade de limites mais rígidos de exposição, especialmente para mulheres grávidas (Frangione *et al.*, 2023).

## 2.2 Aspectos RadioBiológicos: Conceitos, Definições e Modelos

### As Radiações ionizantes

As radiações ionizantes constituem um fenômeno físico complexo que envolve a emissão e propagação de energia através de partículas subatômicas ou ondas eletromagnéticas com capacidade de ionizar átomos e moléculas. Do ponto de vista físico-químico, o processo de ionização ocorre quando a radiação incidente possui energia suficiente para superar a energia de ligação dos elétrons mais internos dos átomos, resultando na formação de pares iônicos (ATTIX, 2018). Esta propriedade fundamental diferencia as radiações ionizantes (com energia tipicamente acima de 10 eV) das não-ionizantes, estabelecendo um limiar energético crítico para efeitos biológicos significativos.

O espectro das radiações ionizantes abrange duas categorias principais: as radiações corpusculares, que incluem partículas alfa (núcleos de  $\text{He}^{2+}$ ), partículas beta (elétrons ou pósitrons de alta energia), prótons e nêutrons; e as radiações eletromagnéticas de alta frequência, representadas pelos raios X (originados nas camadas eletrônicas) e raios gama (provenientes do núcleo atômico). Como demonstrado por Podgorsak (2010), cada tipo de radiação apresenta características específicas quanto ao seu poder de penetração e LET, fatores que determinam profundamente seus padrões de interação com a matéria e, conseqüentemente, seus efeitos biológicos. Tendo implicações importantes quando para os seres vivos quando incidem nas células.

O estudo sistemático das radiações ionizantes remonta às pesquisas pioneiras do final do século XIX, quando Wilhelm Conrad Röntgen descobriu os raios-X em 1895, observando sua capacidade de impressionar chapas fotográficas mesmo através de materiais opacos segundo Tubiana e Dutreix, (2019). Esta descoberta revolucionária foi seguida pelos trabalhos de Henri Becquerel sobre a radioatividade natural do urânio (1896) e pelas investigações fundamentais de Marie e Pierre curie, que isolaram os elementos rádio e polônio, estabelecendo os princípios do decaimento radioativo (L'annunziata, 2020).

Já o início do século XX testemunhou avanços teóricos cruciais com a formulação da teoria do decaimento radioativo por Ernest Rutherford e Frederick Soddy, e posteriormente com o desenvolvimento da mecânica quântica, que forneceu o arcabouço teórico para compreender os processos de emissão e absorção de radiação. Como destacam Turner (2007) e Martin (2013), este período representou uma convergência única entre física experimental, teoria atômica e aplicações médicas, consolidando a radioatividade como campo científico autônomo

As fontes de radiação ionizante podem ser categorizadas em dois grandes grupos: naturais (de origem cósmica ou terrestre) e artificiais (produzidas por atividades humanas). Segundo a *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation* (UNSCEAR, 2020), a exposição humana à radiação ionizante provém aproximadamente 80% de fontes naturais e 20% de fontes artificiais, embora esta proporção possa variar significativamente dependendo de fatores geográficos e ocupacionais.

As fontes naturais mais significativas incluem:

Radiação cósmica primária e secundária: Composta principalmente por prótons (85%), partículas alfa (12%) e núcleos pesados (3%) que interagem com a atmosfera terrestre, produzindo chuveis de partículas secundárias como múons, nêutrons e elétrons (ICRP, 2018).

Radionuclídeos primordiais: Elementos como urânio-238, tório-232 e potássio-40 presentes na crosta terrestre desde a formação do planeta. Estes decaem em séries radioativas que produzem radônio-222, um gás nobre radioativo (WHO, 2009).

Radiação interna: Incorporação de radionuclídeos naturais (principalmente potássio-40 e carbono-14) através da cadeia alimentar, contribuindo com aproximadamente 0,3mSv/ano para a dose média global (UNSCEAR, 2020).

As fontes artificiais incluem:

Aplicações médicas: representam a maior fonte de exposição artificial, incluindo radiografia diagnóstica (0,1-10mSv por exame), medicina nuclear (1-30mSv) e radioterapia (doses terapêuticas de 20-80Gy) (Bushberg *et al.*, 2021).

Indústria nuclear: Inclui todo o ciclo do combustível nuclear, desde a mineração de urânio (exposição a radônio) até o reprocessamento de combustível irradiado. Os

acidentes nucleares, embora raros, podem liberar quantidades significativas de radionuclídeos como célio-137 e iodo-131 (IAEA, 2014).

Fontes industriais não nucleares: Aplicações como radiografia industrial (usando irídio-192 ou cobalto-60), esterilização por raios gama (cobalto-60) e sistemas de medição contendo amerício-241 ou cesium-137 de acordo com Martin e Harbison, (2019).

Produtos de consumo: Alguns materiais de construção (contendo tório ou urânio), detectores de fumaça (amerício-241) e até mesmo os fertilizantes fosfatados (contendo urânio natural) contribuem para pequenas doses adicionais (NCRP, 2018).

As radiações ionizantes interagem com a matéria através de processos físicos complexos, cujas características específicas determinam suas aplicações tecnológicas e efeitos biológicos. Esses mecanismos de interação variam significativamente conforme a natureza (fótons ou partículas) e a energia da radiação envolvida, criando padrões distintos de transferência de energia que são explorados em diversas áreas do conhecimento.

#### Interação de Fótons (Raios-X e Gama)

O Efeito Fotoelétrico é dominante em energias abaixo de 100KeV, este fenômeno ocorre quando um fóton transfere toda sua energia a um elétron orbital, ejetando-o do átomo. Essa interação é fundamental em nos diagnósticos por imagem, onde nas radiografias convencionais (30-150Kvp), o efeito fotoelétrico predomina em elementos de alto número atômico como o cálcio nos ossos, criando o contraste radiológico característico (Bushberg, 2021). Outra utilização é a espectrometria por fluorescência de raios x, utilizado na análise de composição elementar de materiais, onde fótons incidentes ejetam elétrons k ou l, produzindo espectros característicos para cada elemento (Jenkins, 2020).

O Espalhamento Compton predomina em processo entre 100KeV e 10MeV, onde o fóton transfere parte de sua energia a um elétron, sofrendo desvio angular. Na Tomografia Computadorizada a dispersão Compton é considerada um fator de ruído nas imagens CT, exigindo algoritmos de correção sofisticados (HSIEH, 2015). Uma outra aplicação é a radioterapia com feixes de megavoltagem, onde se aproveita a



distribuição de dose característica do espalhamento Compton para tratamentos profundos (Khan, 2020).

Já a Produção de Pares ocorre acima de 1,02MeV, neste mecanismo fótons são convertidos em pares elétron-pósitron na presença do campo nuclear. Este efeito é explorado no PET SCAN (tomografia por emissão de pósitrons), no qual o pósitron produzido aniquila-se com um elétron, gerando dois fótons de 511KeV em direções opostas, permitindo reconstrução tridimensional (Cherry, 2012). Outra utilização é em aceleradores lineares médicos, em que energias acima de 10MeV, a produção de pares contribui significativamente para o perfil de dose (Podgorsak, 2010).

Os efeitos biológicos da radiação ionizante iniciam-se com a interação física com átomos e moléculas do tecido, seguida por uma cascata de eventos bioquímicos que podem levar a danos celulares. Como detalhado por Hall e Giaccia (2021), os principais alvos moleculares são o DNA (dano direto por ionização ou indireto através de radicais livres) e as membranas celulares. Os danos ao DNA incluem quebras de cadeia simples ou dupla, *cross-linking* e modificações de bases, sendo as quebras de dupla cadeia particularmente significativas devido à dificuldade de reparo.

No nível molecular, estudos utilizando técnicas de espectrometria de massa (LC-MS/MS) demonstraram que a radiação ionizante induz mais de 80 tipos diferentes de modificações oxidativas em bases de DNA (Cadet e Wagner, 2013). Pesquisas com microscopia de super-resolução revelaram que as quebras de dupla cadeia (DSBS – *double strand breaks*) induzidas por radiação tendem a se agrupar em “focos de dano” complexos, dificultando os mecanismos de reparo por recombinação homóloga (Shibata *et al.*, 2018).

O conceito de RBE diferencia os vários tipos de radiação quanto à sua capacidade de produzir efeitos biológicos, sendo maior para partículas alfa e nêutrons do que para raios x ou gama, devido às suas maiores taxas de transferência linear de energia (Hall e Giaccia, 2021). Pesquisas com feixes de prótons demonstraram RBE variando entre 1.1-1.5 dependendo do tipo tecidual e ponto final biológico analisado (Paganetti, 2018). Já experimentos com partículas pesadas (íons de carbono) revelaram RBE de até 3.0 para indução de DSBS em fibroblastos humanos (Durante e Loeffler, 2019).

Os efeitos biológicos são divididos em determinísticos e estocásticos. Os efeitos determinísticos apresentam um limiar de dose abaixo do qual não são observados, aumentando sua ocorrência com a dose. Incluem a síndrome aguda da radiação, radiodermites e esterilidade temporária ou permanente (Bushberg *et al.*, 2021).

Estudando os efeitos determinísticos utilizando modelos murinos transgênicos (p53+/-) pesquisadores caracterizaram com precisão os limiares de dose para síndrome hematopoiética (1-2Gy) e gastrointestinal (>10Gy), identificando marcadores inflamatórios (il-6, tnf- $\alpha$ ) como preditores de sobrevida (Dörr e Meineke, 2020). Pesquisas com culturas 3d de pele humana quantificaram a relação dose-resposta para radiodermites, demonstrando aumento exponencial na expressão de tgf- $\beta$ 1 acima de 15 Gy (Rödel *et al.*, 2021).

Os efeitos estocásticos, por outro lado, não apresentam limiar de dose conhecido, sendo sua probabilidade de ocorrência diretamente proporcional à dose. Esta categoria engloba a carcinogênese radioinduzida e efeitos hereditários, conforme estabelecido pelo modelo LNT adotado pela ICRP (2012).

Pesquisas no campo da epigenética (metilação de DNA) demonstraram que exposições a baixas doses (<50 mSv) podem induzir alterações persistentes no padrão de metilação de genes supressores tumorais (Rübe *et al.*, 2020). Estudos com sequenciamento de célula única (scRNA-seq) em tecidos de sobreviventes de Hiroshima revelaram assinaturas mutacionais específicas da radiação (deleções de grande porte e rearranjos complexos) no câncer de tireoide (Sasaki *et al.*, 2021).

O estudo dos efeitos biológicos de baixas doses (abaixo de 100mSv) constitui uma área de intensa pesquisa e debate científico. Evidências recentes sugerem a existência de mecanismos de resposta adaptativa e hormese, onde pequenas doses de radiação poderiam estimular mecanismos de reparo celular (Feinendegen *et al.*, 2012). Pesquisadores alertam que a extrapolação de dados de altas para baixas doses permanece problemática, com modelos alternativos ao LNT (como o modelo de limiar ou hormético) ainda carecendo de comprovação conclusiva (Brenner, 2014).

Pesquisas recentes têm revelado mecanismos complexos de resposta celular que desafiam os paradigmas tradicionais de radioproteção. Estudos transcriptômicos

de célula única (scRNA-seq) realizados por Tang *et al.* (2023) demonstraram que exposições a 50mSv de raios-X induzem uma reprogramação metabólica global em linfócitos humanos, com ativação preferencial de vias de reparo de DNA mediadas por ATM (ataxia telangiectasia mutated) e upregulation de enzimas antioxidantes (SOD2, CAT).

A hipótese da hormese por radiação ganhou suporte experimental com o trabalho de Doss (2022), que demonstrou em modelos murinos que a pré-exposição a 20 mSv reduziu em 40% os danos genômicos induzidos por desafio posterior com 1Gy. Este efeito foi associado à ativação persistente (até 72 h) das proteínas SIRT1 e FOXO3, conhecidas reguladoras da longevidade celular.

Mas os resultados se contradizem, como no estudo INWORKS, publicado em 2023 na *Lancet Hematology* (Richardson *et al.*, 2020), analisando 300.000 trabalhadores nucleares, encontrou excesso significativo de mortalidade por leucemia mesmo abaixo de 50 mSv (ERR/Sv = 2.96, 90% CI 1.17-5.21), reforçando o modelo LNT. Contudo, a análise de dados atualizados dos sobreviventes de Hiroshima (Ozasa *et al.*, 2022) revelou não-linearidade nas doses <100mSv, com risco relativo para câncer sólido de 1.02 (95% CI 0.98-1.06) para 50mSv.

O sistema de proteção radiológica contemporâneo baseia-se em três princípios fundamentais: justificação, otimização (princípio ALARA) e limitação de dose (ICRP, 2007). O arcabouço teórico da proteção radiológica contemporânea tem evoluído significativamente desde sua formalização pela ICRP, incorporando novos conceitos dosimétricos e abordagens probabilísticas de risco. Os quatro pilares quantitativos do sistema – atividade, dose absorvida, dose equivalente e dose efetiva – representam constructos científicos em constante refinamento, como demonstram pesquisas recentes.

Na física das radiações ionizantes, o termo Atividade (símbolo: A) constitui uma grandeza física fundamental que quantifica a taxa de desintegrações nucleares espontâneas em uma amostra radioativa. Estudos de metrologia nuclear utilizando este conceito demonstram que técnicas de espectrometria gama por coincidência anti-compton alcançam incertezas <0.5% na quantificação de  $^{137}\text{Cs}$ , superando métodos convencionais (Zhang; Gao, 2023).

Na física médica e proteção radiológica, a Dose Absorvida (símbolo: D) é uma grandeza dosimétrica fundamental que quantifica a energia transferida da radiação para a matéria através de: Ionização direta (partículas carregadas), Produção de elétrons secundários (fótons), e Processos nucleares (nêutrons). Em radioterapia com prótons, trabalhos de Paganetti (2023) revelaram variações de  $\pm 3\%$  entre dose prescrita e entregue devido a efeitos de fragmentação nuclear, exigindo novos algoritmos de correção.

Na proteção radiológica, a Dose Equivalente (símbolo: H) é uma grandeza dosimétrica que quantifica o efeito biológico potencial da radiação ionizante em tecidos humanos. Essa grandeza considera a RBE, e incorpora a LET. Estudos com feixes de partículas pesadas no CERN (2023) questionam os atuais fatores de ponderação da ICRP para nêutrons de alta energia ( $>1\text{MeV}$ ), propondo valores 20-30% superiores. Pesquisas com tecidos artificiais de Kramer *et al.*, (2023) demonstraram que a RBE para partículas alfa varia significativamente entre tipos celulares (1.5-4.0), sugerindo necessidade de fatores específicos por órgão.

A Dose Efetiva (símbolo: E) é uma grandeza dosimétrica fundamental em proteção radiológica, desenvolvida para estimar o risco estocástico (probabilidade de efeitos como câncer e mutações genéticas) em exposições parciais ou não uniformes do corpo humano à radiação ionizante. Foi modelada a partir de dados epidemiológicos (sobreviventes de Hiroshima/Nagasaki, trabalhadores nucleares). Assume que qualquer dose, por menor que seja, tem efeito cancerígeno, o que é controverso em baixas doses ( $<100\text{ mSv}$ ). E não considera variabilidade individual (idade, sexo, predisposição genética). Um novo modelo, modelo ARCHER, é proposto pela ICRP (2023) incorporando: dados epigenômicos de resposta a baixas doses, variabilidade interindividual em reparo de DNA, e efeitos não-cancerígenos (cardiovasculares).

O princípio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) é um dos três pilares da proteção radiológica (ao lado da justificação e limitação de dose), estabelecido pela ICRP e adotado globalmente em normas como as da IAEA e CNEN. Atualmente é avaliado se o ALARA é suficiente para baixas doses ( $<1\text{ mSv}$ ), onde efeitos biológicos são incertos (ICRP, 2023).

## A relação Dose-Resposta

A relação dose-resposta constitui um princípio fundamental na radiobiologia, estabelecendo a correlação quantitativa entre a magnitude da exposição à radiação ionizante e a intensidade dos efeitos biológicos observados. Como destacado por Calabrese (2014), este conceito representa o eixo norteador para a compreensão dos mecanismos de ação da radiação em sistemas biológicos, servindo como base tanto para a avaliação de risco quanto para o desenvolvimento de aplicações terapêuticas.

O conceito central da existência de uma relação dose-resposta e suas propriedades foi estabelecido inicialmente em 1888 pelo toxicologista alemão Hugo Paul Friedrich Schultz (SYH, 2009). Schultz observou que pequenas doses de veneno estimulavam o crescimento de leveduras (Huang *et al.*, 2009), e juntamente o Dr. Rudolf Gottfried Arndt (Stringfixer, 2021) cunhou a regra de Arndt-Schulz onde se estabelece que “Para cada substância, pequenas doses estimulam, doses moderadas inibem e grandes doses matam”.

A relação dose-resposta é tradicionalmente analisada através de curvas sigmoidais que descrevem a probabilidade ou magnitude dos efeitos biológicos em função da dose absorvida (Brenner; Hall, 2019). Estas curvas apresentam três regiões características: 1) uma faixa subliminar onde os efeitos são estatisticamente insignificantes; 2) uma região de transição com resposta aproximadamente linear; e 3) um platô de saturação onde aumentos adicionais de dose não produzem efeitos biológicos adicionais.

Para efeitos determinísticos, como a síndrome aguda da radiação, observa-se um limiar de dose bem definido abaixo do qual o efeito não se manifesta, seguido por uma relação monotonicamente crescente (Bushberg *et al.*, 2021). Já para efeitos estocásticos, como a carcinogênese radioinduzida, persiste o debate entre o modelo LNT, adotado pela ICRP (2007), e modelos alternativos que incorporam mecanismos de resposta adaptativa em baixas doses (Calabrese, 2019).

Avanços metodológicos têm permitido caracterizar com maior precisão essas relações dose-resposta. Técnicas de biologia molecular, como a análise de focos de proteínas de reparo de DNA ( $\gamma$ -h2ax), têm proporcionado curvas dose-resposta em nível molecular com resolução sem precedentes (Rothkamm *et al.*, 2019). Paralelamente, modelos computacionais baseados em abordagens de sistemas

biológicos integram dados de múltiplos níveis organizacionais, desde danos moleculares até respostas teciduais (Riecke; Ruf; Meineke, 2010).

As mudanças decorrentes da ação de um agente externo aos sistemas biológicos podem ser positivas ou negativas; positivas quando promove sua manutenção e mesmo estimula suas funções como no caso do oxigênio, molécula essencial para os processos celulares; e negativas quando o debilitam e mesmo o destroem, como o dióxido de carbono, resíduo reativo dos processos celulares que precisa ser excretado continuamente evitando sua acumulação e danos consequentes (Moreira, 1993).

Também se pode encontrar tanto respostas positivas quanto negativas para um mesmo agente, o que difere é sua dose. O Oxigênio em quantidade adequada é fundamental para a manutenção da vida, contudo seu excesso leva a uma disfunção metabólica fatal. Sendo assim, o grau de toxicidade de um agente está ligado tanto às características que o definem quanto à sua quantidade (Brenner; Hall, 2019).

#### Modelo Linear-sem-limiar – LNT (*Linear-No-Threshold*)

O modelo linear-sem-limiar (LNT) representa o paradigma predominante na avaliação de riscos associados à exposição à radiação ionizante, postulando que qualquer dose, por menor que seja, acarreta um aumento proporcional no risco de desenvolvimento de câncer. Este modelo, adotado formalmente pela *International Commission on Radiological Protection* (ICRP, 2007) e por agências regulatórias mundiais, fundamenta-se na hipótese de que não existe um limiar seguro para efeitos estocásticos da radiação, especialmente no contexto da carcinogênese.

O arcabouço teórico do modelo LNT origina-se principalmente dos estudos epidemiológicos com sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki (Life Span Study – LSS), onde Preston *et al.* (2007) demonstraram uma relação linear entre dose e incidência de câncer sólido na faixa de 0 a 2Gy. Estudos moleculares complementares identificaram que mesmo doses tão baixas quanto 10mGy podem induzir quebras de dupla fita no DNA, conforme evidenciado por Rothkamm *et al.* (2019) através da análise de focos  $\gamma$ -H2AX em linfócitos humanos irradiados in vitro.

Contudo, o modelo LNT enfrenta críticas substanciais baseadas em evidências experimentais e epidemiológicas mais recentes. Calabrese (2019) argumenta que os

dados do LSS foram inadequadamente extrapolados para baixas doses ( $<100\text{mSv}$ ), onde mecanismos de reparo celular e resposta adaptativa tornam-se significativos. Estudos com populações expostas a radiação natural de fundo elevado ( $\geq 10\text{mSv/ano}$ ), como os residentes de Ramsar no Irã em estudo de Mortazavi *et al.* (2020), não mostraram aumento estatisticamente significativo na incidência de câncer, sugerindo a existência de mecanismos de proteção em baixas doses.

A disputa epistêmica estende-se ao nível molecular, onde pesquisas demonstram comportamentos não-lineares. Um estudo de Tang *et al.* (2023) utilizando sequenciamento de célula única revelou que exposições a  $50\text{mSv}$  ativam vias de proteção ao estresse oxidativo (NRF2, SOD2) que não são observadas em doses mais elevadas. Paralelamente, análises do estudo INWORKS, apresentadas por Richardson *et al.* (2023), com 300.000 trabalhadores nucleares continuam a apoiar o modelo LNT, mostrando excesso de risco linear para leucemia mesmo abaixo de  $50\text{mSv}$  ( $\text{ERR/Sv} = 2,96$ ).

Esta dicotomia científica se reflete nas políticas de proteção radiológica. Enquanto a ICRP mantém sua posição conservadora baseada no princípio da precaução, autores como Calabrese (2020) recomendam a revisão do modelo LNT para baixas doses, considerando os mecanismos de hormese. A complexidade biológica envolvida – incluindo variabilidade interindividual na sensibilidade à radiação (Barnett *et al.*, 2022) e efeitos espectadores (Mothersill *et al.*, 2021) – desafia qualquer modelo simplista de avaliação de risco.

#### Modelo Hormético – Efeito bifásico

O conceito de efeito bifásico (ou bimodal) constitui um dos fenômenos mais intrigantes na toxicologia moderna, desafiando os paradigmas tradicionais de relação dose-resposta. Este fenômeno, caracterizado pela indução de efeitos biológicos opostos em diferentes faixas de dosagem de um mesmo agente, foi sistematizado no modelo hormético por Calabrese e Baldwin (2002), estabelecendo um marco conceitual para compreensão das respostas adaptativas em sistemas biológicos. A curva hormética, tipicamente representada por uma função em “J” ou “U” invertido, descreve formalmente os efeitos estimulatórios em baixas doses e inibitórios em altas doses, contrastando radicalmente com os modelos lineares convencionais.

O fundamento molecular da hormese por radiação foi elucidado por estudos como o de Zhang *et al.* (2021), demonstrando que doses abaixo de 100 mGy de radiação gama ativam vias de sinalização celular (NRF2/ARE) que promovem a expressão de enzimas antioxidantes (SOD2, CAT), enquanto doses superiores a 500 mGy suprimem essas mesmas vias. Esse mecanismo de adaptação foi confirmado in vivo por Doss (2022) em modelos murinos, onde pré-exposição a 20 mSv reduziu em 40% os danos genômicos induzidos por desafio posterior com 1 Gy, fenômeno mediado pela ativação persistente das proteínas SIRT1 e FOXO3.

Esse fenômeno ocorre com outros agentes que além da radiação. Na área da toxicologia farmacêutica, um estudo multicêntrico de Smith *et al.* (2021) observou que concentrações nanomolares (1-10 nM) estimularam a proliferação de células-tronco mesenquimais, enquanto concentrações terapêuticas (1-10 µM) induziram apoptose, sugerindo implicações importantes para regimes de dosagem em oncologia. Paralelamente, na toxicologia ambiental, trabalhos com metais pesados como o cádmio demonstraram ativação de chaperonas moleculares (HSP70) em baixas concentrações (0.1-1 µM) e estresse oxidativo severo em níveis superiores (10 µM) (Wang *et al.*, 2023).

Contudo, o modelo hormético enfrenta críticas metodológicas. Um estudo de reanálise publicado por Crump *et al.* (2022) examinou 5.000 conjuntos de dados toxicológicos e concluiu que apenas 12% apresentaram relações dose-resposta genuinamente horméticas, atribuindo a maioria dos casos a artefatos estatísticos ou variações experimentais. Já Little *et al.* (2023) realizaram uma análise combinada de 20 estudos epidemiológicos não encontrando evidências consistentes de efeito protetor em baixas doses (<50mSv) de radiação ionizante, mantendo a validade do modelo LNT para avaliação de risco.

A contradição de resultados se mantém, e ainda estende-se, nos mecanismos epigenéticos. Enquanto pesquisas como a de Rübe *et al.* (2021) identificaram padrões específicos de metilação do DNA em baixas doses (hipometilação de genes de reparo), outros estudos falharam em reproduzir esses achados.

Stebbing (1998), conclui que o fenômeno da hormese não é específico de um agente, mas ocorre com uma ampla gama de agentes, tal onipresença segue um padrão, o que sugere uma mesma explicação. Assim, a hormese é consequência de



uma resposta comum dos sistemas biológicos ao efeito deletério que os diferentes agentes têm em comum em concentrações mais elevadas.

#### Modelo Hormético – Efeito adaptativo

De forma geral, os sistemas biológicos operam em certa homeostase, faixa restrita de variação de suas condições intrínsecas. Quando sofre ação de elementos estressores intensos essa homeostase é perdida e o sistema pode colapsar. No entanto, quando o stress é baixo a moderado, existe uma série de mecanismos que entram em ação para manter o sistema funcional (Wolff, 1998).

A resposta adaptativa do sistema a baixos níveis de estressores é resultante de uma sobre compensação moderada ao rompimento da homeostase inicial, isto promove uma maior capacitação dos sistemas biológicos a enfrentar a adversidade por limitados períodos em circunstâncias específicas. Assim, este processo readapta o sistema contra stress/danos causados por uma exposição subsequente mais intensa dentro de uma faixa de tempo (Wolff, 1998).

O efeito adaptativo induzido pela radiação ionizante de baixa dose (LDIR, Low-Dose Ionizing Radiation) representa, atualmente, um dos fenômenos mais intrigantes e controversos da radiobiologia. Caracterizado pela capacidade de desencadear respostas celulares protetoras após exposições a doses geralmente inferiores a 100 mGy, esse fenômeno desafia o paradigma tradicional de que qualquer dose de radiação, por menor que seja, é intrinsecamente prejudicial (Calabrese, 2019; Feinendegen *et al.*, 2012).

O mecanismo adaptativo envolve a ativação de vias de sinalização molecular que reforçam a defesa antioxidante, otimizam o reparo de DNA e promovem a remoção de células danificadas, resultando em uma maior resiliência a desafios genotóxicos subsequentes (Calabrese, 2019; Feinendegen *et al.*, 2012). Contudo, a validade universal desse efeito permanece em debate, dividindo a comunidade científica entre proponentes da hormese radiativa e defensores do modelo LNT.

No cerne do efeito adaptativo está a ativação dos mecanismos de reparo do DNA. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que a LDIR ativa uma cascata de respostas celulares que diferem qualitativamente daquelas observadas em altas doses. Zhang *et al.* (2021) identificaram que exposições a 50mGy de raios-X induzem

a translocação nuclear do fator NRF2, regulador mestre da resposta antioxidante, elevando a expressão de enzimas como a superóxido dismutase (SOD2) e a catalase (CAT).

Esse mecanismo foi corroborado por pesquisas com modelos animais, nas quais pré-irradiação com 20mGy reduziu em 40% os danos ao DNA induzidos por uma dose subsequente de 1Gy, efeito mediado pela via SIRT1-FOXO3 (DOSS, 2022). Além disso, trabalhos com culturas de linfócitos humanos revelaram que baixas doses (10–100mGy) promovem a fosforilação de atm e a formação de focos de  $\gamma$ -h2ax, marcadores de reparo de DNA, sem induzir apoptose significativa (Rothkamm *et al.*, 2019).

A nível epigenético, a LDIR modifica padrões de metilação do DNA em genes associados ao reparo e à apoptose. Rube *et al.* (2021) observaram hipometilação persistente no promotor do gene XRCC1 (envolvido no reparo por excisão de bases) em trabalhadores expostos cronicamente a doses anuais inferiores a 50mGy, sugerindo uma reprogramação duradoura das defesas celulares. Esses achados são sustentados por estudos em populações residentes em áreas de alta radiação natural, como Ramsar (Irã), onde indivíduos expostos a >10mSv/ano não apresentaram aumento na incidência de câncer ou danos cromossômicos (Mortazavi *et al.*, 2020).

Apesar das evidências experimentais, críticos argumentam que o efeito adaptativo não se traduz necessariamente em benefícios mensuráveis in vivo ou em grandes coortes humanas. A análise de Crump *et al.* (2022) concluiu que apenas 12% exibiam relações dose-resposta claramente horméticas, atribuindo a maioria dos casos a variabilidade experimental ou artefatos estatísticos.

Em modelos animais, os resultados são igualmente ambíguos. Enquanto pesquisas com camundongos demonstraram redução na carcinogênese após pré-exposição a 50mGy (Tapio *et al.*, 2021), outras falharam em replicar esses efeitos, especialmente em tecidos altamente radiosensíveis, como a medula óssea (Little *et al.*, 2023). Na medicina, a LDIR tem sido explorada em contextos terapêuticos, como na redução de efeitos colaterais da radioterapia (Cuttler *et al.*, 2022), embora aplicações clínicas ainda exijam validação robusta.

Diante dessas divergências, a investigação sobre o efeito adaptativo continua sendo um campo dinâmico e essencial para a radiobiologia. A necessidade de estudos

mais aprofundados, com metodologias rigorosas e análises de longo prazo, é evidente para esclarecer os impactos reais da exposição a baixas doses de radiação ionizante. A compreensão desse fenômeno pode influenciar políticas de segurança radiológica e estratégias terapêuticas, tornando-se um tema crucial para a ciência e a saúde pública.

### 2.3 Aspectos Metodológicos: Síntese do Conhecimento

O conhecimento científico é dinâmico, cumulativo e se apoia historicamente nas pesquisas em diversas áreas, no entanto os resultados de estudos individuais não têm representatividade suficiente para repercutir em mudanças de práticas ou políticas, pois há alto risco de vieses em sua condução ou em seu relato. É necessário que haja reprodutibilidade, generalizabilidade e poder estatístico associado aos resultados para que possam sustentar com maior fidedignidade as conclusões decorrentes (Bollen *et al.*, 2015).

A importância da síntese de conhecimento está em: possibilitar a extração dos conceitos-chave de um conjunto de resultados em um domínio científico específico; encurtar o tempo entre a geração de resultados e a aplicação prática por consolidar as evidências gerando maior confiabilidade; aperfeiçoar a gestão de recursos de pesquisa ao evitar a repetição inútil de estudos; e orientar os aspectos metodológicos de futuras pesquisas ao reconhecer os vieses dos estudos primários através da visão em escala do conjunto metodológico dos estudos (Aromataris; Munn, 2020).

Em um processo de síntese de conhecimento as características e estatísticas dos resultados de um conjunto de estudos, criteriosamente rastreados e admitidos, são reunidos com o objetivo de obter conclusões que surgem apenas quando da análise das evidências agregadas.

Para este procedimento são usadas tabulações das características do estudo, para então se realizar o exame e a comparação dos elementos PICO (*Patient, Intervention, Comparison and Outcome* / Paciente, Intervenção, Comparação e Resultado) entre os estudos, o que facilita a sumarização destas características e o agrupamento de estudos para síntese estatística. Os dados extraídos dos estudos

possibilitam avaliar a contribuição de cada um para uma meta-análise ou outro método de síntese possível (Higgins *et al.*, 2019).

A síntese do conhecimento é uma pesquisa científica onde os dados são os estudos primários, e se caracteriza pelo rigor na condução das etapas de identificação, avaliação, síntese e redução vieses dos estudos primários, e ainda realizar o tratamento dos dados incompletos ou ausentes.

A síntese está sujeita a vieses na sua execução para diminuir este risco é recomendado a elaboração de uma descrição prospectiva que detalhe de forma minuciosa o objetivo, método, pressupostos e regras de decisão de inclusão e exclusão empregados. Este protocolo de intenções deve ser publicizado com vistas à comparação entre o que foi proposto e o que realmente foi executado, e certificará a completude e transparência do processo conduzindo a um alto grau de confiabilidade nos resultados (Aromataris; Munn, 2020).

As revisões são importantes fontes de conhecimento sintetizado, contudo tradicionalmente têm sido feitas sem clareza metodológica, transparência das fontes de dados utilizadas e embasamento científico das proposições finais apresentadas (Sousa; Ribeiro, 2009). É necessário uma abordagem mais estruturada e clara em todas as suas etapas conferindo idoneidade ao trabalho.

A revisão de literatura é considerada um método de pesquisa em si. Enquanto produto escrito, seu formato varia dependendo do objetivo da revisão. A melhoria da qualidade das revisões é consequência do uso consciente de protocolos de revisão sistematizados, com uma metodologia bem definida.

Avaliando o trabalho de Sutton *et al.* (2019) é possível verificar uma análise abrangente dos diferentes tipos de revisões de literatura e seus respectivos requisitos de recuperação de informação. Ao classificar os tipos de revisões em “famílias” os autores apresentam uma taxonomia detalhada dos tipos de revisão, incluindo revisões sistemáticas, *scoping reviews*, *rapid reviews*, meta-análises, entre outras.

Os autores destacam que a importância da seleção apropriada do tipo de revisão com a escolha sendo primordialmente guiada pelos objetivos da pesquisa. Isto vem a se refletir na necessária adaptação das estratégias de busca, que conduzirá, por sua vez, a resultados de qualidade diretamente ligados à escolha adequada. Assim, o artigo serve como um guia valioso para pesquisadores e profissionais da

informação, oferecendo um *framework* para a seleção e implementação de diferentes abordagens de revisão de literatura.

No artigo de Daly *et al.* (2018) uma metodologia inovadora para revisões rápidas de evidências em saúde é apresentada, tendo sido desenvolvida para atender às necessidades de tomadores de decisão que requerem informações confiáveis em prazos curtos. O método foi desenvolvido pelo Centro de Pesquisa para Mudança de Práticas – Centre for Practice-Changing Research (CPCR) do Canadá para sintetizar evidências científicas de forma ágil, porém sistemática.

A metodologia combina elementos de revisões sistemáticas tradicionais com adaptações programáticas. Os autores detalham sete etapas do processo: (1) definição da questão, (2) busca estratégica, (3) triagem inicial, (4) avaliação crítica, (5) síntese dos dados, (6) preparação do sumário e (7) revisão por pares. Um diferencial importante é o uso de *templates* padronizados que garantem consistência e qualidade na apresentação dos resultados.

Essa abordagem foi validada através de comparações com revisões sistemáticas completas, demonstrando concordância em mais de 80% das conclusões, mas com tempo reduzido de produção (semanas versus meses). Para os autores há um equilíbrio eficaz entre velocidade e rigor científico, sendo particularmente úteis em contextos onde decisões urgentes são necessárias, sem abandonar os princípios da medicina baseada em evidências.

### Revisão de Escopo

Uma Revisão de Escopo (*Scoping Review* – em inglês), também chamada “revisão de mapeamento”, é um tipo de síntese de evidências que visa mapear os principais conceitos, fontes e tipos de evidência disponíveis sobre um tema amplo. Diferentemente das revisões sistemáticas (que respondem a perguntas específicas com metodologia rigorosa), estas revisões fornecem uma visão geral da literatura existente, identificam lacunas na pesquisa e ajudam a esclarecer conceitos ou definições (Arksey; O'malley, 2005).

Segundo os autores a abordagem é ampla, explorando temas gerais em vez de questões de pesquisa muito específicas. Ao identificar lacunas no conhecimento consegue auxiliar na definição de áreas que necessitam de mais estudos. Ao mapear

as evidências, é possível classificar tipos de estudos, metodologias e tendências. Diferentemente das revisões sistemáticas, não há uma avaliação criteriosa da qualidade estrutural dos estudos.

Desta forma, a Scoping Review é particularmente valiosa em áreas emergentes, onde ainda não há consenso sobre definições ou metodologias, ajudando a esclarecer conceitos complexos, identificar padrões na literatura e direcionar futuras pesquisas. Essa característica as torna populares em disciplinas como saúde pública, ciências sociais e educação, onde temas amplos e interdisciplinares são frequentes.

Levac *et al.* (2010) apresentam uma contribuição fundamental para o desenvolvimento de metodologias de pesquisa qualitativa, através de um *framework* aprimorado para a condução de scoping reviews. Os autores partem do trabalho seminal de Arksey e O'Malley (2005) para propor o refinamento metodológico para aumentar o rigor e a aplicabilidade dos *scoping studies*.

Os autores utilizam uma estrutura de seis etapas, que representa um avanço significativo em relação ao modelo original de cinco etapas. A primeira etapa envolve uma questão de pesquisa suficientemente ampla para capturar a natureza do campo de estudo. Essa etapa é crucial no planejamento de uma revisão de escopo. Por isso, a definição clara da questão de pesquisa frequentemente é operacionalizada por meio da estratégia PCC (população, conceito e contexto) (Peters *et al.*, 2020).

A **População** refere-se ao grupo de indivíduos, pacientes, profissionais ou sistemas de interesse da revisão. Por exemplo, em um estudo sobre o impacto de tecnologias assistivas, a população poderia ser “idosos com mobilidade reduzida” (Souza *et al.*, 2018). O **Conceito** abrange o fenômeno, a intervenção, a condição ou o interesse principal que está sendo examinado. No exemplo anterior, o conceito seria “tecnologias assistivas”. O **Contexto** delimita o cenário, o ambiente ou as características específicas em que a população e o conceito estão inseridos. Este pode incluir o local (comunidade, hospital), a cultura ou outros fatores relevantes.

Ao empregar a estratégia PCC, os revisores garantem que a revisão de escopo abrange a literatura relevante de forma sistemática e transparente, fornecendo um panorama útil para pesquisadores, profissionais e tomadores de decisão (Levac *et al.*, 2010).

A segunda etapa trata da identificação de estudos relevantes, em uma abordagem iterativa para a estratégia de busca, que evolui à medida que o pesquisador se familiariza com a literatura. A terceira etapa aborda a seleção de estudos, destacando a importância de critérios de inclusão/exclusões transparentes e de um processo de seleção em múltiplas fases. Para Lavec e colaboradores a quarta etapa, de extração de dados, merece especial atenção, utilizando um formulário de extração de dados bem estruturado, capaz de capturar informações relevantes de forma consistente. Para os autores, a extração deve incluir não apenas dados descritivos, mas também informações conceituais e temáticas.

A quinta etapa envolve a organização, síntese e relato dos resultados. Os autores observam que "a apresentação dos resultados deve refletir a natureza exploratória da scoping review, muitas vezes utilizando formatos visuais como mapas conceituais. Na sexta etapa é introduzida a consulta às partes interessadas como componente essencial, argumentando-se quanto ao envolvimento de especialistas e usuários do conhecimento para enriquecer significativamente a interpretação dos resultados.

Em uma aplicação recente da revisão de escopo na saúde Nargund *et al.* (2025) analisaram de forma abrangente os modelos de história natural são utilizados no estudo do câncer de pulmão, destacando a importância dessas ferramentas para a compreensão da progressão da doença segundo os quais os modelos de história natural representariam ferramentas essenciais para a simulação da evolução do câncer de pulmão desde os estágios iniciais até a metástase.

Os autores conseguiram identificar três modelos principais: aqueles baseados em dados populacionais; os mecanicistas; e os híbridos. O estudo mapeou 78 publicações relevantes, demonstrando um crescimento significativo na área nos últimos dez anos. As principais aplicações identificadas estão: a previsão de sobrevida em diferentes estágios da doença; a avaliação de estratégias de rastreamento; e a simulação de cenários para políticas de saúde pública. A revisão de escopo se mostrou adequada para este mapeamento.

Em outro exemplo de estudo de métodos utilizando "Revisão de Escopo", De Giorgi *et al.* (2023) recuperaram 15 estudos (oito coortes e sete estudos transversais) a partir da estratégia de busca. Testes univariados foram realizados em 14 estudos (93,3%), sendo Qui-quadrado e Teste T os mais utilizados. Testes multivariados foram

realizados em 11 estudos (73,3%), sendo as Regressões Logística e de Poisson as mais frequentes. Constatou-se que o órgão mais avaliado foi a glândula tireoide (seis estudos), e que a dose efetiva cumulativa anual foi o método mais utilizado para avaliar a taxa de dose (sete estudos).

Estes resultados conduziram aos pesquisadores concluírem a cerca da necessidade de um estudo de coorte retrospectivo com grupo de controle adequado e uso da dose efetiva cumulativa anual para contabilizar a exposição, devido às características das patologias envolvidas, seriam características úteis para obter as melhores evidências possíveis. Destacou-se então a existência de uma lacuna científica e a necessidade de estudos mais aprofundados para investigar este tema.

### A Bibliometria

A bibliometria é um campo interdisciplinar que se consolida como ferramenta essencial para a avaliação quantitativa da produção científica. Segundo Pritchard (1969), que cunhou o termo, a bibliometria consiste em aplicar métodos matemáticos e estatísticos para analisar os processos de comunicação escrita. Suas origens remontam ao início do século XX, com os trabalhos pioneiros de Cole e Eales (1917), os autores utilizaram métodos estatísticos para analisar a produção científica em anatomia comparada ao longo do tempo. Foi uma das primeiras tentativas de quantificar tendências em publicações científicas, antecipando conceitos como análise de produtividade e impacto. Já Lotka (1926), formulou a lei do quadrado inverso da produtividade científica, Lei de Lotka, que estabelece que poucos autores produzem a maioria dos artigos. Esses trabalhos fundamentaram a ciência da informação e a bibliometria como campos de estudo (Araújo, 2006).

O desenvolvimento da bibliometria foi impulsionado pela crescente necessidade de sistematizar a avaliação da ciência, especialmente após a segunda guerra mundial, quando governos e instituições passaram a demandar métricas para alocação de recursos (De Bellis, 2009). Na década de 1960, Eugene Garfield revolucionou a área ao criar o science citation index (SCI), introduzindo a análise de citações como um indicador de impacto científico (Garfield, 1979). Esse sistema permitiu identificar redes de influência acadêmica e mensurar a relevância de artigos com base em citações recebidas. Posteriormente, o surgimento de bases de dados



como SCOPUS (da ELSEVIER) e ferramentas como Google scholar ampliou o escopo das análises bibliométricas (Van Raan, 2005).

A bibliometria oferece vantagens significativas, como a capacidade de mapear tendências temáticas, identificar colaborações científicas e subsidiar políticas públicas (Vedung, 1997). Para Narin, Hamilton, e Olivastro (1997), a bibliometria democratiza a avaliação ao substituir critérios subjetivos por dados mensuráveis. Com a bibliometria é possível mapear redes de cooperação entre pesquisadores, instituições e países. Newman (2004) mostra como pesquisadores de diferentes países colaboram em áreas como medicina e física. Já o trabalho de Glänzel e Schubert (2004) revelou que a União Europeia aumentou sua cooperação científica após programas como o Horizonte 2020, com crescimento de 30% em publicações conjuntas entre 2010 e 2020.

Avaliação do impacto científico e tecnológico podem ser realizadas com métricas como número de citações e índice H. A análise bibliométrica de Van Noorden (2017) mostrou que os artigos pioneiros de Doudna e Charpentier ultrapassaram 10.000 citações em menos de uma década, indicando impacto revolucionário na genética. Narin, Hamilton, e Olivastro (1997), demonstram que artigos altamente citados têm maior probabilidade de serem referenciados em patentes, ligando ciência básica à inovação tecnológica.

A detecção de tendências e emergência de novos campos de estudos é outra aplicação de peso. O estudo de Chen *et al.* (2020) identificou, por meio de mineração de dados, que publicações em *Deep Learning* cresceram 900% entre 2012 e 2020. Já na área médica a Bibliometria ajudou a revelar que, em 2020, mais de 30% das pesquisas médicas globais focaram no coronavírus, direcionando prioridades de financiamento (WHO, 2021).

No entanto, críticos apontam limitações: a supervalorização de métricas pode incentivar a “ciência superficial” (Thelwall, 2012), desconsiderar diferenças disciplinares (Leydesdorff, 2008), e privilegiar periódicos em inglês (Archambault *et al.*, 2006). Além disso, a manipulação de citações (*citation gaming*) e a falta de contextualização qualitativa são riscos recorrentes (Spinak, 1998).

O número de publicações é uma contagem bruta de artigos publicados por autor/instituição, sem considerar qualidade ou impacto (Petrovich, 2021). A Contagem de Citações também é uma contagem simples resultando no número total de citações recebidas por um artigo/autor. É preciso atentar para o viés proveniente de autocitações. As citações são contadas a partir de bancos de dados de citações, como Web of Science ou Scopus. É um indicador importante na avaliação da produção científica, sendo usada em processos de avaliação de pesquisadores, instituições e países. Zhang *et al.* (2022) analisaram artigos sobre COVID-19 com >1.000 citações para identificar “*hot topics*”.

O Fator de Impacto (FI) é uma métrica agregada em uma média de citações por artigo em um periódico (calculado dividindo o número de citações recebidas por artigos publicados no periódico em um período de dois anos, pelo número total de artigos publicados naquele mesmo período). Um FI mais alto indica que os artigos do periódico são mais frequentemente citados e, portanto, têm maior impacto na comunidade científica. Segundo Larivière e Sugimoto (2023), essa métrica tem o viés de favorecer revistas de áreas biomédicas, sofrendo assim críticas pelo uso do IF em avaliações acadêmicas.

O Índice h (h-index) considera tanto o número de publicações (produtividade) quanto o número de citações (impacto). A racionalização é que um pesquisador tem índice  $h^*$  se publicou  $h^*$  artigos com pelo menos  $h^*$  citações cada. Sendo o seu valor elevado indica que um pesquisador tem uma produção científica relevante e com impacto na comunidade científica, permitindo comparar a produção científica de autores mesmo em áreas diferentes. Contudo, por sua própria natureza desfavorece pesquisadores jovens, ainda com baixa produtividade e consequente baixo impacto. Hirsch (2022) propôs uma versão normalizada do índice  $h^*$  por área.

O CiteScore (Scopus) também é uma média que representa as citações por artigo nos últimos 4 anos. É calculada pela Elsevier a partir dos dados da base Scopus. O CiteScore pode ser visto como uma alternativa ao Fator de Impacto do Journal Citation Reports (JCR), com uma abordagem diferente para a contagem de citações e a inclusão de mais tipos de documentos. Mongeon *et al.* (2023) compararam CiteScore e JIF em 12.000 revistas.

A Análise de Cocitação é mais uma técnica do que uma métrica, que examina a frequência com que dois documentos são citados juntos em outros documentos. Ao

mapear relações entre artigos citados juntos esta técnica: Permite identificar quais são os campos temáticos mais relevantes e interligados em uma determinada área; Ajuda a identificar as tendências e os desenvolvimentos mais recentes em um campo de estudo; Pode ser usada para identificar grupos de pesquisadores que trabalham em áreas relacionadas; Possibilita avaliar a influência de determinados autores ou documentos na produção científica. Chen *et al.* (2023) mapearam a evolução da pesquisa em *blockchain* usando a cocitação.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Revisão de Escopo

A possibilidade de coexistirem diferentes formas de evidência, objetivos e questões de revisão conduziram ao desenvolvimento de diversas abordagens metodológicas projetadas para sintetizar evidências de forma mais sistemática. Uma Revisão de Escopo, também chamada de “revisão de mapeamento”, é um destes tipos de revisão. Arksey e O'Malley (2005) propuseram a estrutura inicial, refinada por Levac *et al.* (2010) e pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) (Peters *et al.*, 2015, 2017), que destacam a necessidade de transparência e sistematicidade.

O relato de uma Revisão de Escopo deve se basear no modelo *Preferred Reporting Items for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR), que significa “Itens Preferenciais para Relatos de Revisões de Escopo”. É uma lista de verificação que fornece diretrizes para descrever o objetivo, os métodos e os resultados da revisão (Tricco *et al.* 2018). Este modelo se alinha à metodologia JBI.

Contudo, antes de tudo, se faz necessário um instrumento norteador do trabalho de revisão posterior: um protocolo. O protocolo é construído *a priori* à realização da revisão, ele predefinirá os objetivos e métodos detalhando os critérios usados para incluir e excluir fontes de evidência e para identificar os dados serão extraídos e apresentados (Peters *et al.*, 2015, 2017). O protocolo é uma ferramenta de planejamento, ele limita a ocorrência de viés no relato posterior. Quaisquer desvios em relação ao protocolo devem ser claramente explicitados e justificados no relato da revisão de escopo .

##### 3.1.1 – Protocolo

O protocolo da presente revisão foi elaborado em consonância com o item 2, do capítulo 10, do Manual de Síntese de Evidência do JBI. O registro foi realizado na plataforma *Open Science Framework* ( <https://osf.io/> ) sob identificador 10.17605/[OSF.IO/RVWKJ](https://osf.io/RVWKJ). Uma versão está apresentada no anexo 01.

##### 3.1.2 – Execução

### Questão de pesquisa da Revisão de Escopo

Foi realizada uma revisão de escopo de estudos experimentais sobre o efeito da radiação eletromagnética ionizante de baixa dose em animais. O intuito foi obter uma classificação hierarquizada dos delineamentos, características do experimento, tipos de radiação e desfechos investigados. O acrônimo PCC foi utilizado para nortear a construção da questão a ser respondida:

Quais são (**Contexto**) as principais abordagens metodológicas, desfechos biológicos e características dos experimentos presentes na literatura científica sobre os efeitos da (**Conceito**) exposição à radiação ionizante em baixa dose em (**Participantes**) animais?

### CrITÉRIOS de Elegibilidade

Foi utilizada a estratégia PCC para estruturar os critérios. Cada critério foi considerado como parâmetros que determinam quais estudos serão considerados relevantes para compor o mapeamento da literatura.

- Participantes

Estudos envolvendo animais vivos no momento da intervenção foram considerados elegíveis para inclusão. Os experimentos podem ter avaliado seus achados na mesma intervenção ou em uma geração posterior. Os animais foram considerados independentemente de sexo, idade, peso, espécie ou da existência de qualquer condição preexistente ou tratamento concomitante. Os experimentos foram considerados para inclusão independentemente do estado de saúde do animal, que deveriam servir como modelos de doença ou terem sido induzidos antes ou no momento da intervenção, tanto no grupo controle quanto no experimental. Experimentos utilizando materiais biológicos extraídos de animais e posteriormente expostos à radiação ionizante não serão elegíveis.

