

SÍNDROME PÓS-COVID-19 E CÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Thamires Lira Fonsêca Pereira ¹

Ingrid Cabral de Melo Silva ²

Tricia Maiara dos Santos Gomes ³

Géssica Teixeira da Silva ⁴

RESUMO

A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-Cov-2. Suas formas mais graves ocorrem em grupos de risco como idosos e pessoas com comorbidades como o câncer. As consequências para os sobreviventes dessa infecção ainda são pouco conhecidas. O conjunto de sintomas apresentados é denominado síndrome pós-covid-19 e inclui fadiga, sintomas neuro cognitivos, perda do olfato e paladar como as principais queixas relatadas. Com base nisso, o presente trabalho teve por objetivo revisar a literatura científica disponível acerca da relação entre a síndrome pós-covid-19 e o câncer. Para tanto foi realizada uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados LILACS, MEDLINE e SCIELO utilizando os descritores “Post-acute COVID-19 syndrome”, “Long-covid”, “Oncology” e “Cancer”. Após análise foram excluídas as publicações duplicadas em bases de dados diferentes e que não abordavam o tema proposto. 7 publicações foram avaliadas na íntegra, sendo possível identificar dois grandes grupos: as sequelas desencadeadas em pacientes oncológicos após a recuperação da infecção por COVID-19 e o câncer como uma das sequelas ocasionadas pelos mecanismos de patogênese da COVID-19. Apesar do Sars-COV-2 não ser um oncovírus tradicional que se integra ao genoma do hospedeiro, ele pode ocasionar respostas, especialmente inflamatórias, que desencadeiam o processo de oncogênese, como o aumento de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. Além disso, em virtude dessa mesma resposta inflamatória, os pacientes oncológicos, especialmente àqueles hospitalizados, após a recuperação da COVID-19, tendem a apresentar desde sintomas leves, como fadiga, perda do olfato e paladar até sintomas graves como doença pulmonar intersticial. Podemos concluir que as consequências da infecção pelo Sars-Cov-2 a longo prazo ainda são pouco conhecidas e podem representar uma nova forma de desencadear o desenvolvimento do câncer e uma piora na qualidade de vida desses pacientes sendo necessário mais estudos que possam auxiliar na assistência prestada a esse grupo de pacientes.

Palavras-chave: COVID-19, Oncologia, Sars-Cov-2, Síndrome pós-COVID-19

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, thamireslirafonseca@gmail.com;

² Graduada em Farmácia pela Faculdade Maurício de Nassau - UNINASSAU, ingridmello1234@gmail.com;

³ Especialista em Farmácia Oncológica pela Faculdade IDE - PE, tricia_maayara@yahoo.com.br;

⁴ Mestre pelo Programa de Pós Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, gessica.tsilva37@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de COVID-19 (coronavirus disease 2019) foram diagnosticados em dezembro de 2019, na província de Hubei, na China (FERREIRA et al., 2020). Após o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), o SARS-CoV-2 é o terceiro coronavírus altamente patogênico a surgir e se espalhar nas populações humanas (ARRUDA et al., 2020).

Em janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e em março do mesmo ano, em virtude de suas dimensões geográficas, foi caracterizada como uma pandemia (OPAS, 2020). No Brasil, o primeiro caso foi notificado em março de 2020 e até março de 2022, mais de 28 milhões de pessoas foram diagnosticadas com COVID-19 e cerca de 659 mil óbitos foram confirmados. Em todo o mundo, mais de 435 milhões de casos foram notificados e quase 6 milhões de óbitos foram registrados junto à Organização Mundial de Saúde (BRASIL, 2022; WHO, 2022).

A COVID-19, possui alto potencial de transmissibilidade, através das gotículas expelidas ao tossir, espirrar ou falar. Os indivíduos infectados podem permanecer assintomáticos, apresentar sintomas leves ou graves. Cerca de 80% dos casos apresentam sintomas leves sem necessidade de tratamento hospitalar. No entanto, 1 em cada 6 pessoas podem apresentar sintomas respiratórios mais graves necessitando de suporte respiratório (OPAS, 2020).

