

Aspectos imunológicos e correlação clinicopatológica da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes oncológicos

Immunological aspects and clinicopathological correlation of the infection by SARS-CoV-2 virus in oncology patients

Fernanda Mara Alves^{1,2}, Maria Eduarda Fontana Vassela^{1,2}, Julia Fratin da Silva^{1,2}, Rayana Turra Damo^{1,2}, Nathally Ghilardi Cardoso^{1,2}, Janaína Carla da Silva^{1,3}, Thalita Basso Scandolara^{1,2,4}, Carolina Panis^{1,2,3}

¹ Laboratório de Biologia de Tumores, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil.

² Liga Acadêmica de Oncologia Clínica e Cirúrgica e de Hematologia, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Genética, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Endereço para correspondência:

Carolina Panis

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Laboratório de Biologia de Tumores

Rodovia Vitório Traiano km 2 - Francisco Beltrão-PR. CEP: 85601-010

E-mail: carolpanis@hotmail.com

Resumo

Introdução: O novo coronavírus, SARS-CoV-2, está associado a um amplo espectro de quadros clínicos que caracterizam a doença denominada COVID-19. A infecção por SARS-CoV-2 tem se destacado pelo seu curso grave, especialmente em subgrupos de pacientes nos quais possivelmente exista alguma doença de base associada a possíveis falhas nos mecanismos da resposta imunológica, especialmente nas doenças de curso crônico como o câncer. Neste contexto, pacientes oncológicos são extremamente suscetíveis à COVID-19 devido à supressão do sistema imunológico. Objetivos: Discutir os principais aspectos imunopatológicos relacionados à infecção pelo novo coronavírus em pacientes oncológicos, bem como sua correlação com os sinais e sintomas destes pacientes e o mecanismo de ação das drogas atualmente utilizadas para seu tratamento. Método: Trata-se de uma revisão de literatura integrativa por meio das plataformas Pubmed e Scielo, correlacionando os estudos mais recentes acerca de COVID-19, imunossupressão e câncer. Resultados: Pacientes oncológicos são extremamente suscetíveis à COVID-19 devido à supressão do sistema imunológico desencadeada pelos mecanismos de evasão tumoral e pela imunossupressão sistêmica severa oriunda do tratamento quimioterápico. Conclusão: A resposta imune desregulada que o tumor por si só estabelece no paciente oncológicos já representa uma situação grave e quando a COVID-19 acomete esse paciente imunossuprimido, torna-se insustentável. Logo, os cuidados devem ser mais rígidos, a fim de evitar a contaminação por esse vírus e desfechos clínicos que comprometam ainda mais o sistema imune do paciente oncológico.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, imunopatologia, oncologia, câncer, imunossupressão.

Abstract

Introduction: The new coronavirus, SARS-CoV-2, is associated with a large spectrum of clinical conditions that characterize the disease COVID-19. The SARS-CoV-2 infection has been noticed highlighted for its severe course, especially in subgroups of patients that possibly have some underlying disease associated with possible failures in the mechanisms of the immune response, especially in diseases with a chronic course such as cancer. In this context, cancer patients are extremely susceptible to COVID-19 due to suppression of the immune system. **Objectives:** To discuss the main immunopathological aspects related to infection by the new coronavirus in cancer patients, as well as the correlation with the signs and symptoms of these patients and the mechanism of action of the currently drugs used for that treatment. **Method:** This is an integrative literature review using the Pubmed and Scielo databases, correlating the most recent studies on COVID-19, immunosuppression and cancer. **Results:** Cancer patients are extremely susceptible to COVID-19 due to the suppression of the immune system by the mechanisms of tumor evasion and the severe systemic immunosuppression due to chemotherapy treatment. **Conclusion:** The unregulated immune response that the tumor itself represents is a serious situation in oncology patients and when a COVID-19 affects this immunosuppressed patient, it becomes unsustainable. Therefore, care must be more rigid, in order to avoid contamination by this virus and clinical outcomes that further compromise the immune system of the oncology patient.

Keywords: SARS-CoV-2, immunopathology, oncology, cancer, immunosuppression.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma nova doença respiratória infecciosa causada por um beta coronavírus, surgiu em Wuhan, província de Hubei, China.⁽¹⁾ Esse coronavírus, pertence ao subgênero Sarbecovirus da família Coronaviridae, recebeu o nome de SARS-CoV-2 e a patologia causada por sua infecção recebeu o nome de COVID-19, gerando uma pandemia de infecção aguda do trato respiratório.^(1,2)

O SARS-CoV-2 se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) em humanos, sugerindo uma patogênese semelhante à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), mas de maior afinidade devido a uma característica estrutural única do domínio de ligação ao receptor da glicoproteína spike do SARS-CoV-2.^(3,4)

A transmissão do vírus humano para humano ocorre através de gotículas respiratórias, pelo contato direto com infectado ou pelo contato indireto com fômites.⁽⁵⁾