- Conceito

Estudos utilizando radiação ionizante em baixas doses foram considerados elegíveis. A dose baixa será considerada aquela de valor menor ou igual a 500 mGy. Estudos utilizando fracionamento da dose total de radiação de

intervenção também foram incluídos. Apenas estudos empíricos utilizando radiações de baixa LET (raios-X e raios gama) foram incluídos. Foram incluídos também estudos experimentais com exposições realizadas em todo o corpo do animal ou em qualquer parte ou órgão específico. Qualquer estudo utilizando intervenções de radiação como adjuvante a qualquer agente primário foi excluído. Experimentos utilizando fontes de irradiação internas ao organismo do animal também foram excluídos.

- **Contexto**

Os estudos empíricos são considerados para inclusão independentemente do local de sua condução, incluindo hospitais veterinários, departamentos específicos de hospitais veterinários, ambulatórios, serviços públicos ou privados, ou serviços não governamentais. Apenas estudos controlados foram considerados elegíveis.

#### Elementos de Inclusão e Exclusão

Foram considerados artigos compatíveis com a investigação dos efeitos da exposição única ou múltipla em qualquer taxa de dose à radiação ionizante eletromagnética em nível designado como de baixa dose. Não havendo limite quanto à data de publicação, os artigos foram rastreados segundo:

#### **Tipo de Fonte de Evidência:**

- Inclusão: Artigos originais revisados por pares de estudos experimentais com animais.
- Exclusão: Estudos qualitativos, revisões, ensaios, resumos de conferências, livros e capítulos de livro.

#### **Desenho:**

- Inclusão: Existência de qualquer grupo controle.
- Exclusão: Descrição de caso, estudos observacionais.

#### **População sob estudo:**

- Inclusão: Animais sadios ou modelos induzidos de doenças.
- Exclusão: *in-vitro*.

#### **Intervenção:**

- Inclusão: Radiação gama ou X com dose total final menor ou igual a 500mGy.

- Exclusão: Fonte de radiação interna ao organismo ou a exposição à radiação ionizante não é intervenção principal (primária), mas adjuvante à outra intervenção (secundária).

#### **Desfechos:**

- Inclusão: Avaliação de qualquer aspecto fisiológico, patológico, metabólico, genético ou epigenético decorrente da exposição.
- Exclusão: inexistente de avaliações decorrentes da exposição à radiação ionizante de baixa dose ou esta exposição não é primária.

#### **Disponibilidade integral**

- Apenas estudos com texto completo em inglês disponíveis serão incluídos (segunda parte do rastreio).

#### **Prioridade de Exclusão**

- Tipo ( $\neq$  artigo)
- Estudo ( $\neq$  experimental)
- População ( $\neq$  animais)
- Intervenção ( $\neq$  Radiação Gama ou X, em dose menor ou igual a 500mGy)
- Desfecho após intervenção ( $\neq$  primários)
- Indisponibilidade de texto ( $\neq$  Completo)
- Língua texto completo ( $\neq$  English)

#### **Fontes de Informação**

MEDLINE/PubMed, o banco de dados bibliográfico mais popular nas áreas de saúde e ciências médicas e que fornece acesso a citações e resumos de artigos de investigação em biomedicina e ciências da vida.

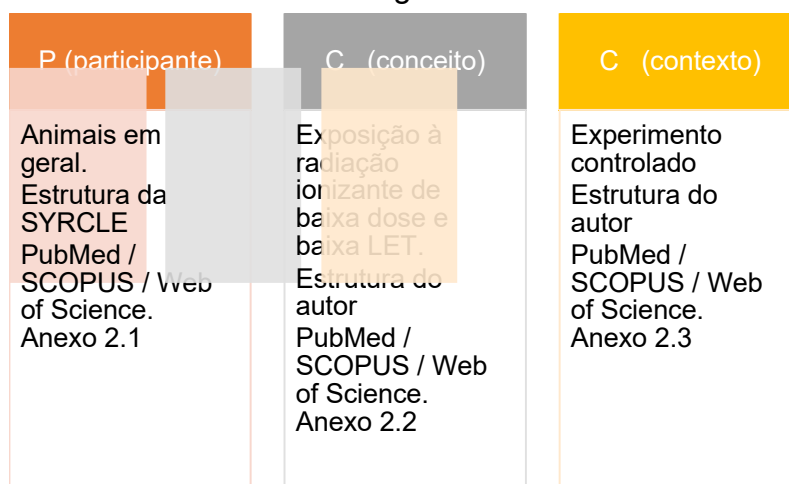
SCOPUS, enquanto base de dados bibliográfica e plataforma de análise bibliométrica da Elsevier, possuindo a maior base de dados do mundo. Indexa mais de 23.000 títulos de periódicos revisados por pares, livros, anais de conferências e patentes, de mais de 5.000 editoras internacionais.

WEB OF SCIENCE, inclui uma ampla gama de áreas do conhecimento, desde ciências exatas e biológicas até ciências sociais. Permite rastrear quais artigos citam outros, identificando tendências e influências. Pode-se realizar pesquisas por palavras-chave, autores, títulos, áreas de conhecimento e outros critérios. Inclui índices específicos para diferentes áreas de conhecimento,

## Estratégia de busca

Estruturamos a busca através da estratégia PCC (Peters *et al.*, 2020) no qual animais de quaisquer espécies são os participantes; a exposição às radiações ionizantes de baixa dose é o conceito; e estudos de delineamento experimental controlado é o contexto. A figura 1 mostra a identificação das estruturas de busca segundo cada termo da estratégia.

Figura 1 – Estrutura básica da estratégia PCC.



Fonte: Produção do autor.

Foi utilizada a combinação entre termos indexados, quando estes existam, e palavras chaves de uso corrente. A implementação completa da estratégia de busca se deu em etapas, com registro do número de resultados em cada uma. A estratégia, para os participantes, foi implementada com subsequente restrição dos resultados através da implementação da estratégia para o conceito, e por fim a restrição do contexto (ANEXO B). A estrutura de busca para participantes foi o filtro PubMed da SYRCLE, que foi posteriormente adaptada para SCOPUS e Web of Science. Foram construídas estruturas de busca para o conceito em todas as bases. A busca foi realizada no MEDLINE/PubMed, SCOPUS e Web of Science sem restrição de período de tempo. Nenhuma literatura cinza ou pesquisa secundária foi realizada.

## Seleção dos Estudos

Todos os resultados das buscas nas bases foram exportados para arquivos de lista de referências bibliográficas (\*.ris; \*.bib ou \*.csv). Em seguida, eles foram carregados no aplicativo web da Rayyan© (Qatar Computing Research Institute,



Doha, Catar) para remoção de registros duplicados e rastreio de acordo com os critérios de elegibilidade. Dois revisores independentes (C.A. e A.C.) conduziram um rastreio piloto de títulos e resumos usando uma amostra aleatória de 25 títulos/resumos de registros para avaliar a concordância do revisor em relação aos critérios de inclusão. Em sequência, os títulos e resumos de todos os registros foram rastreados pelos revisores para avaliação inicial em relação aos critérios de inclusão. Seguindo-se a isso, os estudos potencialmente relevantes foram recuperados e baixados para o Mendeley V1.19.8 (Mendeley Ltd., Elsevier, Holanda).

Ato contínuo, foi realizado o rastreio do texto completo, e os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão foram removidos. Possíveis divergências entre os dois revisores, relacionadas a quaisquer decisões relativas ao processo de inclusão e exclusão, foram resolvidas por meio de discussões ou pela contribuição de um terceiro revisor (E.R.).

#### Composição da base de dados da tese

Ao final da execução da estratégia de busca nas 03 bases de dados bibliográficos (Web of Science, SCOPUS e PubMed) obteve-se um conjunto de 2909 citações. A análise inicial quanto a existência de citações em duplicata foi realizada no aplicativo on-line Rayyan© e foram encontradas 22% (631) de duplicatas. As 2278 citações restantes foram rastreadas em título e resumo, por dois pesquisadores, utilizando-se os critérios de elegibilidade propostos no protocolo da revisão de escopo. Esta primeira etapa de rastreio foi realizada no próprio Rayyan©, obteve-se a exclusão de 75% dos registros devido a diversas causas, sendo as de maior relevância; pesquisa experimental diferente da pretendida (27%), experimentos realizados *in-vitro* (18%) e tipo de intervenção diferente do elegível (14%).

Em seguida as citações elegidas foram exportadas para o Mendeley© para a segunda parte do processo de rastreio, agora em texto completo. Dos 566 relatos experimentais designados à avaliação de texto completo, 08% não foram encontrados. Restaram 520 relatos carregados então no aplicativo Mendeley© dos quais 46 foram posteriormente descartados após o rastreio dos textos completos devido às seguintes principais razões: dose fora da faixa prevista em protocolo (43%), tipo de radiação não elegível (25%) e experimentação *in-vitro* (19%). Ao final das duas

etapas de rastreio restaram 420 registros, os quais compuseram o banco de dados da tese.

### Estrutura do banco de dados da tese

O banco de dados para conter os dados extraídos foi construído no MS-access v.2013 (Microsoft Corporation, 2013a). A escolha por este software foi determinada pelo conhecimento prévio acerca das funcionalidades do mesmo, além da experiência pessoal na construção e utilização de bancos de dados criados neste ambiente de programação a objetos. A criação deste banco teve por objetivo a filtragem sistemática dos dados para análises em grupos de estudos com características de delineamento mais próximas, permitindo uma análise de fatores moduladores do tamanho do efeito.

Inicialmente os nomes dos campos do formulário de extração foram utilizados para designar os campos de registros do banco de dados denominado “Banco de dados da tese”. As características destes campos foram definidas segundo as especificidades do conteúdo a ser inserido (ex. título como texto curto, ano de publicação como data e dose de radiação como número, todos com propriedades inerentes ao tipo). Uma parte dos campos pode ser vista na Figura 2.

Figura 2 – Amostra dos campos do Banco de Dados da Tese.

**Inserção de Dados**

Identificação:  ID:

DOI/PMID:

Condição: ☒ OK ☐ Indv Dose ☐ Indv Outros ☐ Indv Cel ☐ Indv Hum ☐ Duplicata

título:

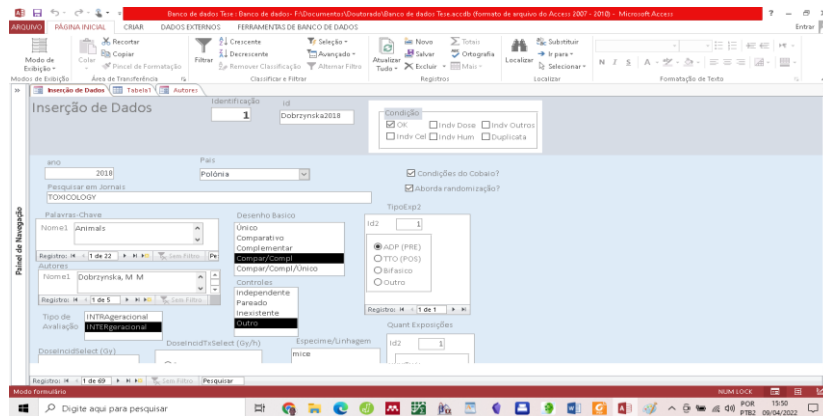
Objetivo:

resumo:

ano:  País:

Pesquisar em Jornais:

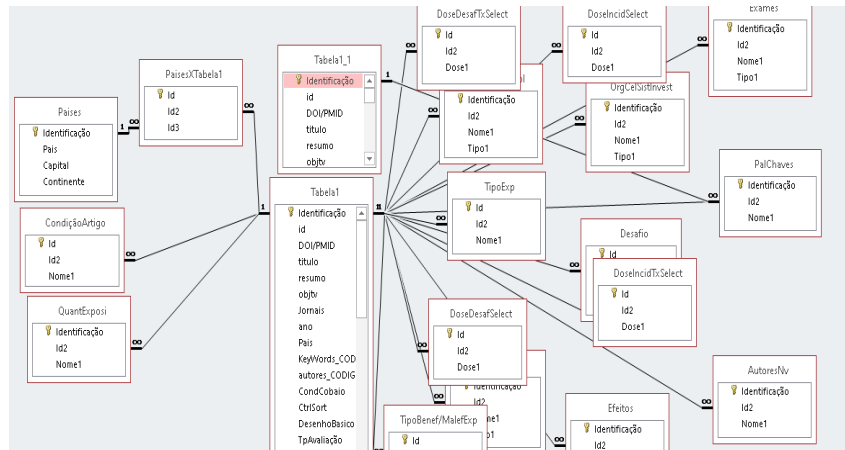
☒ Condições do Cabaio? ☒ Aborda randomização?



Fonte: Produção do Autor.

A elaboração de um projeto estrutural do banco foi necessária para compreensão das diversas relações entre sub-tabelas do banco. Por ser um banco de dados relacional o MS-Access 2013 (MICROSOFT CORPORATION, 2013b) permite o registro de dados de forma segmentada o que facilita a realização de consultas e elaboração de relatórios personalizados segundo a necessidade de um “questionamento” específico ao banco. Conseguir esta flexibilidade no momento de analisar o conjunto de dados demanda uma estrutura relacional de múltiplas subtabelas como pode ser visto na Figura 3.

Figura 3 – Estrutura Relacional do Banco de Dados da Tese.



Fonte: Produção do Autor.

### Extração de dados

Os dados foram extraídos dos estudos incluídos por dois revisores independentes. Esses dois revisores possuíam domínio dos idiomas inglês, português e espanhol. Uma ferramenta de extração foi desenvolvida com base em um modelo fornecido pelo JBI (ver Apêndice III). Os revisores realizaram uma versão preliminar

da extração utilizando duas ou três fontes<sup>18</sup>. Essa estratégia garantiu a precisão da ferramenta e avaliou a concordância entre os dois revisores. Quaisquer divergências foram resolvidas por meio de discussões ou com a contribuição de um terceiro revisor. Por meio desse processo, a ferramenta pode ser modificada e sua adequação aprimorada por consenso entre os revisores.

### Síntese e apresentação dos dados

Nenhuma métrica de sumarização foi inicialmente planejada/realizada, assim como, de análise de risco de viés ou qualidade dos estudos escolhidos. No entanto, como é característico nos estudos de revisão de escopo, os dados resultantes foram descritos de forma quantitativa, por meios numéricos e gráficos, nos seguintes aspectos:

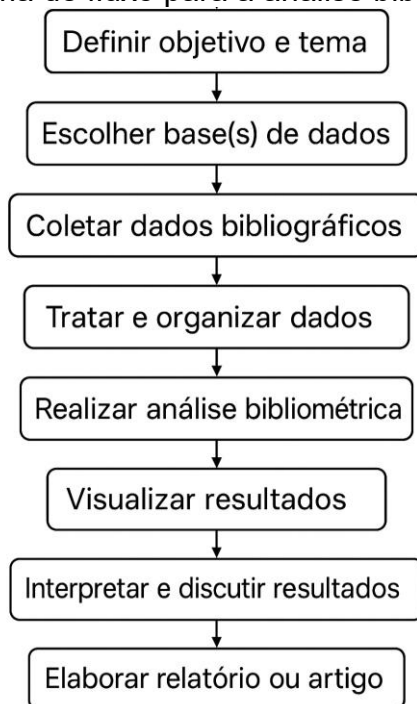
- Categorização dos artigos de acordo com os grupos gerais seguintes: tipo de experimento; tipo da radiação de intervenção; dose da radiação de intervenção; fonte da radiação de intervenção, dose da radiação de desafio; fonte da radiação de desafio; tipo de desafio; modelo de doença; secção do organismo a ser avaliado; desfecho avaliado; método de mensuração.
- Classificação das categorias de acordo com o número de ocorrências.
- Avaliação do desenvolvimento no tempo da produção de artigos de forma geral e de acordo com: desfecho avaliado; método de mensuração; tipo de desafio; modelo de doença.
- Avaliação do desenvolvimento da produção artigos por país de origem de acordo com: número total; desfecho avaliado; método de mensuração; tipo de desafio; modelo de doença.
- Avaliação dos tipos de delineamentos usados pelo quantitativo total e de acordo com: desfecho avaliado e método de mensuração.

### 3.2. Estudo Bibliométrico

A Bibliometria é uma ferramenta importante para avaliação e gestão da informação acadêmica e científica. Esta ferramenta da ciência da informação utiliza métodos estatísticos e matemáticos ao analisar a produção, disseminação e uso da

informação contida em fontes bibliográficas. Trata-se de uma análise quantitativa que permite entender padrões de produção científica, impacto de publicações, tendências de pesquisa e até mesmo a interação entre autores. A figura 4 apresenta o fluxo de eventos de uma análise bibliométrica.

Figura 4 – Diagrama de fluxo para a análise bibliométrica.



Fonte: Produção do autor.

Os primeiros elementos do fluxograma (Definir objetivo e tema; Escolha de bases de dados; Coleta de dados bibliográficos), foram contemplados no processo da revisão de escopo. Tanto o tratamento e organização dos dados quanto às análises mais amplas da análise bibliométrica e construção de parte dos gráficos foi realizado no Microsoft Excel 365®. Para as análises mais específicas foi utilizado o pacote Bibliometrix® do ambiente de computação estatística e gráfica R®. Também foi utilizado o pacote Shiny® para análises gráficas.

### Análises de Produtividade e Impacto

A análise de produtividade é a medição quantitativa da produção científica. Busca identificar quem, onde e quanto se publica em determinada área, tema ou período, examinando as contribuições dos constituintes da pesquisa. A análise é de natureza descritiva, e é prática padrão em uma investigação bibliométrica.

Foram utilizadas as métricas básicas:

- Total de citações: contagem e/ou média de citações a um artigo, autor, periódico em um período.
- Total de produção: contagem e/ou média de artigos por autor ou periódico em um período.

Foram utilizadas as métricas de associação:

- Contagem de colaboração entre autores: colaborações em artigos foi considerada quando dois ou mais artigos aparecem com um ou mais autores iguais.
- Contagem de colaboração entre instituições: frequência das colaborações foi contabilizada através da filiação do primeiro autor de cada artigo. Quando os primeiros autores pertencem à mesma instituição foi registrada uma colaboração.
- Contagem de colaboração entre países: Aferida através da análise dos países aos quais pertencem os autores de um determinado artigo.

Mapeamento científico:

Deteção de comunidades:

A análise de coocorrência avalia a frequência de entidades que acontecem conjuntamente dentro de uma coleção. Estuda-se a intensidade da relação entre dois elementos, dada pelo número de vezes que estes aparecem conjuntamente. Foram utilizadas:

- Análise de coautoria: número de vezes que autores aparecem conjuntamente como autores nos documentos. Foi arbitrado um valor mínimo de três ocorrências para caracterizar um vínculo consistente.
- Análise de Cocitação: Como o autor citante busca embasar suas intenções, métodos e conclusões científicas com os seus pares, a contagem da frequência de citações conjuntas de autores. Assim, outros constituintes da pesquisa também podem ser analisados: o autor, em sua visão do campo de conhecimento, que compartilha com outros que se identificam com suas ideias;

o periódico fonte da publicação, em suas políticas editoriais, se assemelha com outros periódicos de mesma categoria científica. Procedeu-se à análise de citação nos documentos do banco tanto para os documentos citados, seus autores e suas fontes.

Foram utilizados o método de Louvain para análise de detecção de agrupamentos, implementado na ferramenta de análise bibliométrica Bibliometrix®, por sua comprovada capacidade de detecção de estruturas de comunicação em comunidades (conjunto de pontos densamente conectados). Wang, Wang e Onega (2021) entendem que o método, e sua variação utilizada, são ideais para a otimização de rede que maximizam os fluxos dentro das comunidades delineadas, minimizando os fluxos entre comunidades. Os autores construíram áreas de serviço ou regiões funcionais para disponibilização de serviços de tratamento de câncer baseando-se na detecção das comunidades através deste método.

- Cocitação por Referências: Foram definidos como uma ligação entre documentos citados quando estes surgem ao menos quatro vezes entre documentos citantes. Este número foi arbitrado buscando verificar alguma consistência do vínculo.
- Cocitação por Autores: Os pares são contabilizados devido à ocorrência de dois autores nas mesmas referências de um terceiro autor.
- Cocitação por Fontes de publicação: Um outro constituinte da pesquisa são as fontes de publicação dos documentos citados. São pares duas fontes que constem na lista de referências de um dos artigos do banco. Uma ligação é considerada se o mesmo surgir em ao menos quatro listas de referências.

#### A análise de estrutura cognitiva

Para Milojević (2023), as tendências recentes no crescimento da ciência em termos da extensão do conhecimento na literatura científica, sendo que nem o volume nem o impacto são uma boa medida da amplitude ou extensão do conhecimento produzido, mas sim, o foco precisa mudar para o conteúdo das publicações. Desta forma, em razão da mudança cognitiva que naturalmente ocorre em um campo científico quando do seu amadurecimento, como é o caso em questão, é necessário

estratificar a análise conceitual através da segmentação do período de tempo integral sob estudo. Foram usados os mesmos segmentos temporais usados até aqui para o desenvolvimento da análise. Os períodos foram: 1919 – 1972; 1973 – 2002; 2003 – 2021.

Os termos usados foram extraídos do campo “palavras-chave do autor” (author-keywords), foram utilizados os 100 termos de maior frequência. Os resultados são mostrados em formato de nuvens de palavras com objetivo de melhor explicitar a relação de ocorrência entre os termos.

- Análise de acoplamento bibliográfico: mostra que publicações com alto grau de similitude de referências tendem a guardar uma significativa relação entre si, e que esta relação é mais forte quanto maior for o número de referências compartilhadas (Kessler, 1963). Essas influências intelectuais tendem a se expressar nas propostas de pesquisa e desenhos experimentais. Dessa forma, é possível mapear a proximidade de identidade temática intelectual entre quaisquer constituintes da pesquisa através do grau de acoplamento das publicações.

Estudos mostram que a precisão do acoplamento bibliográfico na representação de uma frente de pesquisa é melhor do que a de uma análise de cocitação (Price, 1965). Assim a análise de acoplamento pode representar de melhor forma o estado presente de um campo de pesquisa (Donthu *et al.*, 2021). Para Song *et al.* (2023), a análise de acoplamento é mais sensível a algumas equipes de pesquisa altamente colaborativas e apresenta uma imagem mais clara das estruturas e tendências intelectuais atuais. Seguindo estes conceitos, serão utilizados apenas os dados do último período, 2003 – 2021.

O número de documentos publicados neste período sob análise foi de 292, correspondendo a 51% do total. Foram contabilizadas 129 (58%) fontes de publicações, e 1179 (65%) dos autores neste período. É um período bastante representativo da intensificação da pesquisa no campo da radiação ionizante de baixa dose.



### 3.3. Descritivo estatístico do banco de dados da tese

Foi realizado um estudo descritivo (frequências brutas e relativas) das variáveis que compuseram o banco de dados da tese. Abaixo estão elencados que variáveis foram utilizadas e o tipo de avaliação realizada.

População sob estudo: descrição dos tipos e frequências.

- Informações ausentes: descrição e frequências das informações não-constantas no banco sobre a população.
- Tamanho dos grupos amostrais: presença ou não da informação sobre o tamanho das amostras e seu valor.
- Sanidade: aspecto da sanidade dos animais no momento do experimento.
- Sexo: frequência de utilização de acordo com o sexo. São avaliados o uso de indivíduos machos, fêmeas, e ambos os sexos.
- Idade: as idades dos diferentes espécimes tomada no momento da introdução nos experimentos foram padronizadas para a escala de semanas, e agrupadas a cada dez semanas até 30 semanas, a partir daí foi criada a categoria 30-mais englobando uma série de idades, mas com quantidades pequenas de estudos.
- Intervenção: contagem dos artigos segundo tipo de radiação utilizada e suas respectivas fontes.
- Fracionamento de dose: frequência de uso de fracionamento de dose nos experimentos.
- Condições estudadas (*end points / endpoints*): frequência de estudos de acordo com as condições investigadas. São apresentadas 14 categorias com a frequência percentual relativa aos 420 artigos de experimentos.
- Doses utilizadas: frequência de doses de radiação utilizadas nas intervenções, em Gray (Gy), agrupadas em classes.
- Momento de aferição dos desfechos: contagem dos artigos incluídos nas classes 'in vivo' ou 'pós-morte'.
- Desenhos de intervenção: frequência dos tipos de desenho de intervenção (complementares, alternativos ou únicos).
- Geracionalidade: frequência de estudos presentes nas categorias de análise que descrevem os estudos de acordo com o momento da intervenção e o

momento da avaliação dos efeitos; na mesma geração ou em gerações subsequentes. Os estudos avaliados estão contidos em três categorias quanto à geracionalidade do processo intervenção resposta.

- Desenhos de avaliação de efeitos: frequência de estudos categorizados, segundo o efeito pretendido, em: BF (bifásico), ADP (adaptativo); TTO tratamento. Alguns estudos realizaram experimentos utilizando mais de um desenho.
- Tipos de desafio: Frequência de estudos sobre o efeito adaptativo categorizado de acordo com stressor. No caso em questão os tipos de estressores foram categorizados em físicos, químicos, biológicos e radiação.
- Avaliação dos procedimentos experimentais: contagem de artigos que possuíam ou não relato de aleatoriedade e/ou cegamento.

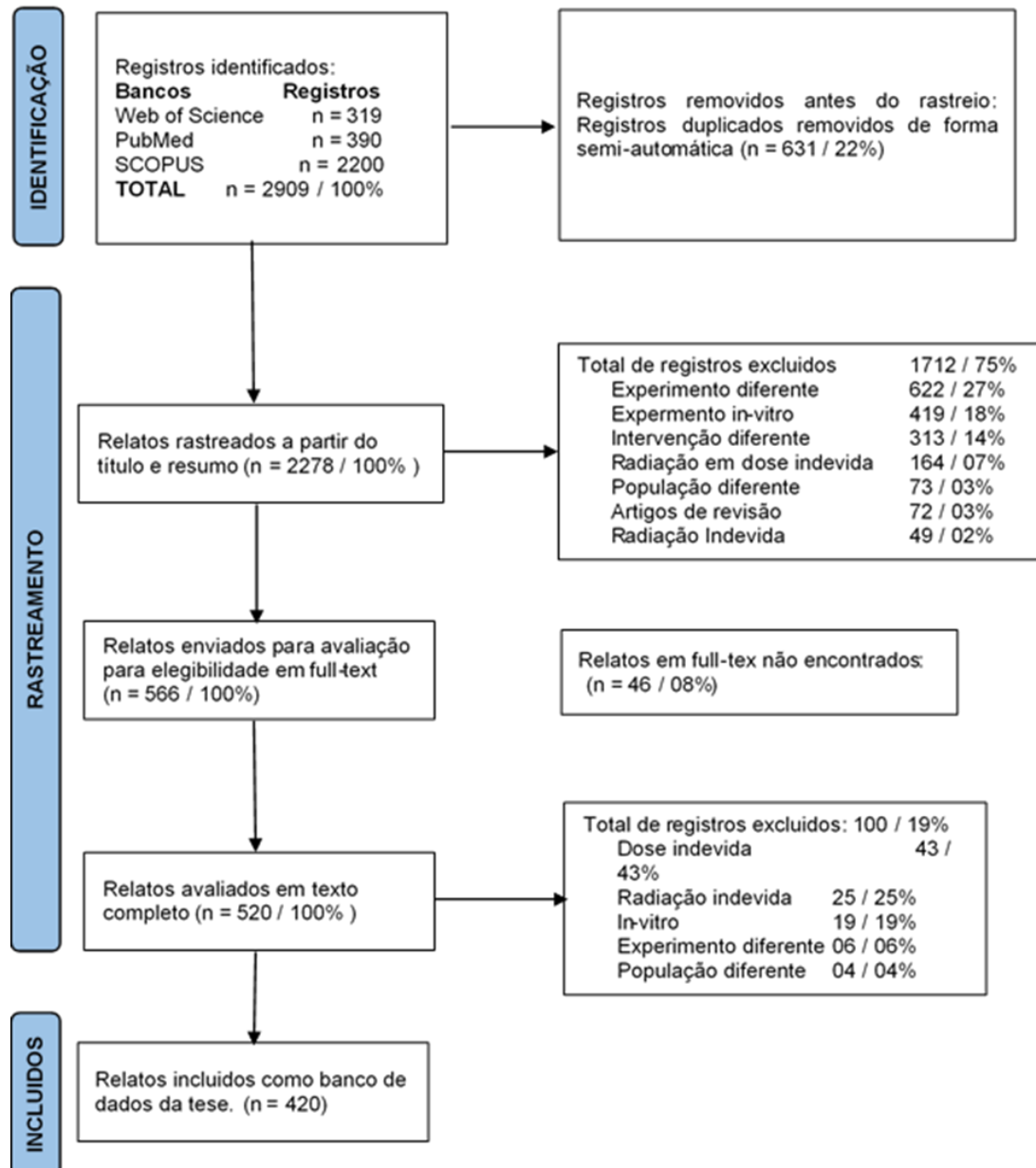
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Composição da base de dados da tese

Os resultados de todo o processo de rastreio estão relatados no fluxograma na figura

5.

Figura 5 – Diagrama de fluxo de rastreio da pesquisa



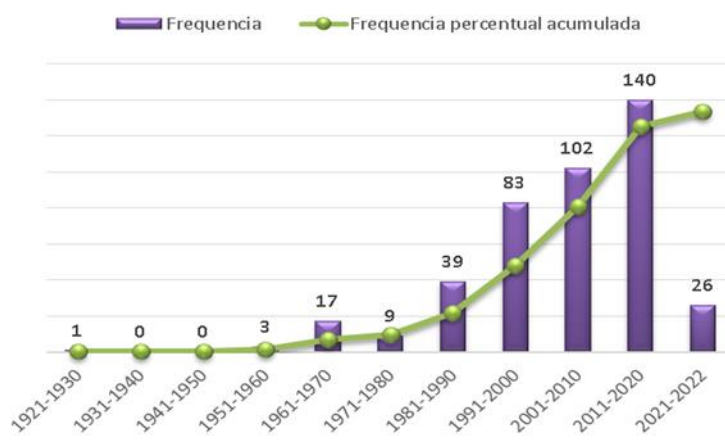
Fonte: Produção do autor.

Ao final da execução da estratégia de busca nas 03 bases de dados bibliográficos (Web of Science, SCOPUS e PubMed) obteve-se um conjunto de 2909 citações. Foram encontradas

22% (631) de duplicatas. As 2278 citações restantes foram rastreadas em título e resumo, obteve-se a exclusão de 75% dos registros devido a diversas causas, sendo as de maior relevância; pesquisa experimental diferente da pretendida (27%), experimentos realizados *in-vitro* (18%) e tipo de intervenção diferente do elegível (14%). Dos 566 relatos experimentais designados à avaliação de texto completo, 08% não foram encontrados. Restaram 520 relatos dos quais 46 foram posteriormente descartados após o rastreio dos textos completos devido às seguintes principais razões: dose fora da faixa prevista em protocolo (43%), tipo de radiação não elegível (25%) e experimentação *in-vitro* (19%). Ao final das duas etapas de rastreio restaram 420 registros, os quais compuseram o banco de dados da tese.

Após as duas etapas de rastreio restaram 420 relatos que compuseram o banco de dados da tese. A figura 6 apresenta a distribuição no tempo dos artigos deste banco de acordo com seu ano de publicação.

Figura 6 – Distribuição da frequência de publicação no tempo.



Fonte: Produção do autor.

#### 4.1. Descritivo bibliométrico do banco de dados da tese

De acordo com Thelwall (2008), a informatização do processo de impressão e a conversão de todo o ciclo de publicação (submissão, arbitragem e publicação) para a internet contribuíram em muito para uma nova forma de analisar quantitativamente as publicações acadêmicas. Além do que, a popularização da publicação acadêmica on-line permitiu a criação de uma variedade de novas métricas relacionadas. Dessa forma, tornou-se possível um número crescente de análises bibliométricas.

Em nosso estudo inicialmente foram realizadas análises bibliográficas gerais da base de referências em dois momentos: antes e após a avaliação de texto completo. Isso possibilitou avaliar a extensão em que a exclusão de publicações entre o primeiro rastreio (título e resumo) e o segundo (texto completo) afeta a interpretação da estrutura intelectual neste campo em estudo.

Tomando em conta a completude de metadados em cada conjunto de dados observa-se que, no segundo conjunto (Bd420) há maior integridade dos dados do que no primeiro conjunto (Bd520). Em Bd520 dos 15 metadados avaliados 10 são classificados como ‘excelente’ ou ‘bom’ quanto ao preenchimento, já para Bd420 apenas 12 recebem esta classificação. Na figura 7 há um comparativo dos relatórios de dados inexistentes emitidos pelo Biblioshiny©.

Figura 7 – Frequência e classificação de dados.

Bd520			Metadata	Bd420		
Frequencia	Frequencia%	Status		Status	Frequencia%	Frequencia
0	0	Excellent	AB-Abstract	Excellent	0	0
0	0	Excellent	AU-Author	Excellent	0	0
0	0	Excellent	DT-Documnt Type	Excellent	0	0
0	0	Excellent	SO-Journal	Excellent	0	0
0	0	Excellent	LA-Language	Excellent	0	0
0	0	Excellent	PY-Publication Year	Excellent	0	0
0	0	Excellent	TI-Title	Excellent	0	0
0	0	Excellent	TC-Total Citation	Excellent	0	0
2	0,35	Good	C1-Affiliation	Excellent	0	0
40	6,99	Good	ID-Keywords Plus	Good	5,54	23
63	11,01	Acceptable	RP-Corresponding Author	Good	6,02	25
83	14,51	Acceptable	DI-DOI	Good	7,95	33
109	19,06	Acceptable	CR-Cited References	Acceptable	10,36	43
272	47,55	Poor	DE-Keywords	Poor	41,2	171
520	100	Completely missing	WC-Science Categories	Completely missing	100	420

Fonte: Produção do autor.

É possível observar que além do aumento de categorias de metadata com classificação positiva os valores de frequência melhoraram, mesmo entre as categorias ‘*acceptable*’ e ‘*poor*’ saindo de 19,06% em ‘*CR-Cited References*’ para 10,36%, e de 47,55% em ‘*DE-Keywords*’ para 41,2%. Nos dois bancos o metadado ‘*WC-Science Categories*’ não existe, pois este dado não foi capturado nas bases bibliográficas originais.

No comparativo dos metadados dos dois bancos, figura 8, observa-se uma queda na maioria das métricas quando são excluídos os artigos mediante o rastreio de texto *completo*. Destaca-se que as fontes de publicação têm sua abrangência

reduzida em 40,5%, e o número de autores com documentos de única autoria também cai em 40% acompanhando o número de documentos de única autoria (-38%). Em contrapartida o número médio de citações aumenta em 7% com a co-autoria geral (5,7%) e a co-autoria internacional em 16%.

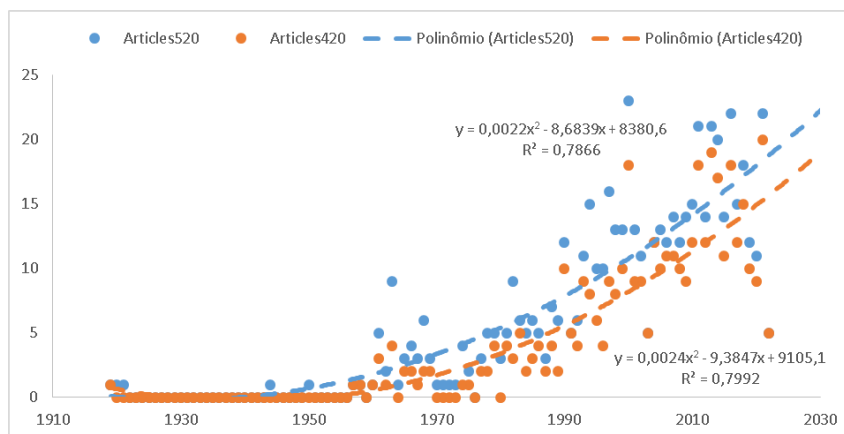
Figura 8 – Principais metadados comparados entre bancos.

Principais informações sobre os dados		
Bd520	Descrição	Bd420
1919:2022	Período de tempo	1919:2022
222	Fonte da publicação	158
1,57	Taxa de crescimento anual %	1,57
23,8	Idade média dos documentos	20,7
19,11	Número médio de citações por documento	20,58
16085	Número de referencias	13278
3706	Palavras-chave Plus (ID)	3172
995	Palavras-chaves do autor (DE)	833
1818	Número de autores	1406
31	Número de autores com documentos de única autoria	22
40	Número de documentos de autoria única	29
4,77	Número médio de co-autores por documento	5,06
11,89	Co-autoria Internacional %	14,22

Fonte: Produção do autor.

Ao comparar-se as distribuições temporais da produção anual de artigos nos dois conjuntos de dados é possível verificar a proporcionalidade das duas curvas de tendência geradas utilizando-se os valores de produção de artigos ano-a-ano da figura 9. As equações das curvas de tendência mostram coeficientes de correlação quase idênticos, as curvas tendem a seguir quase paralelas denotando uma diferença apenas de proporcionalidade.

Figura 9 – Comparativo da distribuição da produção dos bancos no tempo.



Fonte: Produção do autor.

Diante das observações descritas acima, optou-se por continuar a avaliação do desenvolvimento intelectual do campo de estudo das radiações ionizantes de baixa dose, apresentada abaixo, apenas analisando a bibliometria do banco de dados Bd420.

#### Bibliometria do banco Bd420

Em busca da medida de contribuição dos constituintes das pesquisas apresentadas no banco (autores, instituições, países e periódicos) ao campo de conhecimento denominado de ‘radiobiologia de baixa dose’ foram calculadas métricas que correspondem a *proxys* da produtividade, do impacto, e da influência destes constituintes. Martinez-Garcia, Horrach-Rosselló & Mulet-Forteza (2022), relatam que o estado do conhecimento de uma área científica pode ser analisado mediante a utilização da análise bibliométrica como instrumento estatístico.

As metodologias mais comuns são as técnicas avaliativas ou medidas de produtividade e impacto, e as técnicas relacionais ou mapeamento gráfico, incluindo padrões de cocitação e coautoria, coocorrência de palavras-chave e acoplamento bibliográfico.

#### 4.2. Análise de Produtividade e Impacto

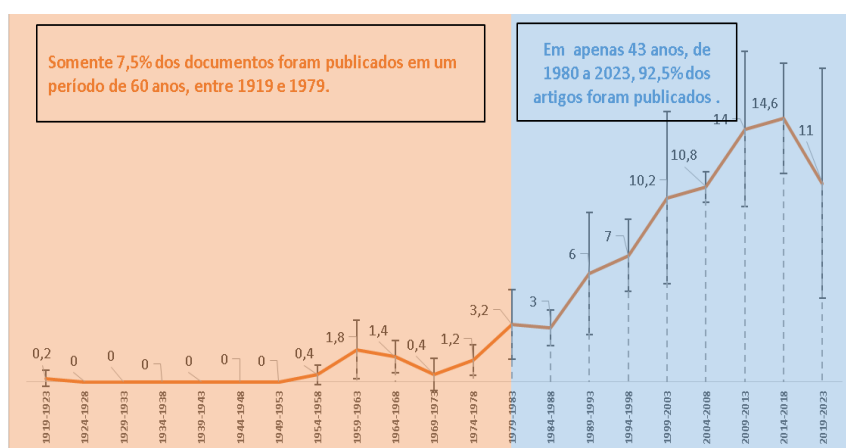
##### Descrição da produção no campo de conhecimento

A base de dados da tese lista 420 relatos de experimentos sobre a exposição de animais a baixas doses de radiação eletromagnética ionizante buscando compreender seus efeitos biológicos. A publicação mais antiga foi de 1919 tratando dos efeitos dos raios-X pelos laboratórios do Instituto *Rockefeller* para pesquisas médicas. Após isso houve um hiato de 38 anos, até 1957, quando outro artigo foi publicado.

A produção de documentos permaneceu incipiente até o final dos anos 70, com uma taxa anual de 0,72 publicações/ano, quando as médias começaram a subir consistentemente, como pode ser verificado na figura 10. Desde a publicação do

primeiro artigo captado em 1919 até 1979 (60 anos) apenas 31 artigos (7.5% do total) foram rastreados. Nos 43 anos seguintes, até 2022, a produção científica capturada cresceu consistentemente, com um acréscimo total no período de 389 (92,5%) de documentos rastreados, com uma taxa de crescimento de 8,5 publicações/ano no período.

Figura 10 – Evolução temporal das médias quinquenais de produção.



Fonte: Produção do autor.

As médias quinquenais são baixas, mas relativamente consistentes de acordo aos desvios também baixos até 1979-1983, isso denota uma certa regularidade mesmo com baixa produtividade. A partir daí as médias crescem, mostrando um aumento da produção total ao final do período, mas a variabilidade é alta em cada quinquênio, o que pode demonstrar uma falta de sistematização na investigação do campo.

Os motivos que conduziram a este quadro podem estar dentro daqueles expostos como determinantes da promoção ou não da produção, desenvolvimento e difusão do conhecimento em um campo científico. São apontados a produção de pesquisa anterior, disponibilidade de recursos, existência de lideranças em pesquisa, e o tempo investido em pesquisa como alguns dos fatores que têm impacto na produtividade (Armijos-Valdivieso, Avolio-Alecchi e Arévalo-Avecillas, 2021).



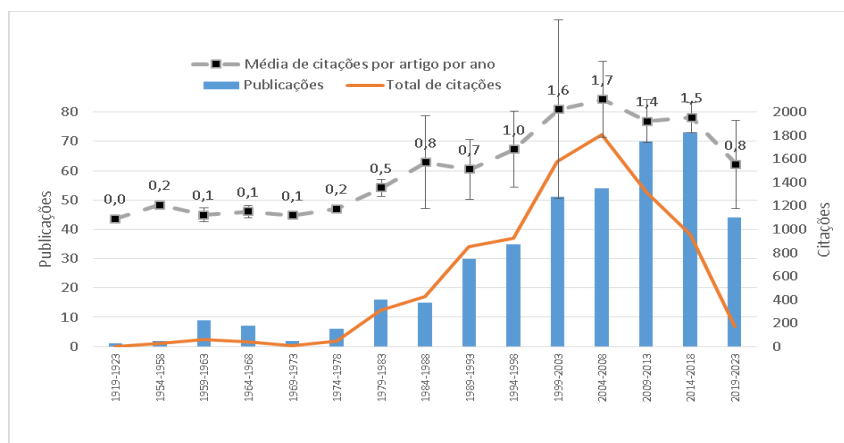
Já segundo Uwizeye *et al.* (2022), são os fatores institucionais de forma geral que mais impactam a produtividade da pesquisa acima daqueles fatores individuais no nível do pesquisador.

#### Descrição da evolução de citações do ‘corpus’ de publicações

A contagem anual de citações oscilou abaixo de uma dezena até o final da década de 70. A partir deste momento houve crescimento contínuo atingindo um pico no quinquênio 2004-2008 com 1809 citações (21% das 8532 citações do banco) para todos os 54 artigos do período, o que levou a uma média de 1,7 citações para cada artigo por ano.

Deste ponto em diante, mesmo com as publicações crescendo e atingindo 73 artigos de 2014-2018, e ainda que as médias anuais de citações por artigo não foram muito afetadas nos dois quinquênios posteriores (1,4 em 2009-2013 e 1,5 em 2014-2018), houve o decréscimo de citações totais (há um efeito do tempo aqui, ou seja, as publicações mais antigas estão sendo citadas em um tempo maior). A figura 11 apresenta a evolução no tempo da contagem de publicações e as citações.

Figura 11 – Evolução quinquenal das publicações e citações de 1919 a 2022.



Fonte: Produção do autor.

O processo de acúmulo de citações ‘*per si*’ indica interesse no conteúdo citado para o citante. No entanto, para obter uma compreensão completa da dinâmica do acúmulo de citações por artigos científicos é preciso levar em conta a obsolescência ou idade das ideias científicas (Burton & Kleber, 1960).

A maneira mais comum de medir a crescente irrelevância de ideias na maioria dos primeiros trabalhos em um campo, é uma abordagem síncrona ou retrospectiva, realizada neste trabalho. Ou então, de uso menos frequente, através da análise de citações avançadas, conhecida como abordagem diacrônica ou prospectiva (Glänzel, 2004).

A citação dos mais citados é uma outra possível influência. Ainda segundo Price (1976), a suposição razoável de que a probabilidade de um artigo ganhar uma nova citação é linearmente proporcional ao número de citações já obtidas, parece se adequar ao encontrado no período 1979-2008.

#### Fontes de publicações mais relevantes

Foi realizada uma avaliação quanto à frequência de produção das publicações e suas citações. Ao focar-se nos periódicos, obtemos uma análise agregada de produtividade, que representa a contribuição deste constituinte do campo de pesquisa. A figura 12 fornece um resumo do número de artigos, citações e fator de impacto segundo a *Clarivate*® para os 15 principais periódicos, que correspondem a 51,6% dos artigos presentes no banco, e 64% do total de citações. Destacam-se: *Radiation Research* (14,2% artigos, 23,2% citações); *International journal of radiation biology* (10,5% artigos, 12,5% citações); *Journal of Radiation Research* (6,3% artigos, 7,8% citações); *Mutation research – fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis* (3,7% artigos, 6,2% citações).

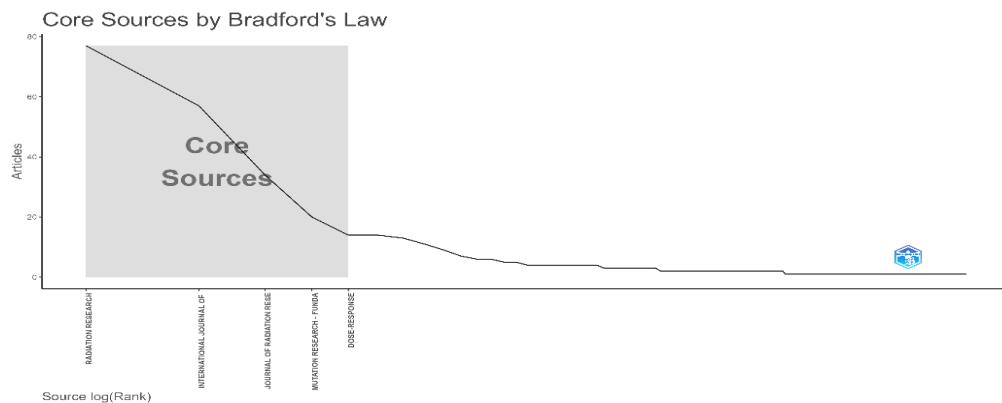
Figura 12 – Principais periódicos de acordo com a citação.

Periódico	Citações	Produção	JIF - Journal Impact Factor
RADIATION RESEARCH	2540	77	3,4
INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY	1369	57	2,6
JOURNAL OF RADIATION RESEARCH	848	34	2
MUTATION RESEARCH - FUNDAMENTAL AND MOLECULAR MECHANISMS OF MUTAGENESIS	676	20	2,3
FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE	296	5	7,4
CANCER RESEARCH	191	5	11,2
RADIATION AND ENVIRONMENTAL BIOPHYSICS	180	14	1,7
PHYSIOLOGICAL CHEMISTRY AND PHYSICS AND MEDICAL NMR	179	11	0
MUTATION RESEARCH - GENETIC TOXICOLOGY AND ENVIRONMENTAL MUTAGENESIS	176	9	1,9
DOSE-RESPONSE	127	14	2,5
ANTICANCER RESEARCH	121	6	2
PLOS ONE	113	7	3,7
INTERNATIONAL JOURNAL OF LOW RADIATION	94	13	0
INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	40	4	5,6
BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY	34	4	2,8

Fonte: Produção do autor.

Segundo a lei de Bradford ao se organizar os periódicos em ordem decrescente do número de artigos sobre determinado assunto, então zonas sucessivas de periódicos contendo o mesmo número de artigos sobre o assunto formam uma série geométrica simples  $1:n_1:n_2:n_3$  que permite destacar os periódicos nucleares para a área de pesquisa (Naranan, 1970). A figura 13 apresenta os periódicos nucleares (core sources) que incluem os primeiros quatro periódicos anteriormente listados acrescidos do “*Dose-Response*” (2,6% artigos, 1,2% citações). Os cinco periódicos contribuem com 202 publicações, o que corresponde a quase 50% do banco de artigos.

Figura 13 – Principais periódicos segundo a Lei de Bradford.



Fonte: Produção do autor.

Autores de maior relevância para o campo de pesquisa.

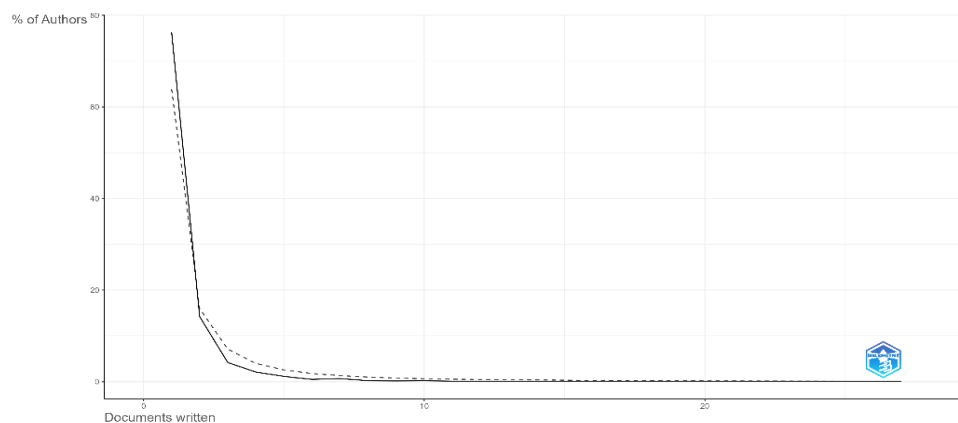
Foram analisadas as produções segundo o número de autores, constatando-se que 76% dos autores contribuem com apenas um único artigo para o banco, 14% com dois, e 4% com três perfazendo 94% do montante presente no banco. A abordagem proveniente da lei de produtividade científica de Alfred J. Lotka ou “lei do quadrado inverso” foi empregada (Lotka, 1926). A lei prevê incrementos decrescentes constantes no número de autores à medida que aumentam sua contribuição individual para um conjunto de autores que contribuem para um determinado “*corpus*” de conhecimento (Yildiz e Kurutkan, 2021).