A idade avançada, histórico de tabagismo, imunossupressão e a presença de comorbidades, das quais, o câncer, foram descritos como fatores associados ao pior prognóstico da doença (FERREIRA et al., 2020). Entre os pacientes com câncer, os que apresentaram maior risco de complicações em razão da infecção por coronavírus foram os portadores de câncer de pulmão, os que passaram por transplante de medula óssea ou que fizeram tratamento quimioterápico (FERREIRA et al., 2020).

Além disso, é importante discutir o que ocorre com os pacientes que se recuperam da COVID-19 mas permanecem apresentando diversas queixas. Atualmente essa etapa é denominado como *long COVID* ou síndrome pós-COVID-19. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, dos Estados Unidos (CDC-EUA) a síndrome pós-COVID-19 é caracterizada como o aparecimento ou permanência de sintomas por mais de 4 semanas após a infecção por COVID-19.

Já segundo o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados, Reino Unido (NICE-UK), o período que compreende entre 4 e 12 semanas após o início da infecção é

caracterizado como período de progressão e somente após as 12 semanas, os sintomas persistentes ou que surgirem e não tiverem diagnóstico específico que os explique é caracterizado como síndrome pós-COVID-19 (NICE, 2022).

Lopez-Leon *et al* (2021) em uma metanálise sobre síndrome pós-COVID-19, identificou que mais de 80% dos pacientes apresentaram pelo menos um sintoma caracterizado como síndrome pós-COVID-19. O mais frequente foi a fadiga (58%), seguido por cefaleia (44%), dificuldade de concentração (27%), anosmia (21%) e perda de memória (16%). No entanto, foram descritos mais de 50 sintomas diferentes nas mais variadas intensidades, sendo necessário investigações mais contundentes que possam comprovar a relação entre os sintomas apresentados e a infecção pelo Sars-Cov-2.

Considerando o grupo de pacientes oncológicos, os estudos também apontam para o desenvolvimento de sequelas mais graves. Em uma coorte prospectiva que acompanhou 1557 pacientes, 15% tiveram pelo menos uma sequela já na primeira reavaliação. Sintomas respiratórios e fadiga residual apresentam maior taxa de ocorrência, 49,6% e 41%, respectivamente. Também foi possível identificar, em menor proporção, ocorrência de perda de peso (5,5%), sintomas neurológicos (7,3%), disfunção de órgãos não respiratórios (1,7%) e outras complicações (18,4%) (PINATO *et al*, 2021).

Com base nisso, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura acerca da relação entre a síndrome pós-covid-19 e o câncer, considerando o impacto da covid-19 em pacientes oncológicos e a infecção pelo Sars-Cov-2 como agente desencadeante de câncer. Desse modo, busca colaborar no entendimento e compreensão do comportamento da COVID-19 nos pacientes oncológicos bem como as possibilidades de seu futuro envolvimento em novos casos de diagnóstico oncológico.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de trazer contribuições a respeito do tema discutido a partir da seguinte questão norteadora: qual conhecimento disponível na literatura atualmente acerca da relação entre síndrome pós-Covid-19 e o câncer?