Os sintomas da infecção por COVID-19 aparecem após um período de incubação de aproximadamente 5-7 dias.⁽⁶⁾ Os mais comuns no início da doença são febre, tosse e fadiga, enquanto outros sintomas incluem produção de escarro, cefaleia, hemoptise, dispneia, diarreia e linfopenia.⁽⁷⁾ A gravidade da manifestação dos sintomas provavelmente é determinada pela idade e pelo estado imunológico do paciente.⁽⁸⁾ Devido a imunossupressão causada pela doença e/ou pelo tratamento quimioterápico, pacientes oncológicos são considerados um subgrupo de alto risco.^(9,10) Dessa forma, em virtude dos 625 mil casos novos de câncer no Brasil esperados para o triênio 2020-2023, é de extrema relevância a discussão acerca dos pacientes oncológicos com COVID-19.⁽¹¹⁾ Portanto, o presente estudo objetiva demonstrar os mecanismos imunológicos da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes oncológicos, e, discutir seu significado clinicopatológico, bem como o mecanismo de ação das drogas atualmente utilizadas para seu tratamento e as perspectivas futuras.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa nas plataformas Pubmed e Scielo, correlacionando os estudos mais recentes acerca da temática atual SARS-CoV-2, COVID-19, oncologia, câncer e imunossupressão. Sendo selecionados ao total 80 artigos, dos quais 33 artigos apresentavam exclusivamente a temática do COVID-19, 21 apenas a temática câncer, 13 englobavam ambas as temáticas - câncer e COVID-19 - e, ainda outros 13 estudos entre artigos, dados epidemiológicos e livro que embasam os aspectos imunológicos, oncológicos, hematológicos e virais.

RESULTADOS

Pacientes oncológicos são extremamente suscetíveis à COVID-19 devido à imunossupressão desencadeada pelos mecanismos de evasão tumoral, sistema complemento, cascata de coagulação e pela imunossupressão sistêmica severa oriunda do tratamento quimioterápico. Além disso, muitas mudanças de rotina intra-hospitalar podem ser prejudiciais ao seguimento dos pacientes oncológicos. Diante desta pandemia, a vacina é solução mais promissora contra o COVID-19.

DISCUSSÃO

Os indivíduos com câncer são mais propensos a infecções, devido a doenças crônicas coexistentes, estado geral de saúde precário e estados imunossupressores sistêmicos causados pelo próprio câncer e pelos tratamentos anti-câncer.⁽¹²⁾ O Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças publicou a maior série de casos de COVID-19 na China (n = 72314). A taxa de letalidade foi elevada entre aqueles com comorbidades preexistentes, incluindo 5,6% para o câncer.⁽¹³⁾ Já na Itália, em uma amostra de 355 pacientes que morreram e eram positivos para o SARS-CoV-2, 20,3% (72 pacientes) apresentavam câncer ativo.⁽¹⁴⁾

A idade média dos pacientes oncológicos infectados pelo COVID-19 varia de 63-68 anos^(12,15-18), sendo os pacientes do sexo masculino mais afetados.^(12,16,18,19) A maioria dos pacientes apresenta comorbidades associadas, incluindo Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica, Doença Cardíaca, Doença Cerebrovascular, Doença Renal, Doença Pulmonar Crônica e Doença Hepática Crônica.^(12,15,16,19) Embora a presença de comorbidades interfira no desfecho clínico, não há diferenças significativas na incidência de comorbidades nos pacientes com e sem câncer.^(12,15)

Dentre os tipos de câncer, o mais comum encontrado nos pacientes com COVID-19 foi o pulmonar.^(12,15,16,18,19) Outros tipos como os gastrointestinais, de mama, orofaringe, cervicais, uroteliais e de próstata também tiveram grande incidência. Os indivíduos com câncer hematológico, seguido de pulmão tendem a possuírem uma maior probabilidade de eventos graves, entretanto o câncer metastático demonstra o pior desfecho, especialmente quando a metástase é pulmonar.⁽¹²⁾

O quadro clínico da infecção por SARS-CoV-2 nos pacientes oncológicos apresenta maior prevalência de insuficiência respiratória⁽¹²⁾ e dispneia⁽¹⁵⁾. A maioria dos pacientes oncológicos com COVID-19 apresentam achados tomográficos anormais, como consolidações irregulares ou opacidade em vidro fosco no momento da admissão, sendo compatíveis com infecção pelo vírus SARS-CoV-2.^(16,18,19) Outras anormalidades intersticiais também podem ser encontradas com menor prevalência.⁽¹⁹⁾

Os pacientes oncológicos tendem a se deteriorarem rapidamente, além de possuírem maior risco de desenvolver eventos graves, como admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica invasiva ou presença de pelo menos um sintoma grave ou crítico.^(12,15) As principais complicações nesses pacientes foram: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), sepse, choque, Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos (MODS) e lesão miocárdica.^(16,19)