A figura 14, elaborada no Biblioshiny®, apresenta a superposição de duas funções quadráticas decrescentes representando o percentual de autores em função

da sua contribuição individual. A linha tracejada apresenta o modelo de Lotka e a linha cheia representa os dados do banco em análise. A quase sobreposição indica que o comportamento dos constituintes da área de pesquisa é previsível segundo o modelo de Lotka.

No mesmo sentido, Sahu e Jena (2022), analisaram o padrão de produtividade de autores na literatura jurídica, comparando o padrão encontrado como esperado. Não houve diferença significativa entre as publicações de direito público e de direito privado em suas publicações por edição.

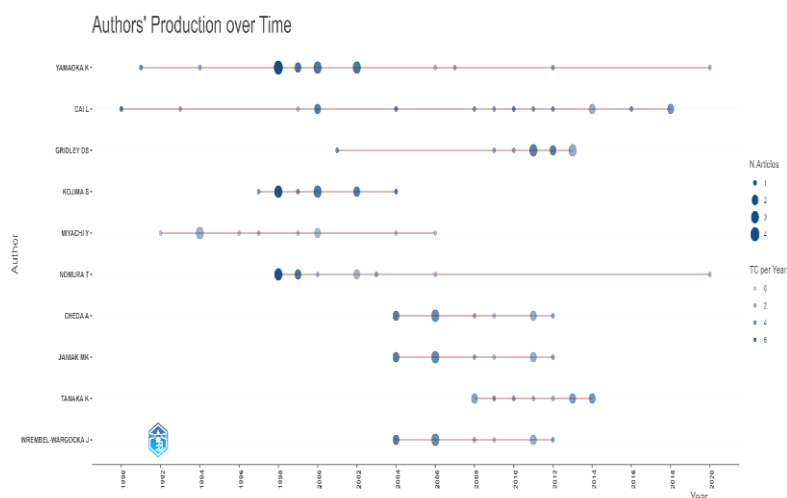
Figura 14 – Produtividade dos autores segundo a lei de Lotka.



Fonte: Produção do autor.

No que concerne a classificação dos autores por produtividade no tempo, uma análise pode ser realizada tomando o total de citações. A figura 15, elaborada no Biblioshiny®, apresenta essa classificação para os 10 maiores quantitativos de citação presentes no banco sob análise. Para cada autor uma linha temporal é apresentada com círculos com tamanhos proporcionais ao número de produções encontradas e com cores mais intensas de acordo com o total de citações destas produções no ano de referência, sendo que a posição do círculo está de acordo com o ano posicionado no eixo das abcissas.

Figura 15 – A produção dos 10 autores mais citados ao longo do período.



Fonte: Produção do autor.

Pode-se notar que o ano de 1998 tem um diferencial, pois nele três dos sete autores tiveram publicações com citações relativamente altas. Ao avaliarem-se as publicações de forma individual foi percebido que os três autores compartilhavam três publicações, sendo: “*Induction of Mrnas For Glutathione Synthesis-Related Proteins in Mouse Liver by Low Doses of X-Rays*”, “*Change of Glutathione Peroxidase Synthesis Along with That of Superoxide Dismutase Synthesis in Mice Spleens After Low-Dose X-Ray Irradiation*”, e “*Localization of Glutathione and Induction of Glutathione Synthesis- Related Proteins in Mouse Brain by Low Doses of X-Rays*”. Apenas Yamaoka,K. publicou um artigo a mais.

O autor Yamaoka, K. lidera a lista com participação em 18 publicações que receberam 752 citações, suas publicações têm ainda a maior influência (índice-h = 14), e um maior impacto (índice-g = 18) no banco de dados. Suas publicações de maior destaque foram feitas de 1998 à 2002 com 12 publicações que tiveram mais de 70% de todas as citações recebidas por seus artigos.

Contudo, o artigo de maior citação do autor foi do ano de 1991 com 113 referências, publicado no “*Free Radical Biology and Medicine Journal*” com o título “*Increased Sod Activities and Decreased Lipid Peroxide Levels Induced by Low Dose X Irradiation in Rat Organs*”.

O segundo autor da lista é Cai, L. com um índice-h = 13 e índice-g = 16 tendo uma produção de destaque no ano de 2000 com duas publicações que somaram 108 citações, contudo o artigo com título “*Induction of Cytogenetic Adaptive Response of Somatic and Germ Cells In Vivo and In Vitro by Low-Dose X-Irradiation*” editado no periódico “*International Journal of Radiation Biology*” em 1990 obteve sozinho 107 citações. A figura 16 apresenta a tabela com dados de cada um dos 10 autores.

Figura 16 – Informações de impacto e influência dos 10 autores mais citados.

Autor	Índice-h	Índice-g	Total de citações	Total de artigos	Artigo de maior número absoluto de citações	Periódico	Ano	Número de citações
YAMADAKA K	14	18	752	16	INCREASED SOD ACTIVITIES AND DECREASED LIPID PEROXIDE LEVELS INDUCED BY LOW DOSE X-IRRADIATION IN RAT ORGANS	FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE	1991	113
CAI L	13	16	679	16	INDUCTION OF CYTOGENETIC ADAPTIVE RESPONSE OF SOMATIC AND GERM CELLS IN VIVO AND IN VITRO BY LOW-DOSE X-IRRADIATION	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY	1990	171
GRIDLEY DS	9	11	254	11	DOSE AND DOSE RATE EFFECTS OF WHOLE-BODY $\gamma$ -IRRADIATION: I. LYMPHOCYTES AND LYMPHOID ORGANS	IN VIVO	2001	78
KOJIMA S	11	11	624	11	LOW DOSE $\gamma$ -RAYS ACTIVATE IMMUNE FUNCTIONS VIA INDUCTION OF GLUTATHIONE AND DELAY TUMOR GROWTH	JOURNAL OF RADIATION RESEARCH	2004	93
MIYACHI Y	5	9	81	11	CHANGES OF AGGRESSIVE BEHAVIOR AND BRAIN SEROTONIN TURNOVER AFTER VERY LOW-DOSE X-IRRADIATION OF MICE	NEUROSCIENCE LETTERS	1994	19
NOMURA T	8	11	389	11	ELEVATION OF ANTIOXIDANT POTENCY IN THE BRAIN OF MICE BY LOW-DOSE $\gamma$ -RAY IRRADIATION AND ITS EFFECT ON 1-METHYL-4-PHENYL-1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINE (MPTP)-INDUCED BRAIN DAMAGE	FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE	1999	77
CHEDA A	8	10	227	10	SINGLE LOW DOSES OF X RAYS INHIBIT THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL TUMOR METASTASES AND TRIGGER THE ACTIVITIES OF NK CELLS IN MICE	RADIATION RESEARCH	2004	75
JANIAK MK	8	10	227	10	SINGLE LOW DOSES OF X RAYS INHIBIT THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL TUMOR METASTASES AND TRIGGER THE ACTIVITIES OF NK CELLS IN MICE	RADIATION RESEARCH	2004	75
TANAKA K	8	10	184	10	MICROARRAY ANALYSIS OF DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENES IN THE KIDNEYS AND TESTES OF MICE AFTER LONG-TERM IRRADIATION WITH LOW-DOSE-RATE $\gamma$ -RAYS	JOURNAL OF RADIATION RESEARCH	2009	42
WREMBEL-WARGOCKA J	8	10	227	10	SINGLE LOW DOSES OF X RAYS INHIBIT THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL TUMOR METASTASES AND TRIGGER THE ACTIVITIES OF NK CELLS IN MICE	RADIATION RESEARCH	2004	75

Fonte: Produção do autor.

É possível notar que três autores compartilham um mesmo artigo de destaque em suas produções; sendo eles Wrembel, Janiak e Cheda com o artigo “*Single Low Doses of X Rays Inhibit The Development of Experimental Tumor Metastases and Trigger the Activities of Nk Cells in Mice*” em “*Radiation Research*” de 2004. Esse fato junto com os explicitados no parágrafo anterior são indícios de uma rede de cooperação em algum nível entre os elementos mais produtivos do campo científico em estudo. Essa possível relação será explorada mais adiante.

#### Documentos e termos mais influentes

Para uma melhor compreensão do estado da arte do campo científico sob pesquisa, esta seção identifica os mais influentes artigos e as palavras mais frequentemente utilizadas pelos autores, os quais podem ser um significativo fator para o crescimento do campo científico representado no banco.

Os artigos elencados em ordem decrescente de totais de citação globais, na figura 17, são documentos que constam no banco sob análise com um número de citações associadas, sendo atribuídas até o momento em que os artigos foram compilados das bases de dados de resumos e citações originais, recebendo a denominação de “Totais de Citações Globais” (TCG). Representando o impacto em todas as disciplinas do conhecimento.

Figura 17 – Totais de Citações Globais – TCG dos 10 artigos mais citados.

Autores	Artigo	Ano	DOI	TCG
CAI, L.; LIU, S. Z.	INDUCTION OF CYTOGENETIC ADAPTIVE RESPONSE OF SOMATIC AND GERM CELLS IN VIVO AND IN VITRO BY LOW-DOSE X-IRRADIATION	1990	10.1080/09553009014551541	171
YIN, E.; NELSON, D. O.; COLEMAN, M. A.; PETERSON, L. E.; WYROBEK, A. J.	GENE EXPRESSION CHANGES IN MOUSE BRAIN AFTER EXPOSURE TO LOW-DOSE IONIZING RADIATION	2003	10.1080/09553000310001610961	155
YONEZAWA, M.; MISONOH, J.; HOSOKAWA, Y.	TWO TYPES OF X-RAY-INDUCED RADIORESISTANCE IN MICE: PRESENCE OF 4 DOSE RANGES WITH DISTINCT BIOLOGICAL EFFECTS	1996	10.1016/S0027-5107(96)00126-1	141
POGRIBNY, IGOR; KOTURBASH, IGOR; TRYNDYAK, VOLODYMYR; HUDSON, DARRYL; STEVENSON, SANDIE M.L.; SEDELNIKOVA, OLGA; BONNER, WILLIAM;	FRACTIONATED LOW-DOSE RADIATION EXPOSURE LEADS TO ACCUMULATION OF DNA DAMAGE AND PROFOUND ALTERATIONS IN DNA AND HISTONE METHYLATION IN THE MURINE THYMUS	2005	10.1158/1541-7786.MCR-05-0074	136
MITCHEL, R. E. J.; JACKSON, J. S.; MORRISON, D. P.; CARLISLE, S. M.	LOW DOSES OF RADIATION INCREASE THE LATENCY OF SPONTANEOUS LYMPHOMAS AND SPINAL OSTEOSARCOMAS IN CANCER-PRONE, RADIATION-SENSITIVE TRP53 HETEROZYGOUS	2003	10.1667/0033-7587(2003)159[0320:LDORIT]2.0.CO;2	125
LIU, SHU ZHENG; LIU, W. H.; SUN, J. B.	RADIATION HORMESIS: ITS EXPRESSION IN THE IMMUNE SYSTEM	1987	10.1097/00004032-198705000-00008	123
INA, YASUHIRO; TANOOKA, HIROSHI; YAMADA, TAKESHI; SAKAI, KAZUO	SUPPRESSION OF THYMIC LYMPHOMA INDUCTION BY LIFE-LONG LOW-DOSE-RATE IRRADIATION ACCOMPANIED BY IMMUNE ACTIVATION IN C57BL/6 MICE	2005	10.1667/RR3289	119
YAMAOKA, KIYONORI; EDAMATSU, REI; MORI, AKITANE	INCREASED SUBCELLULAR AND DECREASED LIPID PEROXIDE LEVELS INDUCED BY LOW DOSE X-IRRADIATION IN MAMMARY GLANDS	1991	10.1016/0891-5849(91)90127-0	113
BOGDANDI, E. N.; BALOGH, ANDREA; FELGYINSZKI, NIKOLETT; SZATMARI, T.; PERSA, ESZTER; HILDEBRANDT, GUIDO; SAFRANY, G.; LUMNICZKY, KATALIN; BOGDANDI, ENIKO NOÉMI; BALOGH, ANDREA; FELGYINSZKI, NIKOLETT; SZATMARI, TÜNDE; PERSA, ESZTER; HILDEBRANDT, GUIDO; SAFRÁNY, GÉZA; LUMNICZKY, KATALIN	EFFECTS OF LOW-DOSE RADIATION ON THE IMMUNE SYSTEM OF MICE AFTER TOTAL-BODY IRRADIATION	2010	10.1667/RR2160.1	106
KOVALCHUK, OLGA; BURKE, PAULA; BESPLUG, JILL; SLOVACK, MARK; FILKOWSKI, JODY; POGRIBNY, IGOR	METHYLATION CHANGES IN MUSCLE AND LIVER TISSUES OF MALE AND FEMALE MICE EXPOSED TO ACUTE AND CHRONIC LOW-DOSE X-RAY-IRRADIATION	2004	10.1016/j.mrfmmm.2003.12.016	104

Fonte: Produção do autor.

Inicialmente é possível perceber que os documentos foram produzidos em um período de 23 anos, dentro da faixa de maior produtividade do campo (1980 – 2023). Encontram-se autores presentes em mais de um artigo, sendo: Liu, S. Z. presente no primeiro e sexto, e Kovalchuk, O. e Pogribny, I. no quarto e décimo. Este compartilhamento em artigos de impacto suscita novamente a questão quanto à existência de uma rede de colaboração entre os constituintes do campo.

Destaca-se ainda que o artigo de primeiro lugar possui 171 citações, o que supera em cinco vezes a média (31,1) de citações recebidas pelos 12 artigos de 1990 existentes no banco de dados. O de nono lugar (106 citações) supera também em cinco vezes a média de citações (19,9) dos 14 outros artigos de 2010. Os outros artigos da lista também estão acima da média de citações de seus anos de publicação,

mas em menor proporção. Mesmo assim, isto reforça a relevância destes dez artigos para a estrutura intelectual do campo científico investigado.

Outra abordagem de relevância é a avaliação das citações dos documentos analisados por estes mesmos documentos, as citações locais. Devido ao universo restrito do banco de dados usados nesta tese, fruto do rastreio, realizado nos bancos de dados bibliográficos das bases indexadoras, utilizando critérios específicos, os valores absolutos das citações locais são sempre menores do que as citações globais. Para Cai L. (1990), com uma citação global de 171, existem 28 citações locais, para Yin E. (2003), 155 e seis, respectivamente. Assim, os mais citados globalmente podem não ser os mesmos localmente (no domínio da revisão), o que representa a influência dentro da disciplina que está sendo estudada.

Foi observado que dos 10 documentos com mais citações globalmente seis estão entre os mais citados localmente (Liu S, (1987), Ina Y, (2005), Yonezawa M, (1996), Mitchel R, (2003), Cai L, (1990), Caratero A, (1998)), o que reitera a importância deste grupo para a disciplina. Wang *et al.* (2024), relatam que as publicações com coautoria internacional recebem significativamente mais citações do exterior e que as citações domésticas dos países dos autores aumentam mais rapidamente do que as citações estrangeiras. Os autores concluem sobre o grande impacto da colaboração internacional na disseminação do conhecimento científico da pesquisa e destacam a importância da construção de redes de colaboração científica.

### Colaboração dos constituintes do campo de pesquisa

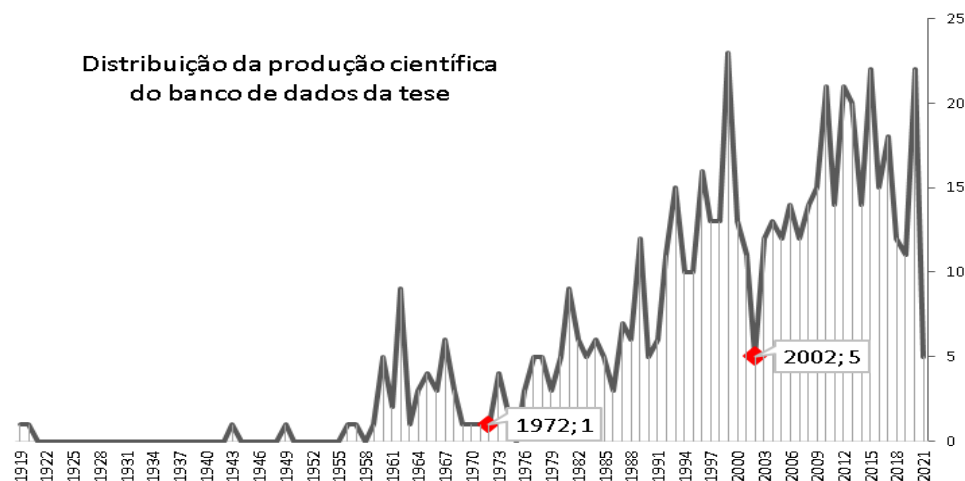
Retomando a especulação quanto à existência de colaborações mais duradouras entre os autores, instituições e países, feita na seção anterior, aborda-se aqui a análise desta questão. Inicialmente foram realizadas averiguações quanto à colaboração de autores, instituições de filiação e países de todo o *corpus* de revisão.

Posteriormente, para compreender melhor as transformações no tempo pelas quais passou o corpo epistêmico científico contido nos experimentos com animais utilizando radiações eletromagnéticas de baixa dose, foi necessário separar o conjunto de artigos de acordo com três períodos, antes de 1973, entre 1973 e 2002 e



de 2003 até 2021. Estes recortes seguiram os momentos de menor produção, como pode ser visto na figura 18.

Figura 18 – Pontos de corte na distribuição da produção científica.



Fonte: Produção do autor.

Os anos 1972, com apenas um documento, e 2002, com cinco documentos, apresentam vales na curva de distribuição de produção, estes momentos podem ser usados para avaliar os diferentes conjuntos de artigos formados entre, antes e após. Para executar essa análise foi utilizado a aplicação Biblioshyne®, que faz parte do conjunto de ferramentas bibliométricas Bibliometrix® desenvolvido em linguagem R®.


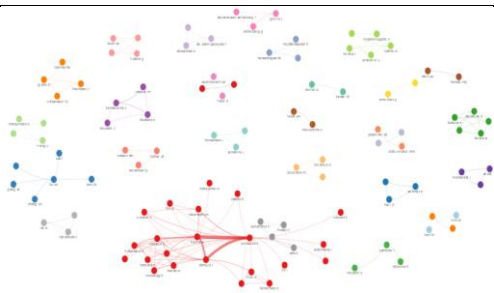
A análise da evolução de um tema na literatura científica é corrente em diversas áreas do conhecimento. Nogueira *et al.* (2023), por exemplo, realizou estudo das pesquisas em gaseificação hidrotermal para produção de biocombustível, os autores desvendaram os três periódicos de mais impacto na área, os períodos de maior publicação, e identificaram lacunas de pesquisa em nova tecnologias, além de que o número de publicações ainda era baixo frente a outros domínios científicos. Já Lopez-Belmonte *et al.* (2021), investigando o *e-learning* como metodologia de ensino superior, analisaram as publicações na web of science descobrindo as principais fontes de anais e de publicações da área, o país de maior volume de produção e que a área de pesquisa se encontra orientada para o nível de aceitação da tecnologia.

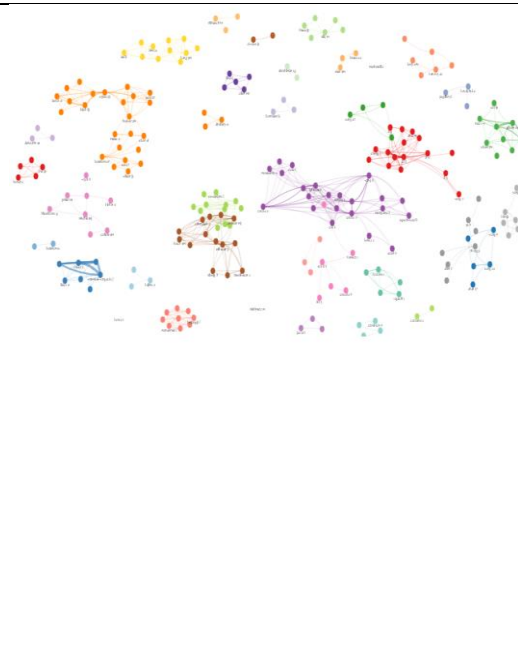
### Autores (Coautorias)

Para a análise de colaborações em artigos foi considerado uma colaboração quando dois ou mais artigos aparecem com um ou mais autores iguais. No período de 1919 à 1972 (54 anos) são encontrados 47 documentos sendo 11 de autoria única, publicados em 28 fontes diferentes, a proporção de coautoria ficou em 2,28 por artigo, e a taxa de coautoria internacional foi de 2.13%. São encontradas conexões duplas e triplas, com nenhuma interconexão revelando a baixa interação entre cientistas nesta perspectiva científica.

A figura 19 apresenta o quadro com os períodos, seus autores de destaque quanto ao seu nível de interação com outros autores e o grafo de colaboração associado.

Figura 19 – Colaboração entre autores.

Período	Autores de destaque	Grafo
1919 – 1972	Cole LJ Nakahara W Anderle SK Hodge FA	
1973 – 2002	Yamaoka K Liu SZ Miyachi Y Kojima S Nomura T Grahm D Yamada T Ishii K Kubodera A	

2003 – 2022	Cai I	Nenoi M	
	Tanaka k	Wang B	
	Yang kH	Saran A	
	Saran A	Pazzaglia S	
	Tapio S		
	Sykes PJ	Mancuso M	
	Zhang Y	Tapio S	
	Boreham DR	Eriksson P	
	Wang G	Magae J	
	Tanaka S	Taki K	

Fonte: Produção do autor.

No período de 1973 a 2002 (29 anos) houve um acréscimo de mais de quase 400% na produção chegando a 233 documentos, esse nível de acréscimo não ocorreu na autoria única, com apenas 16 artigos, o que aponta para um crescimento da colaboração autoral. Isso pode ser constatado pela proporção de coautoria por artigo subir para 3.62 (elevação de 59%), além da coautoria internacional chegar a 5,58% (elevação de mais de 160%). O número de fontes saltou para 97 (elevação de 246%).

Neste período as interações ficam mais complexas e o número de conexões cresce, surgindo agrupamentos de dezenas de autores, contudo predomina ainda o isolamento dos pequenos grupos. O número de interações entre os mesmos autores aumenta muito além das duas colaborações. Os autores *Kojima S*, *Nomura T* e *Yamaoka K* são exemplos de autores com alta interação entre si, e com outros, neste período. *Lei SZ*, *Ishii K*, *Grahn D*, *Yamada T*, *Matsuki O* e *Kubodera A* também se destacam com alto grau de interação com outros autores.

Para o período de 2003 – 2022 (19 anos) são contabilizados 292 documentos, o que não mostra diferença absoluta muito grande em comparação ao período anterior (apenas 25% maior), mas a produtividade por ano foi quase o dobro, passando dos 8/ano para 15/ano. As autorias únicas diminuem para somente quatro, isso se reflete no aumento das coautorias para 6,07 por artigo, um aumento de 68% em relação ao

período 1973 – 2002, as coautorias internacionais passam para 19,86% (aumento impressionante de 256%). São agora 1179 autores publicando em 129 fontes.

O número de agrupamentos com dezenas de componentes aumenta 600% passando para sete agrupamentos. Surge aqui a interação entre alguns grupamentos sugerindo que condições antes inexistentes se fazem presentes, predispondo tais inter relações. *Magae J e Taki K* trabalharam juntos, vinculando seus respectivos grupos tradicionais de interação. *Tapio S e Eriksson P* têm alta interação intragrupo, além de realizaram intensa comunicação científica com outro grande grupo através de *Saran A, Pazzaglia S e Mancuso M*. Isso ocorre mesmo que os seus respectivos grupos de interação habitual não tenham os maiores números de componentes (14 e 12, respectivamente).

Ao buscar entender o fenômeno da coautoria socialmente Ponomariov e Boardman (2016) revelam que a coautoria se estabelece muito mais por relacionamentos informais do que institucionais ou para compartilhamento intelectual e de recursos. Os autores estabelecem que essa análise ainda é utilizada como *proxy* para a colaboração em pesquisa científica pela acessibilidade e outras vantagens dos dados bibliométricos. Essa disponibilidade foi a justificativa para o uso desta análise nos dados desta pesquisa.

Ao analisar as atividades de pesquisa interdisciplinar (IDR) no domínio da ciência da computação Ullah *et al.* (2022) entendem que o método de coautoria é um dos métodos mais verificáveis para quantificar ou analisar a colaboração científica. Os autores descobriram as áreas de maior sobreposição através das tendências de colaboração entre autores. Essa sobreposição não foi investigada diretamente neste estudo, mas de forma indireta pela interconexão dos grafos, aumentada no tempo nas instâncias de associação investigadas.


### Instituições

A frequência das colaborações entre instituições foi contabilizada através da filiação do primeiro autor de cada artigo. Quando os primeiros autores pertencem à mesma instituição é registrada uma colaboração. A figura 20 apresenta o quadro com

os períodos, suas instituições de destaque quanto ao seu nível de interação com outras instituições e o grafo de colaboração associado. São visualizados todos os componentes que têm ao menos uma colaboração.

Figura 20 – Colaboração entre instituições.

Período	Filiação de destaque	Grafo
1919 – 1972	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nagoya University</li> <li>• Oak Ridge National Laboratory</li> <li>• University Of Tennessee</li> <li>• Biological And Medical Sciences Division</li> <li>• University Of Pennsylvania</li> <li>• Kyoto University</li> <li>• National Institute Of Radiological Sciences</li> <li>• Ontario Cancer Treatment And Research Foundation London Clinic</li> <li>• University Of Western Ontario</li> </ul>	
1973 – 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Central Research Institute Of Electric Power Industry</li> <li>• University Of Tokyo</li> <li>• Jikei University</li> <li>• Okayama University, Shikada Campus</li> <li>• Paterson Institute For Cancer Research</li> <li>• Tohoku University</li> <li>• Upsala University</li> <li>• National Institute of Radiological Sciences</li> <li>• Tokyo Institute of gerontology</li> <li>• Nagoya University</li> </ul>	

2003 – 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Central Research Institute Of Electric Power Industry</li> <li>● Flanders University</li> <li>● Flanders University And Medical Centre</li> <li>● Institute For Environmental Sciences</li> <li>● Institute Of Radiation Biology</li> <li>● Jilin University</li> <li>● Laboratory Of Biomedical Technologies</li> <li>● Laurentian University</li> <li>●</li> <li>● McMaster University</li> <li>● Jilin Agricultural University</li> <li>● National Institute Of Public Health</li> <li>● National Institute Of Radiological Sciences</li> <li>● Research Unit Protein Science</li> <li>● The First Hospital Of Jilin University</li> <li>● Tohoku University</li> <li>● University Of Adelaide</li> <li>● University Of Louisville</li> <li>● University Of Pavia</li> <li>● Uppsala University</li> <li>● Wenzhou Medical College</li> </ul>	
-------------	---	---

Fonte: Produção do autor.

Foi nestas condições que Liang *et al.* (2023) estudaram os efeitos da colaboração institucional entre universidades chinesas e as universidades dos países

componentes do bloco econômico asiático ASEAN no fortalecimento dos campos médico e da saúde. Dados bibliométricos da SCOPUS foram usados, sendo analisadas a escala da rede de colaboração, sua distribuição e domínio da colaboração.

A avaliação do período de 1919 – 1972, para as instituições de filiação, parece não diferir daquela feita para os autores individualmente. As conexões são simples, apenas um vínculo por par de instituições. Isso produziu uma estrutura de colaboração muito segmentada com apenas duplas formadas. Não houve prevalência de alguma instituição sobre as outras.

Assim, das 30 instituições catalogadas como participantes dos artigos deste período, apenas dez participaram de colaborações entre si. A razão entre documentos e instituições ficou em 1,57:1, respectivamente.

Quando descrevemos o grupo de publicações do período de 1973 – 2002 a situação mudou sensivelmente. Agora, 213 instituições (sete vezes mais que o período anterior) estão envolvidas, das quais 124 (1140% de aumento) colaboram em algum nível de intensidade. É observada uma razão de 1,09:1 entre número de documentos produzidos no período e número de instituições envolvidas nas publicações.

Desta forma, constata-se uma pulverização das publicações neste período, com muitas instituições envolvidas na pesquisa deste campo científico. De fato, 29 dos 40 grupos formados relacionam duas ou três instituições somente, isso envolve 53% das instituições do período. Apenas um grupo chega a uma dezena de instituições, constituindo o agrupamento mais complexo e significativo.

Os maiores níveis de interação são encontrados entre o *Central Research Institute Of Electric Power Industry* e a *University Of Tokyo*, com repetidas colaborações entre si e dentro de seu agrupamento comum. A este agrupamento se unem outros dois, vinculando-se através da *Okayama University*, e da *Tohoku University* cada um.

O período 2003-2021 parece ter consolidado o campo de estudo sobre a radiação eletromagnética ionizante em baixa dose em seus efeitos biológicos. São

398 instituições envolvidas neste tema, 185 a mais que o período anterior (acréscimo de 87%), sendo que apenas 40 pesquisam isoladamente (10%). Este aumento de colaboração interinstitucional é demonstrado ainda pela existência de somente 39 agrupamentos com dois ou três instituições, o que envolve apenas 22% das instituições, no período anterior foram 53%. Nos 30 agrupamentos restantes (270 instituições) o número de instituições variou em uma progressão exponencial negativa iniciando com oito agrupamentos com quadro e terminando com um agrupamento com 35. A média de instituições por agrupamento ficou em nove, com um desvio padrão de 7,2. A razão de produtividade ficou em 0,75:1, a aparente diminuição quando comparado com o período anterior pode ser explicada pelo aumento mais que proporcional do número de instituições envolvidas, além de que o período envolvido é de 20 anos, dez a menos que o anterior.

As instituições de destaque segundo seu nível de conexão são reconhecidas pela capacidade de colocar em contato outras instituições, e também pelo número de conexões que ela própria estabelece. As oito instituições com maiores níveis relativos de interações, em ordem decrescente, foram: *National Institute of Radiological Sciences* (1,00), *Institute for Environmental Sciences* (0,69), *McMaster University* (0,69), *University of Louisville* (0,64), *Jilin University* (0,61), *Flinders University* (0,61), *Central Research Institute of Electric Power Industry* (0,58), e o *Institute of Radiation Biology* (0,55).

É possível observar que algumas instituições não persistem no campo de pesquisa, ou mesmo com menor destaque, são elas: *Nagoya University*, *Paterson Institute for Cancer Research*, *Jikei University*, *University of Western Ontario*, *University of Tennessee, Biological and Medical Sciences Division* não são encontradas neste período. O *Oak Ridge National Laboratory* e a *University of Pennsylvania* continuam de forma isolada, segundo a análise.

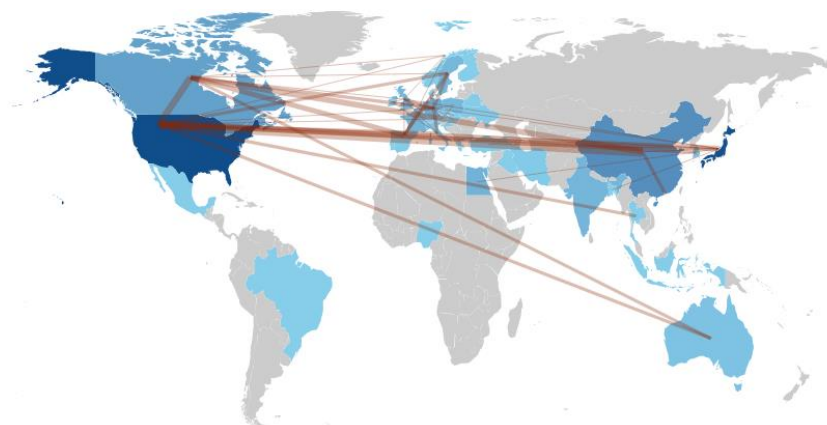
## Países

A colaboração entre países é aferida através da análise dos países aos quais pertencem os autores de um determinado artigo. Em geral, é ao país do primeiro autor que se atribui a nacionalidade do artigo. Contudo, a existência de autores de outros



países, no mesmo artigo, é o que caracteriza a colaboração e permite o uso desta métrica. A figura 21 apresenta, de forma geral, as colaborações entre países por meio dos autores dos artigos. Cores mais intensas significam maior produção, as linhas mais espessas representam maiores intensidades de colaboração.

Figura 21 – Relações entre países através da colaboração entre autores.



Fonte: Produção do autor.

No período integral investigado (1919-2021) as relações entre países para a colaboração científica no campo da radiação ionizante de baixa dose, segundo os dados apurados, se deram através dos EUA com o maior grau de colaboração, e também a maior capacidade de intermediação entre outros colaboradores. Em segundo lugar vem o Japão, seguindo-se China, Canadá, Alemanha, França e Reino Unido. Em destaque como intermediadores de relevância está a Alemanha, seguida pelo Japão.

A produção científica do país, medida através do número de vezes que o país aparece como origem dos autores em uma publicação, é uma métrica que revela o engajamento do corpo científico a determinado ramo de pesquisa. A avaliação do banco de artigos através desta métrica mostra que o Japão participou em alguma medida de 22% de todas as colaborações. Dos 95 artigos, presentes no banco, onde o autor principal é do Japão, 94% têm somente autores japoneses e 6% possuem ao menos um autor de outra nacionalidade.

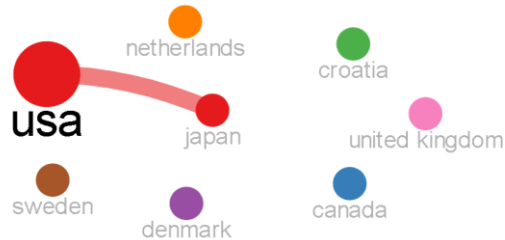
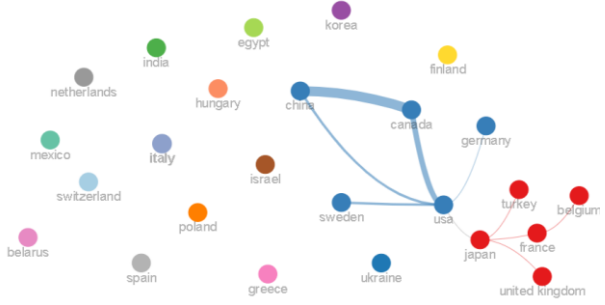
Os EUA vêm em segundo lugar com 20% das colaborações, tendo autoria principal em um total de 72 artigos, e tendo, em 80% dos casos autores de

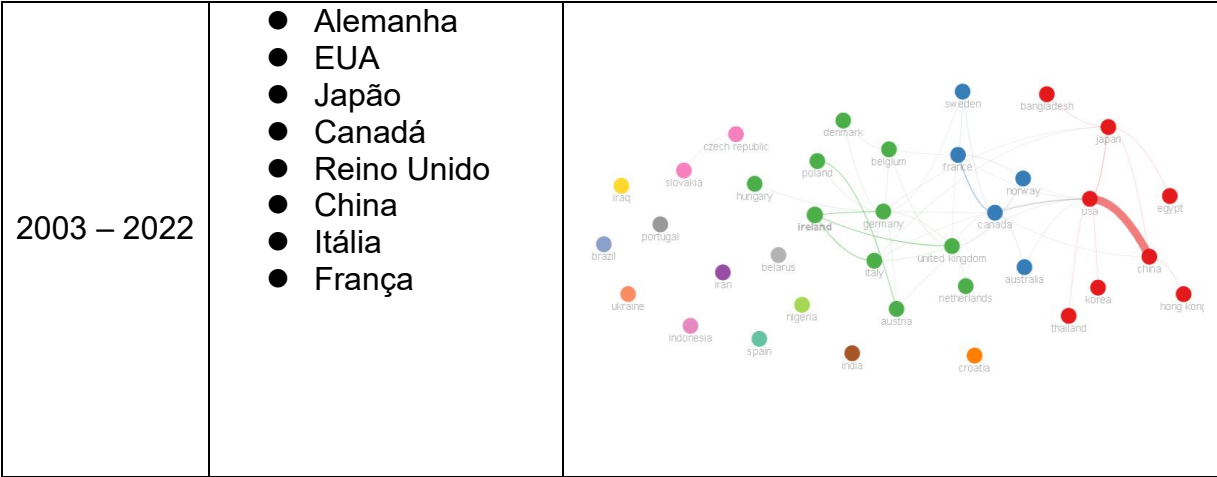
nacionalidade unicamente estadunidense, e 20% com autores de nacionalidades múltiplas. Da mesma forma, a China com 10% das colaborações totais, sendo 38 artigos, dos quais 73% com nacionalidade chinesa única e 28% com nacionalidades múltiplas. De 41 países identificados, estes três (7%) possuem 52% das colaborações, enquanto os outros 38 (93%) países listados detêm apenas 48%.

Na avaliação de colaboração entre países foram observados tanto a inexistência de conexão, mas com produção, e a existência de ao menos uma colaboração, e assim definir uma conexão entre países. Os agrupamentos formados foram avaliados, como antes, nos três períodos sob análise.

A figura 22 apresenta o quadro com o conjunto de informações dos períodos e os respectivos gráficos associados.

Figura 22 – Colaboração entre Países.

Período	Países de destaque	Grafo
1919 – 1972	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EUA</li> <li>• Japan</li> <li>• Canadá</li> <li>• Croácia</li> <li>• Dinamarca</li> <li>• Holanda</li> <li>• Suécia</li> <li>• Reino Unido</li> </ul>	
1973 – 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bélgica</li> <li>• França</li> <li>• Japão</li> <li>• Turquia</li> <li>• Reino Unido</li> <li>• Canadá</li> <li>• China</li> <li>• Alemanha</li> <li>• Suécia</li> <li>• EUA</li> </ul>	



Fonte: Produção do autor.

De 1919 a 1973 encontra-se uma conformação condizente com o início de exploração de um campo; sem muitas colaborações e prioritariamente produções individuais. Os parceiros de produção USA e Japão mostram uma colaboração estreita, sendo que são os dois países envolvidos nas consequências da detonação das duas únicas bombas atômicas deflagradas em contexto de guerra. Após 1945, o ano da detonação em território japonês, ambos os países investiram na pesquisa dos efeitos radiobiológicos. É desta ocasião a definição dos dados que conduziram ao modelo de risco radiobiológico para câncer em voga atualmente.

Uma observação a ser registrada é que todos os países listados, exceto o Japão, fizeram parte do esforço de guerra como aliados. Dos 21 documentos produzidos pelos EUA, apenas um foi em colaboração com o Japão, que produziu sozinho mais três. O Canadá produziu dois, e os demais apenas um cada. A produção dos EUA é extraordinariamente alta no contexto temporal estudado, o que vem a reforçar a concentração do conhecimento científico na área da radiação ionizante. No entanto, a existência de centros de produção de conhecimentos voltados, mesmo que de forma primária, a esta área de pesquisa já aponta para aprofundamentos futuros.

No período de 1973 – 2002 o número de países que produzem ciência neste campo do conhecimento, efeitos da radiação ionizante de baixa dose, passa para 25, uma elevação de 212,5%. A Croácia permaneceu sem realizar colaboração, outros 14 países começaram suas próprias investigações, mas sem realizar colaboração. Contudo, o número de colaborações no geral passa de uma para 17, parecendo que

os USA e o Japão se tornam disseminadores e promotores de colaboração. Os EUA realizam nove colaborações com cinco países, e o Japão quatro com quatro países.

Além disso, países que colaboram com eles também realizam outras colaborações. Um novo eixo de colaboração se estabeleceu entre Canadá e China com quatro produções conjuntas, enquanto que França e Bélgica executaram uma produção. Neste contexto, a França surge, neste período, como intermediador entre países produtores de conhecimento, junto com os EUA e Japão.

No período de 2003 – 2021 são contabilizados 292 documentos no banco. Os países que mais são encontrados na autoria são: USA (19,7%), Japão (16,2%), China (13,1%), Canadá (7,9%) e Egito (6,3%) , somando mais de 60% de toda a colaboração do período. A Alemanha surge como país de maior poder de intermediação, seguida de EUA, Japão, Canadá, Reino Unido, China, Itália e França. O Japão foi o país mais encontrado nos artigos citados pelos documentos deste período, com 22,3% das citações. Seguiu-se os EUA com 17,04%, Canadá com 16,52% e China com 8,15%. Estes países totalizam mais de 60% das 5007 citações.

É necessário destacar a entrada de novos atores no campo científico em estudo; a Austrália e a Coreia do Sul surgem 28 e 26 vezes, respectivamente, na colaboração de artigos, seguindo-se de Iran (15), Croácia (14), e mais outros 13 países; dentre estes o Brasil com quatro colaborações. Outros países: Finlândia, Grécia, Hungria, Israel, Coréia, México, Suíça e Turquia produziram no campo no período anterior, mas não estavam presentes neste período.

Em números absolutos os EUA se mantêm como líder em colaborações, seguido de Japão, China e Canadá. Contudo um novo colaborador está surgindo com força na área, o Egito. Os autores radicados neste país fizeram crescer a colaboração no campo da radiação ionizante em 98% desde o período passado. São exemplos contemporâneos os trabalhos individuais na área dos efeitos adaptativos desencadeados pelas radiações ionizantes de baixa dose, como em Hussein e Rashed (2023). e Hussein (2023). Mas também existem exemplos de colaboração, como entre EUA, China e Egito visando encontrar um consenso científico sólido para aconselhar sobre a percepção de risco para exposição à radiação de baixa dose (ALI *et al.*, 2020).

Seguem-se a Itália com 91,3% de crescimento, o Canadá com 83,9%, e a Espanha acompanhada de a Ucrânia ambas com 83,3%. É necessário ressaltar que os EUA e China ficaram com 61,7% e 77,5%, respectivamente, e que o Japão sofreu um crescimento negativo de colaboração na ordem de 3,2%.

As análises realizadas nesta parte do estudo são semelhantes às de Gazni, Sugimoto e Didegah (2011) onde os autores procuraram fazer um mapeamento da colaboração científica mundial utilizando também autores, instituições e países. Os autores utilizaram artigos com dois ou mais autores pertencentes a instituições de diferentes países como medida de colaboração, já aqui foi arbitrado que a existência de apenas um autor já seria considerada uma colaboração.

#### Agrupamento de autoria – detecção de comunidades

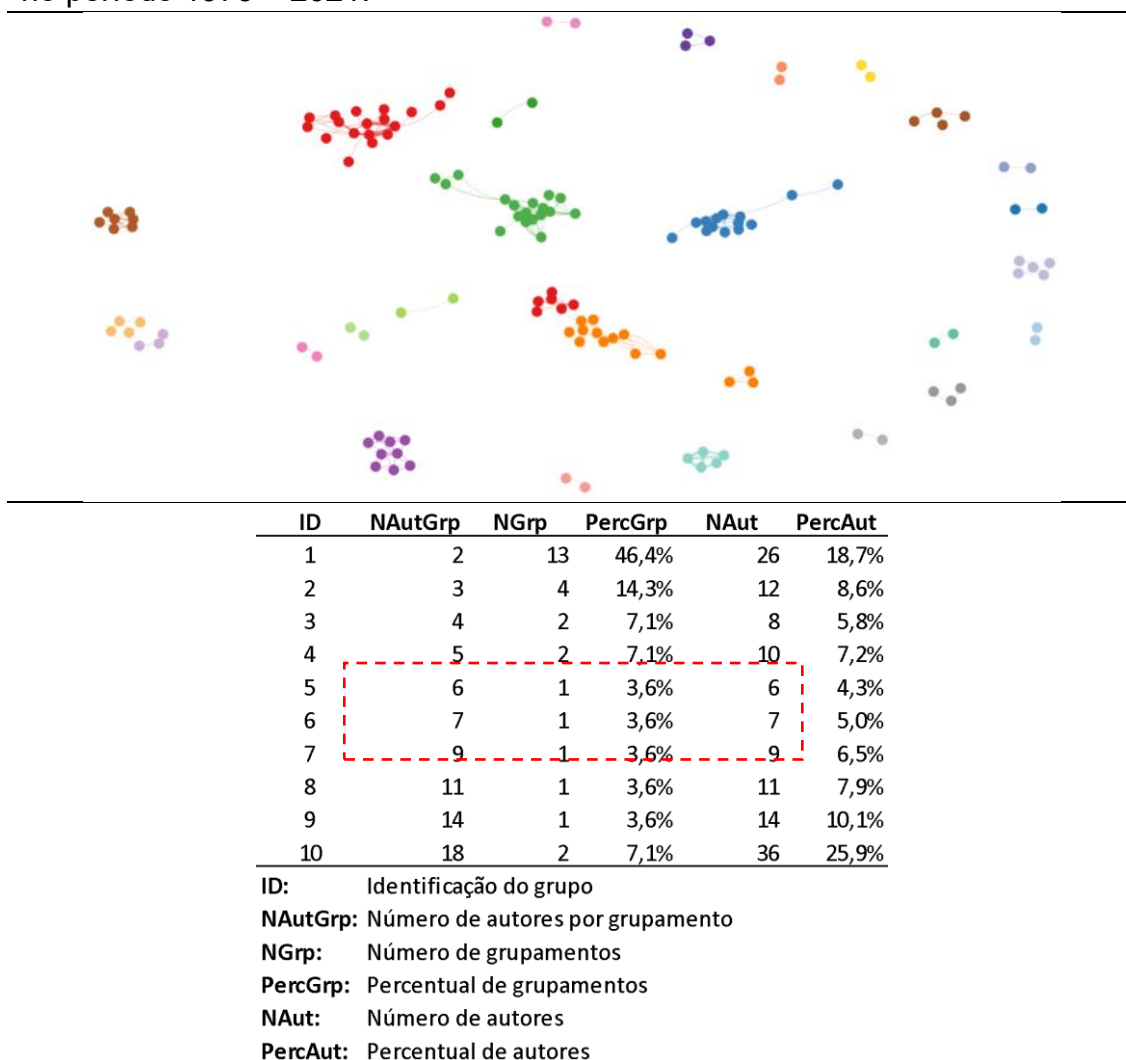
O termo “comunidades de autores” geralmente se refere a grupos autores com interesses científicos em comum, que são expressos em trabalhos científicos de autoria conjunta. A análise de coocorrência concentra-se na avaliar a frequência de entidades que acontecem conjuntamente dentro de uma coleção de unidades (Leydesdorff; Vaughan, 2006).

Em bibliometria a análise de coocorrência é utilizada para estudar a relação potencial de dois itens bibliográficos, aqui é usado a coocorrência de autores. A intensidade da relação entre dois autores é dada pelo número de vezes que estes aparecem conjuntamente como autores nos documentos. Foi arbitrado um valor mínimo de três ocorrências para caracterizar um vínculo consistente em uma comunidade científica que compartilha concepções acerca dos efeitos radiobiológicos das radiações ionizantes.

Foi utilizado o período 1973:2021 para busca de comunidades de autores. Nestes 48 anos, que corresponde a 47% dos 102 anos em investigação, estão contidos 92% dos documentos, 90% das fontes e 95% dos autores. Essa grande representatividade destes constituintes básicos de pesquisa subsidiam a escolha desta faixa de tempo para a análise da formação de comunidades científicas em torno

do tema das radiações ionizantes de baixa dose. Na figura 23 são apresentados os 28 agrupamentos, variando entre 2 a 18 componentes, formados por 139 autores.

Figura 23 – Agrupamentos de autores com um mínimo de três colaborações no período 1973 – 2021.



Produção do autor.

É possível verificar que 18,7% dos autores estão contidos em grupos de dois componentes, que correspondem a 46,4% de todos os grupos. A maior concentração de autores (25,9%) se encontra nos dois grupos de 18 autores. Os agrupamentos de sete a dez autores (em destaque) representam apenas 18% dos grupos, mas sumarizam 50,4% dos autores. Esta alta concentração de autores em poucos grupos confere significado para a análise de seus conteúdos.

A relevância desses autores e de seus grupos no contexto de estudos do campo científico sob análise pode ser avaliada por seus índices-h e total de citações.

Avaliando-se os índices-h de todos os autores presentes nos documentos do banco de dados constata-se que variam entre 1 a 17 com média 1,45 e desvio 1,21, e as suas citações totais variam de 1 a 925 com média 33,8 e desvio 57,9. Os valores dos grupos destacados podem ser vistos na figura 24.

Figura 24 – Comparação de índice-h e total de citações dos grupamentos de destaque no contexto do banco de dados em análise.

Grupos	Médias	
	TC	Índice-h
10.1	274,6	5,9
10.2	138,3	4,8
9	192,3	5,0
8	121,7	4,1
7	106,1	3,9
Todo o banco	33,8	1,5

Fonte: Produção do autor.

Os valores médios do total de citações (TC) dos grupos destacados são de três a oito vezes maiores que a média citações de todos os autores do banco, assim como os valores médios de índice-h estão entre três e quatro vezes acima da média dos índices-h encontrados no banco para todos os autores. Esses dados corroboram a importância destes agrupamentos como influenciadores no campo da radiação ionizante de baixa dose.

#### Espectroscopia do banco de artigos

A espectroscopia de ano de publicação como referência – *reference publication year spectroscopy (RPYS)* é um método bibliométrico com o qual é possível determinar as raízes históricas dos campos de pesquisa e quantificar seu impacto na pesquisa atual através do comportamento de citação (Marxs, 2014). A relação entre o conhecimento científico de ontem e o atual é expresso pelas citações utilizadas nos documentos publicados. Os conteúdos citados em uma publicação são vinculados às suas fontes originais através das referências bibliográficas.