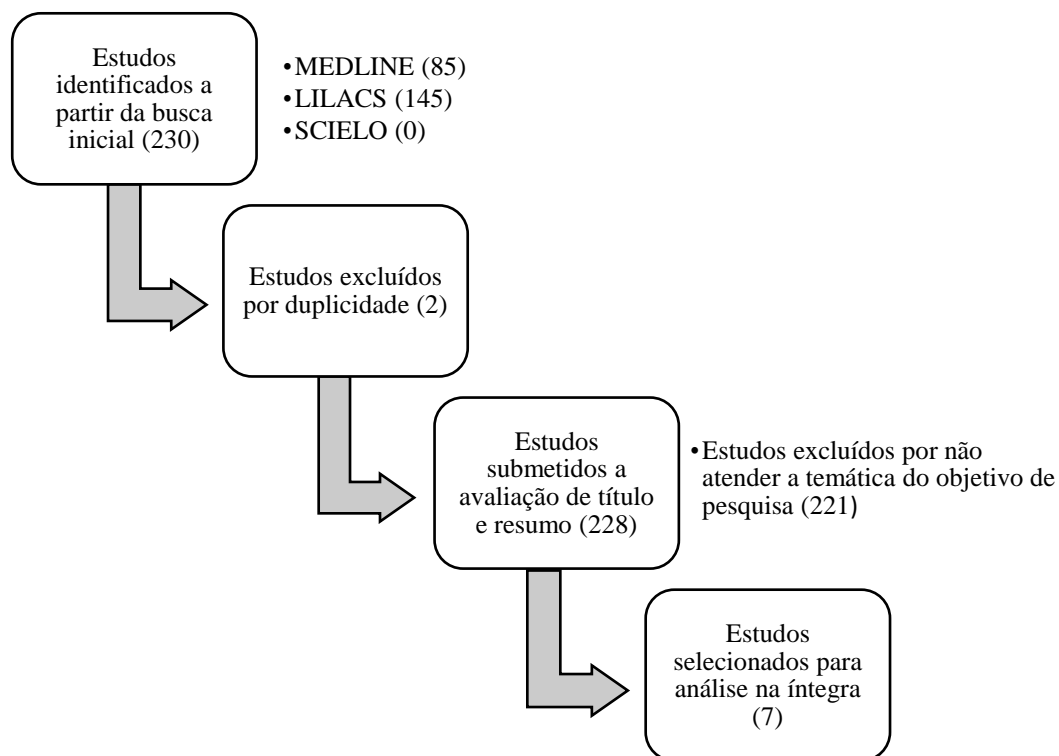
Para tanto, no mês de abril de 2022 foi realizado um levantamento nas bases de dados MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (Scientific Eletronic Library Online). Foram utilizadas combinações de descritores e palavras-chave (nos casos em que ainda

não há descritores disponíveis), interligadas pelos operadores booleanos “AND” e “OR”. Dessa forma na base de dados MEDLINE foi utilizada a combinação “((Post-acute COVID-19 syndrome) OR (Long-covid)) AND ((Oncology) OR (Cancer))” e para as bases de dados LILACS e SCIELO foi utilizada a combinação “(Síndrome pós covid) AND (Oncologia) OR (Câncer)”.

Foram incluídos os artigos completos, revisões de literatura, teses e editoriais em virtude da atualidade do tema, buscando abranger a maior quantidade de literatura disponível, publicados em Português, Inglês ou Espanhol. Foram excluídas as publicações duplicadas em bases de dados diferentes e que não abordavam o tema proposto. O ano de publicação não foi considerado visto que os trabalhos publicados em relação à Covid-19 são no período inferior a 5 anos.

Inicialmente foram encontradas 230 publicações, sendo excluídos 2 artigos por duplicidade. Os 228 restantes foram avaliados quanto ao título e resumo, nessa etapa foram excluídas 221 publicações que não atendiam ao tema proposto. Restando 7 publicações para serem avaliadas na íntegra (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma das etapas metodológicas para seleção das publicações incluídas no estudo.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Analisando os artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos observou-se a presença de três artigos de revisão, um relato de caso, três ensaios clínicos, sendo um deles multicêntrico. Também foi possível identificar dois temas centrais que os artigos abordam: as sequelas desencadeadas em pacientes oncológicos após a recuperação da infecção por COVID-19 e o câncer como uma das sequelas ocasionadas pelos mecanismos de patogênese da COVID-19. O quadro 1 apresenta os principais resultados obtidos em cada trabalho.

Quadro 1. Resumo dos resultados dos artigos selecionados

Autores, ano de publicação	Resumo dos resultados
DAYCO, J.S. <i>et al</i> (2021)	O estudo relata o caso de um paciente com diagnóstico de Linfoma Difuso de células B, que durante o tratamento oncológico foi infectado por COVID-19 desenvolvendo um quadro de Doença pulmonar intersticial pós-COVID-19 comprovado por sucessivas tomografias após passados 2 e 3 meses do primeiro teste positivo para COVID-19.
HABIBZADEH, P. <i>et al</i> (2021)	Estudos mostram a persistência das moléculas virais de SARS-CoV-2 no organismo em até meses após a infecção inicial. Essas moléculas funcionam como antígenos induzindo processos inflamatórios crônicos e também demonstraram estarem relacionadas a falhas no mecanismo de autofagia celular, aumentando o risco de malignidade.
KANDUC, D. (2021)	É possível estabelecer relações entre o desenvolvimento de câncer e a infecção pelo SARS-CoV-2 através das vias de mimetismo molecular e reatividade cruzada após a exposição ao vírus. As moléculas envolvidas na doença respiratória em questão são as mesmas que iniciam o processo de neoplasia maligna dos tecidos humanos. Numericamente, 294 proteínas supressoras de tumor compartilham 308 pentapeptídeos com o antígeno viral.