Apesar de existirem muitas publicações acerca do COVID-19, ainda não há um consenso sobre a maioria dos aspectos da doença em pacientes oncológicos. Contudo, na imunopatologia é possível encontrar tópicos em comum com as respostas imunes gerais desenvolvidas por pacientes portadores de outras doenças de base. Os estudos publicados nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, principalmente dos casos de estado grave, apontam, majoritariamente, para uma unanimidade de sinalizadores imunológicos relacionados aos piores desfechos clínicos, situação na qual os pacientes oncológicos por encontrarem-se imunossuprimidos devido a malignidade das células neoplásicas e/ou a modalidade de tratamento que foram submetidos^(15,20), são suscetíveis duplamente, visto que, por conta dessa fragilidade imune, eles possuem maior probabilidade de infecção e de níveis mais graves da doença.⁽¹⁵⁾

O SARS-CoV-2 é um vírus esférico de RNA que possui 4 proteínas estruturais relacionadas à regulação de função e estrutura viral⁽⁶⁾: a envelope (proteína E), a de membrana (proteína M), a *spike* (proteína S) e a nucleocapsídeo (proteína N). As proteínas S, M e E estão incorporadas no envelope viral, enquanto a proteína N protege o genoma do RNA viral localizado como núcleo de vírus.⁽²¹⁾

A proteína M existe em maiores quantidades contra a proteína E na estrutura do vírion e é extremamente necessária na orquestração da forma viral, na montagem e na geração de envelopes virais maduros. Além disso, também atua na formação de vírions intracelulares sem a necessidade de proteína S. Da mesma forma, a proteína E auxilia na secreção de vírions maduros das células hospedeiras, além de outras funções como a atividade do canal iônico, inibe a resposta ao estresse da célula hospedeira e implica a patogênese na célula hospedeira através do vírus. A proteína N auxiliou essencialmente no empacotamento do RNA genômico durante a montagem da partícula viral.⁽²¹⁾

A *spike* é uma glicoproteína que contribui para a entrada viral na célula, ela possui uma proteína S e a proteína L, que são responsáveis pelo reconhecimento do receptor e fusão viral, além disso, a presença da proteína L está sendo associada a quadros mais graves. A entrada do vírus na célula depende da proteólise da proteína S, que ocorre inclusive com a ajuda de proteases do hospedeiro, logo, ao ser clivada ela é dividida em S1 e S2. A proteína S1 apresenta grande afinidade pelo receptor ACE-2, sendo este encontrado nas células alveolares tipo 2, nas células caliciformes das vias aéreas e em menor número nas células do intestino, cardíacas, endoteliais, macrófagos e monócitos, sendo que estes últimos podem ser responsáveis pela segunda onda de manifestação dos sintomas.^(6,22)

Acredita-se que os macrófagos, ativados pelos padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) e pelos padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs), começam a secretar interferons do tipo I e III, que são responsáveis por limitar a disseminação do vírus. Enquanto isso, a interleucina 6 (IL-6) e a interleucina 1 beta (IL-1 β) promovem o recrutamento das células T citotóxicas. Já a resposta adaptativa, importante para a supressão a longo prazo da infecção viral, começa quando os peptídeos virais ativam as células CD8⁺ *naive* e células CD4⁺, o que ocorre após uma semana de infecção. Entretanto, a recuperação sem complicações depende da efetividade dessas células.^(6,22) (Figura 1).

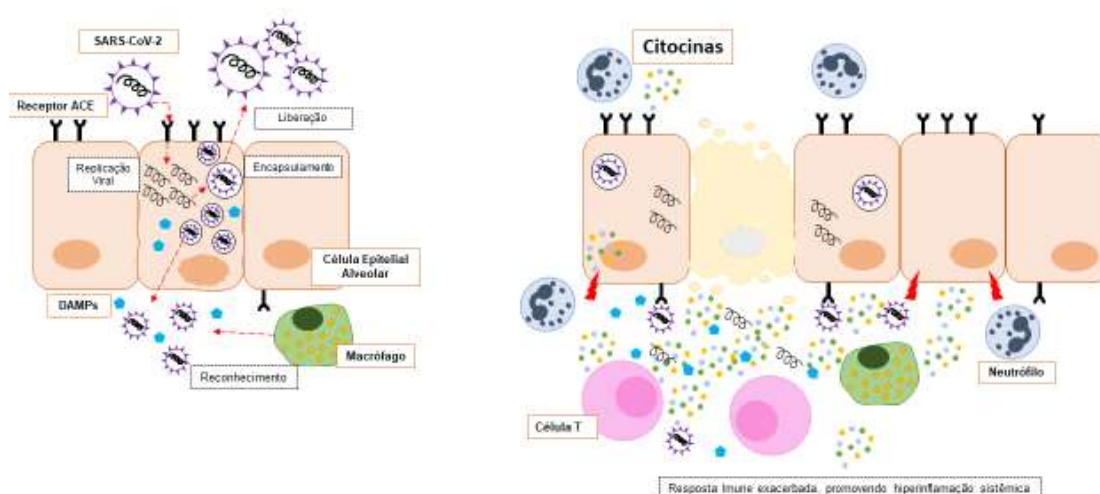


Figura 1. Imunopatologia da infecção por SARS-CoV-2. Células epiteliais alveolares apresentam o receptor ACE na membrana são infectadas pelo SARS-CoV-2 e utilizadas como fonte de replicação viral, levando à morte celular e ocasionando a liberação de diversas moléculas que são reconhecidas como DAMPs pelo sistema imunológico. Ao reconhecerem as partículas virais e sinais de infecção, macrófagos liberam citocinas pró-inflamatórias que atraem outras células do sistema imune como células T e neutrófilos. Em uma situação descontrolada, esse processo leva ao acúmulo de citocinas e células do sistema imunológico no pulmão, promovendo a “tempestade de citocinas”, relacionada à resposta exacerbada do sistema imunológico e levando a hiperinflamação e dano à múltiplos órgãos do paciente.