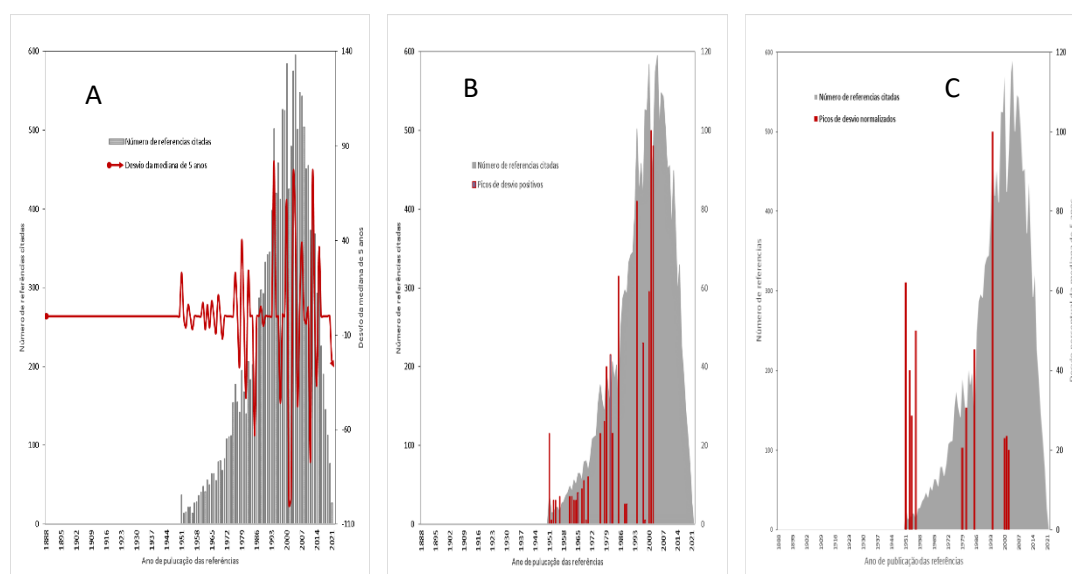
Quanto maior o número de citações recebidas por uma determinada referência, em princípio, maior será sua importância na construção do conhecimento em um

campo de estudo. Assim, a análise dos anos de publicação do conjunto de referências citadas em um corpo de publicações relevante para um campo específico de pesquisa pode revelar as publicações, autores, periódicos e instituições historicamente mais significativas para este campo.

Picos de citação em anos que se destaquem dos anos adjacentes podem ser obtidos da análise espectrográfica (Marxs, 2014). O princípio da análise espectrográfica é que picos altos fornecem indicações da existência de documentos importantes. A existência destes picos nos primórdios das citações de um conjunto de documentos pode indicar publicações fundamentais para a área de estudo vinculada aos documentos.

Foi utilizado o desvio mediano de cinco anos (o ano em análise mais dois anos antes e dois anos depois) para identificar os possíveis picos no conjunto de citações. Foram obtidos desvios acima e abaixo da mediana, picos positivos e picos negativos. Aqueles negativos foram então positivados, e em seguida uma normalização percentual em relação ao número total de citações do ano foi feita para destacar os maiores desvios. O número de referências citadas no banco de dados bibliográficos da tese ao longo dos anos junto com o espectrograma são apresentadas na figura 25A-C.

Figura 25 –Espectroscópica de Ano de Publicação de Referência – RPYS – A) Espectrograma geral; B) Picos positivos; C) Picos normalizados.



Fonte: Produção do autor.



A figura 25A apresenta a distribuição de número de todas as referências citadas ao longo dos seus anos de publicação, sendo representada pelo barras de cor cinza. O gráfico de linhas mostra os picos positivos e negativos do espectrograma. O ano de publicação das referências (*Reference Publication Year* – RPY) de maior frequência de citação é o de 2004 (596), seguido por 2000 (586), 2003 (574), 2006 (548) e 2007(546) o que mostra uma forte relevância contemporânea deste campo de investigação científica. O decênio 2000-2009 se destaca por representar apenas 7,5% do período de 134 anos de referências, mas possuir 30% de todas as referências do período. O segundo maior período decenal é 1990-2000 (7,5% do período) com 27% das referências.

A figura 25B destaca os picos com no mínimo 10 referências e com um recorte temporal para anos abaixo de 2010 na tentativa de focar em publicações históricas e fornecer uma escala adequada para revelar os picos. Devido haver maior facilidade de distinguir os anos de publicações históricas ao normalizar percentualmente os desvios em relação ao número total de citações do ano, foram revelados 12 picos distintos da distribuição na figura 25C.

Smith *et al.* (2024) utilizam a espectrometria no estudo do desenvolvimento histórico do cuidado com os recém-nascidos, os autores identificam as publicações históricas mais referenciadas e os anos de pico de publicações para assim calcular o desvio mediano, e assim ter a percepção das variações temporais associadas a acontecimentos que promoveram o cuidado ao recém-nascido. Nesta perspectiva de avaliação histórica, Leydesdorff *et al.* (2014) já utilizavam o método como abordagem inovadora na análise bibliográfica tradicional. Foram identificados os trabalhos basilares da área de conhecimento em estudo e seus influenciadores.

A figura 26 mostra a tabela de referências com maior frequência de citação nos picos de destaque obtidos no espectrograma. É preciso ter em mente que a primeira década do século passado foi ainda de compreensão dos efeitos da radiação em doses ainda não definidas como altas ou baixas. Um dos critérios de seleção de artigos desta revisão foi que os experimentos fossem com baixa dose de radiação eletromagnética, portanto as referências dos artigos rastreados refletem parcialmente

esse contexto. Tendo isso em vista, é de se esperar que as referências publicadas nas primeiras décadas não tivessem foco nesta particular característica da dose e taxa de dose de radiação.

Figura 26 – Frequências de citação nos picos de destaque obtidos no RPYS.

Ano de pico 1951	Número de citações	Percentual no ano
Referencias mais citadas		
LOWRY, O.H., ROSEBROUGH, N.J., FARR, A.L., RANDALL, R.J., J. BIOL. CHEM., 193, PP. 265-275	23	62%
WILSON, J.G., KARR, J.W., AM J ANAT, 88, P. 1	2	5%
RUSSELL, W.L., COLD SPRING HARBOR SYMPOSIA ON QUANTITATIVE BIOLOGY, 16, PP. 327-336	1	3%
Ano de pico 1953	Número de citações	Percentual no ano
Referencias mais citadas		
WILSON, J.G., JORDAN, H.C., BRENT, R.L., AM J ANAT, 92, PP. 153-188	3	20%
BACQ, Z.M., HERVE, A., ARCH INT PHYSIOL, 61, PP. 433-434.	2	13%
Ano de pico 1954	Número de citações	Percentual no ano
Referencias mais citadas		
RUSSELL, L.B., RUSSELL, W.L., J CELL COMP PHYSIOL, 43, PP. 103-149	2	10%
RUSSELL, L.B., RADIATION BIOLOGY, (1), PP. 861-918. , IN: HOLLAENDER A., MCGRAW-HILL	2	10%
WILSON, J.G., J CELL COMP PHYSIOL, PP. 11-43	2	10%
Ano de pico 1956	Número de citações	Percentual no ano
Referencias mais citadas		
OAKBERG, E.E., AM J ANAT, 99, PP. 507-516	2	14%
WHITTEN, W. K., J. ENDOCRINOL., 14, PP. 160-16	2	14%
RUSSELL, L.B., J EXP ZOOL APRIL, 131, PP. 329-395	1	7%
Ano de pico 1967	Número de citações	Percentual no ano
Referencias mais citadas		
RECKNAGEL, R.O., PHARM REV, 65, PP. 145-208	3	5%
BRIZZEE, K.R., JACOBS, L.A., BENCH, C.J., RADIAT RES, 31, PP. 415-429	2	4%
STEVENSON, A.C., MASON, R., EDWARDS, K.D., LANCET, (2), PP. 1335-1337	2	4%
Ano de pico 1978	Número de citações	Percentual no ano
Referencias mais citadas		
UCHIYAMA, M., MIHARA, M., ANAL BIOCHEM, 86, PP. 271-278	12	8%
JENSSEN, D., RAMEL C. MUTAT. RES., , V. 58. P. 51-65	7	5%
D.D. MAHLUM, M.R. SIKOV, P.F.L. HACKETT, F.D. ANDREW, U.S. DEPARTMENT OF ENERGY	4	3%
Ano de pico 1981	Número de citações	Percentual no ano
Referencias mais citadas		
JANIK, P., BERTRAM, J.S., SZANIAWSKA, B., J NATL CANCER INST, 66, PP. 1155-1158	8	6%
COLE, R.J., TAYLOR N., COLE J., ARLETT C.F. MUTAL RES. V. 80. P. 141-147	7	5%
THOMSON, J.F., WILLIAMSON, F.S., GRAHN, D., AINSWORTH, E.J., RADIAT RES, 86, PP. 559-572	4	3%
Ano de pico 1985	Número de citações	Percentual no ano
Referencias mais citadas		
UCHIYAMA, M., MIHARA, M., ANAL BIOCHEM, 86, PP. 271-278	5	4%
JENSSEN, D., RAMEL C. MUTAT. RES., , V. 58. P. 51-65	5	4%
D.D. MAHLUM, M.R. SIKOV, P.F.L. HACKETT, F.D. ANDREW, U.S. DEPARTMENT OF ENERGY	4	3%
Ano de pico 2001	Número de citações	Percentual no ano
Referencias mais citadas		
TAKAHASHI, A, OHNISHI, K, ASAKAWA, I, KONDO, N, NAKAGAWA, H, YONEZAWA, M, INT J RADIAT BIOL, 77, PP. 939-945.	13	3%
AMUNDSON, S.A., BITTNER, M., MELTZER, P., TRENT, J., A. J JR. FORNACE, RADIAT. RES, 156, PP. 657-661	7	2%
LORIMORE, S.A., COATES, P.J., SCOBIE, G.E., MILNE, G., WRIGHT, E.G., ONCOGENE, 20 (48), PP. 7085-7095	6	1%
Ano de pico 2002	Número de citações	Percentual no ano
Referencias mais citadas		
KOJIMA, S, ISHIDA, H, TAKAHASHI, M, RADIAT RES, 157, PP. 275-280	20	4%
SASAKI, M.S., EJIMA, Y., TACHIBANA, A., YAMADA, T., ISHIZAKI, K., SHIMIZU, T., NOMURA, T., MUT	11	2%
BROOME, E.J., BROWN, D.L., MITCHEL, R.E.J., RADIAT. RES., 158, PP. 181-186	10	2%

Fonte: Produção do autor.

#### 4.3 Mapeamento Científico

Estruturas bibliométrica e intelectual do campo de pesquisa.

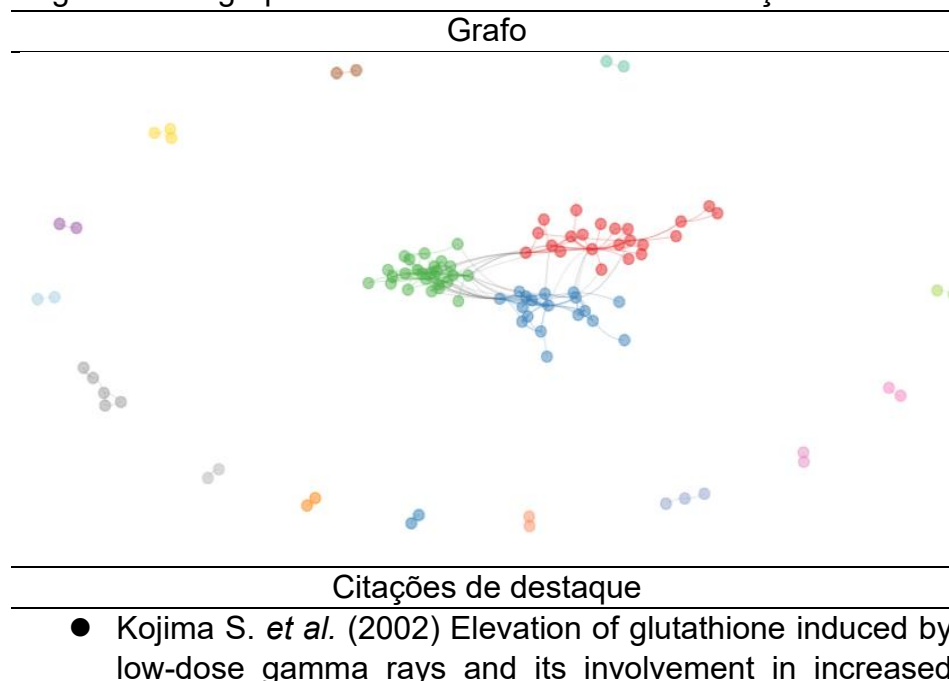
##### Análises de Cocitação

A análise de cocitação assume que dois documentos presentes nas referências de um terceiro documento têm similitudes conceituais entre si. Zupic e Cater (2015) descrevem que a análise de cocitação de documentos conecta documentos publicados específicos (artigos de pesquisa, livros, editoriais ou outro material publicado). Em trabalho basilar Small (1973) desenvolve o conceito da análise de cocitação e definem a cocitação como um novo padrão de acoplamento bibliográfico.

##### Cocitação por Referências

Foram definidos como uma ligação entre documentos citados quando estes surgem ao menos quatro vezes entre documentos citantes. Este número foi arbitrado buscando verificar alguma consistência do vínculo. Ao serem definidas quatro ligações como mínimo surgiram 98 publicações citadas formando pares entre si. A figura 27 apresenta as principais citações de cada agrupamento e o grafo correspondente.

Figura 27 – Agrupamentos de referências via cocitação.



---

natural killer activity.

- Olivieri G. et al (1984) Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine.
  - Ishii K. et al (1996) Decreased incidence of thymic lymphoma in akr mice as a result of chronic fractionated low-dose total-body x irradiation.
- 

Fonte: Produção do autor.

Foram gerados 17 agrupamentos dos quais três somam 65 (66,3%) das 98 publicações citadas. O maior agrupamento possui 25 componentes (25,5%), o grupamento seguinte contém 22, e o terceiro 18 integrantes. Os outros 14 agrupamentos contêm de cinco a dois componentes. Os artigos de cada grupamento parecem ter maior proximidade temática em um domínio de comunicação científica que se refletem nas referências da literatura analisada.

Cada um dos artigos destacados está em um dos principais agrupamentos e têm uma alta conectividade com outros artigos do seu grupo, o que corresponde a aparecer muitas vezes como nos pares de citação (cocitação) formados. Isso denota que os conceitos, métodos e/ou conclusões destes documentos estão disseminados dentro de seus agrupamentos e mesmo inter-agrupamentos. Ao buscar-se evidenciar as forças de coesão entre pares de citação, o algoritmo tende a colocar aqueles pares com menor afinidade à margem da figura 27 apresentada acima.

O trabalho de Kojima, S. et al (2002), examina esplenócitos de camundongos irradiados *in vivo* com baixas doses de raios X em seu nível de glutathione (GSH) e sua relação com atividade *Natural Killer* (NK) aumentada. O autor conclui que a atividade imunológica é aumentada com a irradiação, levando a um certo grau de supressão tumoral. O aumento na GSH endógena é, pelo menos parcialmente, responsável pelo aparecimento de aumento da atividade NK.

A otimização do sistema imunológico também é destacada por Lumniczky (2021), quando conclui que a radiação ionizante remodela o sistema imunológico de forma fundamental e duradoura, tornando implícita a importância da descoberta de vias imunológicas para modificar a resiliência à radiação como nova direção de pesquisa neste campo.

O artigo de Olivieri *et al.* (1984), avalia a frequência de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos em cultivados com timidina radioativa com e sem a indução de processo adaptativo via irradiação com raios-X. O autor conclui que a resposta é análoga àquela adaptativa, em que o tratamento prévio com pequenas doses durante um longo período reduz os danos que ocorrem com grandes doses de agentes semelhantes administrados durante um curto período de tempo.

Guéguen, Bontemps e Ebrahimian (2019), investigando os mecanismos de resposta adaptativa à radiação ionizante ou exposição química de baixa dose inferem que a resposta é orquestrada por meio de um programa celular multifacetado que incluem reparo de danos ao DNA (vias p53, ATM, PARP), resposta antioxidante (via Nrf2), resposta imune/inflamatória (via NF- $\kappa$ B), via de sobrevivência/morte celular (apoptose), resposta endoplasmática ao estresse.

Já a pesquisa de Ishii, K. *et al.* (1996), enfoca a possibilidade de que a irradiação com raios-X, em corpo inteiro, em baixas doses (2,5cGy e 5cGy) tenha capacidade de suprimir o desenvolvimento de linfoma em camundongos de linhagem AKR (endogâmicos de alta incidência para câncer). A incidência foi reduzida em comparação aos não irradiados, além de que o tempo de vida também aumentou.

Os autores cogitam que os resultados podem ser devido ao sistema imunológico, pois o tipo de câncer investigado sofre bastante influência deste sistema. Assim, entendem que são necessárias outras pesquisas sobre o mecanismo subjacente à redução da incidência de linfoma em camundongos AKR por irradiação de corpo inteiro em baixas doses.

Neste sentido Ghita *et al.* (2019) entendem que a implementação de irradiadores de pequenos animais permite refinamentos na precisão e exatidão da administração da dose em camundongos, o que pode ajudar na identificação precisa de limite de dose em humanos.

Curiosamente, os três documentos descritos acima, de forma sucinta, são representações dos três tipos básicos de desenhos de investigação no campo de investigação dos efeitos biológicos das radiações eletromagnéticas de baixa dose.

A comparação entre efeitos em baixa e mais alta dose (Efeito Bifásico), por Kojima é contemporaneamente lastreada por Busby (2022) quando tenta elucidar a falha do modelo de Dose Absorvida Linear Sem Limiar (LNT), que tem como base epidemiológica o Estudo de Vida Útil (LSS) dos sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki.

A análise da resposta de sistemas biológicos pré-estimulados frente à exposição a um desafio ao sistema (Efeito Adaptativo), por Olivieri, é bem descrito por Fornalski (2024) quando propõe um modelo teórico abrangente e completo de rádio adaptação baseado no conceito matemático de função de probabilidade relacionada à dose e ao tempo para o aparecimento da resposta adaptativa.

A avaliação de uma terapêutica a um problema instalado ou susceptível, uma variação do desenho de efeito adaptativo (Efeito Terapêutico), em Ishii, tem uma aplicação atual da tese terapêutica na doença de Alzheimer. Jebelli *et al.* (2022) investigam relatos que são favoráveis à exposição encefálica a baixas doses de radiação ionizante para doenças neurodegenerativas e concluem sobre os benefícios para acometidos pelo Alzheimer

#### Cocitação por Autores

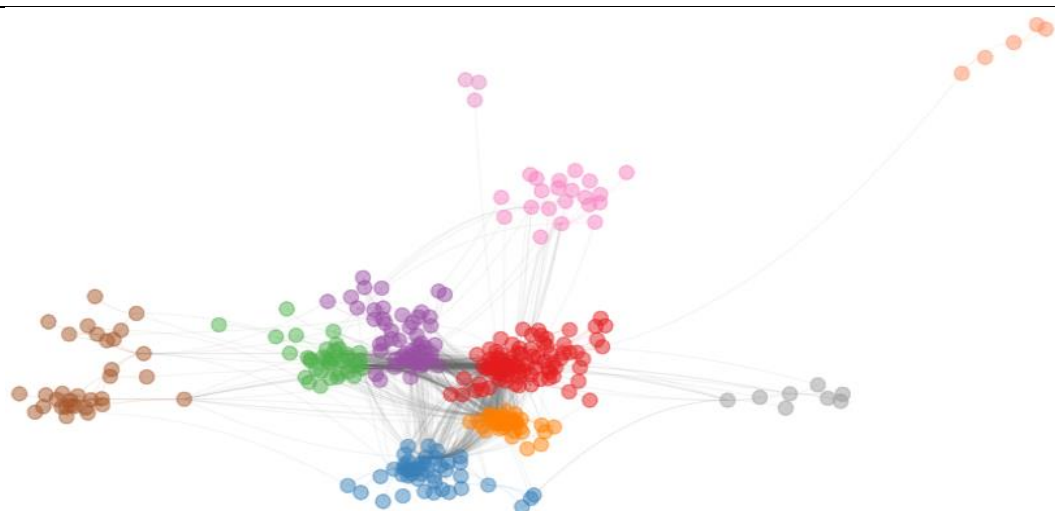
Os pares são registrados devido à ocorrência de dois autores nas mesmas referências de um terceiro autor. Nas configurações no pacote Bibliometrix© foi arbitrado como quatro o mínimo de vezes que um determinado par deveria ser encontrado para estabelecer uma ligação entre os autores citados, a conformação espacial de Louvain foi utilizada e foi realizada a exibição de elementos sem conexões.

Utilizando a mesma abordagem na tentativa de apresenta uma análise de domínio de uma disciplina do conhecimento White e MacCain (1998), usam a coautoria para revelar as filiações disciplinares e institucionais dos colaboradores; a estrutura de especialidade da disciplina; a inércia e mudança nas posições dos autores; as 2 principais subdisciplinas e seus membros em evolução; os autores “canônicos”; as mudanças na eminência e influência dos autores; entre outros

elementos que caracterizam bem a área. A figura 28 apresenta o grafo e listagem de autores de destaque.

Figura 28 – Agrupamentos de autores via cocitação.

Grafo



Autores de destaque

• Liu, S.Z.	agrupamento 01
• Wang, G.J.	agrupamento 01
• Kojima, S.	agrupamento 02
• Zhang, C.	agrupamento 01
• Mitchel, R.E.J.	agrupamento 03
• Lee, C.G.	agrupamento 01
• Chen, S.L.	agrupamento 01
• Wolff, S.	agrupamento 04
• Ina, Y.	agrupamento 05
• Kameyama, Y.	agrupamento 06
• Little, J.B.	agrupamento 07

Fonte: Produção do autor.

Obteve-se 12 agrupamentos. Apenas os primeiros sete agrupamentos já agregam 93,6% dos autores encontrados. O maior agrupamento possui 84 (25,8%) componentes, seguindo-se o de 51 (15,6%), o de 44 (13,5%), o de 37 (11,35%), o de 36 (11%), o de 32 (9,8%), e o de 21 (6,4%). São estes agrupamentos que serão analisados devido à sua relevância numérica.

Em uma avaliação do grafo como um todo o autor que mais é encontrado nos pares é Liu, S.Z. com um conjunto de publicações consistente no âmbito da investigação dos efeitos biológicos da radiação de baixa dose com 15 publicações, de

1987 a 2010, e presente no primeiro agrupamento. Este autor se destaca do segundo mais frequente, Wang, G.J., com apenas seis publicações, de 2000 a 2014.

Assim, em ordem decrescente de frequência relativa estão ainda Kojima, S., do segundo agrupamento, Zhang, C., do primeiro, Mitchel, R.E.J., do terceiro, Lee, C.G., do primeiro, e. Chen, S.L., do primeiro. Estes sete autores compõem 50% da frequência de surgimento nos pares de cocitação. Cinco dos sete autores de maior frequência em pares estão no agrupamento um. Infere-se que este agrupamento de autores seja de fundamental importância na construção da estrutura intelectual do campo de pesquisa.

Ao avaliar-se cada agrupamento isoladamente são destacados como elementos de maior ligação, e por conseguinte, de maior influência local; Liu, S.Z. para o primeiro agrupamento, Kojima, S. para o segundo, Mitchel, R.E.J. para o terceiro, Wolff, S. para o quarto, Ina, Y. para o quinto, Kameyama, Y. para o sexto e Little, J.B. para o sétimo.

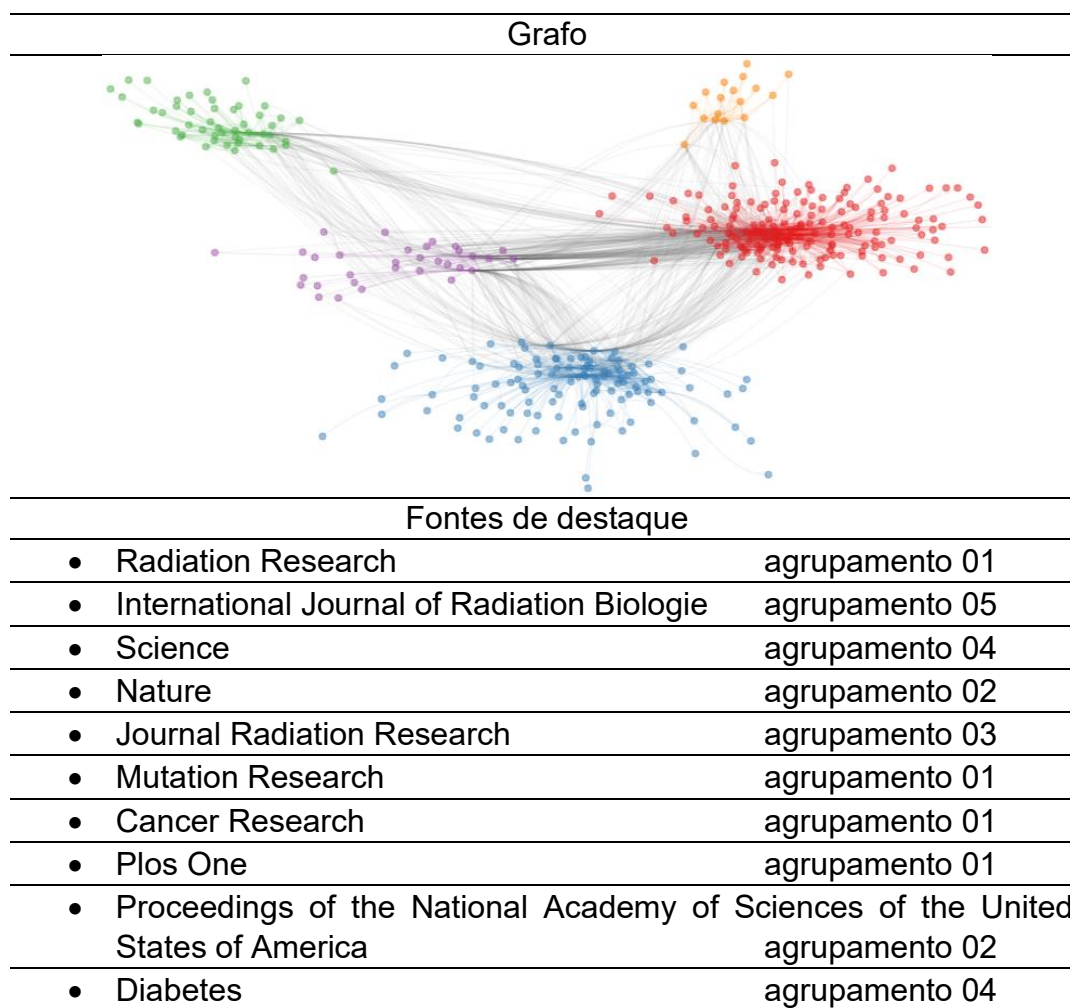
#### Cocitação por Fontes de publicação

Um outro constituinte da pesquisa passível de análise por cocitação são as fontes de publicação dos documentos citados nos artigos do banco de dados. São evidenciados como pares duas fontes que constem na lista de referências de um dos artigos do banco. Como antes, uma ligação é considerada se o mesmo surgir em ao menos quatro listas de referências.

Foram colocados em análise as primeiras 500 fontes de publicação listadas de acordo com sua frequência de surgimento nas citações. Com a análise foram definidos cinco agrupamentos com um total de 377 elementos; o primeiro com 168 (44,6%), o segundo com 111 (29,4%), o terceiro com 49 (13%), o quarto com 32 (8,5%), e o quinto com 17(4,5%). A figura 29 apresenta o grafo e as fontes em destaque.



Figura 29 – Agrupamentos de fontes via cocitação..



Fonte: Produção do autor.

Avaliando o nível de conexões relativas realizado entre as fontes destaca-se a *Radiation Research* com uma distância de 14 pontos percentuais do segundo colocado *International Journal of Radiation Biologie*. A distância para o consecutivamente menor, *Science*, foi de apenas 3 pontos. Na sequência vieram *Nature*, *Journal Radiation Research*, *Mutation Research* e *Cancer Research* totalizando sete fontes com uma frequência acumulada superior a 50% nos pares formados.

Dentro dos agrupamentos se destacam por sua alta conectividade e consequente formação de pares: *Plos One* no primeiro; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* no segundo; *Journal of Radiation Research* no terceiro; *Diabetes* no quarto; *International Journal of Radiation Biology* no quinto.



Radiation Injury –	9 / 0,5	Breeding –	5 / 0,33
Fetus –	8 / 0,5	Neoplasms –	5 / 0,27
Embryo –	7 / 0,47	Body Weight –	4 / 0,27
Experimental Study –	6 / 0,4	Chromosomes –	4 / 0,27

---

Fonte: Produção do autor.

Foram apuradas 316 ocorrências dos 100 termos selecionados, sendo: nove termos de ocorrência única, correspondendo a 2,8% do total de ocorrências; 57 de ocorrência dupla (36%); dez com tripla (9,5%); 12 com quatro (15,2%); duas com cinco (3,2%); quatro com seis (8%); uma com sete (2%); uma com oito (2,2%); duas com nove (5,7%); uma com 19 (6%); e uma com 29 (9,2%). São necessários 23 termos, em decréscimo de ocorrências, para chegar a marca de 50% da ocorrência total registrada.

O termo de maior frequência foi Radiation Effects com 29 ocorrências e uma média anual de 1,9/ano; segue-se o termo Pregnancy com 19 e 1,3; Experimental e Radiation Injury com nove ocorrências e 0,5 de média cada um; Fetus com oito e 0,5; Embryos com sete e 0,47; Experimental Lab Study com e 0,4; os demais termos variaram em ocorrência de seis a quatro e média variando entre 0,4 à 0,27. Os 14 termos listados totalizam 123 (36%) ocorrências com média por termos de 8,8, os 86 termos restantes totalizam 193 (70%) ocorrências com média, por termo, de 2,2. A diferença entre médias fica em 75%, o que atribui aos 14 termos uma representatividade relativamente alta no campo científico neste período.

Com as informações descritas é possível inferir que as investigações do período tiveram maior inclinação para a compreensão dos, ainda à época, inusitados efeitos da radiação na formação e desenvolvimento inicial dos organismos. De fato, a radiação ionizante pode afetar o desenvolvimento embrionário e fetal (De Santis, 2007).

As alterações podem ser diretas no dna e/ou danos indiretos, criando espécies químicas altamente reativas dentro das células (Gomes, 2022). Os termos estão interligados por seu impacto no desenvolvimento embrionário e fetal, especialmente quando se considera a exposição à radiação durante a gestação. Um tipo de

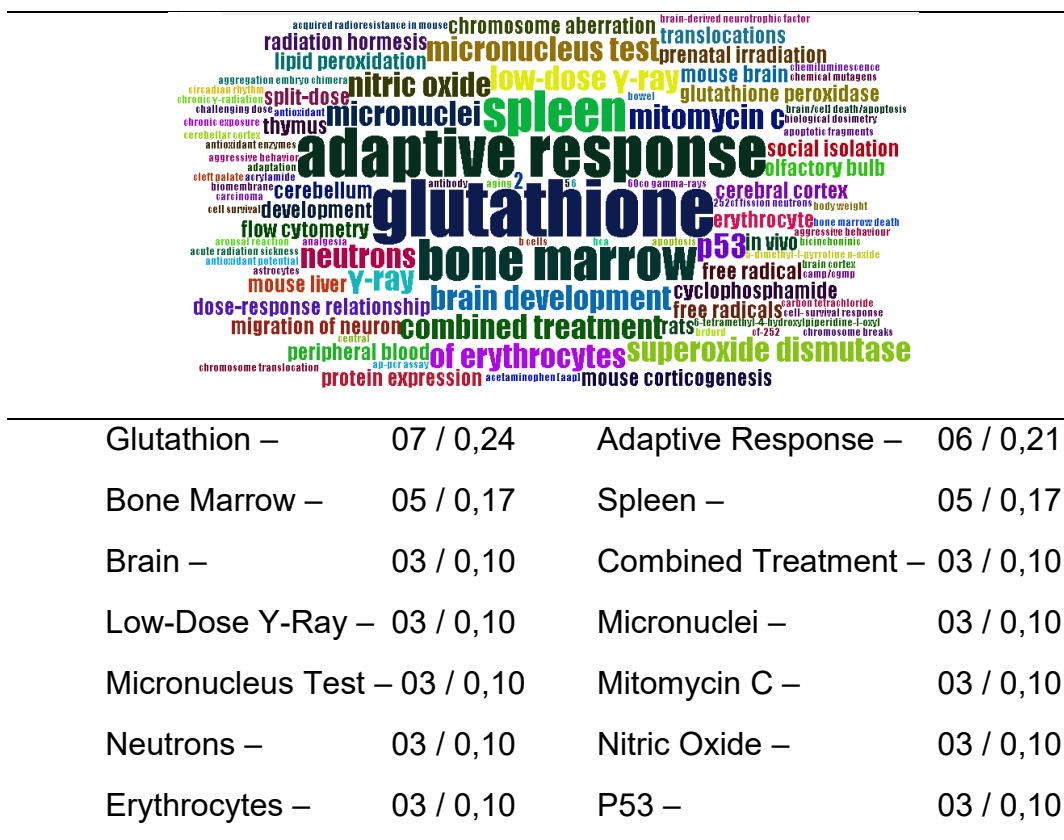
abordagem esperado no início de um campo de estudos voltado para a radiação ionizante, seus efeitos principais e riscos associados.

Buscando no banco de dados bibliográfico da tese, sob análise, são encontrados exemplos de produções científicas que exemplificam a temática das investigações do período, podemos destacar: a série de artigos na primeira década do século passado capitaneados por *Nakahara*, que se focaram nos efeitos dos raios-x no tecido linfóide e no desenvolvimento de cânceres (Nakahara, 1919; Nakahara; Murphy, 1921, 1920); o estudo de Miller, e colaboradores sobre os efeitos da radiação em recém-nascidos humanos (Miller; Corscaden; Harrar, 1936); os estudos de Russell, acerca da radiosensibilidade do embrião e do feto (Russell, 1957; Russell; Russell, 1952); os estudos, à época, sobre efeitos da irradiação contínua e de baixa intensidade, definida hoje como de baixa dose e taxa de dose, em seus efeitos hereditários, em ratos (Brown, 1964); e o ineditismo da discussão proposta por Fabrikant, com sua comunidade epistêmica, sobre os níveis de radiação ambiental visando seus efeitos sobre os sistemas biológicos (Fabrikant, 1970).

#### Período 1973 – 2002

Ao estudarmos o período 1973 – 2002, 19 anos, encontramos 233 documentos com 343 palavras-chave definidas pelos autores. Foram tomados os 100 termos mais frequentes, que variam de sete a um em ocorrência, e que somam 172. A média de ocorrência para cada termo foi 1,73. Existem 54 termos com ocorrência única correspondendo a 31% das ocorrências totais; 28 termos de dupla ocorrência, o que corresponde a 33% do total de ocorrências; 13 com três num total de 23%; duas com cinco (6%); uma com seis (4%); uma com sete (4%). São necessários apenas 29 termos para atingir 50% das ocorrências totais. A figura 31 apresenta a nuvem de termos do período e a lista dos mais frequentes com a frequência média anual no período.

Figura 31 – Nuvem de termos apurados nas palavras-chave dos autores no período 1973 – 2002.



Fonte: Produção do autor.

A listagem é encabeçada pelo termo *Glutathione* com sete ocorrências e frequência média anual de 0,24; *Adaptive Response* surge em segundo lugar com seis ocorrências e uma média de 0,21/ano; *Bone Marrow* e *Spleen* possuem 05 ocorrências e média de 0,17/ano cada; O restante dos termos aparecem com três ocorrências e média 0,10/ano cada. Os 14 termos listados totalizam 53 (30%) ocorrências com média de 3,8/ano. Os 86 termos restantes somam 119 (70%) com média anual por termo de 1,4. A diferença entre a média dos 14 primeiros termos e aquela dos 86 termos restantes favorece os primeiros em 63%, o que mostra a importância relativa dos 14 termos para este período.

A mitomicina c (MMC), a p53, os micronúcleos, os testes para micronúcleos, tratamento combinado e a glutathione estão conectadas através de seus papéis na

detecção de danos e no reparo do DNA, além das respostas celulares a estes danos (Lee *et al.*, 2006 ; Dusre *et al.*; 1989).

Exemplos de trabalhos que constam no banco neste sentido são: a revisão de resultados de experimentos sobre a indução de neoplasmas por radiação em ratos, que conclui que a relação linear entre a incidência e a dose de raios x possa ser consistente com os dados disponíveis, sendo então fortuita, e a extrapolação linear para doses mais baixas sendo injustificada (Rossi; Kellere, 1972); o experimento sobre a rápida detecção de danos cromossomais pós-irradiação através da frequência de micronúcleos induzidos após diversos níveis de radiação e tempos de observação pós-irradiação (Lähdetie e Parvinen, 1981); o estudo sobre a resposta citogenética adaptativa em amostras celulares humanas e de coelhos mediante indução via baixas doses de radiação e o desafio posterior ao sistema via doses maiores, demonstrando-se a indução tanto *in vitro* como *in vivo* para células somáticas e células germinativas, com uma magnitude da resposta inversamente dose-dependente (Cai e Liu, 1990).

Já o experimento de indução de um nível aumentado de glutathione endógena, por uma dose baixa de raios gama, e sua relação com o aumento das funções imunológicas, sugeriram a responsabilidade parcial desta indução no aparecimento de função imunológica melhorada (Kojima *et al.*, 2002).

#### Período 2003 – 2021

No segmento temporal de 2003 – 2021 (18 anos) são identificados 292 documentos, um aumento de 25%, no banco de dados bibliográfico em estudo. São registradas 727 palavras-chave fornecidas pelos autores, isso é mais que o dobro (112%) do que no período anterior. Esse aumento exponencial do número de termos para um crescimento do quantitativo de publicações em apenas ¼ pode demonstrar um amadurecimento dos pesquisadores quanto ao objeto de suas pesquisas. A figura 32 apresenta a nuvem de termos e a lista dos mais frequentes com a frequência média anual no período.



O termo *Apoptosis* foi o mais frequente (20) com ocorrência média de 01/ano no período; o termo *Oxidative stress* vem em segundo lugar com 13 ocorrências no período e 0,65/ano; *Adaptive Response* foi o terceiro com 12 e 0,6/ano; *DNA Damage* surge em seguida com 10 e 0,5. Os outros termos têm ocorrências variando entre 8 e 4, e médias anuais variando entre 0,35 e 0,20.

Os 14 termos listados totalizam 123 (30%) ocorrências com média por termos de 8,8. Os 86 termos restantes somam 193 (70%) com média de 2,2. A diferença entre estas médias fica em 75%, apresentando uma representatividade relativamente alta no campo científico dos 14 termos listados em detalhes para este período

Ao tentarmos relacionar os termos mais frequentes encontrados no período é possível criar uma categoria que engloba termos voltados ao sistema imune (*apoptose; cytokines, inflammation; macrophages; nk cells; oxidative stress*). Agregando-se as ocorrências destes termos é obtido um total de 61 ocorrências (19%), com média anual de 3,05/ano. Infere-se que estes termos estão interligados e são cruciais para a compreensão da função imunológica, do reparo tecidual e dos processos patológicos.

Esse é um dos campos de vanguarda do uso da radiação ionizante de baixa dose. Temas como imunomodulação, modulação da reação inflamatória e radioterapia de baixa dose estão entre aqueles de maior interesse no campo científico dos estudos de efeitos da radiação ionizante atualmente (Chen, 2020; Wang; Bi, 2023).

São mais relevantes, para o período, de acordo com o número de citações encontrados no banco bibliográfico de origem, os trabalhos sobre: as características das funções celulares associadas aos perfis alterados de transcritos expostos a baixas doses de radiação gama *in vivo*, no qual os resultados sugerem que a irradiação induz a expressão de genes envolvidos em funções protetoras e reparadoras, ao mesmo tempo que modula negativamente os genes envolvidos na atividade de sinalização neural (Yin *et al.*, 2003); o estudo de caracterização comparativa foram analisados os efeitos da exposição aguda à radiação de baixas e altas doses sobre os parâmetros quantitativos e funcionais do sistema imunológico.

Os dados deste estudo destacam, pela primeira vez, que há diferenças nas respostas de diferentes subpopulações de esplenócitos à radiação de baixa e alta



dose, mostrando que existem diferentes mecanismos de resposta (Bogdándi *et al.*, 2010); a investigação do impacto da radiação ionizante de baixa dose e de baixa transferência de energia linear na composição e no papel funcional da microbiota intestinal.

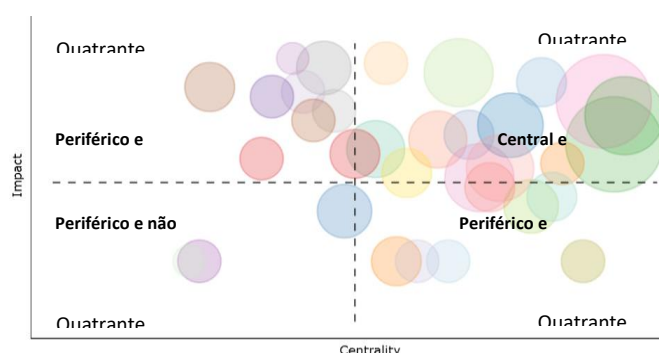
Segundo os dados as mudanças da microbiota e dos metabólitos sugere a possibilidade de fisiopatologia mediada, isso abre um novo campo de investigação sobre a irradiação de baixa dose (Liu *et al.*, 2019); a investigação das consequências biológicas da irradiação em doses baixas no câncer de mama mostra que há indução de danos ao DNA que ativam vias de supressão de tumor, mediadas por p53, promovendo reparo do DNA, morte celular e parada do crescimento. Os dados mostram, contudo, que um papel importante para o mutp53 que seu modo de ação é extinguir a capacidade das células de detectar danos ao DNA, assim, resultar em um tumor mais agressivo (Ghaleb; Roa; Marchenko, 2022).

#### Análise de Acoplamento Bibliográfico

A figura 33 apresenta o mapa estratégico proposto por Callon, Courtial e Laville (1991), onde os eixos vertical (impacto – representatividade para o campo segundo as fortes ligações entre seus componentes) e horizontal (centralidade – relevância dos documentos do agrupamento para o campo segundo a métrica de intensidade de ligação com outros agrupamentos) configuram um campo de representação sintética da rede de conexões entre os documentos que fazem acoplamento bibliográfico.

Desta forma, é possível classificar todos os agregados em quatro categorias gerais, que correspondem aos quatro quadrantes do mapa temático.

Figura 33 – Diagrama estratégico e caracterização dos agrupamentos sem restrição.



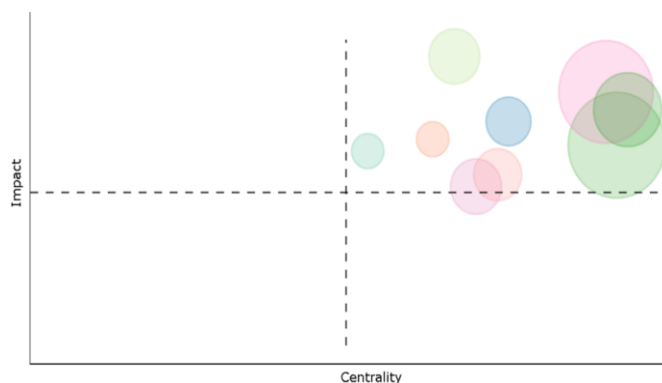
Fonte: Produção do autor.

É possível observar a série de círculos (aglomerados) multicoloridos que representam os documentos agrupados segundo o compartilhamento de referências, e agregados segundo o maior número de compartilhamentos em comum. São gerados 53 agrupamentos variando entre 1 a 57 conexões em cada, num total de 256 conexões.

A distribuição dos aglomerados apresentou predominância no primeiro quadrante, seguindo-se pelo terceiro, segundo e quarto. A distribuição parece representar o campo de estudos dos efeitos das radiações de baixa dose dentro de um contexto de desenvolvimento relativamente consolidado, e com tópicos específicos migrando da periferia do interesse científico para serem considerados centrais.

Nesse primeiro mapa a configuração do pacote Biblioshine© foi especificada para que uma conexão fosse definida pelo compartilhamento de apenas uma referência. No entanto, para que seja possível avaliar a estabilidade de uma relação/vínculo/conexão é necessário que este se reproduza com certa frequência, quanto mais as referências de dois artigos se sobrepõem, mais forte é a sua ligação, assim foi arbitrado um número mínimo de 20 referências em comum entre documentos para que se considere uma conexão estável. A figura 34 mostra o mapa temático resultante.

Figura 34 – Diagrama estratégico com mínimo de 20 referências em comum.



Fonte: Produção do autor.

Dos 53 agrupamentos inicialmente relacionados restaram apenas nove (17%) variando entre 5 a 51 conexões estáveis (20 ou mais referências em comum) totalizando 174 (70% das iniciais) conexões. Os aglomerados aqui são considerados centrais, pois estão fortemente ligados a outros aglomerados e têm ligações internas fortes com elevado grau de desenvolvimento.

A sua posição é estratégica e provavelmente são tratados de forma sistemática e durante um longo período por um grupo bem definido de investigadores. Isto demonstra a representatividade destes aglomerados e seus tópicos de pesquisa subjacentes.

Em um estudo sobre o valor de uma marca Rojas-Lamorena *et al.* (2022) também usam o par bibliográfico como métrica ao analisarem longitudinalmente no tempo as relações entre palavras-chave em um mapa estratégico. Os autores destacam a transformação de conceitos e o impulsionamento ocorrido onde temas de maior centralidade surgem como motores do campo de estudos científicos. Além disso, há evidências da interconexão com outros campos científicos, que a princípio, não haviam sido percebidas, como o turismo e o desporto.

A figura 35 apresenta a lista dos principais documentos de cada agrupamento segundo seu número de citações no banco local. Para cada aglomerado são apresentados sua centralidade e impacto, o total de citações locais dos documentos que o compõem e as informações sobre o documento de destaque: número de citações locais e seu valor percentual relativo no aglomerado acompanha autoria, título, fonte, e objetivo.

Figura 35 – Informações de aglomerado e de seus documentos mais citados.

<b>Aglomerado 01.</b>	Total de documentos: 19	Centralidade: 0,66	Impacto: 1,92	Citações Locais: 444
<b>Destaque</b>	Citações Locais: 106 (24%)	DOI: 10.1667/RR2160.1		
:2017	Autores: Bagdándi, Enikő Noémi; Balogh, Andrea; Felgyinszki, Nikolalett; Szatmári, Tünde; Pesa, Eszter; Hildebrandt, Guido; Sáfrány, Géza			
	Título: Effects of Low-Dose Radiation on the Immune System of Mice after Total-Body Irradiation			
	Fonte: RADIATION RESEARCH, 174, 4, PP. 460-469			
	* Foram analisados os efeitos da exposição aguda à radiação de baixas e altas doses sobre os parâmetros quantitativos e funcionais do sistema imunológico. *			
<b>Aglomerado 02.</b>	Total de documentos: 57	Centralidade: 0,58	Impacto: 1,75	Citações Locais: 1415
<b>Destaque</b>	Citações Locais: 120 (88%)	DOI: 10.1667/RR3269		
:2005	Autores: INA, Yasuhiko; TANOOKA, Hiroshi; YAMADA, Takeshi; SAKAI, Kazuo			
	Título: Suppression of Thymic Lymphoma Induction by Life-Long Low-Dose Rate Irradiation Accompanied by Immune Activation in			
	Fonte: RADIATION RESEARCH, 163, 2, PP. 153-158			
	* Investigar a presença de uma resposta adaptativa na indução do linfoma tímico de camundongo e a supressão da indução tumoral por irradiação contínua de baixa taxa de dose, acompanhada de ativação imunitária. *			
<b>Aglomerado 03.</b>	Total de documentos: 51	Centralidade: 0,51	Impacto: 1,96	Citações Locais: 1109
<b>Destaque</b>	Citações Locais: 125 (11%)	DOI: 10.1667/0033-7587(2003)159[0320:LDIRIT]2.0.CO;2		
:2003	Autores: MITCHEL, R. E. J.; JACKSON, J. S.; MORRISON, D. P.; CARLISLE, S. M.			
	Título: Low doses of radiation increase the latency of spontaneous lymphomas and spinal osteosarcomas in cancer-prone, radiation-sensitive Trp53 heterozygous mice.			
	Fonte: Radiation Research, [S. l.]			
	* Considerando que camundongos heterozigotos para Trp53 são sensíveis à radiação e propensos ao câncer, foram estudados os efeitos de uma única dose baixa de 10 ou 100 mGy, em baixa taxa de dose (0,5 mGy/min) de irradiação de gama com Cobalto 60 na frequência e latência do osteosarcoma e spinol, definida como o momento da morte ou do início da paralisia, respectivamente. *			
<b>Aglomerado 04.</b>	Total de documentos: 8	Centralidade: 0,31	Impacto: 1,83	Citações Locais: 74
<b>Destaque</b>	Citações Locais: 26 (39%)	DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.02.022		
:2017	Autores: RADWAN, Rasha R.; ABDEL FATTAH, Salma M.			
	Título: Mechanisms involved in the possible nephroprotective effect of rutin and low dose γ irradiation against ds platinum-induced			
	Fonte: Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology, 169, 56-62			
	* Ao investigar o efeito protetor da rutina e da baixa dose de irradiação (LDR) na nefrotoxicidade induzida pelo cisplatina em ratos, foi encontrado que a LDR pode ser considerada uma nova abordagem para a profilaxia do dano renal induzido, além do aumento o efeito nefroprotetor da rutina através da modulação da expressão de mediadores inflamatórios. *			
<b>Aglomerado 05.</b>	Total de documentos: 9	Centralidade: 0,3	Impacto: 1,52	Citações Locais: 98
<b>Destaque</b>	Citações Locais: 14 (37%)	DOI: 10.1007/s11356-019-06934-w		
:2020	Autores: EL-LATIF EL-GHAZALI, Mona Abd; RASHED, Engy Refaat; SHAFEEY, Ghada Mahmoud; ZAKI, Hala Fahmy; ATTIA, Amina Salem			
	Título: Amelioration of thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in rats by low-dose gamma irradiation.			
	Fonte: Environmental science and pollution research international, 27, 1, 334-343			
	* Ao estudar o papel da irradiação γ em baixas doses (LDR) como potencial agente terapêutico na encefalopatia hepática (HE) induzida por tioacetamida (TAA) em ratos, ficou demonstrado uma correção dos parâmetros bioquímicos corroborada pelos resultados dos exames imuno-histoquímicos. LDR é uma hepat e neuroterapia promissora contra HE. *			
<b>Aglomerado 06.</b>	Total de documentos: 10	Centralidade: 0,28	Impacto: 1,43	Citações Locais: 172
<b>Destaque</b>	Citações Locais: 38 (19%)	DOI: 10.1371/journal.pone.0090804		
:2014	Autores: WANG, Jingxi; ZHANG, Youwei; XU, Kai; MAO, Xiaobei; XUE, Lijun; LIU, Xiaobei; YU, Hongjun; CHEN, Longbang; CHU, Xiaoyuan			
	Título: Genome-Wide Screen of DNA Methylation Changes Induced by Low Dose X-Ray Radiation in Mice.			
	Fonte: PLoS ONE, [S. l.], v. 9, n. 3, p. e90804			
	* Considerando que os mecanismos epigenéticos desempenham um papel fundamental nos efeitos não direcionados da radiação, objetivou-se investigar a hipometilação global e a hipermetilação do promotor de genes específicos induzidos por radiação de baixa dose. *			
<b>Aglomerado 07.</b>	Total de documentos: 10	Centralidade: 0,26	Impacto: 2,6	Citações Locais: 61
<b>Destaque</b>	Citações Locais: 20 (39%)	DOI: 10.1093/tox/d/kfx144		
:2019	Autores: LIU, Xiaodan; ZHOU, Yao; WANG, Shaoheng; GUAN, Hua; HU, Sai; HUANG, Ruixue; ZHO U, Pingkun			
	Título: Impact of Low-Dose Ionizing Radiation on the Composition of the Gut Microbiota of Mice.			
	Fonte: Toxicological Sciences, [S. l.], v. 171, n. 1, p. 258-268			
	* Embora a importância da microbiota intestinal na manutenção da saúde humana tenha sido bem estabelecida, pouco se sabe sobre o impacto da radiação ionizante de baixa transferência de energia linear de baixa dose (LDR) na composição e no papel funcional da microbiota intestinal. O objetivo do presente estudo foi investigar e comparar a composição da microbiota intestinal em camundongos. *			
<b>Aglomerado 08.</b>	Total de documentos: 5	Centralidade: 0,25	Impacto: 1,81	Citações Locais: 110
<b>Destaque</b>	Citações Locais: 75 (68%)	DOI: 10.1111/cel.12344		
:2014	Autores: WUNDERLICH, R.; ERNST, A.; RÖDEL, F.; FIETKAU, R.; OTT, O.; LAUBER, K.; FREY, B.; GAIP, U. S.			
	Título: Low and moderate doses of ionizing radiation up to 2 Gy modulate transmigration and chemotaxis of activated macrophages, provoke an anti-inflammatory cytokine milieu, but do not impact upon viability and phagocytic function.			
	Fonte: Clinical and Experimental Immunology, [S. l.], v. 175, n. 1, p. 50-61			
	* Os macrófagos teciduais regulam o início e a resolução da inflamação pela secreção de citocinas e agindo como fagócitos profissionais e que, doenças dolorosas e inflamatórias benignas têm sido tratadas há décadas com doses baixas/moderadas de radiação ionizante (irradiação LD-X), investigouse como os macrófagos ativados são modulados pela irradiação LD-X, também no que diz respeito a questões de proteção radiológica e carcinogênese. Concluímos que a inflamação é modulada pela irradiação LD-X através da alteração do fenótipo inflamatório dos macrófagos. *			
<b>Aglomerado 09.</b>	Total de documentos: 5	Centralidade: 0,22	Impacto: 1,63	Citações Locais: 98
<b>Destaque</b>	Citações Locais: 30 (31%)	DOI: 10.1038/srep32977		
:2019	Autores: Graupner, Anne and Eide, Dag Mand Instanes, Christine and Andersen, Jill Mand Brede, Dag A and Dertinger, Stephen D and Lind, Ole C and Brandt-Kjelsen, Anick and Bjerke, Hans and Salbu, Brit and Oughton, Deborah and Brunborg, Gunnar and Olsen, Ann K			
	Título: Gamma radiation at a human relevant low dose rate is genotoxic in mice.			
	Fonte: Scientific Reports, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 32977			
	* 70 anos depois de Hiroshima e de acidentes como Chernobyl e Fukushima, ainda temos conhecimentos limitados sobre os efeitos na saúde da radiação de baixa taxa de dose (LDR). Apesar da sua relevância humana após exposição ocupacional e acidental, apenas foram realizados poucos estudos em animais sobre os efeitos genotóxicos da radiação LDR crônica. Foi realizado um estudo na recém-criada instalação LDR Figaro sobre os efeitos combinados da privação de Selenio e exposição ao LDR gama em camundongos knockout para reparo de DNA (Ogg1 (-/-)) e animais controle (Ogg1 (+/+)).			