<p>PINATO, D.J. <i>et al</i> (2021)</p>	<p>O estudo mostra que pacientes oncológicos hospitalizados ou que apresentavam outros fatores de risco associados possuem maiores chances de desenvolver síndrome pós-covid-19. Além disso, pacientes que retomaram a terapia oncológica mesmo em doses reduzidas apresentaram maior sobrevida em comparação com aqueles que não retomaram o tratamento oncológico.</p>
<p>RAHIMMANESH, I. <i>et al</i> (2022)</p>	<p>Pode haver um risco maior de desenvolvimento de câncer em pacientes que foram infectados pelo SARS-CoV-2. A infecção viral resulta em eventos inflamatórios semelhantes aos que precedem o câncer e promove um ambiente favorável para o desenvolvimento de células tumorais e metástase das existentes.</p>
<p>SAINI, G.; ANEJA, R. (2021)</p>	<p>A COVID-19 é uma doença inflamatória multisistêmica e assim desencadeia um processo de inflamação crônica ainda pouco conhecido, aliado a isso, também foi associado a depleção de células de T e outras vias oncogênicas, que a longo prazo podem levar ao desenvolvimento de câncer.</p>
<p>WINTER, F.H.R. <i>et al</i> (2021)</p>	<p>Foram comparados um grupo controle negativo para câncer e COVID-19 e um grupo positivo para câncer com precedente de COVID-19. A infecção pelo SARS-CoV 2 alterou fatores imunológicos em pacientes com câncer que podem estar envolvidos nos mecanismos de progressão do tumor. A análise longitudinal realizada mostrou que essa alteração permanece sustentada nos pacientes, podendo alterar negativamente o prognóstico.</p>

Sequelas ocorridas em pacientes oncológicos após recuperação da COVID-19 – síndrome pós-COVID-19

Os sobreviventes à infecção pela Covid-19 podem apresentar sequelas envolvendo os diversos órgãos e sistemas, apesar disso, pouco se sabe sobre a incidência da síndrome pós-

Covid nos mais diversos grupos de pacientes e sua relação com as comorbidades ou características pré-existentes (PINATO, *et al* 2021; HUANG, *et al* 2021).

Fadiga, astenia, desconforto respiratório são relatados como principais sintomas apresentados pelos pacientes oncológicos após recuperação da Covid-19. Um estudo que acompanhou mais de 1500 pacientes oncológicos que sobreviveram a infecção pelo Sars-cov-2, demonstrou que 15% relataram pelo menos 1 sintoma caracterizado como sequela pós-Covid-19. Apesar disso, é necessário considerar que esses sintomas também podem ser ocasionados pelos tratamentos oncológicos e o próprio curso natural do câncer o que leva a necessidade de avaliação mais criteriosa desses pacientes (PINATO, *et al* 2021).

Além disso, também é possível identificar que a sobrevida desse grupo de pacientes pode estar prejudicada. Pacientes que apresentaram pelo menos 1 sequela após a recuperação da infecção, tiveram sobrevida pós-Covid-19 significativamente menor quando comparados com àqueles que não apresentaram sequelas (PINATO, *et al* 2021).

Além disso, também é possível observar a ocorrência de sequelas mais graves. Em um relato de caso, em que um paciente oncológico com diagnóstico de linfoma difuso de células B, durante a internação, teve o diagnóstico de doença pulmonar intersticial desenvolvendo sintomas graves como falta de ar persistente e hipoxemia, além de fibrose pulmonar após 4 meses de seguimento (DAYCO, *et al* 2021).

Nesse sentido, é possível identificar que os pacientes com doenças mais graves, especialmente àqueles hospitalizados podem desenvolver essas sequelas mais graves sendo necessário manter vigilância para esse grupo de pacientes (DAYCO, *et al* 2021).