Células epiteliais alveolares apresentam o receptor ACE na membrana são infectadas pelo SARS-CoV-2 e utilizadas como fonte de replicação viral, levando à morte celular e ocasionando a liberação de diversas moléculas que são reconhecidas como DAMPs pelo sistema imunológico. Ao reconhecerem as partículas virais e sinais de infecção, macrófagos liberam citocinas pró-inflamatórias que atraem outras células do sistema imune como células T e neutrófilos. Em uma situação descontrolada, esse processo leva ao acúmulo de citocinas e células do sistema imunológico no pulmão, promovendo a “tempestade de citocinas”, relacionada à resposta exacerbada do sistema imunológico e levando a hiperinflamação e dano à múltiplos órgãos do paciente.^(6,22)

Desse modo, o sistema imune de um paciente hígido, na tentativa de combater e recrutar mais células imunológicas, gera sintomas como febre e dispneia ^(7,23), fazendo com que o paciente procure atendimento médico. Também, ocorre o aparecimento do “sinal do vidro fosco” ^(7,23) em radiografias de tórax, auxiliando na conclusão diagnóstica. Isto acontece pelo fato do SARS-CoV-2 ligar-se às células epiteliais alveolares pulmonares do tipo 2, ativando, dessa forma, o sistema imune inato e adaptativo, resultando em um aumento de quimiocinas e citocinas inflamatórias e pró-inflamatórias no sangue periférico⁽²⁴⁾, incluindo IL-1 β , interleucina 2 (IL-2), interleucina 8 (IL-8), interleucina 10 (IL-10), interleucina 17 (interleucina-17), interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF α), mas, principalmente, IL-6⁽²⁴⁻²⁷⁾, além de outros componentes imunológicos relacionados, que serão vistos adiante. A exacerbção dessas

substâncias, tempestade de citocinas, em um paciente imunocompetente, desencadeia a Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC), que devido a uma resposta inflamatória sistêmica, está associada diretamente aos casos mais graves e de piores prognósticos, como o óbito.^(27,28) Nesses casos mais severos, verifica-se também uma elevação de marcadores inflamatórios, como D-dímero, ferritina e lactato desidrogenase (LDH) séricos, relacionados a coagulação, além da proteína C reativa (PCR), bem como uma redução de linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos, células T *helper* de memória, células T regulatórias, células TCD4 e TCD8, associada a um elevado número de leucócitos, da relação neutrófilo linfócito, dos níveis de biomarcadores e citocinas inflamatórias, de células T *naïve* e de uma resposta Th17.^(7,24,26,27,29) Ainda, fatores pró-inflamatórios acarretam uma permeabilidade vascular elevada, contribuindo para aglomeração de exsudatos e eritrócitos inflamatórios, na região dos alvéolos, resultando clinicamente no principal sintoma que o COVID-19 gera: dispneia; e, nos casos graves, insuficiência respiratória aguda.^(25,29)

Notável é o papel central que a IL-6 possui em inflamações agudas, como no COVID-19. Podendo ser produzida por quase todas as células do sistema imune, desde linfócitos até células tumorais, a IL-6, em estágio inicial da inflamação infecciosa, é produzida por monócitos e macrófagos estimulados por receptores do tipo Toll e apresenta diferentes tipos de vias de transdução de sinal, como JAKSTAT, RAS-RAF, SRC-YAP-NOTCH e AKT-PI3K.^(24,30,31) Apresentando inúmeros efeitos, como regulação imune dos linfócitos T e B e indução de PCR de fase aguda no fígado.^(24,32,33) Devido a elevada quantidade de IL-6 presente no sangue periférico de pacientes acometidos com COVID-19, e, sua tamanha abrangência interacional e funcional no corpo humano, o antagonista da IL-6, representa um ponto chave no sucesso do tratamento dos pacientes que apresentam SLC grave.⁽²⁴⁾

Os pacientes oncológicos, devido a presença da neoplasia, já apresentam uma resposta imune desregulada, seja pelas alterações sistêmicas causadas pelo microambiente tumoral e/ou pelos tratamentos quimioterápicos.^(9,10,12) Com a instalação tumoral, algumas modificações fisiológicas ocorrem, favorecendo o câncer, como a autossuficiência em sinais de proliferação, insensibilidade a sinais inibidores de crescimento, evasão da apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e invasão tecidual ocasionando metástases.⁽³⁴⁾ Com isso, as células tumorais são capazes de regular a produção de mediadores inflamatórios, a fim de favorecer o recrutamento de células imunes circulantes o que, posteriormente, estimula o crescimento e a progressão tumoral, e, conseqüentemente, desfavorece o paciente.⁽³⁵⁾