Fonte: Produção do autor.

#### 4.4 Descritivo estatístico dos desenhos experimentais

##### População

Do conjunto com 420 registros 92% concentraram os experimentos em camundongos (74%) e ratos (18%). Outras 12 espécies de animais foram utilizadas, representando apenas 8% dos estudos. A distribuição das cinco linhagens mais utilizadas nos experimentos está na figura 36.

Figura 36 – Frequência das cinco linhagens mais utilizadas.

Ordem	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>
camundongos	C57BL	BALB/c	CBA	Kunming	ICR
	33%	14%	5%	5%	4%
ratos	Wistar	Sprague-Dawley	albino	Fischer	Não informado
	44%	25%	7%	4%	4%

Fonte: Produção do autor.

Observa-se mais que o dobro do primeiro (33%) para o segundo (14%) colocado para camundongos, e para ratos (44%) e (25%).

De acordo com Hickman (2017), camundongos e ratos compõem aproximadamente 95% de todos os animais de laboratório. Sendo os camundongos os animais mais comumente usados em pesquisas biomédicas devido ao seu tamanho pequeno, ciclo reprodutivo e tempo de vida curtos, geralmente temperamento brando e dócil, riqueza de informações sobre sua anatomia, genética, biologia e fisiologia, e a possibilidade da criação de camundongos geneticamente manipulados e que tenham mutações espontâneas.

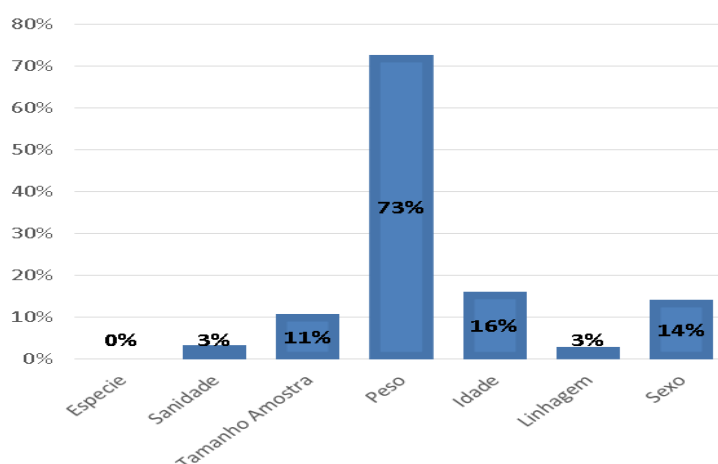
O *Rattus norvegicus* constitui uma das espécies de laboratório mais comumente usadas, perdendo apenas para o camundongo de laboratório. Como os camundongos, essas características incluem tamanho relativamente pequeno; histórico genético conhecido; tempo de geração curto; semelhanças com condições de doenças humanas; e status microbiano conhecido. Seu maior uso é na descoberta de medicamentos, eficácia e estudos de toxicidade (Hickman, 2017).

Outro item de destaque é o aparecimento da categoria de “não informado” em quantidade suficiente (4%) para aparecer nos mais frequentes da espécie “ratos”.

### Informações ausentes

A distribuição de frequência da ausência de informações sobre itens de caracterização da população é mostrada na figura 37.

Figura 37 – Frequência de informações ausentes.



Fonte: Produção do autor.

O não-relato de características de composição da população pode ser impeditivo para estudos mais aprofundados. O destaque se encontra na informação “peso” com 73% de frequência de ausência como informação nos estudos. Dados ausentes (ou valores ausentes) são definidos como o valor de dados que não é armazenado para uma variável na observação de interesse (Kang, 2013).

Miyakawa (2020), aponta que a falta de dados em pesquisas científicas pode conduzir a uma redução do poder estatístico, a que estimativas de parâmetros se tornam enviesadas, que a representatividade das amostras seja reduzida, e que a análise do estudo pode se tornar mais complicada e as conclusões invalidadas.

Para Papageorgiou *et al.* (2018), dados ausentes são comuns em pesquisas clínicas e devem ser minimizados sempre que possível por meio de bons protocolos de coleta de dados e design de estudo. Os autores, objetivando fornecer uma visão

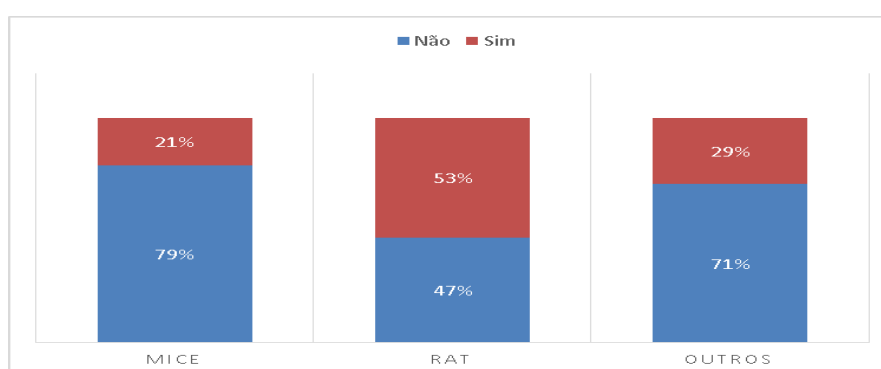
geral para médicos sobre como lidar com dados ausentes, esclarecem que o manuseio inadequado de dados ausentes pode levar a resultados tendenciosos ou perda significativa de poder do estudo.

E ressaltam a importância de abordar o tratamento de dados ausentes de forma sistemática, além de relatar claramente as etapas que foram realizadas no tratamento de dados ausentes. Por fim, orientam que abordagens complexas para lidar com dados ausentes sejam realizadas sob a orientação de um estatístico.

### Peso

Ao avaliar-se a inexistência da informação “peso” nos experimentos com camundongos e ratos, através da figura 38.

Figura 38 – Frequência de estudos com indicação de peso segundo as principais espécies.



Fonte: Produção do autor.

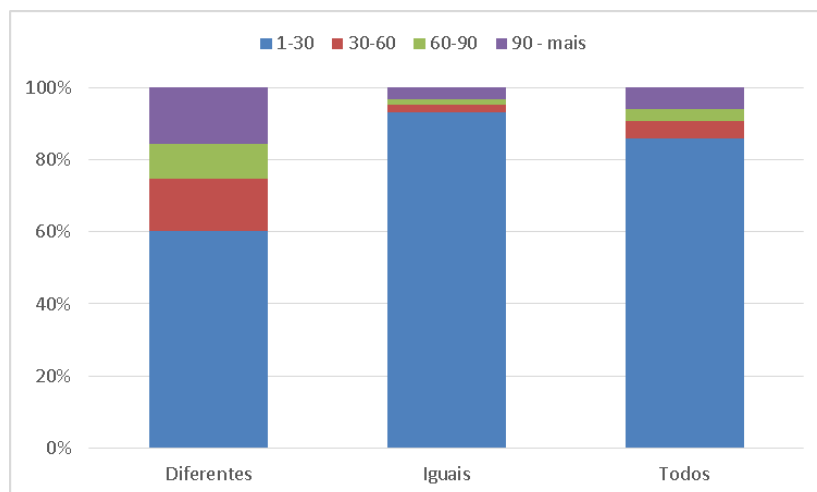
Constata-se que esta informação é melhor captada nos experimentos com ratos (53% de presença). Para camundongos como para o conjunto das outras espécies a captação do peso não chega a 30% em cada categoria.

### Tamanho dos grupos intervenção e controle

A informação do tamanho das amostras estava presente em 374 (89%) dos estudos, como pode ser visto na figura 39. Sendo que 291 (69%) estudos possuem o mesmo tamanho nos grupos intervenção e controle. Os estudos com diferenças nos

tamanhos de grupo são 83 e possuem grande variação, de 01 até mais que 700 unidades amostrais, nas diferenças dos grupos.

Figura 39 – Frequência de tamanho de grupos Intervenção e Controle quando iguais e diferentes.

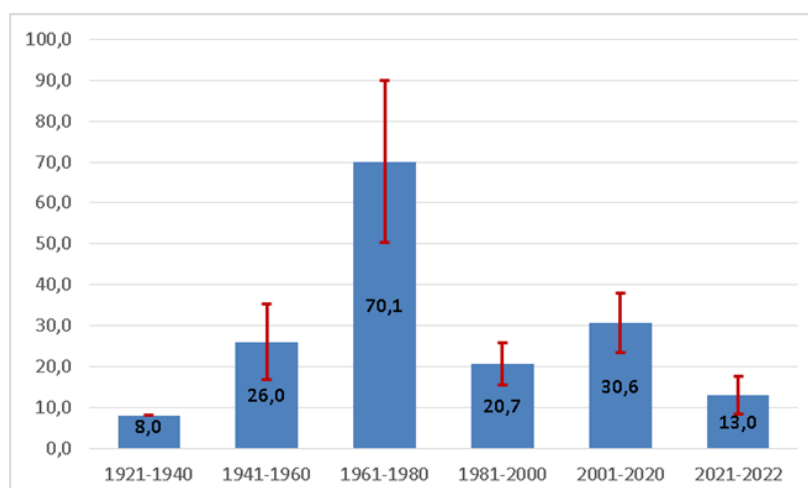


Fonte: Produção do autor.

Estudos com 01 até 30 unidades amostrais representam 94% dos estudos com tamanhos de grupos iguais, e 65% daqueles estudos com tamanhos entre grupos diferentes. A categoria de 01 a 30 unidades amostrais é largamente superior para todos os estudos com 87%.

A média do tamanho das amostras estudadas nos experimentos em períodos de 20 anos foi calculada, figura 40, para avaliação do seu comportamento no tempo.

Figura 40 – Distribuição das médias do tamanho de amostras no tempo.



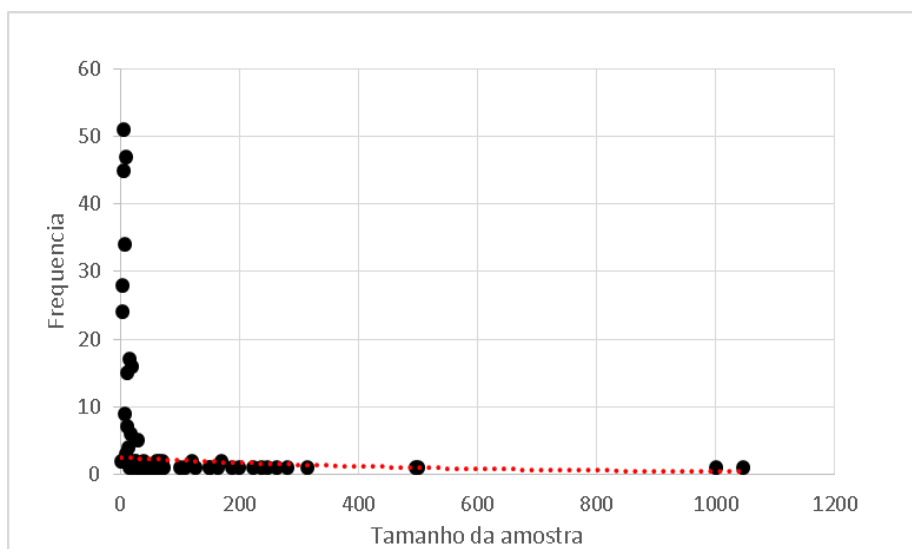


Fonte: Produção do autor.

É possível notar um crescimento médio da quantidade de unidades nas amostras até a década de 80, mas com uma grande variabilidade associada. Posteriormente este número cai quase à metade nos períodos seguintes de forma consistente observando-se o erro padrão pequenos e semelhantes entre os períodos.

A distribuição de frequência dos tamanhos de amostra, figura 41, apresentam uma grande quantidade de experimentos com pequenas amostras e poucos experimentos com amostras grandes.

Figura 41 – Frequência dos tamanhos de amostra.



Fonte: Produção do autor.

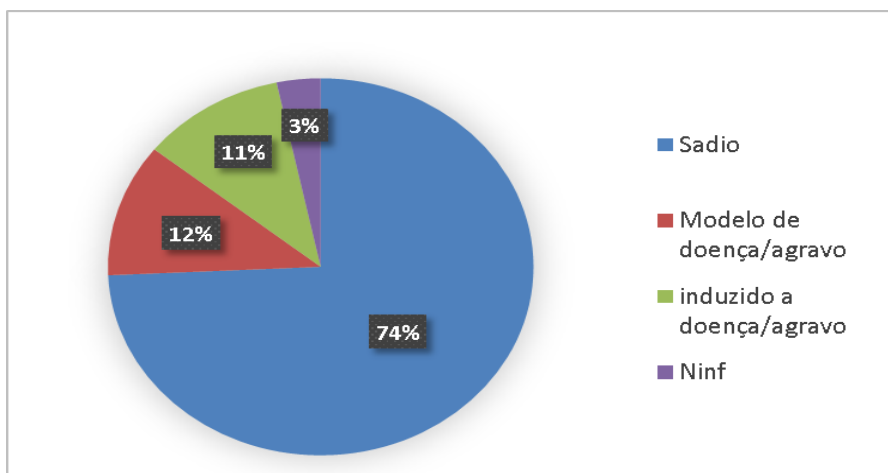
A preocupação sobre o cálculo do tamanho da amostra vem crescendo na comunidade científica na área da saúde. As amostras não devem ser nem muito grandes nem muito pequenas, pois ambas têm limitações que podem comprometer as conclusões tiradas dos estudos. Uma amostra muito pequena pode impedir que os achados sejam extrapolados, enquanto uma amostra muito grande pode amplificar a detecção de diferenças, enfatizando diferenças estatísticas que não são clinicamente relevantes. Uma amostra apropriada torna a pesquisa mais eficiente, onde os dados gerados são confiáveis, o investimento em recursos é o mais limitado possível, ao

mesmo tempo em que está em conformidade com os princípios éticos (Faber e Fonseca, 2014).

### Sanidade

O aspecto da sanidade dos animais no momento do experimento foi descrito na figura 42, observa-se a predominância da escolha por animais saudáveis em 74% dos estudos.

Figura 42 – Frequência de artigos por sanidade dos animais.



Fonte: Produção do autor.

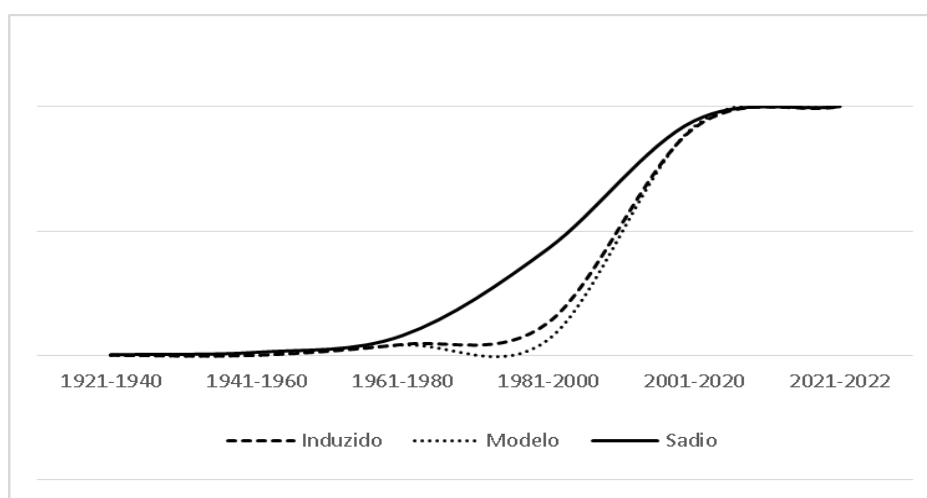
Em segundo plano estão experimentos com animais modelos de doença e animais induzidos a um estado enfermo como parte do experimento (12% e 11% respectivamente).

Especula-se que a escolha por animais sadios, preferencialmente para os experimentos, esteja ligada a inúmeras falhas em ensaios clínicos para novos compostos químicos que tiveram anteriormente perfis pré-clínicos promissores. Os modelos animais em todas as áreas terapêuticas têm sido cada vez mais criticados por sua capacidade limitada de prever a eficácia, segurança e toxicidade destes compostos em humanos. Recursos adicionais deveriam ser focados na melhoria dos modelos animais existentes e no desenvolvimento de novos modelos (Mcgonigle e Ruggeri, 2014).

## Sanidade da população animal

A evolução no tempo do uso de animais saudáveis, figura 43, mostra que o uso de animais saudáveis se destacou das outras duas categorias nos anos 60, com as maiores diferenças encontradas entre os anos 1980 e 2000.

Figura 43-Distribuição no tempo dos estados de sanidades.



Fonte: Produção do autor.

Posteriormente o crescimento do uso de animais não-saudáveis cresceu a uma taxa superior à dos saudáveis. Os modelos animais devem fornecer uma leitura facilmente mensurável, objetiva e com diferença significativa entre indivíduos saudáveis e doentes. Isso torna o desenho experimental do estudo em animais mais robusto e reproduzível.

Por razões éticas, a sobrevivência raramente é um desfecho aceitável em animais experimentais. No entanto, para humanos, a sobrevida livre de progressão é um desfecho secundário, que poderia ser incluída em modelos pré-clínicos (Denayer, Stöhr e Van Roy, 2014).

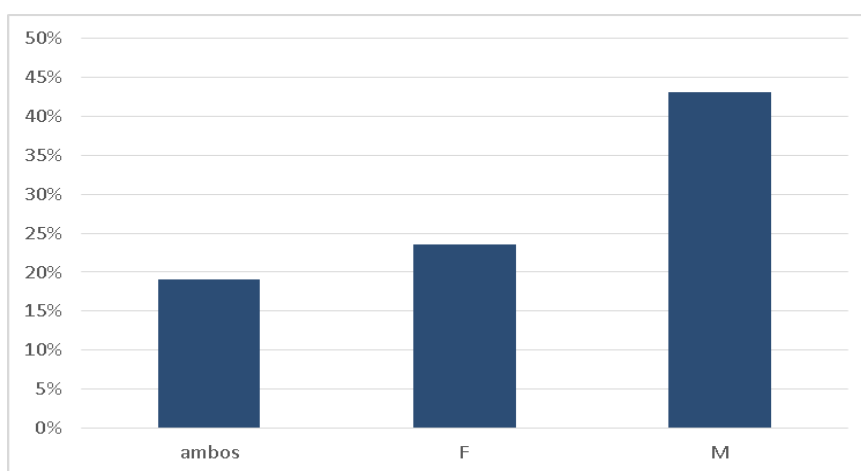
Segundo Veening-Griffioen (2020), vários modelos animais estão disponíveis para cada doença em detrimento à seleção de um modelo animal específico. A seleção atual parece ser baseada na tradição, e não em seu potencial valor preditivo para o resultado clínico. Além disso, devido à necessidade declarada de um modelo

de teste com alta complexidade e integridade, a substituição total de modelos animais por abordagens alternativas é considerada inatingível. Sem uma justificativa clara, sistemática e transparente para a seleção de um modelo animal específico, a probabilidade de pesquisas mal traduzíveis permanece.

### Sexo

A informação sobre a frequência de utilização de acordo com o sexo consta na figura 44.

Figura 44 – Frequência de utilização dos animais segundo o sexo.



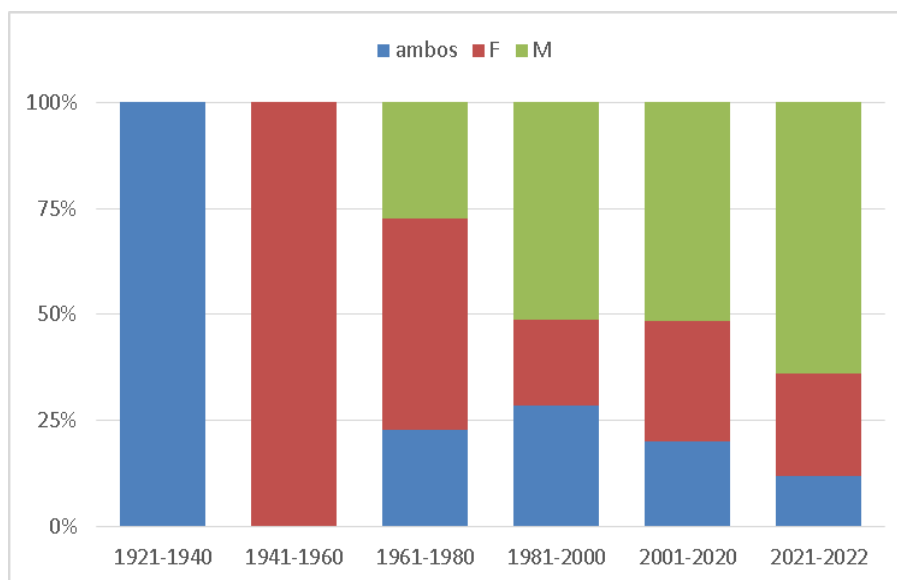
Fonte: Produção do autor.

São avaliados o uso de indivíduos machos, fêmeas, e ambos os sexos. Ressalta-se que 14% dos estudos inclusos no banco de dados não explicitaram o sexo dos animais. Assim, 19% dos estudos do banco utilizaram ambos os sexos, 24% trabalharam com fêmeas e 43% utilizaram machos.

Gupte *et al.* (2019), na tentativa de estabelecer diferenças entre gêneros para a resposta celular e molecular para o traumatismo cranioencefálico, relatam que a ausência de fêmeas em ensaios pré-clínicos significa que possíveis diferenças sexuais nos mecanismos fisiopatológicos não estão sendo direcionadas durante o desenvolvimento de medicamentos. Assim como, a escassez de mulheres em ensaios clínicos significa que tratamentos promissores não estão sendo testados contra o substrato biológico real e podem dificultar o sucesso translacional.

Ao avaliarmos a distribuição dos sexos por período, figura 45, encontramos um aumento expressivo do uso de machos a partir dos anos 1980 em detrimento principalmente ao uso de ambos os sexos em um mesmo estudo.

Figura 45 – Frequência de estudos por períodos segundo o sexo.



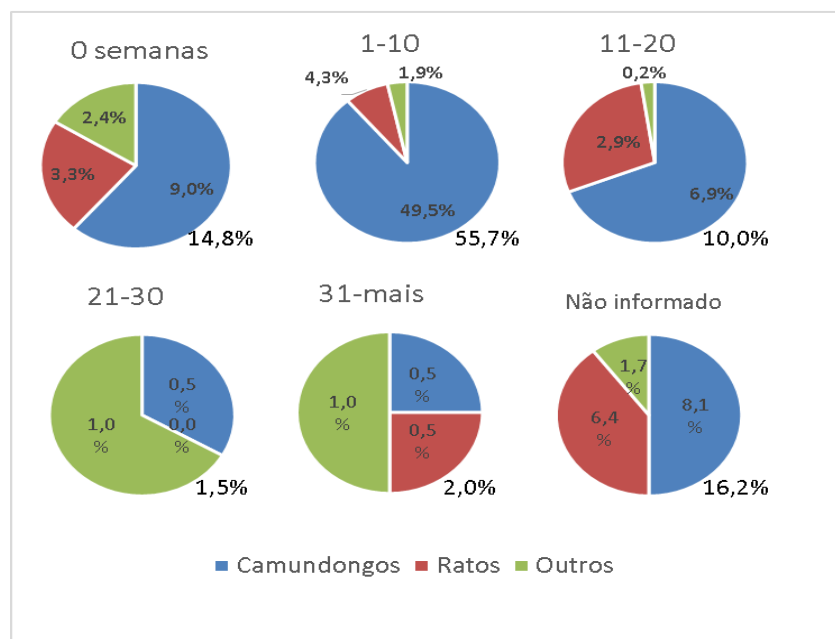
Fonte: Produção do autor.

O quantitativo de uso de fêmeas também sofre queda. Antes dos anos 1980 o uso apenas de machos não era registrado.

### Idade

A figura 46 mostra as faixas de idades em semanas segundo a espécie. Observa-se a predominância dos estudos utilizando animais na faixa 1-10 semanas (55%), e destes 49,5% foram realizados com “camundongos”.

Figura 46 – Frequência dos estudos por idades e espécies.



Fonte: Produção do autor.

As três faixas etárias posteriores somam apenas 13,5%, o que corrobora a preocupação de Wang *et al.* (2020) e Jackson *et al.* (2016) quanto à predominância de uso de modelos jovens em detrimento a experimentos com animais mais velhos.

Os estudos com zero semanas, em geral, são aqueles com intervenção intra uterina e os animais têm os efeitos averiguados após o nascimento. 14,8% dos estudos trabalharam com essa faixa de idade com predominância para “camundongos”. A faixa 11-20 semanas mantém o predomínio do uso dos “camundongos”. Essa situação muda nas duas próximas faixas com a categoria “outros” se sobrepondo, contudo são faixas que contribuem com apenas 3,5% dos estudos. Destaca-se que 16,2% dos estudos não apresentavam informação sobre a idade dos animais.

Ao considerar a idade como intimamente relacionada com a ocorrência e desenvolvimento de tumores e os resultados do tratamento, Wang *et al.* (2020) ressalta a importância da idade dos animais experimentais usados em estudos pré-clínicos. Os autores indicam o uso de camundongos correlacionando as idades de humanos e camundongos e estabelecem um novo método para calcular a correlação de idade entre humanos e camundongos, e que pode ser usado além da pesquisa

antitumoral, em estudos sobre outras doenças que usam camundongos como modelo animal.

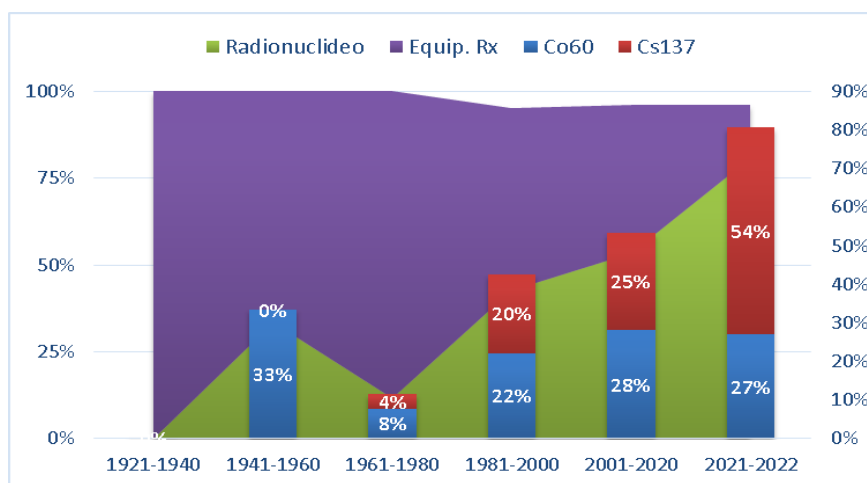
Para Jackson *et al.* (2016) os modelos de roedores permitem aos pesquisadores obter dados que sustentam a pesquisa biomédica, além dos ensaios não-clínicos de medicamentos. No entanto, segundo os autores, há um crescente corpo de evidências mostrando que melhorar o design experimental é essencial para melhorar a natureza preditiva destes estudos e reduzir o número de animais usados. Para tal a idade é um fator importante no design experimental, e que é geralmente mal relatada e pode ser esquecida. Os resultados do experimento mostram que a escolha da idade é inconsistente em toda a comunidade de pesquisa e geralmente não se baseia no desenvolvimento ou envelhecimento celular do sistema que está sendo estudado. O que conduz, potencialmente, em validade científica diminuída e variabilidade experimental aumentada. Constatou-se ainda que as razões práticas para a escolha da idade do roedor foram: o aumento do custo associado ao uso de animais mais velhos, e a manutenção da comparabilidade dos dados históricos. Contudo, um maior rigor científico na escolha da idade do roedor poderia aumentar a tradução de modelos de roedores para humanos.

#### Conceito

#### Intervenção

A figura 47 mostra a distribuição das frequências de uso das fontes e radiações no tempo.

Figura 47 – Frequência de fontes e tipos de radiações no tempo.



Fonte: Produção do autor.

Segundo o IARC (2023), a importância da radiação X e a radiação gama é que são claramente cancerígenas em todas as espécies de animais experimentais testados (camundongos, ratos e macacos para radiação X e camundongos, ratos, coelhos e cães para radiação gama). Sendo que tumores foram induzidos em ao menos 17 locais de tecido diferentes, incluindo locais em que os tumores foram observados em humanos (ou seja, leucemia, glândula tireoide, mama e pulmão).

As fontes mais importantes de radiação X e radiação gama incluem fontes naturais, usos médicos, testes atmosféricos de armas nucleares, acidentes nucleares e geração de energia nuclear. A exposição à radiação de usos médicos é muito mais variável do que a da radiação natural de fundo (embora esta última varie consideravelmente entre os locais) devido aos diferentes níveis de tecnificação do cuidado médico entre países (IARC, 2023).

As radiações utilizadas nos experimentos foram provenientes dos radionuclídeos cobalto 60 (Co 60) em 25% dos estudos, césio 137 (Cs 137) em 24% dos casos, e por equipamentos de raios-X em 47% das ocasiões. A radiação gama foi utilizada em 52% dos experimentos e os raios-X em 47%.

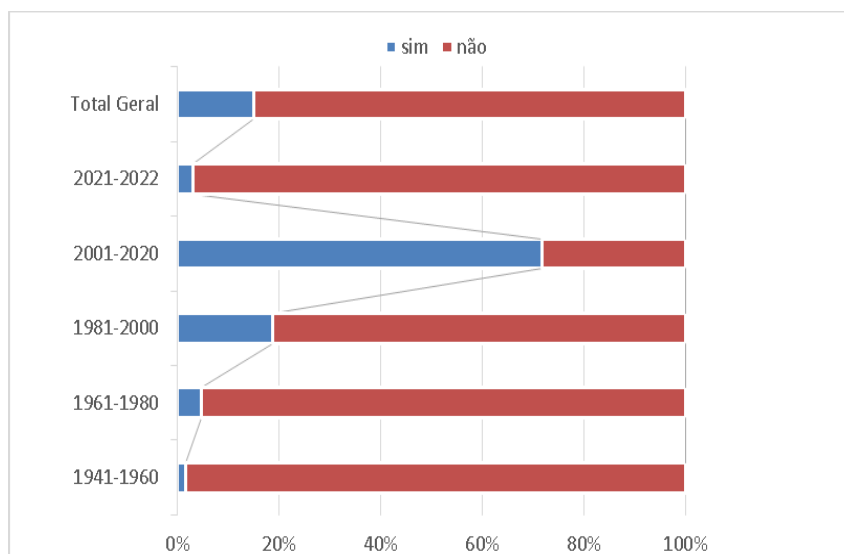
Podem ser observadas variações acentuadas no uso das fontes. Até a década de 1940 apenas foi registrado o uso de raios-X. Apenas na década de 1960 começaram os crescentes e sistemáticos usos da radiação gama em detrimento à radiação X. O Cs<sup>137</sup> tem mostrado maior crescimento que o Co<sup>60</sup> como fonte de radiação gama nos estudos.

#### Fracionamento de dose

Os experimentos listados no banco de dados, em sua maioria conduzidos com exposições únicas (85%), figura 48. Quando analisados por extratos no tempo, mostram que no período 2001-2020 a maioria dos estudos (72%) são conduzidos com exposições fracionadas da dose total de intervenção, isso destaca grandemente este período dos demais.



Figura 48 – Frequência de estudos com fracionamento de dose.



Fonte: Produção do autor.

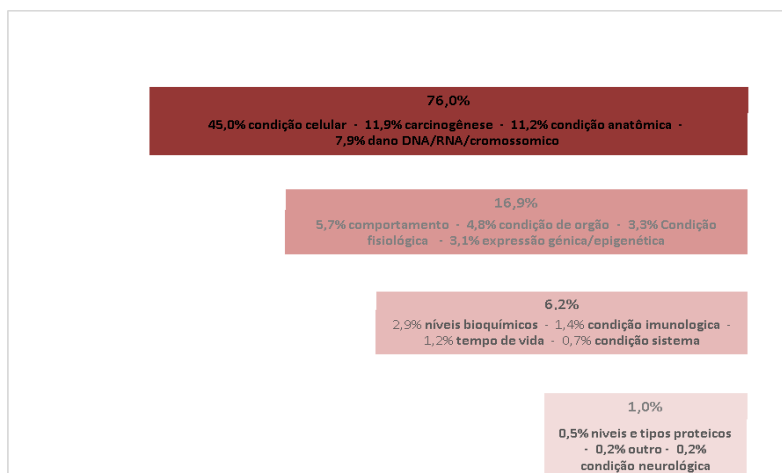
A exposição fracionada à radiação é a técnica mais usada para aumentar a dose total de em uma radioterapia, pois poupa seletivamente células de tecido saudável. Huang *et al.* (2023), ao buscarem entender se e como a exposição à radiação fracionada induz radorresistência, expuseram células de câncer colorretal humano HCT8 a uma dose total única de raios-X de 5Gy, e alternativamente, realizaram exposição fracionada (tratamento de 1Gy/dia por 5 dias consecutivos). A exposição fracionada melhorou a radorresistência das células por aumentar sua capacidade de reparo de DNA.

Essa característica é cada vez mais investigada por diversos pesquisadores na área das radiações ionizantes de baixa dose. Haley *et al.* (2022) analisando dados de mortalidade de 11.528 roedores de ambos os sexos expostos à radiação de Raios-X ou raios gama encontraram que as exposições à radiação fracionada têm cerca de 2 vezes menos risco por Gray do que as exposições agudas à radiação na faixa de doses entre 0,25 e 4Gy.

Classes de condições estudadas (*end points / endpoints*)

A figura 49 mostra a frequência de estudos de acordo com as condições investigadas. São apresentadas 14 categorias com a frequência percentual relativa aos 420 artigos de experimentos.

Figura 49 – Frequência de estudos de acordo com as condições investigadas



Fonte: Produção do autor.

Os quatro grupos apresentados mostram uma graduação de acordo com os somatórios dos percentuais de cada categoria. As maiores categorias formam o primeiro grupo com 76% dos estudos no geral, a condição de maior percentual é a “condição de célula” com 45%, a expressividade deste grupo pode ser denotada pela diferença mais de 35 pontos percentuais para o último elemento do grupo “dano DNA” com 7,9. O segundo grupo com 16,9% não apresenta tal disparidade, assim como os outros dois grupos com 6,2% e 1,0%.

Entendendo que a terminologia sobre *endpoints* é confusa, Ellis e Katsiadaki (2021) tentam esclarecer a terminologia variável para evitar mais mal-entendidos e encorajar a aplicação. Segundo os autores sugerem sete tipos de *endpoints* que podem ser classificados em dois tipos: o ponto final experimental, em que os objetivos do estudo são atingidos, e o ponto final humano, onde a dor ou sofrimento do animal é minimizado ou terminado. Assim, os pontos finais humanos são baseados em sinais fisiológicos ou comportamentais predeterminados, precisos e reproduzíveis indicando dor, sofrimento ou morte iminente.

No CCAC (2022) “*endpoints* científicos” são definidos como os primeiros pontos em que os objetivos declarados da atividade científica serão alcançados. Refere a um evento ou resultado predefinido usado para medir objetivamente a eficácia de um tratamento ou intervenção. Sua seleção e definição é um aspecto crítico do design de ensaios clínicos, pois influenciam diretamente os resultados e conclusões extraídos da pesquisa. E são classificados com base em diferentes fatores, como a natureza do resultado, o momento da avaliação e a metodologia estatística usada.

A distribuição no tempo das condições estudadas, mostrada na figura 50, apresenta o período 2001-2020 como mais prolífico para todas as condições, com a “condição celular” em mais que o dobro da segunda colocada “condição de órgão”.

Figura 50 – Frequência de condições estudadas no tempo.

		Condições estudadas														
		Rótulos	condição celular	condição de órgão	dano DNA/RNA/cromossômico	níveis bioquímicos	níveis e flos proteicos	expressão genética/genética	condição anatômica	Condição fisiológica	carcinogênese	tempo de vida	condição imunológica	condição sistema	comportamento	outro
Períodos	1921-1940	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	1941-1960	2	1	0	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	1
	1961-1980	14	7	1	2	0	0	4	5	5	9	1	3	2	4	1
	1981-2000	79	59	29	25	6	9	21	16	6	9	3	6	8	7	3
	2001-2020	135	66	67	59	67	52	29	31	35	19	29	10	13	11	8
	2021-2022	18	10	4	12	1	7	1	2	3	0	1	7	2	0	3

Fonte: Produção do autor.

O segundo período mais prolífico foi o de 1981-2000 com a mesma ordem de condições mais estudadas. Destaca-se o período 1941-1960 pelo “tempo de vida” estar na segunda colocação após a “condição celular”. O segundo período mais prolífico foi o de 1981-2000 com a mesma ordem de condições mais estudadas. Destaca-se o período 1941-1960 pelo “tempo de vida” estar na segunda colocação após a “condição celular”.

Poucos são os estudos que avaliaram apenas uma única condição, medidas de efeito foram avaliadas para várias condições fisiopatológicas em um mesmo estudo. Por isso foi realizado o cruzamento entre as condições principais identificadas nos experimentos e as condições chamadas de acessórias ou secundárias. É

bastante destacar que uma condição pode ser tanto principal como secundária a depender de cada estudo.

A figura 51 apresenta as seis condições principais, pois surgem em mais de 80% dos experimentos, e seu percentual de aparecimento conjuntamente com as outras condições.

Figura 51 – Frequência de associações entre condições estudadas.

Condições principais	Rótulos	Condições associadas													
		condição de órgão	níveis bioquímicos	dano DNA/RNA cromossômico	condição celular	níveis e tipos proteicos	expressão gênica/genética	condição fisiológica	condição imunológica	tempo de vida	condição sistêmica	outro	condição neurológica	condição anatômica	comportamento
	condição celular	26,0%	14,1%	17,8%	0,0%	11,2%	10,5%	4,3%	5,6%	3,3%	5,6%	1,3%	0,0%	0,0%	0,0%
	condição anatômica	25,5%	6,6%	1,9%	30,2%	3,8%	2,8%	14,2%	1,9%	5,7%	0,9%	4,7%	1,9%	0,0%	0,0%
	carcinogênese	10,4%	6,5%	3,9%	31,2%	5,2%	2,6%	5,2%	9,1%	10,4%	1,3%	1,3%	0,0%	11,7%	1,3%
	comportamento	20,5%	6,8%	9,1%	9,1%	11,4%	4,5%	6,8%	0,0%	0,0%	0,0%	4,5%	22,7%	4,5%	0,0%
	condição de órgão	0,0%	36,8%	10,5%	0,0%	7,9%	5,3%	15,8%	5,3%	5,3%	5,3%	5,3%	2,6%	0,0%	0,0%
	dano DNA/RNA cromossômico	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	11,1%	55,6%	0,0%	0,0%	11,1%	0,0%	5,6%	0,0%	0,0%	0,0%

Fonte: Produção do autor.

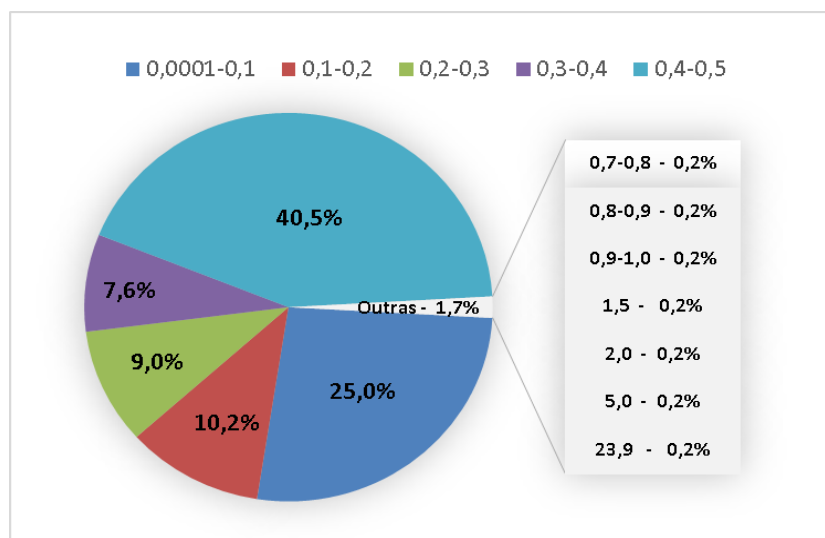
Destacam-se as relações entre: “condição celular” e “condição de órgão” em 26% dos estudos; “condição anatômica” com “condição de órgão” e “condição celular” em 25,5% e 30,2% dos estudos, respectivamente; “carcinogênese” com “condição celular” em 31,2% dos estudos; “comportamento” com “condição de órgão” e “condição neurológica” em 20,5% e 22,7% dos estudos, respectivamente; “condição de órgão” com “níveis bioquímicos” em 36,8% dos estudos; e “dano DNA” e “expressão gênica” em 55,6% dos estudos.

### Doses utilizadas

A frequência de doses, em Gray (Gy), que aparecem no conjunto de estudos, pode ser avaliada na figura 52. Por questões de visualização destes dados as doses foram agrupadas em classes. As primeiras cinco classes são apresentadas na legenda, as outras doses, devido às suas baixas frequências foram agregadas na categoria ‘outros’ (1,7%) e discriminadas na figura secundária. Destacam-se a classe

'0,4-0,5' que contempla 40,5% das doses, e a classe '0,0001-0,1' com 25% de utilização.

Figura 52 – Frequência de doses em Gray (Gy).



Fonte: Produção do autor.

É necessário que se ressalte que cada estudo pode ter utilizado várias doses, contudo por efeito desta pesquisa apenas foram registradas os valores de apenas uma dose (a mais baixa) por estudo. Outros gráficos contemplam a descrição deste comportamento nos experimentos.

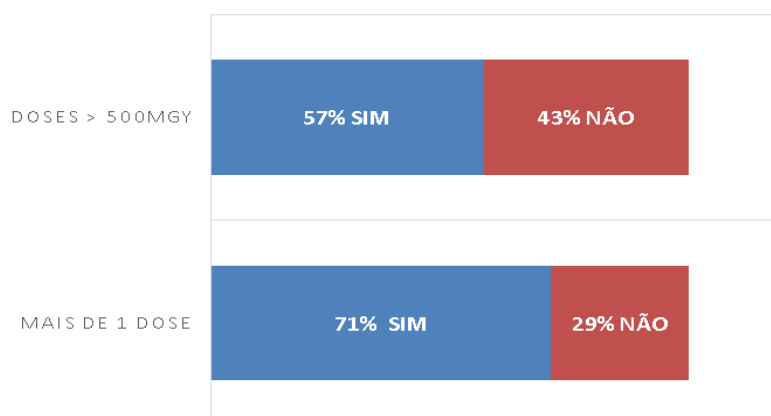
Mesmo sendo os animais de laboratório uma população homogênea com pouca variabilidade biológica, e os experimentos com eles conduzidos sob condições controladas com boas estimativas de doses de radiação, os resultados destes experimentos não são diretamente aplicáveis aos humanos. Contudo, os dados obtidos podem nortear a busca por conhecimento sobre a forma de relação entre dose de radiação e risco de câncer em humanos.

Neste sentido, o trabalho de Duport *et al.* (2012), ao avaliarem um banco de dados sobre experimentos com animais, encontraram que as doses de radiação gama variavam muito (0,1 a 3,29 Gy). Sendo aproximadamente 40% dos dados sobre carcinogênese por radiação gama foram obtidos em doses iguais ou inferiores a 500 mGy. Aproximadamente 60% dos resultados para radiação gama são em doses acima de 800 mGy. Para a radiação X os autores identificaram que as doses variaram de

0,04 a 4,00 Gy. Aproximadamente 55% das doses de raios-X estavam abaixo de 500 mGy, com uma lacuna entre 0,5 e 1 Gy.

A Figura 53 indica a frequência de doses maiores que 0,5 Gy com a utilização de mais de uma dose por experimento.

Figura 53 – Frequência de Posologias.

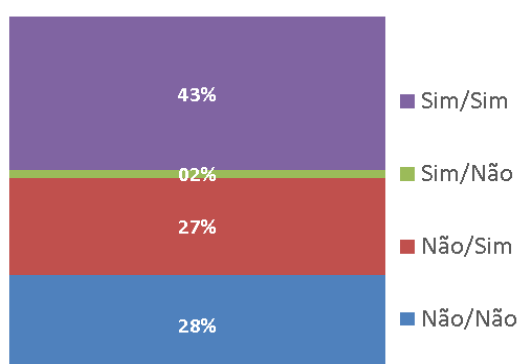


Fonte: Produção do autor.

Observa-se que 71% do total de estudos avaliados utilizou mais de uma dose em seus experimentos, em 57% dos estudos existiram doses maiores que 0,5%.

Já a figura 54 mostra a associação entre doses maiores que 0,5 Gy e o uso de mais de uma dose.

Figura 54 – Frequência de associações de posologias.



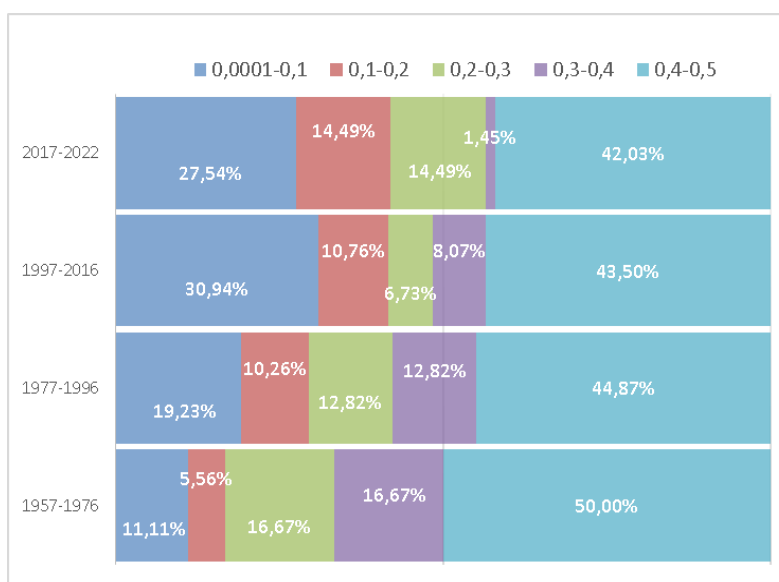
Fonte: Produção do autor.

A associação positiva/positiva acontece em 43% dos estudos, já negativa/negativa aparece com 28%. Destaca-se que o uso de radiações acima de 0,5 Gy e em estudos em dose única são praticamente inexistentes (0,2%). Estudos de dose única com valores de dose menores que 0,5 Gy ocorrem com 27% dos estudos avaliados.