O câncer depois da COVID-19 - O câncer como doença inflamatória

Alguns estudos, como em Rahimmanesh, 2021, aprofundam a temática do desenvolvimento de câncer ser facilitado e até mesmo promovido pela infecção prévia do vírus SARS-CoV-2. Os efeitos a longo prazo da infecção pelo vírus no organismo humano ainda precisam ser estudados, mas sabe-se que a progressão, recorrência e metástase do câncer dependem da interação complexa entre o tumor e a resposta inflamatória do hospedeiro, resposta essa aumentada de forma desequilibrada na doença anterior (RAHIMMANESH, 2021).

O SARS-Cov-2 pode provocar essa tendência de desenvolvimento oncológico após infecção devido à liberação de citocinas pró-inflamatórias, resposta prejudicada das células de defesa e danos nos tecidos que podem cursar com inflamação crônica (LI et al, 2020).

Outro ponto a ser considerado dentro do enredo de semelhanças da COVID-19 com os cenários que levam ao aparecimento do câncer, é a estimulação antigênica causada por moléculas de padrão molecular associado a dano (DAMP) e padrão molecular associado a patógeno (PAMP) (Hotchkiss e Moldawer, 2014). Esses mecanismos expõem processos inflamatórios para as células de defesa do organismo, promovendo a liberação de citocinas e aumento da concentração de radicais livres de oxigênio e de nitrogênio, causando danos aos tecidos que resultam no processo de apoptose, ou, quando essa falha, mutação gênica, todos mecanismos de promoção tumoral (SAINI E ANEJA, 2021). Além disso, o microambiente hipóxico resulta na produção de lisil oxidase (LOX), o que aumenta a invasão de células tumorais e facilita a migração e a metástase dos tumores malignos pré-existentes (YE et al., 2020).

O câncer é uma doença inflamatória. Dentro do microambiente tumoral estão infiltrados de células imunológicas e seus produtos protéicos pró-inflamatórios e promotores do crescimento tumoral (LAN, 2021). Esses infiltrados leucocitários juntamente às substâncias por eles secretadas podem inclusive estar envolvidos no mecanismo de metástase do câncer (JOHNSON, 2018).

A COVID-19 depois do câncer - Alteração de fatores imunológicos pelo SARS-CoV-2 em pacientes com câncer

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 alterou a regulação da produção de citocinas inflamatórias e de fatores de crescimento em pacientes com câncer. Os níveis alterados desses produtos podem trazer piora no prognóstico de pacientes com câncer, sobretudo aqueles com doença hematológica primária ou secundária (DEL VALLE, 2020). Pelo menos 7 tipos de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento foram significativamente alterados em pacientes com câncer expostos ao SARS-CoV-2 (WINTER, 2021). Dentro do grupo de substâncias aumentadas, estão os promotores tumorais TNF- α , IFN- β , TSLP e sVCAM-1.

Existe ainda um paradoxo no que tange ao paciente com câncer em relação à infecção e desenvolvimento da forma grave da COVID-19, esse grupo de pessoas são imunossuprimidas pelo descontrole imunológico causado pela doença e pela supressão do sistema imune ocasionada pelo tratamento quimioterápico citotóxico (HUANG, 2020). No entanto, ao contrair a doença viral, o paciente oncológico, além de ter maior propensão à doença grave, demonstra produção descontrolada das proteínas inflamatórias, aumentando a inflamação do organismo e gerando um ambiente ainda mais propício à progressão e disseminação do câncer, sobretudo o

hematológico (Liang, 2020). Isso ocorre porque o SARS-CoV-2 promove o aumento da produção das substâncias pró-inflamatórias, como as IL-6 e TNF- α (LUCAS, 2020;).

Uma análise longitudinal realizada ao longo de três meses mostrou a persistência desses promotores tumorais em pacientes com câncer expostos ao SARS-CoV-2 (WINTER, 2021). Além desse dado, também foi observado que enquanto os perfis de citocinas em pacientes com tumores sólidos se estabilizaram ao longo do tempo, os pacientes com malignidades hematológicas mostraram uma resposta imune desregulada sustentada que persistiu por até 3 meses durante o período do estudo (WINTER, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre as sequelas pós-Covid-19 e o câncer existem e precisam ser exploradas. Pacientes oncológicos que foram acometidos com a infecção por Sars-cov-2 não possuem somente maiores chances de desenvolverem as formas mais graves da doença como também apresentar sintomas persistentes por mais tempo que podem culminar em complicações mais graves.