As vias de sinalização STAT3 e NF- κ B estão diretamente envolvidas no desenvolvimento tumoral e na inflamação, fato este último, que contribui para surgimento e evolução dos tumores. Mas, a STAT3, por ser um fator de transcrição que pode ser ativado pelo fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento vascular endotelial e, principalmente, IL-6, na situação dos pacientes oncológicos perante o acometimento pelo SARS-CoV-2, torna-se de fundamental entendimento. A STAT3 promove a sobrevivência de células tumorais por aumentar a produção da proteína anti-apoptótica e por promover a síntese de citocinas e fatores de crescimento que impedem a maturação de células dendríticas, comprometendo a atividade anti-tumoral de células TCD8 e células “natural killers” (NK).^(35,36) É notório que as inflamações crônicas desenvolvem a ação de vários mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-6 e IL-17, gerando a erradicação da imunidade antitumoral e a progressão acelerada do tumor, servindo como um combustível de células malignas. O TNF- α , por exemplo, gera uma resposta anti-apoptótica de proliferação tumoral, favorecendo a invasão e angiogênese nas células. A IL-6, é a citocina inflamatória principal na promoção do crescimento tumoral e do fator

antiapoptótico. E a IL-17 juntamente com os outros mediadores inflamatórios geram uma resposta Th17, o que implica em um aumento na vascularização tumoral, contribuindo para a progressão e sustento do câncer instalado no paciente.⁽³⁶⁾ Além desses, a PCR, uma proteína positiva de fase aguda que indica gravidade de doença inflamatória e é associada com a atividade de citocinas pró-inflamatórias, pode ser considerada como preditora de pior sobrevida para algumas modalidades de câncer.⁽³⁷⁾

A quimioterapia, por sua vez, gera efeitos sistêmicos ao paciente, dificultando o desenvolvimento de uma resposta imune eficiente contra patógenos, como no caso do SARS-CoV-2. O efeito quimioterápico em pacientes oncológicos com tumores sólidos ocasiona, por exemplo, um comprometimento da expansão clonal de linfócitos e da proliferação de células na medula, apresentando uma redução considerável de leucócitos, o que embarga o funcionamento pleno do sistema imune, podendo ocasionar neutropenia, contribuindo para a invasão e colonização de patógenos.^(38,39) Já pacientes em tratamento de tumores hematológicos, têm um agravante pelo fato de não possuírem nenhuma capacidade de promover uma resposta imune eficiente contra patógenos em virtude de uma total imunossupressão medular, o que impossibilita a produção de qualquer tipo de defesa eficaz.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Nota-se que o novo coronavírus atinge linfócitos T e que os preditores de piores desfechos clínicos englobam a IL-6, PCR e a relação neutrófilo linfócito.^(24,26,29) Sendo assim, a resposta imunológica desregulada que o tumor por si só estabelece no paciente oncológico já representa uma situação grave e quando o COVID-19 acomete esse paciente imunossuprimido, a resposta imune torna-se insustentável.

Um outro fator que se mostrou importante no manejo da doença é a ativação do sistema de coagulação, que parece estar relacionado com manifestações mais graves da infecção. A cascata de coagulação ocorre em quatro fases. A primeira, iniciação, começa quando as células danificadas expressam fator tecidual (FT), que ao se ligar ao fator VII, forma um complexo FVIIa/FT responsável pela ativação de pequenas quantidades de FIX e FX. O FXa forma um complexo com o FVa denominado protrombinase. Esse complexo transforma protrombina em trombina, que são importantes para a próxima fase de coagulação. Na fase de amplificação, as plaquetas e o FVIII ligado ao fator de von Willebrand, que foram liberados por causa da lesão, formam um tampão que é responsável pela homeostasia primária. A trombina interage com as plaquetas formando uma fibrina estável que consolida o primeiro tampão. Após isso, ocorre a fase de propagação, na qual há o recrutamento de plaquetas para o local lesionado. A fase de finalização é responsável pela limitação do coágulo no local da lesão, controlando o processo através de quatro anticoagulantes: o inibidor do fator da via tecidual, a proteína C, a proteína S e o fator antitrombina.⁽⁴¹⁾ O SARS-CoV-2 causa uma lesão celular, que gera uma elevação do fator da via tecidual que, por consequência, aumenta a formação de trombina e diminui a fibrinólise resultando em uma hipercoagulação e fibrose do tecido lesado.^(42,43) Além disso, conforme citado anteriormente, vários estudos notificam um aumento do D-dímero, principalmente em pacientes com quadros mais graves da doença, associando esse fator inclusive com a evolução ao óbito.^(24,44) Ademais, outros achados que mostraram-se relevantes nos casos mais graves são o tempo de protrombina, que é levemente prolongado em pacientes que foram a óbito, e a trombocitopenia leve (contagem de plaquetas inferior a 150×10^9 células por litro), que foi encontrada em 70 a 95% dos pacientes com quadros mais graves. Como resposta da fase aguda, ocorre o aumento da produção de fibrinogênio, sendo observado a diminuição deste antes do óbito dos pacientes.^(7,44-46)