Avaliando-se a distribuição temporal dos principais valores de dose é possível verificar na figura 59 que a faixa de dose '0,4-0,5'Gy em todos os períodos é a de maior percentual e com diminuição relativa com o decorrer do tempo. A faixa '0,0001-0,1' Gy vem em segundo lugar em volume de estudos com 27,54% no período '2017-2022', e com maior representação relativa às outras doses em '1997-2016' (30,94%).

A faixa de dose '0,3-0,4'Gy teve uma diminuição relativa muito grande no decorrer dos períodos, passando de 16,67% para 1,45%. A faixa '0,1-0,2'Gy quase triplica sua representação relativa no decorrer dos períodos, passando de 5,56% para 14,49%. A faixa '0,2-0,3'Gy sofreu flutuação ao sair de 16,67% para 6,73% e mais do que dobrando (14,49%) posteriormente de '1997-2016' à '2017-2022'.

Figura 55 – Principais valores de dose por período.

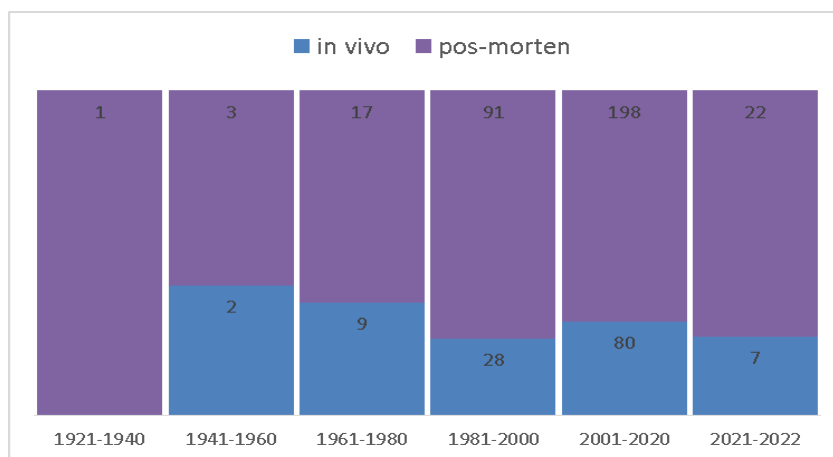


Fonte: Produção do autor.

Momento de aferição das métricas dos desfechos

O momento de coleta dos dados após a intervenção foi categorizado como ‘in vivo’ ou ‘*pós-morte*’. As frequências se encontram representadas na figura 56.

Figura 56 – Momento de coleta dos dados após a intervenção.



Fonte: Produção do autor.

É possível observar que em todos os períodos a coleta de dados ‘*pos-mortem*’ é superior que aquela ‘in vivo’. O quantitativo absoluto tanto de uma quanto de outra classe aumenta com o tempo.

Quando não há evidências suficientes para estabelecer *endpoints* científicos prospectivamente, estudos-piloto devem ser conduzidos para identificar o ponto mais cedo em que a atividade científica pode ser encerrada. A frequência inicial de monitoramento deve ser predefinida, com observações mais frequentes conduzidas sempre que o impacto no bem-estar for esperado como alto ou quando houver um risco aumentado de declínio progressivo.

De acordo com ARAC (2022), o uso de *endpoints* humanitários contribui para o refinamento ao fornecer uma alternativa aos *endpoints* experimentais que resultam em dor e sofrimento severos ou sem alívio ao animal, incluindo a morte. Os pontos finais humanitários são momentos cruciais no processo de experimentação científica com animais, onde a dor, desconforto ou estresse do animal devem ser evitados, terminados ou minimizados.

O CONCEA/MCTI (BRASIL, [2023]) define o ponto final humanitário como o momento no qual a dor, desconforto ou distresse de um animal utilizado em atividade



de ensino ou pesquisa seja evitado, terminado, minimizado. Este ponto final deve permitir o alcance dos objetivos científicos do protocolo de pesquisa e ao mesmo tempo minimizar o sofrimento animal.

Embora seja preferível usar os primeiros *endpoints* compatíveis com os requisitos científicos de cada estudo, há estudos que exigem moribundez ou mortalidade como *endpoint*. A condição moribunda é definida como uma condição clinicamente irreversível que leva inevitavelmente à morte. Nesses estudos, os animais podem morrer ou se tornar moribundos, como resultado de procedimentos experimentais. Em alguns casos, medidas de alívio da dor não são usadas porque tais medidas podem comprometer a integridade experimental do estudo (ARAC, 2022).

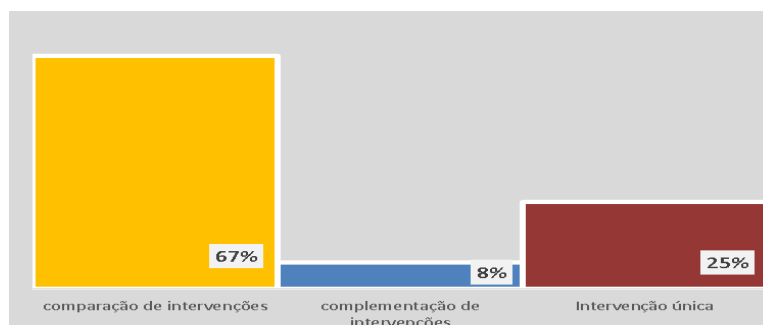
## Contexto

### Desenhos de intervenção

Em geral, a proposição de um estudo experimental necessita estar associada a uma questão originada em um problema concreto vivenciado, uma teoria a ser comprovada, ou resultado experimental anterior a ser validado. Neste sentido, os desenhos de intervenções encontrados no banco de dados foram tipificados em complementares, alternativos ou únicos.

Analisando a frequência de desenhos de intervenção encontrados no banco de artigos, figura 57.

Figura 57 – Frequência de desenhos de intervenção.



Fonte: Produção do autor.

Percebe-se uma expressiva quantidade de desenhos de ‘comparação de intervenções’ (67%), enquanto que a intervenção única é mais que duas vezes menor (25%). Desenhos de complementação são comparativamente bem poucos (8%).

Para o tipo complementação de intervenções, El-Ghazaly *et al.* (2020) ao buscarem tratamento para artrite reumatoide por meio de múltiplas exposições investigou a associação entre radiação de baixa dose com Resveratrol como adjuvante com propriedades anti-inflamatórias. A atividade moduladora da radiação de baixa dose produziu uma diminuição significativa nos sinais e níveis séricos de mediadores inflamatórios.

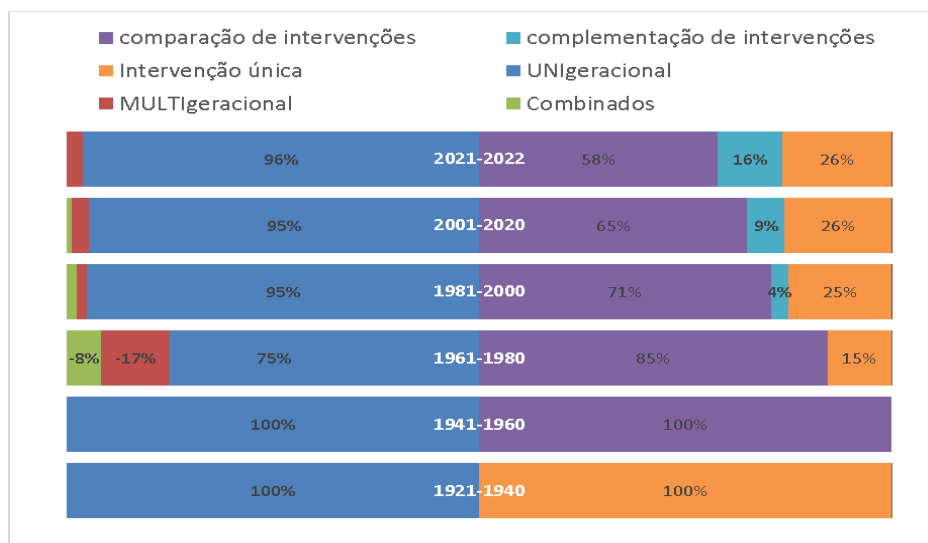
Dove *et al.* (2022) revisaram a literatura científica no campo da investigação de tratamentos com baixa dose de radiação ionizante e ao final propuseram protocolos de tratamento para a osteoartrite com doses de radiação X de 0,5Gy dividida em 6 frações, que demonstrou ser um tratamento não invasivo e econômico com efeitos colaterais mínimos.

Mas, são os estudos de intervenção comparativa, onde a exposição à radiação tem seus resultados comparados entre doses e fracionamentos de dose, que são ainda realizados na maioria dos experimentos. Ina e Sakai (2004) encontraram diferenças no prolongamento da vida útil de camundongos para diferentes taxas de dose de irradiação com radiação gama. Já Persa *et al.* (2018) investigaram os parâmetros imunológicos em camundongos encontrando diferenças significativas entre as diversas doses utilizadas.

### Geracionalidade

Na figura 58 são mostradas a análise da geracionalidade junto ao desenho de intervenção, ambas no tempo. Destaca-se que a quase totalidade dos experimentos foram realizados com intervenções realizadas em indivíduos não nascidos, mas já gerados, ou já nascidos (93,8%). Estudos com intervenção em ascendentes com posterior concepção da prole contabilizaram 4,3%, enquanto que experimentos combinando as duas abordagens perfizeram apenas 1,9%.

Figura 58 – Geracionalidade e desenho de intervenção no tempo.



Fonte: Produção do autor.

É possível verificar que a ‘combinação de intervenções’ vem dando espaço aos outros desenhos de intervenção saindo dos 100% em ‘1961-1980’ para 58% no período ‘2021-2022’. Em contrapartida, entre estes mesmos períodos, desenhos unigeracionais parecem ter se consolidado como modelo para avaliação do processo intervenção resposta.

Inicialmente os estudos ‘unigeracionais’, com 75%, compartilhavam com os estudos ‘multigeracionais’ (17%) e combinados (8%) no conjunto de estudos. Posteriormente, os estudos ‘unigeracionais’ perfazem 96% no conjunto. Destaca-se que o desenho de ‘complementação de intervenções’, em 42 anos, quadruplicou sua representação no conjunto de estudos.

Como exemplo temos Gulay *et al.* (2018) avaliando os fetos para anormalidades externas e esqueléticas em camundongos em momento posterior à irradiação de fêmeas prenhas. Já Jaafar *et al.* (2013) fizeram a exposição de embriões recém-fertilizados de peixes-zebra, para estabelecer quais as anormalidades resultantes para vários níveis de amadurecimento embrionário, no momento da irradiação.

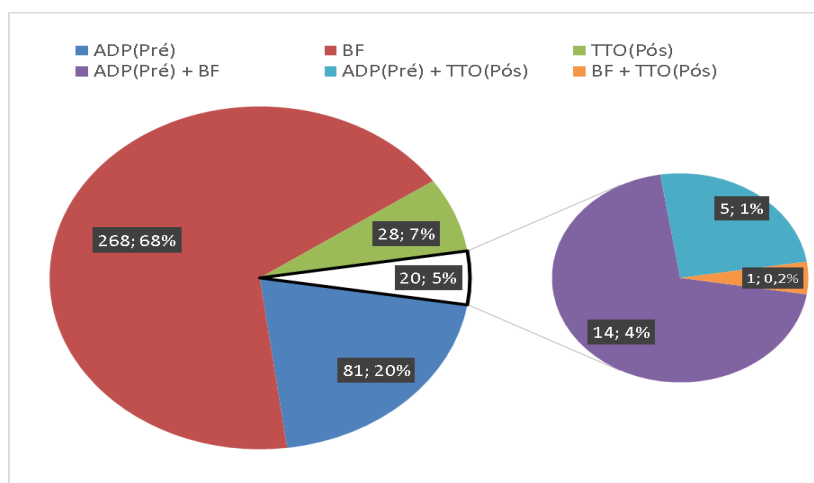
Diferentemente, Satoh *et al.* (2020) que realizaram sequenciamento do genoma completo em camundongos para investigar a exposição de espermatozônias e

ovócitos maduros, compararam as proles de pais irradiados e não-irradiados comparando mutações resultantes. Os resultados sugeriram que mutações multissítio podem ser uma assinatura típica de mutações induzidas pela irradiação parental em mamíferos.

### Desenhos de avaliação de efeitos

Segundo o que pode ser visto na figura 59 um quantitativo de 268 estudos (68%) realizaram experimentos visando o efeito bifásico, 81 (20%) optaram pela observação de um efeito adaptativo, e apenas 28 (7%) dos experimentos se concentraram unicamente no efeito de tratamento.

Figura 59 – Frequência de desenhos de efeito.



Fonte: Produção do autor.

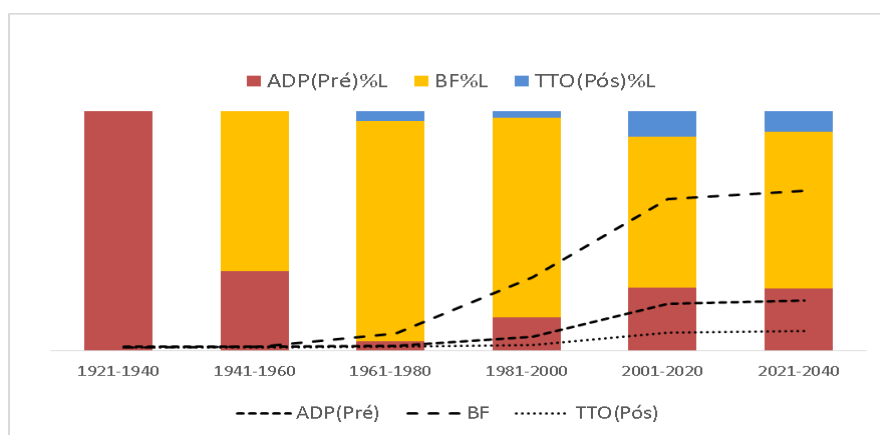
Em estudos que utilizaram associações entre desenhos 20 (5%) se sobressai a associação entre efeito adaptativo e bifásico com 14 (4%) estudos.

A modulação bifásica da resposta dos organismos à radiação ionizante é evidenciada quando do uso em uma larga faixa de doses. Onde doses baixas modulam a resposta para cima, exercendo efeitos protetores, enquanto doses mais altas modulam as respostas para baixo, acarretando prejuízos aos organismos. Na resposta de dose bifásica, ou hormética, os fatores ambientais que agem de acordo com o padrão hormético são tanto físicos quanto químicos (Jargin, 2020).

Na estrutura da hormese, exposições leves a vários estressores provocam uma resposta adaptativa que aumenta as defesas e protegem os organismos. Esta melhora da performance das capacidades de defesa em baixas exposições é a base para a terceira categoria de estudos usando baixas doses de radiação para o tratamento de uma diversidade de situações patológicas (Jargin, 2020).

A distribuição temporal dos desenhos de efeito se encontra na figura 60.

Figura 60 – Distribuição temporal dos desenhos de efeito.



Fonte: Produção do autor.

É possível observar que o primeiro vintênio apresenta apenas estudos adaptativos, já no segundo período de vinte anos coexistem estudos adaptativos e bifásicos com predomínio do segundo, no terceiro vintênio surgem ainda incipientes os estudos de tratamento com diminuição dos adaptativos e expansão dos bifásicos, nos períodos posteriores o número de estudos adaptativos aumenta junto com os de tratamento, mas os estudos bifásicos se consolidam como de maior prevalência.

As linhas tracejadas apresentam o comportamento cumulativo do número de estudos para cada categoria, os estudos bifásicos apresentam crescimento expressivamente maior no tempo do que as outras categorias, mesmo estas alcançando maiores números dentro das próprias categorias com o tempo.

### Interação entre desenhos de efeito e desenhos de intervenção

A figura 61 apresenta os dados dos cruzamentos entre os ‘desenhos de efeito’, ‘desenhos geracionais’ e ‘desenhos de intervenção’ obtemos um panorama do desenvolvimento experimental da área.

Figura 61 – Interação entre desenhos de Efeito e de Intervenção.

Desenho de intervenção	Desenho Geracional	Desenhos de Efeito											
		Adaptativo (20,1%)				Bifásico (75,2%)				Tratamento (4,7%)			
		Contagem	(%T)	(%G)	(%I)	Contagem	(%T)	(%G)	(%I)	Contagem	(%T)	(%G)	(%I)
comparação de intervenções (76,1%)	UNI (93,5%)	30	(8,8%)	(9,5%)	(11,6%)	202	(59,6%)	(63,7%)	(78,3%)	7	(2,1%)	(2,2%)	(2,7%)
complementação de intervenções (0,3%)		1	(0,3%)	(0,3%)	(100,0%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Intervenção única (23,6%)		34	(10,0%)	(10,7%)	(42,5%)	34	(10,0%)	(10,7%)	(42,5%)	9	(2,7%)	(2,8%)	(11,3%)
comparação de intervenções (76,1%)	Multi (6,5%)	1	(0,3%)	(4,5%)	(0,4%)	18	(5,3%)	(81,8%)	(7,0%)	-	-	-	-
complementação de intervenções (0,3%)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Intervenção única (23,6%)		2	(0,6%)	(9,1%)	(2,5%)	1	(0,3%)	(4,5%)	(1,3%)	-	-	-	-

OBS: Percentual do total (%T); Percentual geracional (%G); Percentual de intervenção (%I)

Fonte: Produção do autor.

Destaca-se que foram encontrados 202 estudos, 59,6% do total, com associação cruzada entre desenhos bifásico, de comparação e unigeracional (bifásico X comparação X unigeracional), o que representa 63,7% de todos os estudos unigeracionais e 78,3% de todos os estudos de comparação. Nenhum outro conjunto de associações apresentou um quantitativo tão expressivo. Outro destaque foram os 81,8% (18) de estudos de comparação multigeracionais serem bifásicos.

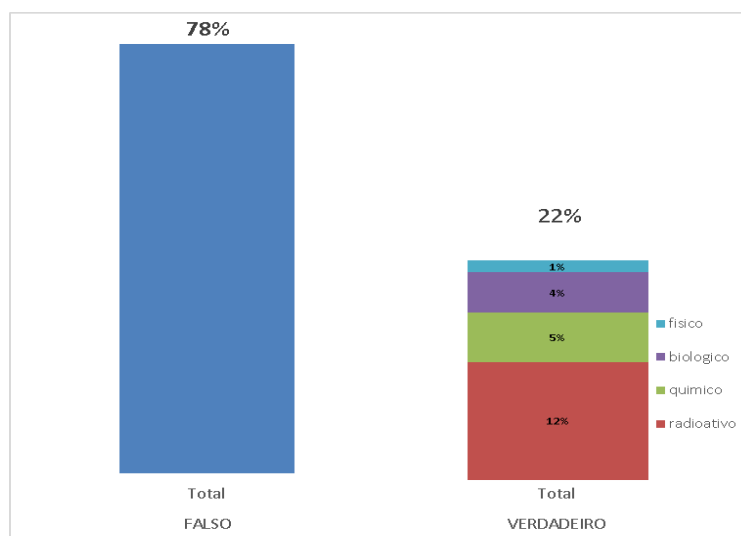
É possível observar que o único estudo de complementação foi adaptativo unigeracional. O quadro apresenta uma diferença acentuada entre os quantitativos de desenhos de efeito, com predomínio para o bifásico, seguido do adaptativo, e posteriormente, com poucos estudos, o tratamento. O desenho unigeracional se apresenta com maior difusão entre os estudos (93,5%) com os multigeracionais somando apenas 6,5%. A categoria de comparação entre intervenções, (76,1%) do total de estudos, sobressaiu entre os desenhos de intervenção. Os estudos de intervenção são maioria relativamente alta dos estudos multigeracionais adaptativos (9,1%).

### Tipos de desafio

Os estudos sobre o efeito adaptativo têm em comum a necessidade de exposição do grupo de intervenção a um elemento estressor de intensidade muito maior que aquela usualmente possível (Rodina, 2021). No caso em questão os tipos de estressores foram categorizados em físicos, químicos, biológicos e radiação.

A figura 62 mostra que 78% dos experimentos visavam estudar outros tipos de efeitos, apenas 22% dos estudos contêm experimentos sobre o efeito adaptativo, sendo os desafios com radiação os mais frequentes (12%). Seguem-se os desafios: químico (5%); biológico (4%); físico (1%).

Figura 62 – Tipos e frequência de desafios nos estudos adaptativos.



Fonte: Produção do autor.

Dos 92 trabalhos envolvendo desafios 62 (67%) foram realizados no período 2001-2020, e 19 (21%) no período 1981-2000. Nestes dois períodos o desafio de radiação foi o prevalente com 61% e 31%, respectivamente.

### Avaliação dos procedimentos experimentais

A figura 63 apresenta a relação de contingência entre as variáveis 'cegamento' e 'aleatoriedade'.

Figura 63 – Contingência entre aleatoriedade e cegamento.

Proposições		Cegamento		Total Aleatoriedade
		FALSO	VERDADEIRO	
Aleatoriedade	FALSO	360	3	86%
	VERDADEIRO	53	4	14%
Total de Cegamento		98%	2%	420

Fonte: Produção do autor.

Observa-se que menos de 1% dos estudos explicitaram estas duas condições concomitantemente. Dos 420 estudos no banco de tese 98% não indicavam haver ocorrido cegamento dos procedimentos de intervenção e avaliação de resultados, assim como 86% dos experimentos não indicaram qualquer processo de aleatorização na formação dos grupos de intervenção e controle. Na comparação entre variáveis observa-se que a ‘aleatorização’ é expressa em 57 estudos, enquanto que o cegamento apenas em 07, uma proporção maior que 8:1 (oito para 1).

O viés em pesquisa, ou simplesmente, viés, é um erro sistemático onde os resultados sofrem desvio por interferências de diversos fatores. Ele ocorre quando o design, a condução ou a interpretação de um estudo distorce sistematicamente as descobertas em uma direção específica, levando a resultados imprecisos ou enganosos. O viés pode comprometer a validade e a confiabilidade dos resultados da pesquisa.

O viés do observador e outros vieses relacionados coletivamente conhecidos como efeitos do experimentador são bastante minimizados se as identidades dos sujeitos forem ocultadas dos pesquisadores e, portanto, os pesquisadores geralmente empregam protocolos “cegos” ao realizar experimentos e registrar dados (Buetow e Zawaly, 2022).

Já a atribuição aleatória é uma técnica usada em pesquisas experimentais para garantir que os participantes sejam alocados em diferentes grupos ou condições de uma forma que não seja influenciada por quaisquer vieses ou diferenças preexistentes (Golberg, 2019).

Já a análise de fontes de dados secundários (como estudos de coorte, dados de pesquisas e registros administrativos) tem o potencial de fornecer respostas às



questões mais urgentes da ciência e da sociedade. No entanto, os vieses do pesquisador podem levar a práticas de pesquisa questionáveis na análise de dados secundários, o que pode distorcer a base de evidências.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese teve como objetivo precípua investigar criticamente os métodos e variáveis dos experimentos no campo da radiobiologia de baixa dose, e a publicização científica dos seus relatos. Espera-se esclarecer um conjunto de variáveis influenciadoras nos modelos da relação dose-resposta entre as radiações ionizantes eletromagnéticas em baixa dose e os seus efeitos biológicos.

As agências reguladoras e comitês científicos internacionais, como o National Research Council dos EUA (BEIR VII), a Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP) e o Comitê Científico das Nações Unidas sobre os Efeitos da Radiação Atômica (UNSCEAR), continuem a apoiar o modelo hegemônico atual (LNT). As entidades argumentam que, embora existam estudos laboratoriais e em animais que sugerem possíveis efeitos benéficos da radiação em baixas doses (hormese), as evidências epidemiológicas em humanos não são suficientemente convincentes.

Por outro lado, parece existir uma comunidade epistêmica de pesquisadores em radiobiologia que questionam a validade do modelo LNT, especialmente em doses muito baixas, e argumentam que ele pode superestimar os riscos ao ignorar mecanismos biológicos de reparo e adaptação inerentes aos organismos biológicos. As exposições a baixas doses de radiação teriam a capacidade de ativar respostas celulares protetoras, como reparo de DNA e eliminação de células danificadas, o que poderia reduzir o risco de câncer abaixo dos níveis previstos pelo modelo linear.

Foi no contexto de argumentação sobre a falta de arcabouço científico suficiente, alegado pelos defensores do modelo LNT, que sugerimos, inicialmente, a construção de uma revisão sistemática dos relatos de experimentos com radiação ionizante em baixa dose e animais como abordagem metodológica para obter uma métrica quantitativa de tamanho de efeito médio que possibilitasse uma visão mais pragmática da relação dose-resposta sob questão.

Foi apresentado na qualificação um estudo piloto visando uma primeira aproximação ao tema, compreensão das técnicas de seleção e do método de cálculo da métrica resumo. De forma resumida foi constatado, à época que:

Um tamanho de efeito médio positivo foi identificado, e mesmo que muito pequeno, poderia denotar um efeito benéfico da radiação ionizante de baixa dose para os sistemas biológicos, contudo sua não-significância ( $p > 0,05$ ), corroborada pelo intervalo de confiança que engloba a nulidade, não sustentou a essa tese, ao menos neste piloto.

Foi constatado um viés de publicação, escolha enviesada dos estudos, que expressou um erro tipo I, refletindo a super-representação de estudos de valores de positivos de tamanho de efeito. Isso poderia simular uma diferença entre os grupos experimental e controle em favor do experimental que não existe na realidade.

O resultado obtido pode ser fruto da limitação de habilidade do pesquisador na identificação dos estudos, na extração dos dados pertinentes ou na associação de estudos em um único grupo. Houve ainda uma abordagem fraca quanto às características dos experimentos analisados, dos grupos de dados gerados, da faixa de dose utilizada e dos tipos de radiação empregados.

Identificou-se a necessidade aumentar o número de estudos para intensificar o poder estatístico da pesquisa, e corrigir ao máximo o viés de publicação; expandir o número de bases de dados da busca e o período de abrangência; otimizar a questão de pesquisa com termos mais precisos; melhorar a estrutura do formulário de codificação para identificação de possíveis variáveis moderadoras; realizar uma pesquisa prévia para identificar o escopo de delineamento dos estudos ajudando nos critérios de elegibilidade; realizar uma mínima avaliação dos estudos incluídos quanto a fatores ligados a sua publicização.

Tendo em vista as conclusões do piloto, e ao identificarmos os requisitos metodológicos que uma revisão sistemática, dos moldes necessários ao empreendimento pretendido (Guia PRISMA), não seria factível. Optou-se então por uma abordagem mais discreta e focada no mapeamento de características e variáveis dos experimentos; uma revisão de escopo com bibliometria associada.

As revisões de escopo são mais flexíveis e exploratórias, visando mapear características e responder a uma pergunta mais ampla. Esta abordagem de revisão é fundada no guia de Síntese do Conhecimento do instituto Joanna Briggs Institute (JBI) é baseado no PRISMA-ScR, que fornece diretrizes para descrever o objetivo, os métodos e os resultados da revisão buscando mapear o corpo de evidências sem avaliar criticamente a qualidade dos estudos.

Neste novo contexto, mudamos nossa questão para compreender quais são as principais abordagens metodológicas, desfechos biológicos e características dos experimentos presentes na literatura científica sobre os efeitos da exposição à radiação ionizante em baixa dose em animais? Uma questão mais ampla, adequada para o caráter exploratório e descritivo da revisão de escopo.

Os principais achados indicam que, quanto:

Ao desenvolvimento cognitivo no campo.

A produção de conhecimento científico sobre o tema cresceu, mesmo que com uma significativa variabilidade nos quantitativos ano a ano, o que pode demonstrar uma falta de sistematização na investigação do campo. Fatores vinculados a escolhas pessoais do pesquisador pelo tema, e fatores ligados às instituições financiadoras e tuteladoras da pesquisa podem ser elencados como justificativas deste quadro.

O interesse no tema cresceu para a comunidade científica com a área sendo fortemente influenciada por um número reduzido de autores que formam uma comunidade. O crescimento geométrico da colaboração científica com uma extensa ramificação entre instituições numa rede multinacional. Destacando-se a colaboração profícua entre EUA e China.

A estrutura cognitiva do campo parece ter evoluído a partir da busca por compreensão dos efeitos da radiação na formação e desenvolvimento dos organismos, passando pelo amadurecimento na compreensão destes efeitos através da detecção de danos e reparo do DNA, e as respostas celulares a estes danos. Para, por fim, se situar na compreensão da relação entre a radiação ionizante de baixa dose na função imunológica, no reparo tecidual e nos processos patológicos.

Ao desenvolvimento das características experimentais.

A identificação de boa cobaia em experimentos laboratoriais em pesquisa biomédica torna o camundongo prevalente como população sob estudo.

Parece que o relato de peso dos animais não tem importância crucial neste tipo de experimentação específica com radiação como intervenção. Mesmo que, como medida antropométrica, seja crucial na pesquisa biomédica pré-clínica.

O número de animais utilizados nos experimentos parece ter sido otimizado com o tempo. Os tamanhos amostrais têm caído tanto por imposição de limitação de recursos quanto uma exigência ética atual mais acurada.

O uso de animais saudáveis predominantemente neste tipo de experimento reflete a necessidade inicial de reconhecer problemas decorrentes da exposição, posteriormente os estudos requisitaram mais modelos de doença na busca de compreender a radiação como promotor de um estado biológico não-patogênico nos estudos adaptativo e terapêutico.

Aqui, como na pesquisa biomédica em geral, parece que a preferência é de utilizar machos por questão de manejo e variabilidade hormonal para não interferir nos resultados.

O uso de animais jovens é predominante nos experimentos como na pesquisa pré-clínica em geral para entender as causas, mecanismos e tratamentos para doenças que afetam jovens, além de fornecer informações importantes para o desenvolvimento de novas terapias.

Observa-se inicialmente a predominância do uso dos raios-X. Com o desenvolvimento do campo os raios gama se tornaram predominantes, principalmente aqueles de origem no Césio 137. Isto se mostra contrário à tendência de substituição do Césio pelo Cobalto devido à maior segurança de manipulação e gestão. Já o Cs-137 tende a ser usado na forma de cloreto de césio, que é solúvel e facilmente dispersível, aumentando o risco ("security threat"). Outra vertente é a de Hospitais e centros de pesquisa nos Estados Unidos e ao redor do mundo substituindo irradiadores de sangue que usam césio-137 radioativo por tecnologia de raios-X segura, eficaz e aprovada pela FDA.

Das condições biológicas investigadas parecem se destacar aquelas vinculadas ao estado celular, que visa compreender alterações estruturais celulares até a investigação de processos como o ciclo celular, adaptações celulares e a resposta a doenças.

Estudos com múltiplas doses buscando comparar efeitos foram prevalentes. Contudo, há uma variabilidade expressiva do que se considerou uma baixa dose para cada experimento. Predominantemente estudos foram realizados com doses entre 0,4 e 0,5 Gy, mas com uma variabilidade geral muito grande, indicando ainda uma

inconsistência quanto ao que se considera baixa dose. Os comitês científicos e instituições de radioproteção consideram que doses iguais ou menores que 100 mSv são baixas porque os efeitos estocásticos são difíceis de distinguir estatisticamente dos níveis naturais de incidência.

Os experimentos, em sua maioria, utilizaram doses superiores a 0,5 Gy com mais de uma exposição (fracionamento de dose). Estudos de dose única abaixo de 0,5 Gy não são predominantes.

No que se refere à sobrevivência dos animais ao final dos experimentos, em sua grande maioria há a necessidade de sacrifício para captação dos endpoints.

O desenho de pesquisa que busca comparar intervenções no enfrentamento de uma situação biológica específica foi aquele que majoritariamente foi encontrado. Além disso, os estudos predominantemente buscaram estabelecer a intervenção e a avaliação na mesma geração.

A identificação da existência do efeito bifásico foi o objetivo na expressiva maioria dos estudos. Neste tipo experimental a obtenção de respostas em vários grupos de animais com intervenções em doses crescentes buscando construir um perfil dose-resposta foi o objetivo.

De forma sucinta o tipo de desenho experimental predominante é aquele que une a comparação entre intervenções com uma perspectiva unidirecional e em busca da modelagem de uma resposta bifásica.

Nos estudos buscando avaliar o efeito adaptativo, onde uma baixa dose de radiação ionizante é inicialmente aplicada, como intervenção, e depois ocorre um desafio ao organismo com elementos diversos, o elemento de desafio predominante foi a própria radiação ionizante em dose muito acima daquela de intervenção.

A busca por avaliar a qualidade relativa dos experimentos através de elementos como a aleatorização dos grupos e o cegamento das etapas tenta assegurar a qualidade metodológica e a validade dos resultados em um experimento científico em ambos os casos houve uma baixa identificação destes procedimentos no grupo de estudos avaliados.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE (AAPM). **AAPM Position Statement on Radiation Risks from Medical Imaging Procedures.**

College Park: AAPM, 2011. Disponível em:

<https://www.aapm.org/org/policies/details.asp?id=318&type=PP..> Acesso em: 5 mar. 2022.

AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSICISTS IN MEDICINE (AAPM). Artificial Intelligence for Dose Optimization in CT Imaging: **AAPM Report** No. 300. College

Park: AAPM, 2023. Disponível em: <https://www.aapm.org/pubs/reports/>.. Acesso em: 5 mar. 2024.

ALI, Y. F.; CUCINOTTA, F. A.; NING-ANG, L.; ZHOU, G. Cancer risk of low dose ionizing radiation. **Frontiers in Physics**, v. 8, 2020. DOI:

<https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00234..>

ARAÚJO, R. F. Bibliometria: evolução histórica e questões atuais. **Em Questão**, Porto Alegre, v. 12, n. 1, p. 11–32, 2006.

ANIMAL RESEARCH ADVISORY COMMITTEE (ARAC). ARAC **Guidelines:**

**Endpoints in Animal Study Proposals.** Bethesda: NIH, 2022. Disponível em:

[https://oacu.oir.nih.gov/system/files/media/file/2022-04/b13\\_endpoints\\_guidelines.pdf..](https://oacu.oir.nih.gov/system/files/media/file/2022-04/b13_endpoints_guidelines.pdf..) Acesso em: 15 jul. 2023.

ARCHAMBAULT, É. *et al.* Benchmarking scientific output in the social sciences and humanities: the limits of existing databases. **Scientometrics**, v. 68, n. 3, p. 329–342, 2006.

ARKSEY, H.; O'MALLEY, L.. Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 19-32, 2005. DOI: 10.1080/1364557032000119616.

AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (org.). **JBI manual for evidence synthesis.** [S.l.]: JBI, 2020. DOI: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01..>

ARMIJOS-VALDIVIESO, P.; AVOLIO-ALECCHI, B.; ARÉVALO-AVECILLAS, D. Factors that influence the individual research output of university professors: the case of Ecuador, Peru, and Colombia. **Journal of Hispanic Higher Education**, [S.l.], p. 1–19, abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/15381927211008684..>

AMERICAN PHYSICAL SOCIETY (APS). December 1938: discovery of nuclear fission. **APS News**, [S.l.], v. 16, n. 11, dez. 2007. Disponível em:

<https://www.aps.org/apsnews/2007/12/december-1938-discovery-nuclear-fission..> Acesso em: 15 jul. 2022.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington, D.C.: **The National Academies Press**, 1980. DOI: <https://doi.org/10.17226/21287..>

COMMITTEE ON THE BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIZING RADIATIONS. **Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation** (BEIR V). [S.I.]: National Research Council, 1996.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiations: BEIR VII – Phase 1. Washington, D.C.: **National Academies Press**, 1998. DOI: <https://doi.org/10.17226/6230>.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII – Phase 2**. Washington, D.C.: National Academies Press, 2006. DOI: <https://doi.org/10.17226/11340>.

BERRINGTON, A.; DARBY, S. C.; WEISS, H. A.; DOLL, R. 100 years of observation on British radiologists: Mortality from cancer and other causes 1897-1997. **British Journal of Radiology**, [S. I.], v. 74, n. 882, p. 507–519, 2001. DOI: 10.1259/bjr.74.882.740507.

BIJMOLT, T; PIETERS, R. Meta-Analysis in Marketing when Studies Contain Multiple Measurements. **Marketing Letters**, [S. I.], v. 12, n. 2, p. 157–169, 2001.

BLEEHEN, N. M. **Radiobiology in Radiotherapy**. London: Springer London, 1988. DOI: 10.1007/978-1-4471-1603-5.

BOLLEN, K.; CACIOPPO, J. T.; KAPLAN, R.; KROSNICK, J. **Social, behavioral, and economic sciences perspectives on robust and reliable science**. National Science Foundation, 2015.

BOOTH, A.; NOYES, J.; FLEMMING, K.; MOORE, G.; TUNÇALP, Ö.; SHAKIBAZADEH, E.. Formulating questions to explore complex interventions within qualitative evidence synthesis. **BMJ Global Health**, [S. I.], v. 4, 2019. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-001107.

BOGDÁNDI, EN.; BALOGH, A; FELGYINSZKI, N; SZATMÁRI, T; PERSA, E; HILDEBRANDT, G; SÁFRÁNY, G; LUMNICZKY, K..Effects of low-dose radiation on the immune system of mice after total-body irradiation. **Radiation Research**, United States, v. 174, n. 4, p. 480-489, 2010. DOI: 10.1667/RR2160.1.

BOURG, E.; RATTAN, S. (ORG.). **Hormesis and Risk Assessment**. [s.l.] : CRC Press, 2014.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI). Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). **Glossário de termos técnicos em experimentação animal**. Brasília, DF: MCTI, [2023?]. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/acompanhe-o-mcti/concea/glossario>. Acesso em: 15 jul. 2023.

BRENNER, D. J.; HALL, E. J. **Radiobiology for the radiologist**. 8. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.

BRITANNICA. **Charles Darwin**. 2021a. Disponível em: <https://www.britannica.com/biography/Charles-Darwin>. Acesso em: 3 abr. 2022.



BRITANNICA. **Thomas Hunt Morgan**. 2021b. Disponível em: <https://www.britannica.com/biography/Thomas-Hunt-Morgan>. Acesso em: 31 mar. 2022.

BRITANNICA. **Hermann Joseph Muller**. 2021c. Disponível em: <https://www.britannica.com/biography/Hermann-Joseph-Muller>. Acesso em: 31 mar. 2022.

BRITANNICA. **Rockefeller Foundation**. 2021d. Disponível em: <https://www.britannica.com/topic/Rockefeller-Foundation>. Acesso em: 11 abr. 2022.

BRITANNICA. **Gilbert N. Lewis**. 2022. Disponível em: <https://www.britannica.com/biography/Gilbert-N-Lewis>. Acesso em: 31 mar. 2022.

BRITANNICA, The Editors of Encyclopaedia. **Projeto Manhattan**. 2021e. Disponível em: <https://www.britannica.com/event/Manhattan-Project>. Acesso em: 11 fev. 2022.

BROWN, S. O. Effects of continuous low intensity radiation on successive generations of the albino rat. **Genetics**, [S. l.], 1964.

BRUCE, V. R.; BELINSKY, S. A.; GOTT, K.; LIU, Y.; MARCH, T.; SCOTT, B.; WILDER, J.. Low-Dose Gamma-Radiation Inhibits Benzo[a]pyrene-Induced Lung Adenoma Development in A/J Mice. **Dose-Response**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. dose-response.1, 2012. DOI: 10.2203/dose-response.12-040.Bruce.

BUETOW, S.; ZAWALY, K. Rethinking researcher bias in health research. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, [S. l.], v. 28, n. 5, p. 843-846, 2022. DOI: 10.1111/jep.13622.

BURTON, R. E.; KEBLER, R. The half-life of some scientific and technical literatures. **American Documentation**, Washington, v. 11, p. 18-22, 1960.

BUSBY, C. Ionizing radiation and cancer: The failure of the risk model. **Cancer Treatment and Research Communications**, [S. l.], v. 31, p. 100565, 2022. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100565.

BUSHBERG, J. T.; SEIBERT, J. A.; LEIDHOLDT, E. M.; BOONE, J. M. **The essential physics of medical imaging**. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021.

CAI, L.; LIU, S. Z. Induction of cytogenetic adaptive response of somatic and germ cells in vivo and in vitro by low-dose x-irradiation. **International Journal of Radiation Biology**, [S. l.], v. 58, n. 1, p. 187-194, 1990. DOI: 10.1080/09553009014551541.

CADET, J.; WAGNER, J. R. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 5, a012559, 2013.

CALABRESE, E. J. An abuse of risk assessment: how regulatory agencies improperly adopted LNT for cancer risk assessment. **Archives of Toxicology**, [S. l.], v. 89, n. 4, p. 647–648, 2015. a. DOI: 10.1007/s00204-015-1454-4.

CALABRESE, E. J. Flaws in the LNT single-hit model for cancer risk: An historical assessment. **Environmental research**, [S. l.], v. 158, p. 773–788, 2017. c. DOI: 10.1016/j.envres.2017.07.030.

CALABRESE, E. J. Key studies used to support cancer risk assessment questioned. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, [S. l.], v. 52, n. 8, p. 595–606, 2011. DOI: 10.1002/em.20662.

CALABRESE, E. J. Hormesis: a fundamental concept in biology. **Microbial Cell**, v. 1, n. 5, p. 145-149, 2014.

CALABRESE, E. J. Hormesis: Path and progression to significance. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 19, n. 10, 2018. DOI: 10.3390/ijms19102871.

CALABRESE, E. J. How the US National Academy of Sciences misled the world community on cancer risk assessment: new findings challenge historical foundations of the linear dose response. **Archives of toxicology**, [S. l.], v. 87, n. 12, p. 2063–81, 2013. DOI: 10.1007/s00204-013-1105-6.

CALABRESE, E. J. On the origins of the linear no-threshold (LNT) dogma by means of untruths, artful dodges and blind faith. **Environmental Research**, [S. l.], v. 142, p. 432–442, 2015. b. DOI: 10.1016/j.envres.2016.01.039.

CALABRESE, E. J. Radiation hormesis: the demise of a legitimate hypothesis. **Human & Experimental Toxicology**, v. 39, n. 9, p. 1233-1243, 2020. DOI: 10.1177/0960327120926254.

CALABRESE, E. J. The dose-response revolution: how hormesis became significant. **Environmental Research**, v. 178, 108742, 2019.

CALABRESE, E. J. The Frequency of U-Shaped Dose Responses in the Toxicological Literature. **Toxicological Sciences**, [S. l.], v. 62, n. 2, p. 330–338, 2001. DOI: 10.1093/toxsci/62.2.330.

CALABRESE, E. J. The Genetics Panel of the NAS BEAR I Committee (1956): epistolary evidence suggests self-interest may have prompted an exaggeration of radiation risks that led to the adoption of the LNT cancer risk assessment model. **Archives of Toxicology**, [S. l.], v. 88, n. 9, p. 1631–1634, 2014. DOI: 10.1007/s00204-014-1306-7.

CALABRESE, E. J. Obituary notice: LNT dead at 89 years, a life in the spotlight. **Environmental Research**, [S. l.], v. 155, p. 276–278, 2017. b. DOI: 10.1016/j.envres.2017.02.031.

CALABRESE, E. J. The linear No-Threshold (LNT) dose response model: A comprehensive assessment of its historical and scientific foundations. **Chemico-Biological Interactions**. Elsevier Ireland Ltd, , 2019. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.11.020.

CALABRESE, E. J. The threshold vs LNT showdown: Dose rate findings exposed flaws in the LNT model part 2. How a mistake led BEIR I to adopt LNT.

**Environmental Research**, [S. I.], v. 154, n. January, p. 452–458, 2017. a. DOI: 10.1016/j.envres.2016.11.024.

CALABRESE, E. J.; BALDWIN, L. A. Defining hormesis. **Human & Experimental Toxicology**, v. 21, n. 2, p. 91-97, 2002. DOI: 10.1191/0960327102ht217oa.

CALABRESE, E. J.; BALDWIN, L. A. Radiation hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. **Human & Experimental Toxicology**, [S. I.], v. 19, n. 1, p. 41–75, 2000b. DOI: 10.1191/096032700678815602.

CALABRESE, E. J.; BALDWIN, L. A. The marginalization of hormesis. **Human and Experimental Toxicology**, [S. I.], v. 19, n. 1, p. 32–40, 2000a. DOI: 10.1191/096032700678815594.

CALABRESE, E. J.; O'CONNOR, M. K. Estimating Risk of Low Radiation Doses – A Critical Review of the BEIR VII Report and its Use of the Linear No-Threshold (LNT) Hypothesis. **Radiation Research**, [S. I.], v. 182, n. 5, p. 463–474, 2014. a. DOI: 10.1667/RR13829.1.

CALLON, M.; COURTIAL, J. P.; LAVILLE, F. Co-word analysis as a tool for describing the network of interactions between basic and technological research: The case of polymer chemistry. **Scientometrics**, [S. I.], v. 22, n. 1, p. 155-205, 1991. DOI: 10.1007/BF02019280.

CAMERON, J. R. Moderate dose rate ionizing radiation increases longevity. **British Journal of Radiology**, [S. I.], v. 78, n. 925, p. 11–13, 2005. DOI: 10.1259/bjr/62063624.

CARLSON, E. A. The quarterly review of biology. **Quarterly Review of Biology**, [S. I.], v. 88, n. 2, p. 128–129, 2013. DOI: 10.1086/703580.

Canadian Council on Animal Care (CCAC ). **CCAC guidelines: laboratory animal facilities – characteristics, design and development**. Ottawa: CCAC, 2022.

Disponível

em: [https://ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/CCAC\\_guidelines\\_scientific\\_endpoints.pdf](https://ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/CCAC_guidelines_scientific_endpoints.pdf). Acesso em: 15 jun. 2023.

CERN RADIATION PROTECTION GROUP (CERN-RP). **Neutron weighting factors revisited**. Geneva: CERN, 2022. (Technical Report, CERN-RP-2022-001).

CHEMISTRY INSTITUTE. **The Discovery of Nuclear Fission**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.mpic.de/4469988/die-entdeckung-der-kernspaltung>. Acesso em: 11 fev. 2022.

CHEN, J.; LIU, X.; ZENG, Z.; LI, J.; LUO, Y.; SUN, W.; GONG, Y.; ZHANG, J.; WU, Q.; XIE, C. Immunomodulation of NK cells by ionizing radiation. **Frontiers in Oncology**, [S. I.], v. 10, 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.00874.

CHEN, X. *et al.* The rise of artificial intelligence: A bibliometric analysis. **Journal of AI Research**, v. 67, p. 1-25, 2020.

CHEN, X. *et al.* Mapping the evolution of blockchain research: a co-citation analysis. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 186, 122456, 2023. DOI: 10.1016/j.techfore.2023.122456.

CHOWDHURY, R.; SHAH, D.; PAYAL, A. R. Healthy Worker Effect Phenomenon: Revisited with Emphasis on Statistical Methods – A Review. **Indian journal of occupational and environmental medicine**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 2–8, 2017. DOI: 10.4103/ijoem.IJOEM\_53\_16.

COLE, F. J.; EALES, N. B. The history of comparative anatomy: A statistical analysis of the literature. **Science Progress**, v. 11, n. 44, p. 578-596, 1917.

CROW, J.. Hermann Joseph Muller, Evolutionist. **Nat Rev Genet** 6, 941–945 2005). DOI: 10.1038/nrg1728.

CRUMP, K. S.; BECKER, R. A.; CHAPPELL, W.; COSTA, D. L.; DEAN, K.; HATTIS, D.; JARABEK, A. M.; KOPPENHAGEN, F.; ROTHENBERG, S. J. A critical evaluation of the hormetic dose-response model in toxicology. **Archives of Toxicology**, v. 96, n. 5, p. 1321-1336, 2022. DOI: 10.1007/s00204-022-03252-y

CRUMP, K. S.; DUPONT, P.; JIANG, H.; SHILNIKOVA, N. S.; KREWSKI, D.; ZIELINSKI, J. M. A meta-analysis of evidence for hormesis in animal radiation carcinogenesis, including a discussion of potential pitfalls in statistical analyses to detect hormesis. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews**, v. 15, n. 3, p. 210-231, 2012. DOI: 10.1080/10937404.2012.659140.

CUTTLE, J. M.; MOORE, E. R.; HOSFELD, V. D.; NADOLSKI, D. L. Treatment of Alzheimer's Disease with CT scans: A case report. **Dose-Response**, v. 20, n. 1, 15593258221097572, 2022. DOI: 10.1177/15593258221097572.

DALY, J.; HARRISON, M. B.; GRAHAM, I. D.; VANDYK, A.; YOUNG, J.; KEEPING-BURKE, L.. Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. **Health Information and Libraries Journal**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 161-168, jun. 2018. DOI: 10.1111/hir.12276.

DE BELLIS, N. Bibliometrics and citation analysis. **Scarecrow Press**, 2009.

DE GIORGI, A.; BONGIOVANNI, A.; DE SIO, S.; SERNIA, S.; ADAMO, G.; LA TORRE, G. Assessment of the impact of low-dose ionizing radiation exposure on health care workers: a study of methods used from a scoping review. **Health Physics**, [S. l.], 2023. DOI: 10.1097/HP.0000000000001693.

DENAYER, T.; STÖHR, T.; van ROY, M. Animal models in translational medicine: Validation and prediction. **European Journal of Molecular & Clinical Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 5, 2014. DOI: 10.1016/j.nhtm.2014.08.001.

DE SANTIS, M.; CESARI, E.; NOBILI, E.; STRAFACE, G.; CAVALIERE, A. F.; CARUSO, A. Radiation effects on development. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews**, [S. l.], v. 81, n. 3, p. 177-182, 2007. DOI: 10.1002/bdrc.20099.

DING, Y. *et al.* Identifying seminal works in AI using PageRank: A network analysis. **Scientometrics**, v. 127, n. 8, p. 4567-4589, 2022. DOI: 10.1007/s11192-022-04407-5.

DÖRR, H.; MEINEKE, V. Acute radiation syndrome caused by accidental radiation exposure – therapeutic principles. **BMC Medicine**, v. 18, 126, 2020.

DOSS, M. Evidence supporting radiation hormesis in atomic bomb survivor cancer mortality data. **Dose-Response**, v. 20, n. 1, 15593258221075514, 2022. DOI:10.1177/15593258221075514.

DONTHU, N.; KUMAR, S.; MUKHERJEE, D.; PANDEY, N.; LIM, W. M. How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. **Journal of Business Research**, [S. l.], v. 133, n. 1, p. 285-296, 2021. DOI: 10.1016/j.jbusres.2021.04.070.

DUPORT, P. A database of cancer induction by low-dose radiation in mammals: overview and initial observations. **International Journal of Low Radiation**, [S. l.], 2003. DOI: 10.1504/IJLR.2003.003488.