Além disso, devido a seus mecanismos de patogênese a Covid-19 pode ser considerada como um potencial fator desencadeante do processo de oncogênese e conseqüentemente novos casos de câncer.

Com base nisso, o presente estudo sinaliza para a necessidade de compreender o que a Covid-19 causa a longo prazo a seus sobreviventes sendo necessário estudos mais robustos com acompanhamento clínico e exames diagnóstico para detecção e confirmação da relação dos sintomas com a Covid-19 a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ARRUDA, D.E.G; MARTINS, D.D.S; SILVA, I.F.M.; SOUSA, M.N.A. Prognóstico de pacientes com COVID-19 e doenças crônicas. **Comunicação em Ciências da Saúde**, V.31, N.3, P. 79-88, 2020.

DAYCO, J.S.; EL-REDA, Z.; SUMBAL, N.; ALHSAIN, R.; RAHEEM, S. Perpetually Positive: Post-COVID Interstitial Lung Disease in an Immunocompromised Patient With Diffuse Large B-cell Lymphoma. **J Investig Med High Impact Case Rep**. V.9, 2021.

DEL VALLE, D.M.; KIM-SCHULZE, S.; HUANG, H.H.; BECKMANN, N.D.; NIRENBERG, S.; WANG, B.; et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nat Med**, V. 26(10), P. 1636-1643, 2020.

FERREIRA, J.D.; LIMA, F.C.S.; OLIVEIRA, J.F.P; CANCELA, M.C.; SANTOS, M.O. Covid-19 e câncer: atualização de aspectos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, V. 66, 2020.

HOTCHKISS, R.S.; MOLDAWER, L.L. Parallels between cancer and infectious disease. **N Engl J Med**, V.371(4), P.380-383, 2014.

HUANG, C.; HUANG, L.; WANG, Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **Lancet**. V. 397, P. 220–232, 2021.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, V. 395, P. 497–506, 2020.

JOHNSON, D.E.; O'KEEFE, R.A.; GRANDIS, J.R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. **Nat Rev Clin Oncol**. V.15(4), P. 234-248, 2018.

LAN, T.; CHEN, L.; WEI, X. Inflammatory cytokines in câncer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. **Cells**, V. 10, P. 100, 2021.

LIANG, W.; GUAN, W.; CHEN, R.; WANG, W.; LI, J.; XU, K.; et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. **Lancet Oncol**. V. 21(3), P. 335-337, 2020.

LI, G.; FAN, Y.; LAI, Y.; HAN, T.; LI, Z.; ZHOU, P. et al. Coronavirus infections and immune responses. **J Med Virol**, V. 92(4), P.424-432, 2020.

LOPEZ-LEON, S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**. V. 11, N. 16144, 2021.

LUCAS, C.; WONG, P.; KLEIN, J.; CASTRO, T.B.R.; SILVA, J.; SUDARAM, M. et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. **Nature**, V.584(7821), P. 463-469, 2020.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19.

Organização Pan-americana da Saúde (OPAS). Folha informativa COVID-19 – Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. OPAS, 2020.

PINATO, D.J.; TABERNERO, J.; BOWER, M.; et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. **Lancet Oncol**, V. 22(12), P. 1669-1680, 2021.

RAHIMMANESH, I.; SHARIATI, L.; DANA, N.; ESMAEILI, Y.; VASEGHI, G.; HAGHJOY JAYNMARD, S.; Cancer occurrence as the upcoming complications of COVID-19. **Front Mol Biosci**, V. 28(8), P. 813175, 2022.

SAINI, G.; ANEJA, R. Cancer as a prospective sequela of long COVID-19. **BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology**, V. 43, P. 6, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em <<https://covid19.who.int/>>; Acesso em 15 de Março de 2022.

YE, M.; SONG, Y.; PAN, S.; CHU, M.; WANG, Z.W.; ZHU, X. Evolving roles of lysyl oxidase family in tumorigenesis and cancer therapy. **Pharmacol Ther**, V. 215, P. 107633, 2020.