Embora esses fatores observados indiquem um quadro de coagulação intravascular disseminada, os padrões observados são diferentes dos casos de sepsé. É

imprescindível salientar que pacientes oncológicos, com tumores sólidos e, principalmente, com câncer de pulmão, possuem alto risco de desenvolver essa doença que está relacionada principalmente com o alto nível sérico de PCR e tempo de protrombina.⁽⁴⁷⁾ Outras anormalidades encontradas, também citadas anteriormente, são o aumento da LDH e, em alguns pacientes, o aumento da concentração de ferritina, semelhantes aos encontrados na microangiopatia trombótica.^(7,24) Estudos dos pacientes infectados que evoluíram a óbito, evidenciam deposição trombótica microvascular de plaquetas em pequenos vasos pulmonares e em outros órgãos. A associação desses dois aspectos implicam em uma disfunção orgânica em pacientes mais graves.⁽²⁸⁾ Essas alterações são explicadas pelo aumento das citocinas, principalmente TNF- α e IL-1, que são responsáveis pela supressão das vias de coagulação endógenas. Essas anormalidades sugerem um quadro de hipercoagulação nesses pacientes, o que aumenta o risco de tromboembolias.^(48,49) Em pacientes oncológicos, observamos também um estado hipercoagulável, haja vista que há uma regulação positiva do fator tecidual pelas células tumorais e um aumento da produção de trombina, além de ocorrer a expressão da enzima pró coagulante que é uma proteína específica produzida pelas células tumorais, capaz de ativar diretamente o fator X.⁽⁵⁰⁻⁵³⁾ Ademais, as células tumorais podem interferir na cascata de coagulação indiretamente, visto que alguns estudos evidenciam que essas células possuem uma relação com o aumento da expressão do fator tissular (TF) nos monócitos e células endoteliais.^(52,54-56) Assim, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode agravar ainda mais o quadro do paciente oncológico.

Quando se trata de infecções por microrganismos, é sempre relevante salientar a importância do sistema complemento (SC) na regulação da resposta imune. O SC é um dos principais mediadores da resposta humoral, trabalhando junto aos anticorpos. Ele é constituído por um conjunto de proteínas presentes tanto no plasma quanto na superfície celular, podendo ser ativado por três vias: clássica, alternativa ou das lectinas. As principais funções do SC são promover a fagocitose e induzir a lise dos microrganismos, além de estimular o processo inflamatório do organismo e realizar a quimiotaxia de leucócitos.⁽³⁹⁾

Entretanto, ao longo do tempo, os microrganismos foram capazes de criar maneiras de escapar do ataque do SC. Por exemplo, a via clássica do complemento se inicia com a ativação da proteína C1. Para essa proteína ser ativada e iniciar a cascata do complemento, ela precisa se ligar ao complexo anticorpo-antígeno, na porção Fc da imunoglobulina. Cada imunoglobulina IgG tem apenas um sítio de ligação Fc.⁽⁵⁷⁾

Uma das formas que os vírus utilizam para inibir a cascata do complemento é a codificação de proteínas ligantes nas porções Fc de IgG, que acabam inativando essas imunoglobulinas, impedindo que elas consigam se ligar às proteínas C1 do SC, para ativá-las. Sabe-se que os coronavírus, em geral, conseguem realizar essa função, fato que poderia auxiliar na compreensão do porquê o sistema imune apresenta dificuldade de atuar contra esses microrganismos.⁽⁵⁸⁾

Na infecção por SARS-CoV-2, especificamente, alguns sinais clínicos e radiológicos que são explicados pela tempestade de citocinas, também podem conter relação com a ação do SC. A ativação das proteínas C3a e C5a do complemento, por exemplo, consegue iniciar um processo pró-inflamatório que causa infiltrados inflamatórios nos pulmões, podendo levar a uma necrose do tecido pulmonar e edema alveolar, resultando em sinais clínicos como a dispneia, pneumonia, opacidade em “vidro fosco” e, possivelmente, o óbito.⁽⁵⁹⁾

Entretanto, paralelamente, o papel do SC no SARS-CoV é controverso. Alguns estudos indicam que a ativação da via das lectinas é essencial para proteção contra o coronavírus.⁽⁶⁰⁾ Outros, indicam que a falta de certas proteínas do complemento podem

reduzir as respostas inflamatórias e, conseqüentemente, os sinais clínicos. Um estudo feito em roedores, indicou que os animais com falta da proteína C3 do complemento – uma das mais importantes e que está presente nas três vias – demonstraram uma menor resposta inflamatória pulmonar, com uma melhor taxa de recuperação, além de uma redução no recrutamento pulmonar de células do sistema imune, como neutrófilos e monócitos. Os dados desse estudo acabam indicando que talvez o SC não seja essencial no combate ao SARS-CoV, de um modo geral.⁽⁶¹⁾