DUPORT, P.; JIANG, H.; SHILNIKOVA, N. S.; KREWSKI, D.; ZIELINSKI, J. M. Database of radiogenic cancer in experimental animals exposed to low doses of ionizing radiation. **Journal of Toxicology and Environmental Health – Part B: Critical Reviews**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 186-209, 2012. DOI: 10.1080/10937404.2012.659136.

DUSRE, L.; COVEY, J. M.; COLLINS, C.; SINHA, B. K. DNA damage, cytotoxicity and free radical formation by mitomycin C in human cells. *Chemico-Biological Interactions*, [S. l.], v. 71, n. 1, p. 63-78, 1989. DOI: 10.1016/0009-2797(89)90090-2.

EBIOGRAFIA. **Biografia de Niels Bohr**. 2021. Disponível em: [https://www.ebiografia.com/niels\\_bohr/](https://www.ebiografia.com/niels_bohr/). Acesso em: 21 abr. 2022.

EL-GHAZALY, M. A.; FADEL, N. A.; ABDEL-NABY, D. H.; ABD EL-REHIM, H. A.; ZAKI, H. F.; KENAWY, S. A. Amelioration of adjuvant-induced arthritis by exposure to low dose gamma radiation and resveratrol administration in rats. **International Journal of Radiation Biology**, England, v. 96, n. 7, p. 857-867, 2020. DOI: 10.1080/09553002.2020.1748911.

ELLIS, T.; KATSIADAKI, I. Clarification of early end-points for refinement of animal experiments, with specific reference to fish. **Laboratory Animals**, [S. l.], v. 55, n. 3, p. 244-253, 2021. DOI: 10.1177/0023677220971002.

FABER, J.; FONSECA, L. M. How sample size influences research outcomes. **Dental Press Journal of Orthodontics**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 27-29, 2014. DOI: 10.1590/2176-9451.19.4.027-029.ebo.

FABRIKANT, J. I. Environmental radioactivity. In: **Environmental radioactivity**. [S. l.]: osti.gov, 1970. Disponível em: <https://www.osti.gov/servlets/purl/4486111#page=39>. Acesso em: 18 mar. 2025.

FABRIKANT, J. I. The BEIR III Controversy. **Radiation Research**, [S. l.], v. 84, n. 3, p. 361–368, 1980. b.

FABRIKANT, J. I. The BEIR-III Report And The Health Effects Of Low-Level Radiation. In: **E Symposium On Nuclear Reactor Safety: A Current Perspective. Annual Meeting Of The American Association For The Advancement Of Science** 1980a, San Francisco, CA. Anais [...]. San Francisco, CA: U.S. Department of Energy, 1980.

FABRIKANT, J. I. Perspectives of decision-making and estimation of risk in populations exposed to low levels of ionizing radiations. In: **Symposium On Epidemiology Studies Of Low-Level Radiation Exposure, Annual Meeting Of The American Association For The Advancement Of Science**. 1979, Houston, Texas. Anais [...]. Houston, Texas: U.S. Department of Energy, 1979. Disponível em: <https://www.osti.gov/biblio/6339475>.

FALK, R.. On the nature of the gene (Reviewing P.R. Sloan, B. Fogel (Eds.), Creating a physical biology: The three-man paper and early molecular biology). Studies in History and Philosophy of Science Part C: **Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences**, [S. I.], v. 44, n. 4, p. 623–625, 2013. DOI: 10.1016/j.shpsc.2013.09.003.

FEINENDEGEN, L. E. Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis. **British Journal of Radiology**, [S. I.], v. 78, n. 925, p. 3–7, 2005. DOI: 10.1259/bjr/63353075.

FERREIRA, M.. A controvérsia sobre o efeito das radiações – duas academias em disputa. In: (Márcia Regina Barros da Silva, Thomás A. S. Haddad, Org.) **Anais Do 130 Seminário Nacional De História Da Ciência E Da Tecnologia** 2012, São Paulo, SP. Anais [...]. São Paulo, SP: FFLCH/USP, 2012. p. 1–15. Disponível em: [http://www.13snhct.sbhct.org.br/resources/anais/10/1349714444\\_ARQUIVO\\_Trabalho13SNHCT-MarioFerreira.pdf](http://www.13snhct.sbhct.org.br/resources/anais/10/1349714444_ARQUIVO_Trabalho13SNHCT-MarioFerreira.pdf). Acessado em 15 jun 2022.

FILHO, P. J.. **Hormese: Um Pouco De Algo Perigoso Pode Ser Bom!?** 2002. Universidade Federal de Viçosa, [S. I.], 2002.

FORNALSKI, K. W.; ADAMOWSKI, Ł.; BUGAŁA, E.; JARMAKIEWICZ, R.; KRASOWSKA, J.; PIOTROWSKI, Ł. Radiation adaptive response: the biophysical phenomenon and its theoretical description. **Radiation Protection Dosimetry**, [S. I.], v. 200, n. 16-18, p. 1585-1589, 2024. DOI: 10.1093/rpd/ncae053.

FRANGIONE, B.; HINTON, P.; VILLENEUVE, P. J. Low-dose ionizing radiation and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 96, p. 77-92, 2023. DOI: 10.1007/s00420-022-01911-2.

GARFIELD, E. **Citation indexing: Its theory and application in science, technology, and humanities**. Wiley, 1979.

GAZNI, A.; SUGIMOTO, C. R.; DIDEGAH, F. Mapping world scientific collaboration: Authors, institutions, and countries. **Journal of the American Society for Information Science and Technology**, [S. I.], v. 63, n. 2, p. 323-335, 2011. DOI: 10.1002/asi.21688.

GERBER, G. B.; WICK, R. R.; WATSON, C. R.; GÖSSNER, W.; KELLERER, A. M. International radiobiology archives of long-term animal studies: Structure, possible uses and potential extension. **Radiation and Environmental Biophysics**, [S. l.], v. 38, n. 2, p. 75–79, 1999. DOI: 10.1007/s004110050141.

GHALEB, A.; ROA, L.; MARCHENKO, N. Low-dose but not high-dose  $\gamma$ -irradiation elicits the dominant-negative effect of mutant p53 in vivo. **Cancer Letters**, [S. l.], v. 530, p. 128-141, 2022. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.01.018.

GHITA, M.; DUNNE, V.; HANNA, G. G.; PRISE, K. M.; WILLIAMS, J. P.; BUTTERWORTH, K. T. Preclinical models of radiation-induced lung damage: challenges and opportunities for small animal radiotherapy. **The British Journal of Radiology**, [S. l.], v. 92, n. 1095, p. 20180473, 2019. DOI: 10.1259/bjr.20180473.

GLÄNZEL, W. **Towards a model for diachronous and synchronous citation analyses. Scientometrics**, Dordrecht, v. 60, n. 3, p. 511-522, 2004.

GLÄNZEL, W.; SCHUBERT, A. Analysing scientific networks through co-authorship. In: MOED, H. F. *et al.* (Eds.). **Handbook of Quantitative Science and Technology Research**. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004. p. 257-276. DOI: 10.1007/1-4020-2755-9\_12.

GOLDBERG, M. H. How often does random assignment fail? Estimates and recommendations. **Journal of Environmental Psychology**, [S. l.], v. 66, p. 101351, 2019. DOI: 10.1016/j.jenvp.2019.101351.

GOLDEN, R.; BUS, J.; CALABRESE, E. An examination of the linear no-threshold hypothesis of cancer risk assessment: Introduction to a series of reviews documenting the lack of biological plausibility of LNT. **Chemico-biological interactions**, [S. l.], v. 301, p. 2–5, 2019. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.01.038.

GOMES, E. R.; FRANCO, M. S. Combining nanocarrier-assisted delivery of molecules and radiotherapy. **Pharmaceutics**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 105, 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14010105.

GULAY, K. C. M.; TANAKA, I. B.; KOMURA, J.; TANAKA, S. Effects of continuous gamma-ray exposure in utero in B6C3F1 mice on gestation day 18 and at 10 weeks of age. **Radiation Research**, [S. l.], v. 189, n. 4, p. 425-440, 2018. DOI: 10.1667/RR14863.1.

GUÉGUEN, Y.; BONTEMPS, A.; EBRAHIMIAN, T. G. Adaptive responses to low doses of radiation or chemicals: their cellular and molecular mechanisms. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [S. l.], v. 76, p. 1255-1273, 2019. DOI: 10.1007/s00018-018-2987-5.

GUPTA, R. P.; BROOKS, W. M.; VUKAS, R. R.; PIERCE, J. D.; HARRIS, J. L. Sex differences in traumatic brain injury: What we know and what we should know. **Journal of Neurotrauma**, [S. l.], v. 36, n. 22, p. 3063-3091, 2019. DOI: 10.1089/neu.2018.6171.

HALEY, B.; ZANDER, A.; POPOVIĆ, J.; PAUNESKU, T.; WOLOSCHAK, G. E. Findings from international archived data: Fractionation reduces mortality risk of

ionizing radiation for total doses below 4 Gray in rodents. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [S. l.], v. 882, p. 503537, 2022. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2022.503537.

HALL, E.; AMATO J. G.. **Radiobiology for the Radiologist**. 8. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.

HANSON, F. B., & HEYS, F. Radium and Lethal Mutations in Drosophila Further Evidence of the Proportionality Rule from a Study of the Effects of Equivalent Doses Differently Applied. **The American Naturalist**, [S. l.], v. 66, n. 705, p. 335–345, 1932.

HENDEE, W. R. Estimation of radiation risks. BEIR V and its significance for medicine. **JAMA**, [S. l.], v. 268, n. 5, p. 620–4, 1992. DOI: 10.1001/jama.1992.03490050068028.

HICKMAN, D. L.; JOHNSON, J.; VEMULAPALLI, T. H.; CRISLER, J. R.; SHEPHERD, R. Commonly used animal models. In: **Principles of animal research for graduate and undergraduate students**. [S. l.], p. 117-175, 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-802151-4.00007-4.

HIGGINS, J.P.T.; CHANDLER, J; CUMPSTON, M; LI, T; PAGE, MJ; WELCH, VA (ORG.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Second ed. Hoboken, NJ: The Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd., 2019.

HIRSCH, J. E. An index to quantify an individual's scientific research output: The normalized h-index. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 4, e2119533119, 2022. DOI: 10.1073/pnas.2119533119.

HPS. **Edward W. Webster**. 2021. Disponível em: <http://hps.org/aboutthesociety/people/inmemoriam/edwardwebster.html>. Acesso em: 11 abr. 2022.

HRS. Position statement of the health physics Society, Radiation risk in perspective. **Health Physics Society**, [S. l.], n. January 1996, p. 1–4, 2010. Disponível em: [http://hps.org/documents/risk\\_ps010-3.pdf](http://hps.org/documents/risk_ps010-3.pdf). Acesso em: 11 abr. 2022.

HSIEH, J. **Computed Tomography: Principles, Design, Artifacts, and Recent Advances**. 3rd ed. SPIE Press, 2015.

HUSSIEN, S. M. Radio-adaptive response induced by low-dose ionizing radiation in innate immunity for radiotherapy. **Health Physics**, [S. l.], v. 124, n. 3, p. 166-174, 2023. DOI: 10.1097/HP.0000000000001649.

HUSSIEN, S. M.; RASHED, E. R. Immune system modulation by low-dose ionizing radiation-induced adaptive response. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, [S. l.], 2023. DOI: 10.1177/03946320231172080.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA). **Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation**. Vienna: IAEA, 2018. (IAEA Safety Standards Series No. SSG-46). Disponível em: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1751\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1751_web.pdf). Acesso em: 15 mar. 2023.



INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Ionizing radiation, Part 1: X- and gamma ( $\gamma$ )-radiation, and neutrons**. Lyon: IARC, v. 132, 2023. (IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans). DOI: 10.1016/B978-0-323-85215-9.00006-4.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. **ICRP Publication 103**. Ottawa: ICRP, 2007. Disponível em: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103>. Acesso em: 15 mar. 2023.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). Radiological Protection from Cosmic Radiation in Aviation. **ICRP Publication 132**. Ottawa: ICRP, 2018. Disponível em: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20132>. Acesso em: 15 Jun 2022.

INA, Y.; SAKAI, K. Prolongation of life span associated with immunological modification by chronic low-dose-rate irradiation in MRL-lpr/lpr mice. **Radiation Research**, United States, v. 161, n. 2, p. 168-173, 2004. DOI: 10.1667/rr3120.

JAAFAR, L.; PODOLSKY, R. H.; DYNAN, W. S. Long-term effects of ionizing radiation on gene expression in a zebrafish model. **PloS One**, 8(7), e69445, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0069445.

JACKSON, S. J.; ANDREWS, N.; BALL, D.; BELLANTUONO, I.; GRAY, J.; HACHOUMI, L.; HOLMES, A.; LATCHAM, J.; PETRIE, A.; POTTER, P.; RICE, A.; RITCHIE, A.; STEWART, M.; STREPKA, C.; YEOMAN, M.; CHAPMAN, K. Does age matter? The impact of rodent age on study outcomes. **Laboratory Animals**, [S. l.], v. 51, n. 2, p. 160-169, 2017. DOI: 10.1177/0023677216653984.

JARGIN, S. V. Radiation Safety and Hormesis. **Frontiers in Public Health**, 8, 2020. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00278.

JEBELLI, J.; HAMPER, M. C.; VAN QUELEF, D.; CARABALLO, D.; HARTMANN, J.; KUMI-DIAKA, J. The potential therapeutic effects of low-dose ionizing radiation in Alzheimer's disease. **Cureus**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. e23461, 2022. DOI: 10.7759/cureus.23461.

JENKINS, R. **X-ray Fluorescence Spectrometry**. 2nd ed. Wiley, 2020.

JHSPH. **Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health**. 2021. Disponível em: <https://publichealth.jhu.edu/>. Acesso em: 11 abr. 2022.

JHUNIVERSITY. **Jacob I Fabrikant**. 2021. Disponível em: <https://professorships.jhu.edu/professorship/jacob-i-and-irene-b-fabrikant-chair-in-health-risk-and-society/>. Acesso em: 11 abr. 2022.

JOINER, M.; KOGEL, A.. **Basic clinical radiobiology**. 4. ed. London, UK: Hodder Education, 2009.

KANG, H. The prevention and handling of the missing data. **Korean Journal of Anesthesiology**, 64(5), 402-406, 2013. DOI: 10.4097/kjae.2013.64.5.402.

KESSLER, M. M. An experimental study of bibliographic coupling between technical papers. **IEEE Transactions on Information Theory**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 49-51, 1963. DOI: 10.1109/TIT.1963.1057800.

KOJIMA, S.; ISHIDA, H.; TAKAHASHI, M.; YAMAOKA, K. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. **Radiation Research**, [S. l.], v. 157, n. 3, p. 275-280, 2002. DOI: 10.1667/0033-7587(2002)157[0275:EOGIBL]2.0.CO;2.

KOJIMA, S.; MATSUMORI, S.; ISHIDA, H.; TAKAHASHI, M.; YAMAOKA, K. Possible role of elevation of glutathione in acquisition of enhanced immune function of mouse splenocytes exposed to low-dose gamma-rays. In: SUGAHARA, T.; NIKAIDO, O.; NIWA, O. (org.). **Radiation and homeostasis, proceedings**. [S. l.: s.n.], v. 1236, p. 491-494, 2002. DOI: 10.1016/S0531-5131(01)00857-3.

LÄHDETIE, J.; PARVINEN, M. Meiotic micronuclei induced by X-rays in early spermatids of the rat. **Mutation Research**, [S. l.], v. 81, n. 1, p. 103-115, 1981. DOI: 10.1016/0027-5107(81)90091-9.

LAMARSH, J. R.; BARATTA, A. J. **Introduction to Nuclear Engineering**. 4th ed. Pearson, 2017.

LARIVIÈRE, V. ; SUGIMOTO, C. R.. The journal impact factor: A brief history, critique, and discussion of adverse effects. **Nature**, 2023. DOI: 10.1038/d41586-023-00118-w.

LEVAC, D.; COLQUHOUN, H.; O'BRIEN, K. K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science**, v. 5, n. 1, p. 1-9, 2010. DOI: 10.1186/1748-5908-5-69.

LEYDESDORFF, L. Caveats for the use of citation indicators in research and journal evaluations. **Journal of the American Society for Information Science and Technology**, v. 59, n. 2, p. 278-287, 2008. DOI: 10.1002/asi.20743.

LEYDESDORFF, L.; VAUGHAN, L. Co-occurrence matrices and their applications in information science: Extending ACA to the Web environment. **Journal of the American Society for Information Science and Technology**, [S. l.], v. 57, n. 12, p. 1616-1628, 2006. DOI: 10.1002/asi.20335.

LEYDESDORFF, L.; BORNMANN, L.; MARX, W.; MILOJEVIĆ, S. Referenced publication years spectroscopy applied to iMetrics: Scientometrics, journal of informetrics, and a relevant subset of JASIST. **Journal of Informetrics**, 8(1), 162-174, 2014. DOI: 10.1016/j.joi.2013.11.006.

LIANG, X.; ZHANG, R.; WANG, S.; HANG, R.; WANG, S.; ZHAO, Y.; SUN, Y.; HUANG, Z. Bibliometric analysis of medical and health research collaboration between China and ASEAN countries. **Digital Health**, 2023. DOI: 10.1177/20552076231184993.

LITTLE, M. P.; AZIZOVA, T. V.; BATHER, J. R.; BOUFFLER, S. D.; CARDIS, E.; CHESNOKOV, A. V.; DAVIES, L.; DORR, W.; HENDERSON, R.; HIGUCHI, M.; HILL, M. A.; HOSHI, M.; KASHCHUK, A. V.; KREUZER, M.; LAURIE, C.; MOISEYEVA, V.; PRESTON, D. L.; RENIER, C.; RÜHM, W.; SCHNEIDER, U.; SOKOLNIKOV, M. E.; SUN, Q.; TAKAHASHI, I.; TAPIO, S.; TAYLOR, A. M.; WAKEFORD, R.; WALSH, L.; WANG, J. X.; WILKINSON, J.; YAMADA, M.; YOSHINAGA, S. A systematic review of epidemiological studies on the dose-response relationship between radiation exposure and cancer risk. **Radiation and Environmental Biophysics**, v. 62, n. 1, p. 27-39, 2023. DOI:10.1007/s00411-022-01007-w

LIU, X.; ZHOU, Y.; WANG, S.; GUAN, H.; HU, S.; HUANG, R.; ZHOU, P. Impact of low-dose ionizing radiation on the composition of the gut microbiota of mice. **Toxicological Sciences**, [S. l.], v. 171, n. 1, p. 258-268, 2019. DOI: 10.1093/toxsci/kfz144.

LOTKA, A. J. The frequency distribution of scientific productivity. **Journal of the Washington Academy of Sciences**, v. 16, n. 12, p. 317-323, 1926. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/24529203>. Acesso em: 15 Jul 2022.

LUCKEY, T. D. **Hormesis With Ionizing Radiation**. 1st editio ed. Boca Raton: CRC Press, 1980.

LUMNICZKY, K.; IMPENS, N.; ARMENGOL, G.; CANDÉIAS, S.; GEORGAKILAS, A. G.; HORNHARDT, S.; MARTIN, O. A.; RÖDEL, F.; SCHAUUE, D. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. **Environment International**, [S. l.], v. 149, p. 106212, 2021. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106212.

MACKINNON, David P. Integrating mediators and moderators in research design. **Research on Social Work Practice**, [S. l.], v. 21, n. 6, p. 675–681, 2011. DOI: 10.1177/1049731511414148.

MARTIN, A.; HARBISON, S. **An Introduction to Radiation Protection**. 7. ed. Boca Raton: CRC Press, 2019. Disponível em: <https://www.routledge.com/An-Introduction-to-Radiation-Protection/Martin-Harbison/p/book/9781138478659>. Acesso em: 15 Jun 2022.

MARTINEZ-GARCIA, A.; HORRACH-ROSSELLÓ, P.; MULET-FORTEZA, C. Mapping the intellectual and conceptual structure of research on CoDa in the 'Social Sciences' scientific domain. A bibliometric overview. **Journal of Geochemical Exploration**, 252, 2023. DOI: 10.1016/j.gexplo.2023.107273.

MARX, W.; BORNMANN, L.; BARTH, A.; LEYDESDORFF, L. Detecting the historical roots of research fields by reference publication year spectroscopy (RPYS). **Journal of the Association for Information Science and Technology**, 65(4), 751-764, 2014. DOI: 10.1002/asi.23089.

MATANOSKI, G. M. **Health effects of low-level radiation in shipyard workers**. Final report: [Draft]. Argonne, IL (United States). 1991. DOI: 10.2172/10103020.

MCCLINTOCK, B.. Cytological observations of deficiencies involving known genes, translocations and an inversion in *Zea mays*. **Missouri Agricultural Experiment Station Research Bulletin**, [S. l.], v. 163, p. 1- 30 ST- Cytological observations of deficiency, 1931. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/c28f/9bb7540063d48fda80e6998d32c124b7cf71.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2022.

MCCLINTOCK, B.. The fusion of broken ends of sister half-chromatids following chromatid breakage at meiotic anaphases. **Missouri Agricultural Experiment Station Research Bulletin**, [S. l.], v. 290, p. 1- 48 ST- The fusion of broken ends of sister hal, 1938.

MCGONIGLE, P.; RUGGERI, B. Animal models of human disease: Challenges in enabling translation. **Biochemical Pharmacology**, [S. l.], v. 87, n. 1, p. 162-171, 2014. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.006.

MICROSOFT CORPORATION. **Microsoft Access**Microsoft, , 2013. a. Disponível em: <https://office.microsoft.com/access>. Acesso em: 11 abr. 2022.

MICROSOFT CORPORATION. **Microsoft Excel**Microsoft, , 2013. b. Disponível em: <https://office.microsoft.com/excel>.

MILLER, J. R.; CORSCADEN, J. A.; HARRAR, J. A. The effects of radiation on the human offspring. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 518-522, 1936. DOI: 10.1016/S0002-9378(36)90550-1.

MILOJEVIĆ, S. Quantifying the "cognitive extent" of science and how it has changed over time and across countries. In: **Artificial Intelligence in Science: Challenges, Opportunities and the Future of Research**, OECD Publishing, Paris, DOI: 10.1787/1f717652-en.

MIYAKAWA, T. No raw data, no science: another possible source of the reproducibility crisis. **Molecular Brain**, 13, 24, 2020. DOI: 10.1186/s13041-020-0552-2.

MONGEON, P. *et al.* Comparing CiteScore and Journal Impact Factor in 12,000 academic journals. **Scientometrics**, v. 128, n. 1, p. 1-20, 2023. DOI: 10.1007/s11192-023-04680-y.

MOREIRA, M.; OSTERMANN, F.. SOBRE O ENSINO DO MÉTODO CIENTÍFICO. **Cad.Cat.Ens.Fís.**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 108–117, 1993.

MØLLER, A. P.; MOUSSEU, T. A. Strong effects of ionizing radiation from Chernobyl on mutation rates. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 5, p. 8363, 2015. DOI: 10.1038/srep08363.

MULLER, H. J. Radiation and Genetics. **The American Naturalist**, [S. l.], v. 64, n. 692, p. 220–251, 1930. DOI: 10.1086/280313.

MULLER, H. J. Artificial Transmutation of the Gene. **Science**, [S. l.], v. 66, n. 1699, p. 84–87, 1927. DOI: 10.1126/science.66.1699.84.

MURAD, M. H.; MONTORI, V. M. Synthesizing evidence: shifting the focus from individual studies to the body of evidence. **JAMA**, v. 317, n. 10, p. 1017-1018, 2017.

NACIONAL ACADEMY OF SCIENCE (NAS). **Comitês sobre Efeitos Biológicos da Radiação Atômica, 1954-1964**. [s.d.]. Disponível em:

<http://www.nasonline.org/about-nas/history/archives/collections/cbear-1954-1964.html#top>. Acesso em: 12 fev. 2022.

NAKAHARA, W. Studies on X-ray effects: III. Changes in the lymphoid organs after small doses of X-rays. **The Journal of Experimental Medicine**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 83-87, 1919. DOI: 10.1084/jem.29.1.83.

NAKAHARA, W.; MURPHY, J. B. Studies on X-ray effects: VIII. Influence of cancer inoculation on the lymphoid stimulation induced by small doses of X-rays. **The Journal of Experimental Medicine**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 433-439, 1921. DOI: 10.1084/jem.33.4.433.

NAKAHARA, W.; MURPHY, J. B. Studies on X-ray effects: V. Effect of small doses of X-rays of low penetration on the lymphoid tissue of mice. **Journal of Experimental Medicine**, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 13-17, 1920. DOI: 10.1084/jem.31.1.13.

NARANAN, S. Bradford's Law of Bibliography of Science: an Interpretation. **Nature**, 227(5258), 631-632, 1970. DOI: 10.1038/227631a0.

NARIN, F.; HAMILTON, K. S.; OLIVASTRO, D.. The increasing linkage between U.S. technology and public science. **Research Policy**, v. 26, p. 317-330, 1997.

NARGUND, R. S.; CHANG, M.; OLIVEIRA, C. E.; PATEL, S.; KIM, H.-J.; SANTOS, A. B.; WAGNER, D.; ALMEIDA, F.; ABRAMSON, D.; FERNANDES, P. Natural history models for lung Cancer: A scoping review. **Lung Cancer**, [S. l.], v. 203, p. 108495, 2025. DOI: 10.1016/j.lungcan.2025.108495.

NACIONAL ACADEMY OF SCIENCE (NAS). **Detlev Bronk**. 2021a. Disponível em: <http://www.nasonline.org/member-directory/deceased-members/20001078.html>. Acesso em: 11 abr. 2022.

NACIONAL ACADEMY OF SCIENCE (NAS). **Philip Handler**. 2021b. Disponível em: <http://www.nasonline.org/about-nas/history/highlights/philip-handler.html>. Acesso em: 11 abr. 2022.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). Endpoint. In: **NCI Dictionary of Cancer Terms**. [S. l.], [20--]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/endpoint>. Acesso em: 15 Jul. 2022.

NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS (NCRP). **Report No. 160: Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States**. Bethesda: NCRP, 2018. Disponível em: <https://ncrponline.org/shop/reports/report-no-160-ionizing-radiation-exposure-of-the-population-of-the-united-states/>. Acesso em: 15 Jun 2022.

NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS (NCRP). **Report No. 180: Radiation Dose Optimization in Medical Imaging.**

NCRP. Bethesda: NCRP, 2019. Disponível em:

<https://ncrponline.org/shop/reports/report-no-180-radiation-dose-optimization-in-medical-imaging-2019/>. Acesso em: 15 Jul. 2022.

NEEL, J. V.. CURT STERN. In: **Biographical Memoir**. Washington d.C.: n a t i o n a l a c a d e m y o f s c i e n c e s, 1987. p. 443–473.

NEWMAN, M. E. J. Coauthorship networks and patterns of scientific collaboration.

**Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 101, suppl. 1, p. 5200-5205, 2004. DOI:

10.1073/pnas.0307545100.

NOGUEIRA, R. C. NETO, F. S.; JUNIOR, P. G. DE S.; VALÉRIO, R. B.; SERPA, J. DE F.; LIMA, A. M. DA S.; DOS SANTOS, J. C. S. Research trends and perspectives on hydrothermal gasification in producing biofuels. **Energy Nexus**, 2023. DOI: 10.1016/j.nexus.2023.100199.

NOMURA, T.; LI, X.; OGATA, H.; SAKAI, K.; KONDO, T.; TAKANO, Y.; MAGAE, J.. Suppressive Effects of Continuous Low-Dose-Rate  $\gamma$  Irradiation on Diabetic Nephropathy in Type II Diabetes Mellitus Model Mice. **Radiation Research**, [S. l.], v. 176, n. 3, p. 356, 2011. DOI: 10.1667/RR2559.1.

NOWOSIELSKA, E. M.; CHEDA, A.; WREMBEL-WARGOCKA, J.; JANIĄK, M. K. Anti-neoplastic and immunostimulatory effects of low-dose X-ray fractions in mice. **International Journal of Radiation Biology**, [S. l.], v. 87, n. 2, p. 202–212, 2011. DOI: 10.3109/09553002.2010.519422.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). **Considerations of health benefit-cost analysis for activities involving ionizing radiation exposure and alternatives: a report**. Washington, DC: The National Academies Press, 1977. DOI: 10.17226/28823.

NUSSBAUM, R. H.; KOHNLEIN, W. Inconsistencies and open questions regarding low-dose health effects of ionizing radiation. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 102, n. 8, p. 656–667, 1994. DOI: 10.1289/ehp.94102656.

NYTIMES. **Experts, Though Split, Say Radiation Risk Is Small**. 1979. Disponível em: <https://www.nytimes.com/1979/05/03/archives/experts-though-split-say-radiation-risk-is-small-risks-called.html>. Acesso em: 11 abr. 2022.

O'CONNOR, M. K. Risk of low-dose radiation and the BEIR VII report: A critical review of what it does and doesn't say. **Physica Medica**, [S. l.], v. 43, p. 153–158, 2017. DOI: 10.1016/j.ejmp.2017.07.016.

OAW. **Harald Herman Rossi**. 2021. Disponível em:

<https://www.oeaw.ac.at/gedenkbuch/personen/q-z/harald-hermann-rossi>. Acesso em: 11 abr. 2022.

OLIVIERI, G.; BODYCOTE, J.; WOLFF, S. Adaptive Response of Human Lymphocytes to Low Concentrations of Radioactive Thymidine. **Science**, [S. l.], v. 223, n. 4636, p. 594-597, 1984. DOI: 10.1126/science.6695170.

OLIVER, C. P. Radiation Genetics. **The Quarterly Review of Biology**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 381–408, 1934. DOI: 10.1086/394468.

OLSON, A., LEWIS, G. Natural Reactivity and the Origin of Species. **Nature**, [S. l.], v. 121, p. 673–674, 1928.

ORNL. **William L Russell**. 2021. Disponível em: <https://www.ornl.gov/our-people/william-russell>. Acesso em: 11 abr. 2022.

PAKNIAT, F.; MOZDARANI, H.; NASIRIAN, B.; FAEGHI, F. Radioadaptive response in peripheral blood leukocytes of occupationally exposed medical staff with investigation of DNA damage by the use of neutral comet assay. **INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION RESEARCH**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 91–97, 2013.

PAPAGEORGIOU, G.; GRANT, S. W.; TAKKENBERG, J. J. M.; MOKHLES, M. M. Statistical primer: how to deal with missing data in scientific research? **Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 153-158, 2018. DOI: 10.1093/icvts/ivy102.

PERSA, E.; SZATMÁRI, T.; SÁFRÁNY, G.; LUMNICZKY, K. In Vivo Irradiation of Mice Induces Activation of Dendritic Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 2391, 2018. DOI: 10.3390/ijms19082391.

PETERS, M. D. J.; GODFREY, C. M.; KHALIL, H.; MCINERNEY, P.; PARKER, D.; SOARES, C. B. D. Chapter 11: Scoping Reviews. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (Eds.). **JB I Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020.

PETROVICH, E.. Science Mapping and Science Maps. **KNOWLEDGE ORGANIZATION**, [S. l.], v. 48, n. 7–8, p. 535–562, 2021. DOI: 10.5771/0943-7444-2021-7-8-535. Disponível em: <https://www.nomos-elibrary.de/index.php?>

PONOMARIOV, B.; BOARDMAN, C. O que é coautoria? **Cienciometria**, 109, 1939-1963, 2016. DOI: 10.1007/s11192-016-2127-7.

PRICE, D. J. Networks of scientific papers: The pattern of bibliographic references indicates the nature of the research front. **Science**, [S. l.], v. 149, p. 510-515, 1965.

PRICE, D. de S. A general theory of bibliometric and other cumulative advantage processes. **Journal of the Association for Information Science and Technology**, New York, v. 27, n. 5, p. 292-306, 1976.

PRITCHARD, A. Statistical bibliography or bibliometrics? **Journal of Documentation**, v. 25, n. 4, p. 348-349, 1969.

RADIOLOGYKEY. **Cell Survival Curves**. 2016. Disponível em: <https://radiologykey.com/5-cell-survival-curves/>. Acesso em: 21 abr. 2022.

RAMACHANDRAN, E. N.; KARUPPASAMY, C. V; KUMAR, V. Anil; SOREN, D. C.; KUMAR, P. R. Vivek; KOYA, P. K. M.; JAIKRISHAN, G.; DAS, Birajalaxmi. Radio-

adaptive response in peripheral blood lymphocytes of individuals residing in high-level natural radiation areas of Kerala in the southwest coast of India. **Mutagenesis**, [S. I.], v. 32, n. 2, p. gew057, 2016. DOI: 10.1093/mutage/gew057.

RICHARDSON, D. B. *et al.* Risk of leukemia mortality from low-dose radiation exposure in nuclear workers. **Lancet Hematology**, v. 10, n. 3, e178-e187, 2023.

RICHARDSON, W. S.; WILSON, M. C.; NISHIKAWA, J.; HAYWARD, R. S. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. **ACP journal club**, [S. I.], v. 123, n. 3, p. A12-3, 1995. DOI: 10.7326/ACPJC-1995-123-3-A12.

RITHIDECH, Kanokporn Noy; UDOMTANAKUNCHAI, Chatchanok; HONIKEL, Louise M.; WHORTON, Elbert B. No Evidence for the In Vivo Induction of Genomic Instability by Low Doses of CS Gamma Rays in Bone Marrow Cells of BALB/CJ and C57BL/6J Mice. **Dose-response : a publication of International Hormesis Society**, [S. I.], v. 10, n. 1, p. 11–36, 2012. DOI: 10.2203/dose-response.11-002.Rithidech.

ROBINSON-GARCÍA, N. *et al.* The societal impact of climate change research: An altmetric analysis. **Quantitative Science Studies**, v. 4, n. 1, p. 1-25, 2023. DOI: 10.1162/qss\_a\_00235.

RODINA, A. V.; SEMOCHKINA, Y. P.; VYSOTSKAYA, O. V.; ROMANTSOVA, A. N.; STREPETOV, A. N.; MOSKALEVA, E. Y. Low dose gamma irradiation pretreatment modulates the sensitivity of CNS to subsequent mixed gamma and neutron irradiation of the mouse head. **International Journal of Radiation Biology**, 97(7), 926-942, 2021. DOI: 10.1080/09553002.2021.1928787.

ROJAS-LAMORENA, Á. J.; DEL BARRIO-GARCÍA, S.; ALCÁNTARA-PILAR, J. M. A review of three decades of academic research on brand equity: A bibliometric approach using co-word analysis and bibliographic coupling. **Journal of Business Research**, 139, 1067-1083, 2022. DOI: 10.1016/j.jbusres.2021.10.025.

ROSS, J. A.; PLUMB, A. W.; STOKOE, C. T.; KIRSHNER, J. Low-dose radiation therapy for osteoarthritis: A systematic review. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 114, n. 2, p. 203-220, 2022. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.04.029.

ROSSI, H. H.; KELLERER, A. M. Radiation carcinogenesis at low doses. **Science**, [S. I.], v. 175, n. 4018, p. 200-202, 1972. DOI: 10.1126/science.175.4018.200.

ROTH, J. A.; KIM, B. G.; LIN, W. L.; CHOI, M. I. Radioprotective effects of dietary antioxidants: A systematic review. **Nutrients**, v. 14, n. 3, 2022. DOI: 10.3390/nu14030587.

ROTHKAMM, K.; BARNARD, S.; AINSBURY, E. A.; AL-HAFIDH, J.; BARQUINERO, J. F.; LINDHOLM, C.; MOQUET, J.; PERALA, M.; ROCH-LEFÈVRE, S.; SCHERB, H.; THIERENS, H.; VANDEPUTTE, K.; VOSSM, A.; WILKINS, R. DNA damage foci: meaning and significance. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 60, n. 5, p. 414-435, 2019.



RÜBE, C. E. *et al.* DNA methylation alterations in response to low dose ionizing radiation exposures. **International Journal of Radiation Biology**, v. 96, p. 714-724, 2020.

RÜBE, C. E.; WILKINS, R. C.; JONES, C. A.; JOINER, M. C.; WIELPUTZ, M.; ZHANG, Y.; TROTT, K. R.; RÜBE, C. Low-dose radiation induces persistent epigenetic alterations in human hematopoietic stem and progenitor cells. **International Journal of Radiation Biology**, v. 97, n. 9, p. 1205-1218, 2021. DOI:10.1080/09553002.2021.1948138.

RUSSELL, L. B. Effects of low doses of X-rays on embryonic development in the mouse. **Experimental Biology and Medicine**, [S. l.], v. 95, n. 1, p. 174-178, 1957. DOI: 10.3181/00379727-95-23158.

RUSSELL, L. B.; RUSSELL, W. L. Radiation hazards to the embryo and fetus. **Radiology**, [S. l.], 1952. DOI: 10.1148/58.3.369.

RUSSELL, W. L.; RUSSELL, L. B.; CUPP, M. B. Dependence Of Mutation Frequency On Radiation Dose Rate In Female Mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 45, n. 1, p. 18–23, 1959. DOI: 10.1073/pnas.45.1.18.

RUSSELL, W. L.; RUSSELL, L. B.; KELLY, E. M. Radiation dose rate and mutation frequency. **Science** (New York, N.Y.), [S. l.], v. 128, n. 3338, p. 1546–50, 1958. DOI: 10.1126/science.128.3338.1546.

OPENSTAX. **Biology 2e: 18.1 Understanding evolution**. Houston: OpenStax, 2020. Disponível em: <https://openstax.org/books/biology/pages/18-1-understanding-evolution>.. Acesso em: 11 abr. 2022.

SAHU, A.; JENA, P. Lei de Lotka e padrão de produtividade do autor de pesquisa na disciplina de direito. **Coleção e Curadoria**, v. 41, n. 2, p. 62-73, 2022. DOI: 10.1108/CC-04-2021-0012.

SAMET, J. M.. Epidemiologic studies of ionizing radiation and cancer: Past successes and future challenges. **Environmental Health Perspectives**, [S. l.], v. 105, n. SUPPL. 4, p. 883–889, 1997. DOI: 10.1289/ehp.97105s4883.

SANDERS, C. L. (ORG.). **Radiation Hormesis and the Linear-No-Threshold Assumption**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. DOI: 10.1007/978-3-642-03720-7.

SANDERS, C. L. **Radiobiology and Radiation Hormesis**. Cham: Springer International Publishing, 2017. a. DOI: 10.1007/978-3-319-56372-5.

SANKARAN, N.. Phillip. R. Sloan and Brandon Fogel (eds.), *Creating a Physical Biology: The Three-Man Paper and Early Molecular Biology*. Chicago and London: The University of Chicago Press, 2011. Pp. ix + 319. ISBN 978-0-226-76783-3. £22.50 (paperback). **The British Journal for the History of Science**, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 694–695, 2012. DOI: 10.1017/s0007087412001264.

SATOH, Y.; ASAKAWA, J.; NISHIMURA, M.; KUO, T.; SHINKAI, N.; CULLINGS, H. M.; MINAKUCHI, Y.; SESE, J.; TOYODA, A.; SHIMADA, Y.; NAKAMURA, N.; UCHIMURA, A. Characteristics of induced mutations in offspring derived from irradiated mouse spermatogonia and mature oocytes. **Scientific Reports**, 10(1), 37, 2020. DOI: 10.1038/s41598-019-56881-2.

SATOW, T.; KAWAI, H.. Hit and target models for DNA damage with indirect action. **Computers and Mathematics with Applications**, [S. l.], v. 51, n. 2, p. 257–268, 2006. DOI: 10.1016/j.camwa.2005.11.011.

SCIENCE NEWS. Frothy debate over BEIR settles some. **Science News**, [S. l.], p. 74, 1980.

SCOTT, B. R.; BRUCE, V. R.; GOTT, K. M.; WILDER, J.; MARCH, T. Small  $\gamma$ -Ray Doses Prevent Rather than Increase Lung Tumors in Mice. **Dose-Response**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. dose-response.1, 2012. DOI: 10.2203/dose-response.12-035.Scott.

SMALL, H. Co-citation in the scientific literature: A new measure of the relationship between two documents. **Journal of the American Society for Information Science**, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 265-269, 1973. DOI: 10.1002/asi.4630240406.

SMITH, J. T.; ANDARAWewardena, M. L.; BAILEY, K. L.; BASALYGA, J.; BLAIR, H. C.; CAMPBELL, P. G.; CHENG, J.; DAVIES, S.; FAN, Y.; FARRELL, C. L.; FERGUSON, V. L.; GATELY, K.; GENTILE, M. A.; GOLDSTEIN, S. A.; HANKENSON, K. D.; KILBOURNE, J.; KIM, H.; LEE, F. Y.; LI, J.; LI, W. J.; LIPPE, H. M.; LOZITO, T. P.; MAHMOUD, A.; MAKAROV, S. S.; MARTIN, J. A.; MURPHY, W. L.; NGUYEN, T. D.; O'KEEFE, R. J.; OTT, S. M.; PIGNOLO, R. J.; RACKWITZ, L.; RODRIGUEZ, E. R.; ROSEN, C. J.; ROWE, D. W.; SALGADO, A. J.; SANDHU, H. S.; SCHIPANI, E.; SHAPIRO, J. R.; SHI, S.; SHUM, L.; SIKAVITSAS, V. I.; SILVA, M. J.; SIMPSON, H.; STOLZ, D. B.; TAMPLER, E.; TARKINGTON, T. K.; TROY, K. L.; VAN WIJNEN, A. J.; WAGNER, D. R.; WALSH, W. R.; WANG, Y.; WESTRICH, G. H.; WILSON, C. G.; WOLFF, A.; YANG, F.; YANG, X.; YASZEMSKI, M. J.; YU, H.; ZHANG, X. Biphasic dose responses of chemotherapy drugs on mesenchymal stem cell function: implications for clinical applications. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 12, n. 1, p. 425, 2021. DOI:10.1186/s13287-021-02498-0

SMITH, M.; MARX, W.; ANAND, K. S.; HAUNSCHILD, R.; BORNMAN, L.; SIZUN, J.; ROUE, J. M. Bibliometric analysis with reference publication year spectroscopy showed how key programmes drove developmental care in newborn infants. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, 113(1), 28-38, 2024. DOI: 10.1111/apa.16996.

SONG, Y.; LEI, L.; WU, L.; CHEN, S. Estudando a estrutura do domínio: uma análise comparativa da análise de acoplamento bibliográfico e análise de cocitação considerando todos os autores. **Online Information Review**, v. 47, n. 1, p. 123-137, 2023. DOI: 10.1108/OIR-12-2020-0540.

SOUZA, J. G.; SILVA, M. F.; OLIVEIRA, K. S. Tecnologia assistiva e inclusão social. Editora Inovar, 2018.

SPONSLER, R.; CAMERON, J. R. Nuclear shipyard worker study (1980-1988): a large cohort exposed to low-dose-rate gamma radiation. **International Journal of Low Radiation**, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 463–478, 2005. DOI: 10.1504/IJLR.2005.007915.

STADLER, L. J. The Experimental Modification of Heredity in Crop Plants I. Induced Chromosomal Irregularities. [s.l.] : **Scientific Agriculture**, 1931.

STRINGFIXER. **Rudolf Gottfried Arndt**. 2021. Disponível em: [https://stringfixer.com/pt/Rudolf\\_Arndt](https://stringfixer.com/pt/Rudolf_Arndt). Acesso em: 11 abr. 2022.

SUTTON, A.; CLOWES, M.; PRESTON, L.; BOOTH, A.. Meeting the review family: exploring review types and associated information retrieval requirements. **Health Information and Libraries Journal**, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 202-222, set. 2019. DOI: 10.1111/hir.12276.

SYH. **Hugo Paul Friedrich Schulz**. 2009. Disponível em: <https://www.sueyounghistories.com/2009-01-04-hugo-paul-friedrich-schulz-1853-1932/>. Acesso em: 11 abr. 2022.

THELWALL, M. Journal impact evaluation: A webometric perspective. **Scientometrics**, v. 92, n. 2, p. 429-441, 2012. DOI: 10.1007/s11192-012-0669-y.

THELWALL, M. Field-weighted citation impact of African universities. **Scientometrics**, v. 128, n. 3, p. 1-18, 2023. DOI: 10.1007/s11192-023-04708-3.

TANG, H. *et al.* Single-cell transcriptomics reveals metabolic reprogramming in low-dose irradiated lymphocytes. **Science Advances**, v. 9, n. 15, eabn6385, 2023.

TANOOKA, H. Threshold dose-response in radiation carcinogenesis: An approach from chronic  $\beta$ -irradiation experiments and a review of non-tumour doses. **International Journal of Radiation Biology**, [S. l.], v. 77, n. 5, p. 541-551, 2001. DOI: 10.1080/09553000110034612.

TAPIO, S.; LITTLE, M. P.; KAISER, J. C.; HILDENBRAND, L.; BARJAKTAROVIC, Z.; AZIZOVA, T. V. Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases. **Environment International**, v. 146, 106235, 2021. DOI:10.1016/j.envint.2020.106235

TAWFIK, Gehad Mohamed *et al.* A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. **Tropical Medicine and Health**, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 1-9, 2019. DOI: 10.1186/s41182-019-0165-6.

TIMOFEEFF-RESSOVKY, N. W.; ZIMMER, K. G.; DELBRÜCK, M. Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen. **Mathematische-Physikalische Klasse**, Fachgruppe VI, Biologie Bd. 1, Nr. 13, 189-245, [S. l.], 1935.

TOPRANI, S. M.; DAS, B.. Radio-adaptive response of base excision repair genes and proteins in human peripheral blood mononuclear cells exposed to gamma radiation. **Mutagenesis**, [S. l.], v. 30, n. 5, p. 663-676, 2015. DOI: 10.1093/mutage/gev032.

TUBIANA, M.; AURENGO, A.; AVERBECK, D.; MASSE, R.. Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship. **Radiation and Environmental Biophysics**, [S. l.], v. 44, n. 4, p. 245-251, 2006. DOI: 10.1007/s00411-006-0032-9.

TUBIANA, M.. Linear no-threshold dogma. **British Journal of Radiology**, [S. l.], v. 78, n. 935, p. 1059-1060, 2005a. DOI: 10.1259/bjr/29536247.

TUBIANA, M.. Dose-effect relationship and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation. **International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics**, [S. l.], v. 63, n. 2, p. 317-319, 2005b. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.013.

TUBIANA, M.; FEINENDEGEN, L. E.; YANG, C.; KAMINSKI, J. M.. The Linear No-Threshold Relationship Is Inconsistent with Radiation Biologic and Experimental Data. **Radiology**, [S. l.], v. 251, n. 1, p. 13-22, 2009. DOI: 10.1148/radiol.2511080671.

UCINCINNATI. **Edward P. Radford**. 2014. Disponível em:

[http://web.archive.org/web/20140522180147/http://www.eh.uc.edu/dept\\_history\\_radford.asp](http://web.archive.org/web/20140522180147/http://www.eh.uc.edu/dept_history_radford.asp). Acesso em: 11 abr. 2022.

Announcement UK Radiological Congress 2004 (UKRC). **International Journal of Hyperthermia**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 107-107, 2004. DOI: 10.1080/hth.20.1.107.107.

UNSCEAR. **Annex A: Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks**. [s.l.]: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2012.

UNSCEAR. **Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2020 Report**. Nova York: UNSCEAR, 2020.

US EPA. **Douglas M. Costle**. 2021. Disponível em:

<https://archive.epa.gov/epa/aboutepa/douglas-m-costle-biography.html>. Acesso em: 11 abr. 2022.

VAN NOORDEN, R. The science that's never been cited. **Nature**, v. 552, p. 162-164, 2017.

VAN RAAN, A. F. J. Fatal attraction: Conceptual and methodological problems in the ranking of universities by bibliometric methods. **Scientometrics**, v. 62, n. 1, p. 133-143, 2005.

VEDUNG, E. Public Policy and Program Evaluation. **New Brunswick: Transaction Publishers**, 1997. 438 p. Disponível em:

<https://books.google.com.br/books?id=JQ7ZAAAAMAAJ>. Acesso em: 15 Jul 2022.

WANG, C.; WANG, F.; ONEGA, T.. Network optimization approach to delineating health care service areas: Spatially constrained Louvain and Leiden algorithms.

**Transactions in GIS**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 1065–1081, 2021. DOI:

10.1111/tgis.12722. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tgis.12722>.

WANG, J.; FRIETSCH, R.; NEUHÄUSLER, P.; HOOL, R.. International collaboration leading to high citations: Global impact or home country effect? **Journal of Informetrics**, [S. l.], v. 18, n. 4, p. 101565, 2024. DOI: 10.1016/j.joi.2024.101565. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751157724000786>.

WANG, Y.; BI, N.. Advancements in the research of immunomodulatory effects of radiation therapy: from basic to clinical. **China Oncology**, [S. l.], v. 33, n. 12, p. 1083–1091, 2023. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.12.003.

WANG, S.; LAI, X.; DENG, Y.; SONG, Y.. Correlation between mouse age and human age in anti-tumor research: Significance and method establishment. **Life Sciences**, [S. l.], v. 242, p. 117242, 2020. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117242. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320519311701>.

WIKIPEDIA. **Nikolay Timofeev-Ressovsky**. 2022. Disponível em: [https://en.wikipedia.org/wiki/Nikolay\\_Timofeev-Ressovsky](https://en.wikipedia.org/wiki/Nikolay_Timofeev-Ressovsky). Acesso em: 3 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective**. Genebra: WHO, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global research on coronavirus disease (COVID-19)**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>. Acesso em: 15 Jul 2022.

WNA. **Three Mile Island Accident**. 2020. Disponível em: <https://world-nuclear.org/information-library/safety-and-security/safety-of-plants/three-mile-island-accident.aspx>. Acesso em: 10 mar. 2022.

WOLFF, S. The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications. **Environmental health perspectives**, [S. l.], v. 106 Suppl, n. February, p. 277-83, 1998. DOI: 10.1289/ehp.98106s1277.

RIECKE, A.; RUF, C. G.; MEINEKE, V.. Assessment of radiation damage—the need for a multiparametric and integrative approach with the help of both clinical and biological dosimetry. **Health physics**, v. 98, n. 2, p. 160-167, 2010.

YU, H.-S.; SONG, A.-Q.; LIU, N.; WANG, H.. Effects of low dose pre-irradiation on hepatic damage and genetic material damage caused by cyclophosphamide. **European review for medical and pharmacological sciences**, [S. l.], v. 18, n. 24, p. 3889-97, 2014.