Essa ideia leva a refletir que talvez um bloqueio do SC possa ser um alvo terapêutico, como indica um estudo no qual foi realizado o bloqueio da proteína C5/C5a em roedores infectados com o MERS-CoV. Neste estudo, os animais demonstraram uma melhor resposta a doença, com redução das injúrias pulmonares, levando a um melhor quadro respiratório. Os resultados do referido estudo podem ser indicativos que tal alvo terapêutico também possa ser eficaz no combate ao SARS-CoV-2.^(62,63) Entretanto, os estudos ainda permanecem discordantes e controversos entre si, deixando incerto o papel da cascata do complemento.⁽⁵⁹⁾

Assim como na resposta contra o SARS-CoV-2, o papel do SC na ação contra os tumores permanece ambíguo: em certos tipos de câncer, ele atua como fator antitumoral e em outros como fator de crescimento de tumores.^(64,65)

Conforme já citado anteriormente, as proteínas do SC conseguem opsonizar seus alvos a fim de induzir sua lise ou fagocitose, através da quimiotaxia para linfócitos e outras células de defesa. É dessa maneira que ele atua atacando as células tumorais e auxilia sua destruição. Se houver uma deficiência de produção das proteínas do complemento, a ação dos linfócitos T fica prejudicada.⁽⁶⁵⁾ Como sabe-se atualmente, o tratamento de câncer realizado com quimioterapia acaba prejudicando a ação do sistema imune, deixando o indivíduo susceptível a infecções mais graves, uma vez que ele não consegue ativar corretamente as suas células de defesa.⁽⁶⁶⁾

Por outro lado, o SC também é capaz de auxiliar no crescimento dos tumores. Quando a cascata do complemento é ativada dentro da microambiente tumoral, ela pode provocar uma imunossupressão das células T locais e promover uma inflamação crônica, contribuindo para o crescimento e desenvolvimento dos tumores, além de permiti-los escapar do sistema imune e ainda metastizar.⁽⁶⁴⁾

Estudos realizados em roedores demonstraram que a deficiência da proteína C3 do complemento foi um fator protetor contra a carcinogênese no mesênquima e em tecidos epiteliais, principalmente devido à redução da inflamação.^(65,67) O auxílio do SC para o crescimento de tumores pode ser observado principalmente em tumores de ovário, cervicais, de pulmão de não pequenas células e em sarcomas.⁽⁶⁵⁾

Estudos também foram capazes de observar que alguns tipos de câncer podem provocar uma desregulação das vias do complemento, impedindo-as de funcionar corretamente. Pacientes com linfoma e leucemia apresentaram uma disfunção na via alternativa do complemento, enquanto que alterações na via das lectinas também puderam ser observadas em pacientes com leucemia.⁽⁶⁴⁾ Fatos como esses contribuem para o atual entendimento de que pacientes oncológicos são mais propensos a infecções graves.

Por outro lado, sabemos que infecções exigem a ativação do sistema imunológico para combatê-las, desencadeando, assim um processo inflamatório. Dessa forma, estudos apontam que essas infecções podem aumentar a carcinogênese, uma vez que a inflamação contribui para tal evento.⁽⁶⁴⁾

Até o momento, poucos estudos foram realizados, com pacientes oncológicos diagnosticados com COVID-19. Em um desses estudos, realizado na província de Wuhan⁽¹⁹⁾, os pacientes apresentaram diagnósticos para variados tipos tumorais, sendo os mais frequentes o de pulmão (N = 5), esôfago (N = 4), câncer de mama (N = 3), entre

outros, totalizando 28 pacientes. Neste estudo⁽¹⁹⁾, 22 pacientes receberam oxigenoterapia, 10 foram submetidos a ventilação mecânica invasiva, sendo que 2 necessitaram de intubação endotraqueal e ventilação invasiva devido à hipóxia progressiva. Embora atualmente não exista droga comprovadamente eficaz contra a SARS-CoV-2, 71,4% dos pacientes receberam prescrição de pelo menos um agente antiviral e cerca de um terço dos pacientes recebeu mais de um antiviral.⁽¹⁹⁾ Antibióticos empíricos foram administrados a 23 pacientes e corticosteróides sistêmicos a 15 pacientes. Embora o uso de corticoides no tratamento da COVID-19, seja pela sua permanência na vanguarda das terapias anti-inflamatórias e imunossupressoras⁽⁶⁸⁾, e da administração dos mesmos ter sido mais frequente em pacientes com eventos severos, sua administração não demonstrou incidência reduzida para tais eventos.⁽¹⁹⁾ Além disso, Zhang et al.⁽¹⁹⁾ descrevem que a imunoglobulina intravenosa (IVIG) foi prescrita para 12 pacientes, uma vez que a terapia com IVIG pode melhorar a trombocitopenia imune, sendo seu uso estendido a uma ampla gama de doenças inflamatórias.⁽⁶⁹⁾