ZHANG, L. *et al.* Hot topics in COVID-19 research: A citation analysis. **Scientometrics**, v. 127, n. 1, p. 1-25, 2022. DOI: 10.1007/s11192-022-04320-x.

ZHANG, F.; SHAO, C.; CHEN, Z.; LI, Y.; JING, X.; HUANG, Q.. Low Dose of Trichostatin A Improves Radiation Resistance by Activating Akt/Nrf2-Dependent Antioxidation Pathway in Cancer Cells. **Radiation Research**, [S. l.], v. 195, n. 4, 2021. DOI: 10.1667/RADE-20-00145.1. Disponível em: <https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-195/issue-4/RADE-20-00145.1/Low-Dose-of-Trichostatin-A-Improves-Radiation-Resistance-by-Activating/10.1667/RADE-20-00145.1.full>.

ZHANG, A.; GAO, L.. Low-dose radiotherapy effects the progression of anti-tumor response. **Translational Oncology**, [S. l.], v. 35, p. 101710, 2023. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101710. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936523323000967>.

## **ANEXO A – PROTOCOLO DE REVISÃO DE ESCOPO**

### **CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE DOSE-RESPOSTA COM RADIAÇÃO IONIZANTE DE BAIXA DOSE EM ANIMAIS: UM PROTOCOLO DE REVISÃO DE ESCOPO**

Antonio Eric Carneiro Cardoso<sup>1</sup>, Elias Ramos<sup>1</sup>

- Programa de Pós-Graduação em Difusão do Conhecimento – Universidade Federal da Bahia -Brasil

#### **Corresponding author:**

Drnd. Antonio Eric Carneiro Cardoso  
PPG-DC  
Universidade Federal da Bahia  
Email: [antonio.eric.c.cardoso@gmail.com](mailto:antonio.eric.c.cardoso@gmail.com)

#### **RESUMO**

No final dos anos 50 o ICRP (Comissão Internacional de Proteção Radiológica) começou realizar estimativas de risco a partir do modelo dose-resposta LNT (Linear-No-Threshold / Linear sem limiar), o qual representa a relação entre o risco carcinogênico e a dose de exposição a radiações ionizantes. Tal modelo vigora até hoje como paradigma para a avaliação de risco ambiental e ocupacional. Contudo, há um corpo de evidências empíricas que sustenta a hipótese de que ocorra um comportamento não-linear para baixos níveis de dose de exposição em função dos sistemas de resposta e reparo característicos dos diversos níveis organizacionais dos sistemas biológicos. No entanto os estudos que lastreiam esta hipótese são considerados com de baixo valor da razão sinal/ruído emprestando assim considerável incerteza estatística às estimativas encontradas. Objetiva-se, desta forma, mapear as características dos diferentes delineamentos experimentais pré-clínicos em estudos sobre a relação dose-resposta em baixas doses de radiação ionizante.

**Keywords:** animals experiments, experimental design, ionizing radiation, low-dose, dose-response, biphasic effect, adaptive effect.

## INTRODUÇÃO

No final dos anos 50 em decorrência da corrida armamentista, dos estudos dos efeitos de testes atômicos e com os dados adquiridos dos estudos sobre os efeitos das bombas de Hiroshima e Nagasaki nos sobreviventes, a ICRP (Comissão Internacional de Proteção Radiológica) adotou um modelo dose-resposta denominado LNT (Linear-No-Threshold / Linear sem limiar), que descreve uma evolução linear do risco de casos de câncer e/ou doença hereditária para qualquer que seja o nível de dose de exposição a radiações ionizantes. Tal modelo vigora até hoje como paradigma para a estimativa de risco ambiental e ocupacional.

No entanto, existem estudos que evidenciam um comportamento diverso ao modelo LNT quando da exposição a doses relativamente baixas. Estes estudos formam um corpo de evidências que fundamentam uma outra proposta explicativa para os fenômenos observados; o modelo hormético. Nesta proposta os sistemas biológicos utilizariam vias de resposta e reparo que compensariam os danos sofridos em baixas doses de exposição, o que induziria a um estado geral aperfeiçoado após a exposição por períodos de tempo diferentes de acordo com as circunstância. A esta repercussão é atribuído o nome de efeito hormético.

Os estudos desenvolvidos para avaliar a existência e dimensão do efeito hormético da radiação ionizante basearam-se em pesquisas experimentais com animais, cultivos celulares, e estudos observacionais com humanos (1–4). Reconhecer as características destes estudos se reveste de importância porquanto a verificação da validade das estimativas de efeito encontradas.

Com a revisão de escopo torna-se possível caracterizar e dimensionar os diversos elementos de um determinado gênero de pesquisa. No presente caso, a revisão de escopo permite descrever os parâmetros que diferenciam e assemelham os delineamentos experimentais dos estudos sobre os efeitos decorrentes das exposições a baixas doses de radiação ionizante.

O presente protocolo tem por fim uma revisão de escopo de estudos sobre o efeito da radiação ionizante de baixa dose em animais. Espera-se obter uma classificação hierarquizada dos delineamentos, características da radiação e desfechos investigados. Os resultados irão lastrear futuras revisões sistemáticas e meta-análises.



**OBJETIVOS**

Avaliar a produção de artigos científicos sobre experimentos que tratam dos efeitos da exposição a radiações ionizantes de baixa dose em animais.

Produzir um ranking dos desfechos relatados nos experimentos conduzidos.

Elencar os desenhos de estudo experimentais desenvolvidos para avaliar os efeitos de baixas doses de radiação ionizante em animais.

Avaliar a evolução dos aspectos de desenho, intervenção e desfechos nos estudos experimentais com radiação ionizante de baixa dose em animais.

## METODOS

### Revisão de Escopo

A apresentação estruturada e articulada dos resultados de um campo de estudo científico permite uma visão ampla e integral do estado de uma área de pesquisa, assim o campo teórico-metodológico é apresentado possibilitando focar esforços e recursos. É neste contexto que se situa a revisão de escopo, que ao cartografar uma área de pesquisa indicando lacunas e excessos, proporciona indicações de sentido amplo sobre as tendências de um campo de pesquisa. Não há busca por evidências causais em uma revisão de escopo e seus resultados podem moldar hipóteses de pesquisa a serem testadas em futuros experimentos ou revisões sistemáticas e meta-análises(5).

Trabalharemos com a extensão do protocolo PRISMA para revisões de escopo, o PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis / Itens Preferidos para o Relato de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises*) como guia na construção do protocolo (6).

### Estratégia de busca

Estruturamos a busca através da estratégia PCC(7) (*Participant; Concept; Context / Participante, Conceito, Contexto*) no qual animais de quaisquer espécies são os participantes; a exposição as radiações ionizantes de baixa dose é o conceito; e estudos de delineamento experimental controlado é o contexto. A tabela 01 mostra a identificação das estruturas de busca segundo cada termo da estratégia.

PCC	Termo	Estrutura de busca
Participante	Animais em geral.	Estrutura Syrcle anexo 1 PubMed / SCOPUS / Web of Science.
Conceito	Exposição à radiação ionizante de baixa dose.	Estrutura dos autores anexo 2 PubMed / SCOPUS / Web of Science.
Contexto	ABERTO	---

Será usada a combinação entre termos indexados, quando estes existirem, e palavras chaves de uso corrente. A implementação completa da estratégia de busca se dará em etapas, com registro do número de resultados em cada uma. A estratégia para os participantes será implementada com subsequente restrição dos resultados através da implementação da estratégia para o conceito. A estrutura de busca para participantes será do filtro PubMed da

SYRCLE(8,9), que será adaptada para SCOPUS e Web of Science. Serão construídas estruturas de busca para o conceito em todas as bases. A busca será realizada no MEDLINE/PubMed, SCOPUS e Web of Science sem restrição de período de tempo. Nenhuma literatura cinza ou pesquisa secundária será realizada.

## **Rastreio e avaliação**

Todos os resultados das buscas nas bases serão exportados para arquivos de lista de referencia bibliograficas (\*.ris; \*.bib ou \*.csv). Estes arquivos serão manipulados na plataforma Rayyan para identificação de duplicatas, avaliação de títulos e resumos e classificação segundo critérios de inclusão/exclusão. Todos os registros identificados como inclusos desta fase comporão uma listagem para a fase de avaliação do texto completo e classificação segundo os mesmos critérios.

Nas duas fases de avaliação dois revisores atuarão de forma independente. A inclusão se dará apenas pela concordância dos dois avaliadores tanto na primeira como segunda fase. Discordâncias serão resolvidas por consenso entre os dois revisores.

## **Inclusão e Exclusão**

Serão considerados artigos compatíveis com a investigação dos efeitos da exposição única ou múltipla em qualquer taxa de dose à radiação ionizante eletromagnética ou particular em dose designada como baixa doses, em caso de ausencia de explicitação será considerada doses inferiores ou iguais a 500mGy. Não haverá limite quanto à data de publicação na tentativa de abarcar as mudanças nas denominações e interesses dos desfechos com a evolução científica. Os artigos serão pretendidos/preteridos segundo:

- *Tipo de Fonte de Evidencia:*
  - .3 *Inclusão:* Artigos originais revisados por pares de estudos experimentais com animais.
  - .4 *Exclusão:* Estudos qualitativos, revisões, resumos de conferências, livros e capitulos de livro.
- *Desenho:*
  - .3 *Inclusão:* Existência de qualquer grupo controle.

.4 *Exclusão:* Descrição de caso, estudos observacionais.

- *População sob estudo:*

.3 *Inclusão:* Animais sadios ou modelos induzidos de doenças.

.4 *Exclusão:* in-vitro.

- *Intervenção:*

.3 *Inclusão:* Radiação gama, X ou particular com dose total final menor ou igual a 500mGy.

.4 *Exclusão:* Fonte de radiação interna ao organismo ou uso de terapias adjuvantes.

- *Desfechos:*

.3 *Inclusão:* Avaliação de qualquer aspecto fisiológico, patológico, metabólico, genético ou epigenético decorrente da exposição.

.4 *Exclusão:* Estudos em que a exposição a radiação ionizante não é intervenção principal.

- *Apenas estudos com texto completo em inglês disponíveis serão incluídos (segunda parte do rastreio).*

### **Prioridade de Exclusão**

- 1st. Tipo (≠ artigo)
- 2nd. Estudo (≠ experimental)
- 3rd. População (≠ animais)
- 4th. Intervenção (≠ Radiação Gama ou X em dose maior que 500mGy)
- 5th. Desfecho após intervenção (≠ primários)
- 6th. Indisponibilidade de texto (≠ Completo)
- 7th. Língua texto completo (≠ English)

### **Extração de Dados**

Dos estudos considerados elegíveis serão extraídos os tipos de dados listados abaixo. Não há dados considerados obrigatórios, sua inexistência será preenchida no banco de dados como “não disponível” (ND).

- Pais de origem: texto
- Ano de publicação: data
- Nome do jornal de publicação: texto
- Identificador do Artigo (DOI/PMID): texto
- Tipo de experimento: ADP(Pré)/BF/TTO(Pós) (tipo geral de efeito estudado)
- Tipo de desenho: (CT/NCT/CG/DCG/R/NR..)
- Espécie/Linhagem: texto
- Sexo: M/F/ambos/ND
- Idade: número (semanas/meses)
- Tamanho Total das Amostras: número
- Tipo da Radiação de intervenção: gama(G)/raios X(X)
- Dose da radiação de intervenção (mGy): número
- Taxa de Dose da radiação de intervenção (mGy/h): número
- Fonte da Radiação de intervenção: texto
- Dose da radiação de desafio (mGy): número
- Taxa de Dose da radiação de desafio (mGy/h): número
- Fonte da Radiação de desafio: texto
- Tipo de desafio: texto (elemento fisico/quimico/biologico utilizado em estudos do efeito adaptativos)
- Descrição do desafio: texto
- Modelo de doença: texto (em caso de estudos de tratamento, onde os animais não são saudáveis originalmente)
- Secção do organismo a ser avaliado: texto (característica anatomofisiopatológica do organismo sob análise)
- Desfecho avaliado: texto (característica do sistema biológico a ser avaliado como resposta à intervenção)
- Tamanho de Efeito usado: texto
- Método estatístico usado: texto
- Método de mensuração do efeito: texto (refere-se à metodologia/tecnologia usada para quantificar o efeito da intervenção no desfecho)

## **Síntese e apresentação dos dados**

Nenhuma medida de resumo ou sumarização será realizada, assim como, de análise de risco de viés ou qualidade dos estudos elegidos. No entanto, como é característico nos estudos de revisão de escopo, os dados resultantes serão descritos de forma qualitativa e quantitativas, por meios numéricos e gráficos, nos seguintes aspectos:

- Categorização dos artigos de acordo com os grupos gerais seguintes: tipo de experimento; tipo da radiação de intervenção; dose da radiação de intervenção; fonte da radiação de intervenção, dose da radiação de desafio; fonte da radiação de desafio; tipo de desafio; modelo de doença; secção do organismo a ser avaliado; desfecho avaliado; método de mensuração.
- Classificação das categorias de acordo com o número de ocorrências.
- Avaliação do desenvolvimento no tempo da produção de artigos de forma geral e de acordo com: desfecho avaliado; método de mensuração; tipo de desafio; modelo de doença.
- Avaliação do desenvolvimento da produção artigos por país de origem de acordo com: número total; desfecho avaliado; método de mensuração; tipo de desafio; modelo de doença.
- Avaliação dos tipos de delineamentos usados pelo quantitativo total e de acordo com: desfecho avaliado e método de mensuração.

## REFERENCIAS

1. Toprani SM, Das B. Radio-adaptive response of base excision repair genes and proteins in human peripheral blood mononuclear cells exposed to gamma radiation. *Mutagenesis* [Internet]. 2015 Sep;30(5):663–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25958388>
2. Nomura T, Li X-H, Ogata H, Sakai K, Kondo T, Takano Y, et al. Suppressive Effects of Continuous Low-Dose-Rate  $\gamma$  Irradiation on Diabetic Nephropathy in Type II Diabetes Mellitus Model Mice. *Radiat Res* [Internet]. 2011 Jun 30;176(3):356. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718105>
3. Lee EK, Kim J-A, Park SJ, Kim JK, Heo K, Yang KM, et al. Low-dose radiation activates Nrf1/2 through reactive species and the Ca(2+)/ERK1/2 signaling pathway in human skin fibroblast cells. *BMB Rep* [Internet]. 2013 May;46(5):258–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710636>

4. Shao M, Lu X, Cong W, Xing X, Tan Y, Li Y, et al. Multiple Low-Dose Radiation Prevents Type 2 Diabetes-Induced Renal Damage through Attenuation of Dyslipidemia and Insulin Resistance and Subsequent Renal Inflammation and Oxidative Stress. Andrews Z, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Mar 20;9(3):e92574. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0092574>
5. Cordeiro L, Baldini Soares C. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. BIS Bol do Inst Saúde. 2020;20(2):37–43.
6. Tricco A, Zarin LE, O'Brien K, Colquhoun H, Levac D. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist SECTION. Ann Intern Med [Internet]. 2018;169(7):11–2. Available from: <http://www.prisma-statement.org/Extensions/ScopingReviews>
7. Peters M, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Trico A, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews. In: JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. JBI; 2020. Available from: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL/Chapter+11%3A+Scoping+reviews>
8. Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. Lab Anim [Internet]. 2010 Jul 1;44(3):170–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551243>
9. Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. Lab Anim [Internet]. 2010 Jul 1;44(3):170–5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/la.2010.009117>

## ANEXO B – ESTRUTURAS DE BUSCA

### MEDLINE/pubmed - Animais (modelo estruturado da Syrcle atualizado em 31/08/2021) como participantes 7.389.788

(“animal experimentation”[MeSH Terms] OR “models, animal”[MeSH Terms] OR “invertebrates”[MeSH Terms] OR “Animals”[Mesh:noexp] OR “animal population groups”[MeSH Terms] OR “chordata”[MeSH Terms:noexp] OR “chordata, nonvertebrate”[MeSH Terms] OR “vertebrates”[MeSH Terms:noexp] OR “amphibians”[MeSH Terms] OR “birds”[MeSH Terms] OR “fishes”[MeSH Terms] OR “reptiles”[MeSH Terms] OR “mammals”[MeSH Terms:noexp] OR “primates”[MeSH Terms:noexp] OR “artiodactyla”[MeSH Terms] OR “carnivora”[MeSH Terms] OR “cetacea”[MeSH Terms] OR “chiroptera”[MeSH Terms] OR “elephants”[MeSH Terms] OR “hyraxes”[MeSH Terms] OR “insectivora”[MeSH Terms] OR “lagomorpha”[MeSH Terms] OR “marsupialia”[MeSH Terms] OR “monotremata”[MeSH Terms] OR “perissodactyla”[MeSH Terms] OR “rodentia”[MeSH Terms] OR “scandentia”[MeSH Terms] OR “sirenia”[MeSH Terms] OR “Cingulata”[MeSH Terms] OR “haplorhini”[MeSH Terms:noexp] OR “strepsirhini”[MeSH Terms] OR “platyrrhini”[MeSH Terms] OR “tarsi”[MeSH Terms] OR “catarrhini”[MeSH Terms:noexp] OR “cercopithecidae”[MeSH Terms] OR “hylobatidae”[MeSH Terms] OR “hominidae”[MeSH Terms:noexp] OR “gorilla gorilla”[MeSH Terms] OR “pan paniscus”[MeSH Terms] OR “pan troglodytes”[MeSH Terms] OR “pongo pygmaeus”[MeSH Terms]) OR ((animals[tiab] OR animal[tiab] OR mice[tiab] OR mus[tiab] OR mouse[tiab] OR murine[tiab] OR woodmouse[tiab] OR rats[tiab] OR rat[tiab] OR murinae[tiab] OR muridae[tiab] OR cottonrat[tiab] OR cottonrats[tiab] OR hamster[tiab] OR hamsters[tiab] OR cricetinae[tiab] OR rodentia[tiab] OR rodent[tiab] OR rodents[tiab] OR pigs[tiab] OR pig[tiab] OR swine[tiab] OR swines[tiab] OR piglets[tiab] OR piglet[tiab] OR boar[tiab] OR boars[tiab] OR “sus scrofa”[tiab] OR ferrets[tiab] OR ferret[tiab] OR polecat[tiab] OR polecats[tiab] OR “mustela putorius”[tiab] OR “guinea pigs”[tiab] OR “guinea pig”[tiab] OR cavia[tiab] OR callithrix[tiab] OR marmoset[tiab] OR marmosets[tiab] OR cebuella[tiab] OR hapale[tiab] OR octodon[tiab] OR chinchilla[tiab] OR chinchillas[tiab] OR gerbillinae[tiab] OR gerbil[tiab] OR gerbils[tiab] OR jird[tiab] OR jirds[tiab] OR merione[tiab] OR meriones[tiab] OR rabbits[tiab] OR rabbit[tiab] OR hares[tiab] OR hare[tiab] OR diptera[tiab] OR flies[tiab] OR fly[tiab] OR dipteral[tiab] OR drosophila[tiab] OR drosophilidae[tiab] OR cats[tiab] OR cat[tiab] OR carus[tiab] OR felis[tiab] OR nematoda[tiab] OR nematode[tiab] OR nematodes[tiab] OR sipunculida[tiab] OR dogs[tiab] OR dog[tiab] OR canine[tiab] OR canines[tiab] OR canis[tiab] OR sheep[tiab] OR sheeps[tiab] OR mouflon[tiab] OR mouflons[tiab] OR ovis[tiab] OR goats[tiab] OR goat[tiab] OR capra[tiab] OR capras[tiab] OR rupicapra[tiab] OR chamois[tiab] OR haplorhini[tiab] OR monkey[tiab] OR monkeys[tiab] OR anthropoidea[tiab] OR anthropoids[tiab] OR saguinus[tiab] OR tamarin[tiab] OR tamarins[tiab] OR leontopithecus[tiab] OR hominidae[tiab] OR ape[tiab] OR apes[tiab] OR “pan paniscus”[tiab] OR bonobo[tiab] OR bonobos[tiab] OR “pan troglodytes”[tiab] OR gibbon[tiab] OR gibbons[tiab] OR siamang[tiab] OR siamangs[tiab] OR nomascus[tiab] OR symphalangus[tiab] OR chimpanzee[tiab] OR chimpanzees[tiab] OR prosimian[tiab] OR prosimians[tiab] OR “bush baby”[tiab] OR bush babies[tiab] OR galagos[tiab] OR galago[tiab] OR pongidae[tiab] OR gorilla[tiab] OR gorillas[tiab] OR “pongo pygmaeus”[tiab] OR orangutan[tiab] OR orangutans[tiab] OR lemur[tiab] OR lemurs[tiab] OR lemuridae[tiab] OR horse[tiab] OR horses[tiab] OR equus[tiab] OR



cow[Tiab] OR calf[Tiab] OR bull[Tiab] OR chicken[Tiab] OR chickens[Tiab] OR gallus[Tiab] OR quail[Tiab] OR bird[Tiab] OR birds[Tiab] OR quails[Tiab] OR poultry[Tiab] OR poultries[Tiab] OR fowl[Tiab] OR fowls[Tiab] OR reptile[Tiab] OR reptilia[Tiab] OR reptiles[Tiab] OR snakes[Tiab] OR snake[Tiab] OR lizard[Tiab] OR lizards[Tiab] OR alligator[Tiab] OR alligators[Tiab] OR crocodile[Tiab] OR crocodiles[Tiab] OR turtle[Tiab] OR turtles[Tiab] OR amphibian[Tiab] OR amphibians[Tiab] OR amphibia[Tiab] OR frog[Tiab] OR frogs[Tiab] OR bombina[Tiab] OR salientia[Tiab] OR toad[Tiab] OR toads[Tiab] OR “epidalea calamita”[Tiab] OR salamander[Tiab] OR salamanders[Tiab] OR eel[Tiab] OR eels[Tiab] OR fish[Tiab] OR fishes[Tiab] OR pisces[Tiab] OR catfish[Tiab] OR catfishes[Tiab] OR siluriformes[Tiab] OR arius[Tiab] OR heteropneustes[Tiab] OR sheatfish[Tiab] OR perch[Tiab] OR perches[Tiab] OR percidae[Tiab] OR perca[Tiab] OR trout[Tiab] OR trouts[Tiab] OR char[Tiab] OR chars[Tiab] OR salvelinus[Tiab] OR minnow[Tiab] OR cyprinidae[Tiab] OR carps[Tiab] OR carp[Tiab] OR zebrafish[Tiab] OR zebrafishes[Tiab] OR goldfish[Tiab] OR goldfishes[Tiab] OR guppy[Tiab] OR guppies[Tiab] OR chub[Tiab] OR chubs[Tiab] OR tinca[Tiab] OR barbels[Tiab] OR barbus[Tiab] OR pimephales[Tiab] OR promelas[Tiab] OR “poecilia reticulata”[Tiab] OR mullet[Tiab] OR mullets[Tiab] OR eel[Tiab] OR eels[Tiab] OR seahorse[Tiab] OR seahorses[Tiab] OR mugil curema[Tiab] OR atlantic cod[Tiab] OR shark[Tiab] OR sharks[Tiab] OR catshark[Tiab] OR anguilla[Tiab] OR salmonid[Tiab] OR salmonids[Tiab] OR whitefish[Tiab] OR whitefishes[Tiab] OR salmon[Tiab] OR salmonids[Tiab] OR sole[Tiab] OR solea[Tiab] OR lamprey[Tiab] OR lampreys[Tiab] OR pumpkinseed[Tiab] OR sunfish[Tiab] OR sunfishes[Tiab] OR tilapia[Tiab] OR tilapias[Tiab] OR turbot[Tiab] OR turbot[Tiab] OR flatfish[Tiab] OR flatfishes[Tiab] OR sciuridae[Tiab] OR squirrel[Tiab] OR squirrels[Tiab] OR chipmunk[Tiab] OR chipmunks[Tiab] OR suslik[Tiab] OR susliks[Tiab] OR vole[Tiab] OR voles[Tiab] OR lemming[Tiab] OR lemmings[Tiab] OR muskrat[Tiab] OR muskrats[Tiab] OR lemmus[Tiab] OR otter[Tiab] OR otters[Tiab] OR marten[Tiab] OR martens[Tiab] OR martes[Tiab] OR weasel[Tiab] OR badger[Tiab] OR badgers[Tiab] OR ermine[Tiab] OR mink[Tiab] OR minks[Tiab] OR sable[Tiab] OR sables[Tiab] OR gulo[Tiab] OR gulos[Tiab] OR wolverine[Tiab] OR wolverines[Tiab] OR mustela[Tiab] OR llama[Tiab] OR llamas[Tiab] OR alpaca[Tiab] OR alpacas[Tiab] OR camelid[Tiab] OR camelids[Tiab] OR guanaco[Tiab] OR guanacos[Tiab] OR chiroptera[Tiab] OR chiropteras[Tiab] OR bat[Tiab] OR bats[Tiab] OR fox[Tiab] OR foxes[Tiab] OR iguana[Tiab] OR iguanas[Tiab] OR xenopus laevis[Tiab] OR parakeet[Tiab] OR parakeets[Tiab] OR parrot[Tiab] OR parrots[Tiab] OR donkey[Tiab] OR donkeys[Tiab] OR mule[Tiab] OR mules[Tiab] OR zebra[Tiab] OR zebras[Tiab] OR shrew[Tiab] OR shrews[Tiab] OR bison[Tiab] OR bisons[Tiab] OR buffalo[Tiab] OR buffaloes[Tiab] OR deer[Tiab] OR deers[Tiab] OR bear[Tiab] OR bears[Tiab] OR panda[Tiab] OR pandas[Tiab] OR “wild hog”[Tiab] OR “wild boar”[Tiab] OR fitchew[Tiab] OR fitch[Tiab] OR beaver[Tiab] OR beavers[Tiab] OR jerboa[Tiab] OR jerboas[Tiab] OR capybara[Tiab] OR capybaras[Tiab] OR canine [tiab] OR bovine [tiab] OR porcine [tiab] OR hog [tiab] OR hogs [tiab]) NOT medline[sb])

## SCOPUS (modelo estruturado da Syrcle atualizado 31/08/2021) 7.632.360

TITLE-ABS(animal OR animals OR pisces OR fish OR fishes OR catfish OR catfishes OR sheatfish OR silurus OR arius OR heteropneustes OR clarias OR gariepinus OR {fathead minnow} OR {fathead minnows} OR pimephales OR promelas OR cichlidae OR trout OR trouts OR char OR chars OR salvelinus OR salmo OR oncorhynchus OR guppy OR guppies OR millionfish OR poecilia OR goldfish OR goldfishes OR carassius OR auratus OR mullet

OR mullets OR mugil OR curema OR shark OR sharks OR cod OR cods OR gadus OR  
 morhua OR carp OR carps OR cyprinus OR carpio OR killifish OR eel OR eels OR anguilla  
 OR zander OR sander OR lucioperca OR stizostedion OR turbot OR turbots OR psetta OR  
 flatfish OR flatfishes OR plaice OR pleuronectes OR platessa OR tilapia OR tilapias OR  
 oreochromis OR sarotherodon OR {common sole} OR {dover sole} OR solea OR zebrfish  
 OR zebrfishes OR danio OR rerio OR seabass OR dicentrarchus OR labrax OR morone  
 OR lamprey OR lampreys OR petromyzon OR pumpkinseed OR pumpkinseeds OR lepomis  
 OR gibbosus OR herring OR clupea OR harengus OR amphibia OR amphibian OR  
 amphibians OR anura OR salientia OR frog OR frogs OR rana OR toad OR toads OR bufo  
 OR xenopus OR laevis OR bombina OR epidalea OR calamita OR salamander OR  
 salamanders OR newt OR newts OR triturus OR reptilia OR reptile OR reptiles OR {bearded  
 dragon} OR pogona OR vitticeps OR iguana OR iguanas OR lizard OR lizards OR {anguis  
 fragilis} OR turtle OR turtles OR snakes OR snake OR aves OR bird OR birds OR quail OR  
 quails OR coturnix OR bobwhite OR colinus OR virginianus OR poultry OR poultries OR fowl  
 OR fowls OR chicken OR chickens OR gallus OR {zebra finch} OR taeniopygia OR guttata  
 OR canary OR canaries OR serinus OR canaria OR parakeet OR parakeets OR grasskeet  
 OR parrot OR parrots OR psittacine OR psittacines OR shelduck OR tadorna OR goose OR  
 geese OR branta OR leucopsis OR woodlark OR lullula OR flycatcher OR ficedula OR  
 hypoleuca OR dove OR doves OR geopelia OR cuneata OR duck OR ducks OR greylag OR  
 graylag OR anser OR harrier OR {circus pygargus} OR {red knot} OR {great knot} OR calidris  
 OR canutus OR godwit OR limosa OR lapponica OR meleagris OR gallopavo OR jackdaw  
 OR corvus OR monedula OR ruff OR philomachus OR pugnax OR lapwing OR peewit OR  
 plover OR vanellus OR swan OR cygnus OR columbianus OR bewickii OR gull OR  
 chroicocephalus OR ridibundus OR albifrons OR {great tit} OR parus OR aythya OR fuligula  
 OR streptopelia OR risoria OR spoonbill OR platalea OR leucorodia OR blackbird OR turdus  
 OR merula OR {blue tit} OR cyanistes OR pigeon OR pigeons OR columba OR pintail OR  
 anas OR starling OR sturnus OR owl OR {athene noctua} OR pochard OR ferina OR  
 cockatiel OR nymphiacus OR hollandicus OR skylark OR alauda OR tern OR sterna OR teal  
 OR crecca OR oystercatcher OR haematopus OR ostralegus OR shrew OR shrews OR  
 sorex OR araneus OR crocidura OR russula OR {european mole} OR talpa OR chiroptera  
 OR bat OR bats OR eptesicus OR serotinus OR myotis OR dasycneme OR daubentonii OR  
 pipistrelle OR pipistrellus OR cat OR cats OR felis OR catus OR feline OR dog OR dogs OR  
 canis OR canine OR canines OR otter OR otters OR lutra OR badger OR badgers OR meles  
 OR fitchew OR fitch OR foumart OR foulmart OR ferrets OR ferret OR polecat OR polecats  
 OR mustela OR putorius OR weasel OR weasels OR fox OR foxes OR vulpes OR {common  
 seal} OR phoca OR vitulina OR {grey seal} OR halichoerus OR horse OR horses OR equus  
 OR equine OR equidae OR donkey OR donkeys OR mule OR mules OR pig OR pigs OR  
 swine OR swines OR hog OR hogs OR boar OR boars OR porcine OR piglet OR piglets OR  
 sus OR scrofa OR llama OR llamas OR lama OR glama OR deer OR deers OR cervus OR  
 elaphus OR cow OR cows OR {bos taurus} OR {bos indicus} OR bovine OR bull OR bulls  
 OR cattle OR bison OR bisons OR sheep OR sheeps OR {ovis aries} OR ovine OR lamb OR  
 lambs OR mouflon OR mouflons OR goat OR goats OR capra OR caprine OR chamois OR  
 rupicapra OR leporidae OR lagomorpha OR lagomorph OR rabbit OR rabbits OR  
 oryctolagus OR cuniculus OR laprine OR hares OR lepus OR rodentia OR rodent OR  
 rodents OR murinae OR mouse OR mice OR mus OR musculus OR murine OR woodmouse  
 OR apodemus OR rat OR rats OR rattus OR norvegicus OR {guinea pig} OR {guinea pigs}  
 OR cavia OR porcellus OR hamster OR hamsters OR mesocricetus OR cricetus OR  
 cricetus OR gerbil OR gerbils OR jird OR jirds OR meriones OR unguiculatus OR jerboa OR  
 jerboas OR jaculus OR chinchilla OR chinchillas OR beaver OR beavers OR {castor fiber}  
 OR {castor canadensis} OR sciuridae OR squirrel OR squirrels OR sciurus OR chipmunk OR  
 chipmunks OR marmot OR marmots OR marmota OR suslik OR susliks OR spermophilus

OR cynomys OR cottonrat OR cottonrats OR sigmodon OR vole OR voles OR microtus OR myodes OR glareolus OR primate OR primates OR prosimian OR prosimians OR lemur OR lemurs OR lemuridae OR loris OR {bush baby} OR {bush babies} OR bushbaby OR bushbabies OR galago OR galagos OR anthropoidea OR anthropoids OR simian OR simians OR monkey OR monkeys OR marmoset OR marmosets OR callithrix OR cebuella OR tamarin OR tamarins OR saguinus OR leontopithecus OR {squirrel monkey} OR {squirrel monkeys} OR saimiri OR {night monkey} OR {night monkeys} OR {owl monkey} OR {owl monkeys} OR douroucoulis OR aotus OR {spider monkey} OR {spider monkeys} OR ateles OR baboon OR baboons OR papio OR {rhesus monkey} OR macaque OR macaca OR mulatta OR cynomolgus OR fascicularis OR {green monkey} OR {green monkeys} OR chlorocebus OR vervet OR vervets OR pygerythrus OR hominoidea OR ape OR apes OR hylobatidae OR gibbon OR gibbons OR siamang OR siamangs OR nomascus OR symphalangus OR hominidae OR orangutan OR orangutans OR pongo OR chimpanzee OR chimpanzees OR {pan troglodytes} OR bonobo OR bonobos OR {pan paniscus} OR gorilla OR gorillas OR troglodytes)

### WEB OF SCIENCE (adaptado do modelo da Syrcle 31/08/2021) 7.298.984

TI=(animals OR animal OR mice OR mus OR mouse OR murine OR woodmouse OR rats OR rat OR murinae OR muridae OR cottonrat OR cottonrats OR hamster OR hamsters OR cricetinae OR rodentia OR rodent OR rodents OR pigs OR pig OR swine OR swines OR piglets OR piglet OR boar OR boars OR "sus scrofa" OR ferrets OR ferret OR polecat OR polecats OR "mustela putorius" OR "guinea pigs" OR "guinea pig" OR cavia OR callithrix OR marmoset OR marmosets OR cebuella OR hapale OR octodon OR chinchilla OR chinchillas OR gerbillinae OR gerbil OR gerbils OR jird OR jirds OR merione OR meriones OR rabbits OR rabbit OR hares OR hare OR diptera OR flies OR fly OR dipteral OR drosophila OR drosophilidae OR cats OR cat OR carus OR felis OR nematoda OR nematode OR nematodes OR sipunculida OR dogs OR dog OR canine OR canines OR canis OR sheep OR sheeps OR mouflon OR mouflons OR ovis OR goats OR goat OR capra OR capras OR rupicapra OR chamois OR haplorhini OR monkey OR monkeys OR anthropoidea OR anthropoids OR saguinus OR tamarin OR tamarins OR leontopithecus OR hominidae OR ape OR apes OR "pan paniscus" OR bonobo OR bonobos OR "pan troglodytes" OR gibbon OR gibbons OR siamang OR siamangs OR nomascus OR symphalangus OR chimpanzee OR chimpanzees OR prosimian OR prosimians OR "bush baby" OR bush babies OR galagos OR galago OR pongidae OR gorilla OR gorillas OR "pongo pygmaeus" OR orangutan OR orangutans OR lemur OR lemurs OR lemuridae OR horse OR horses OR equus OR cow OR calf OR bull OR chicken OR chickens OR gallus OR quail OR bird OR birds OR quails OR poultry OR poultries OR fowl OR fowls OR reptile OR reptilia OR reptiles OR snakes OR snake OR lizard OR lizards OR alligator OR alligators OR crocodile OR crocodiles OR turtle OR turtles OR amphibian OR amphibians OR amphibia OR frog OR frogs OR bombina OR salientia OR toad OR toads OR "epidalea calamita" OR salamander OR salamanders OR eel OR eels OR fish OR fishes OR pisces OR catfish OR catfishes OR siluriformes OR arius OR heteropneustes OR sheatfish OR perch OR perches OR percidae OR perca OR trout OR trouts OR char OR chars OR salvelinus OR minnow OR cyprinidae OR carps OR carp OR zebrafish OR zebrafishes OR goldfish OR goldfishes OR guppy OR guppies OR chub OR chubs OR tinca OR barbels OR barbus OR pimephales OR promelas OR "poecilia reticulata" OR mullet OR mullets OR eel OR eels OR seahorse OR seahorses OR mugil curema OR atlantic cod OR shark OR sharks OR catshark OR anguilla OR

salmonid OR salmonids OR whitefish OR whitefishes OR salmon OR salmons OR sole OR solea OR lamprey OR lampreys OR pumpkinseed OR sunfish OR sunfishes OR tilapia OR tilapias OR turbot OR turbots OR flatfish OR flatfishes OR sciuridae OR squirrel OR squirrels OR chipmunk OR chipmunks OR suslik OR susliks OR vole OR voles OR lemming OR lemmings OR muskrat OR muskrats OR lemmus OR otter OR otters OR marten OR martens OR martes OR weasel OR badger OR badgers OR ermine OR mink OR minks OR sable OR sables OR gulo OR gulos OR wolverine OR wolverines OR mustela OR llama OR llamas OR alpaca OR alpacas OR camelid OR camelids OR guanaco OR guanacos OR chiroptera OR chiropteras OR bat OR bats OR fox OR foxes OR iguana OR iguanas OR xenopus laevis OR parakeet OR parakeets OR parrot OR parrots OR donkey OR donkeys OR mule OR mules OR zebra OR zebras OR shrew OR shrews OR bison OR bisons OR buffalo OR buffaloes OR deer OR deers OR bear OR bears OR panda OR pandas OR "wild hog" OR "wild boar" OR fitchew OR fitch OR beaver OR beavers OR jerboa OR jerboas OR capybara OR capybaras OR canine OR bovine OR porcine OR hog OR hogs) OR **AB**=(animals OR animal OR mice OR mus OR mouse OR murine OR woodmouse OR rats OR rat OR murinae OR muridae OR cottonrat OR cottonrats OR hamster OR hamsters OR cricetinae OR rodentia OR rodent OR rodents OR pigs OR pig OR swine OR swines OR piglets OR piglet OR boar OR boars OR "sus scrofa" OR ferrets OR ferret OR polecat OR polecats OR "mustela putorius" OR "guinea pigs" OR "guinea pig" OR cavia OR callithrix OR marmoset OR marmosets OR cebuella OR hapale OR octodon OR chinchilla OR chinchillas OR gerbillinae OR gerbil OR gerbils OR jird OR jirds OR merione OR meriones OR rabbits OR rabbit OR hares OR hare OR diptera OR flies OR fly OR dipteral OR drosophila OR drosophilidae OR cats OR cat OR carus OR felis OR nematoda OR nematode OR nematodes OR sipunculida OR dogs OR dog OR canine OR canines OR canis OR sheep OR sheeps OR mouflon OR mouflons OR ovis OR goats OR goat OR capra OR capras OR rupicapra OR chamois OR haplorhini OR monkey OR monkeys OR anthropoidea OR anthropoids OR saguinus OR tamarin OR tamarins OR leontopithecus OR hominidae OR ape OR apes OR "pan paniscus" OR bonobo OR bonobos OR "pan troglodytes" OR gibbon OR gibbons OR siamang OR siamangs OR nomascus OR symphalangus OR chimpanzee OR chimpanzees OR prosimian OR prosimians OR "bush baby" OR bush babies OR galagos OR galago OR pongidae OR gorilla OR gorillas OR "pongo pygmaeus" OR orangutan OR orangutans OR lemur OR lemurs OR lemuridae OR horse OR horses OR equus OR cow OR calf OR bull OR chicken OR chickens OR gallus OR quail OR bird OR birds OR quails OR poultry OR poultries OR fowl OR fowls OR reptile OR reptilia OR reptiles OR snakes OR snake OR lizard OR lizards OR alligator OR alligators OR crocodile OR crocodiles OR turtle OR turtles OR amphibian OR amphibians OR amphibia OR frog OR frogs OR bombina OR salientia OR toad OR toads OR "epidalea calamita" OR salamander OR salamanders OR eel OR eels OR fish OR fishes OR pisces OR catfish OR catfishes OR siluriformes OR arius OR heteropneustes OR sheatfish OR perch OR perches OR percidae OR perca OR trout OR trouts OR char OR chars OR salvelinus OR minnow OR cyprinidae OR carps OR carp OR zebrafish OR zebrafishes OR goldfish OR goldfishes OR guppy OR guppies OR chub OR chubs OR tinca OR barbels OR barbus OR pimephales OR promelas OR "poecilia reticulata" OR mullet OR mullets OR eel OR eels OR seahorse OR seahorses OR mugil curema OR atlantic cod OR shark OR sharks OR catshark OR anguilla OR salmonid OR salmonids OR whitefish OR whitefishes OR salmon OR salmons OR sole OR solea OR lamprey OR lampreys OR pumpkinseed OR sunfish OR sunfishes OR tilapia OR tilapias OR turbot OR turbots OR flatfish OR flatfishes OR sciuridae OR squirrel OR squirrels OR chipmunk OR chipmunks OR suslik OR susliks OR vole OR voles OR lemming OR lemmings OR muskrat OR muskrats OR lemmus OR otter OR otters OR marten OR martens OR martes OR weasel OR badger OR badgers OR ermine OR mink OR minks OR sable OR sables OR gulo OR gulos OR wolverine OR wolverines OR mustela OR llama OR llamas OR

alpaca OR alpacas OR camelid OR camelids OR guanaco OR guanacos OR chiroptera OR chiropteras OR bat OR bats OR fox OR foxes OR iguana OR iguanas OR xenopus laevis OR parakeet OR parakeets OR parrot OR parrots OR donkey OR donkeys OR mule OR mules OR zebra OR zebras OR shrew OR shrews OR bison OR bisons OR buffalo OR buffaloes OR deer OR deers OR bear OR bears OR panda OR pandas OR "wild hog" OR "wild boar" OR fitchew OR fitch OR beaver OR beavers OR jerboa OR jerboas OR capybara OR capybaras OR canine OR bovine OR porcine OR hog OR hogs)

## ANEXO 2.2

**Efeito Hormetico de radiação ionizante de baixa transferencia de energia linear e baixa dose como conceito (MODELO CRIADO PELO AUTOR).**

**MEDLINE/PubMed Coleção principal 3.759 em 31/08/2021**

( ("gamma"[Title/Abstract] OR "gamma-ray"[Title/Abstract] OR "gamma ray"[Title/Abstract]) AND ("irradiation"[Title/Abstract] OR "radiation"[Title/Abstract]) AND ("low-dose"[Title/Abstract] OR "low dose"[Title/Abstract] OR "small dose"[Title/Abstract] OR "mild dose"[Title/Abstract] ) ) **OR** ( ("xray"[Title/Abstract] OR "x-ray"[Title/Abstract] OR "x ray"[Title/Abstract]) AND ("irradiation"[Title/Abstract] OR "radiation"[Title/Abstract]) AND ("low-dose"[Title/Abstract] OR "low dose"[Title/Abstract] OR "small dose"[Title/Abstract] OR "mild dose"[Title/Abstract] ) )

**SCOPUS (MODELO CRIADO PELO AUTOR) 9.360 em 31/08/2021**

TITLE-ABS(("gamma ray\*" OR "gamma \*radiation\*" OR "y ray\*" OR "y \*radiation\*" OR "x ray\*" OR "x \*radiation\*" OR "xray\*") AND ("small dose\*" OR "low dose\*" OR "mild dose\*"))

**WEB OF SCIENCE 6.234 em 31/08/2021**

TI=( ("gamma-ray\*" OR "gamma \*radiation\*" OR "gamma ray\*" OR "y-ray\*" OR "y \*radiation\*" OR "y ray\*") OR ("x ray\*" OR "x \*radiation\*" OR "x-ray\*" OR "xray\*")) AND ("smal-dose\*" OR ("small dose\*") OR "low-dose\*" OR ("low dose\*") OR ("mild dose\*")) ) **OR AB**=( ("gamma-ray\*" OR "gamma \*radiation\*" OR "gamma ray\*" OR "y-ray\*" OR "y \*radiation\*" OR "y ray\*"))

OR ("x ray\*" OR "x \*radiation\*" OR "x-ray\*" OR "xray\*")) AND ("smal-dose\*" OR ("small dose\*") OR "low-dose\*" OR ("low dose\*") OR ("mild dose\*") ) )

## ANEXO 2.3

**Estudos experimentais controlados publicados em artigos na lingua inglesa em qualquer época como contexto**

**21/08/2021**

**MEDLINE / PUBMED 4.817.630 EM 31/08/2021**

((("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random\*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])) AND ((medline[Filter]) AND (english[Filter]))

**SCOPUS 49.172.076 em 31/08/2021**

LANGUAGE(english) AND SRCTYPE(j) AND DOCTYPE(ar)

**WEB OF SCIENCE 3.749.911 EM 31/08/2021**

TI=((("study" OR "experiment\*" OR "random\*" OR "trial" ) AND "control\*") OR ("Clinical" AND ("study" OR "trial" OR "random\*"))) OR AB=((("study" OR "experiment\*" OR "random\*" OR "trial" ) AND "control\*") OR ("Clinical" AND ("study" OR "trial" OR "random\*"))) AND (DT=("ARTICLE" OR "ABSTRACT") AND SILOID=("WOS") AND LA=("ENGLISH") )

## COMPOSIÇÃO DAS BUSCAS

OK MEDLINE PubMed Core animais **AND** radiação **1696** **AND** tipo **367** □ **17/06/22 = 390**

OK SCOPUS animais **AND** radiação **2.878** **AND** tipo **2.106** □ **17/06/22 = 2160**

OK Web of Science animais **AND** radiação **1713** **AND** tipo **309** □ **17/06/22 = 319**

## ANEXO C – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO

### Extração de Dados

A extração de dados foi conduzida segundo formulário de extração previamente testado pelos revisores com uma amostra de 10% das fontes de evidências incluídas após a fase dois.

Dos estudos considerados elegíveis foram extraídos os tipos de dados listados abaixo. Não há dados considerados obrigatórios, sua inexistência será preenchida no banco de dados como “não relatado” (NR).

id	
Autores	(Tx). Copiar os nomes dos autores.
ANO	(num). Ano de realização do estudo.
LOCAL	(Tx). País de realização do estudo.
TÍTULO	(Tx). Identificar o título do estudo
Objetivo/propósito	(“sugerir uma estratégia de intervenção”; “examinar a eficácia (prevenção/cura)” “examinar a segurança” “examinar a toxicidade/prejuízo”). Definir a Finalidade do estudo.
População sob estudo	
Espécie	(tx) . Especificar a espécie animal usada no experimento.
Linhagem	(tx;NR) Identificação de especificações dos espécimes.
Idade	(número)+(D;S;M;A);(NR). definir o valor e a escala de tempo de vida relatado ao início do estudo.

Sexo	(M, F, Amb, NR) se existe alguma especificação de sexo para o experimento
Sanidade dos animais	(S ; N; NR) se animais estão hígidos ao início do experimento
Há referência sobre o peso dos animais?	(S ; NR) se animais têm seu peso expresso de alguma forma no início do estudo.
NumAnimaisInt	(número) quantidade de animais no grupo intervenção.
Estado do Grupo de intervenção	(Sadio; modelo de doença/agravo; induzido a doença/agravo). Definir o estado dos expécimes.
Modelo/Indução de doença/agravo	(tx;NR) identificação da doença ou condição deletéria induzida ou já existente nos expécimes.
<b>Intervenção estudada</b>	
Tipo de Radiação utilizada	Raios X; Raios Gama; especificar o tipo de radiação de intervenção
Fonte da radiação	(Equipamento+tx; radionuclídeo+tx;NR) especificação e descrição da origem da radiação
Identificação da fonte de radiação	(Tx). Descrição básica do equipamento ou do radionuclídeo utilizado na intervenção
Tipo de Exposição	(Única; fracionada). especificação do regime de exposição
Dose total relatada	(número+Rad;R;Gy;cGy;mGy;Sv;cSv;mSv;NR) definição do valor da dose total, e sua escala, de exposição do experimento
Fração de dose relatada	(número+ rad;R;Gy;cGy;mGy;Sv;cSv;mSv;NR) definição do valor, e sua escala, da fração de dose de exposição do experimento
Local irradiado	(Corpo inteiro; cabeça; torax;abdomen; membro). localização anatomica da exposição



<b>Controle utilizado</b>	
Tipo de desenho comparativo	Paralelo; seriado. Um grupo controle para um experimento; um grupo controle para varios experimentos.
Tipos de controle	Sadio sem intervenção, Sham; Naive; modelo de doença/agravo sem intervenção.
Há outra intervenção concomitante?	S; N; tx descrição de uma outra intervenção no grupo controle.
NumCTRL	(número) quantidade de animais no grupo controle.
Grupo Sham	S;N; (número) identificação e, se existe, quantidade de animais
Estado do Grupo de controle	(Sadio; modelo de doença/agravo; induzido a doença/agravo). Definir o estado dos expécimes.
Modelo/Indução de doença/agravo	(tx;NR) identificação da doença ou condição deletéria induzida ou já existente nos expécimes.
<b>Desfecho</b>	
Condição do espécime durante a avaliação do desfecho.	(in vivo; pos morten; NR).
Tipo de desfecho avaliado	(Condição fisiológica; condição anatômica; condição celular; condição de órgão; condição sistema; níveis bioquímicos; expressão génica/epigenética; dano DNA/RNA/cromossomico; carcinogênese; tempo de vida; comportamento; condição neurológica; outro + tx. Designar a categoria a que pertence o evento biológico avaliado após a intervenção). Identificar qual o principal desfecho avaliado após a intervenção.
Tipo de exame utilizado	(tx) descreva o principal meio de avaliação do desfecho.
<b>Metodo</b>	
Desenho de intervenção	(Intervenção única; comparação de intervenções; complementação de

	intervenções; misto 1e2; misto1e3; misto1,2e3). Descrição da maneira como a(s) intervenções são realizadas.
Desenho de geral do estudo	(Alterações Bifásicas; efeito adaptativo; intervenção como tratamento). definir o tipo de efeito investigado.
Desenho de avaliação do efeito	(Unigeracional; multigeracional). Definição em que geração os efeitos são avaliados
Há desafio?	(físico; químico; biológico;N). determinar se e qual elemento de desafio existe após a intervenção
Há menção de formas de aleatorização para?	(Formação de Grupos; localização de alojamento; aplicação da intervenção; avaliação de efeito; N). identificar em que etapas, ou em nenhuma, houve aleatorização dos procedimentos.
Há menção de cegamento para?	(Formação de Grupos; localização de alojamento; aplicação da intervenção; avaliação de efeito; Outro; N). identificar em que etapas, ou em nenhuma, houve cegamento dos procedimentos.