De acordo com Zhang et al.⁽¹⁹⁾, do total de pacientes do estudo, 15 desenvolveram eventos clínicos graves, 6 foram admitidos na UTI, 10 tiveram complicações com risco de morte e 8 foram a óbito. Ressaltando-se ainda, que entre 6 pacientes com câncer que receberam tratamento antitumoral dentro de 14 dias após o diagnóstico de COVID-19, cinco desenvolveram eventos graves. A complicação mais comum foi a SDRA, seguida de choque séptico e infarto agudo do miocárdio.⁽¹⁹⁾

Outro estudo, realizado por Yang et al.⁽¹⁶⁾, analisou dados de 52 pacientes oncológicos, de um total de 1575 diagnosticados com COVID-19, o que seria de acordo com Liang et al.⁽¹⁵⁾, cerca de 1% das pessoas infectadas com SARS-CoV-2, representando cinco vezes a incidência geral na China. Neste estudo⁽¹⁶⁾, novamente, pacientes com câncer de pulmão foram os mais frequentes (10 de 52), e a maioria, 33 pacientes, apresentaram outras comorbidades. Os níveis médios de D-dímero, PCR, procalcitonina (PCT) e LDH foram de 2,8 mg/L, 70,5 mg/L, 0,3 ng/mL e 318 U/L, respectivamente, e aumentaram significativamente em pacientes críticos, quando comparados aos pacientes com sintomas brandos.⁽¹⁶⁾ Como mencionado anteriormente, esses caracterizam-se por biomarcadores importantes, e, seus níveis podem ser usados como indicadores de progressão da doença.⁽⁷⁰⁾ Em relação ao tratamento administrado, segundo os autores⁽¹⁶⁾, todos os pacientes receberam terapia antiviral, 47 receberam antibióticos, 16 receberam glicocorticoide e 13 receberam imunoglobulina. Um paciente com insuficiência renal crônica recebeu terapia de reposição renal contínua (CKRT) e 10 pacientes receberam tratamento anticâncer dentro de um mês. Pacientes que receberam ventilação não invasiva foram 38 e nenhum dos pacientes recebeu ventilação invasiva e oxigenação extracorpórea por membrana.⁽¹⁶⁾

Foram observadas complicações em 29 (55,8%) pacientes, sendo as principais, lesão hepática (36,5%), SDRA (17,3%), sepse (15,4%), lesão miocárdica (15,4%), insuficiência renal (7,7%) e MODS (5,8%), com um total de 11 (21,2%) pacientes com câncer indo a óbito.⁽¹⁶⁾ Vale ressaltar que de acordo com o estudo⁽¹⁶⁾, a taxa de infecção por SARS-CoV-2, em pacientes com câncer foi maior que na população em geral, além disso, pacientes oncológicos apresentaram condições deterioradas e piores prognósticos. Ademais, um estudo realizado para monitorar a situação da doença respiratória em toda a China, compara pacientes oncológicos diagnosticados com COVID-19 à pacientes não oncológicos, mostrando resultados da recuperação dos mesmos.⁽¹⁵⁾ De um total de 1590 casos diagnosticados com SARS-CoV-2, 18 apresentaram histórico de câncer, sendo o de pulmão mais frequente. Neste estudo, Liang et al.⁽¹⁵⁾, observaram que os pacientes com câncer apresentaram um risco maior de eventos severos quando comparados à pacientes não oncológicos. Além disso, os pacientes submetidos a quimioterapia ou cirurgia no mês

que antecedeu a infecção pela doença respiratória, tiveram um risco numericamente maior, de eventos clinicamente graves do que aqueles que não receberam quimioterapia ou cirurgia.⁽¹⁵⁾

Apesar das várias limitações encontradas pelos estudos em questão, tais como tamanho amostral e tipos tumorais diversos, além da falta de análise de outras características clínicas importantes relacionadas ao paciente oncológico, não terem sido consideradas, os resultados encontrados, evidenciam ainda mais a necessidade de estudos voltados para esta população de risco, levando em consideração o maior número possível de características patológicas de ambas as doenças, bem como a produção de informações quanto a terapias administradas e resultados obtidos, como forma de contribuir para a tomada de decisão das demais equipes de saúde, enquanto aguardamos por tratamentos mais específicos e eficazes.

A pandemia de COVID-19 representa um evento complexo que possui consequências em diferentes níveis sociopolíticos, econômicos e biológicos.⁽⁷¹⁾ A vacinação é a estratégia mais eficaz para prevenir doenças infecciosas, pois reduz a morbidade e a mortalidade. As vacinas preventivas e terapêuticas são de valor fundamental como a melhor forma de proteger a saúde global. Diferentes estratégias estão sendo adotadas no desenvolvimento de vacinas.⁽⁷²⁾ Sendo que além das conhecidas técnicas de vacinas de vírus inativados, atenuados, subunitárias proteicas, recombinantes e vetores virais, novas tecnologias de ácidos nucleicos (DNA e RNAm) estão sendo utilizadas e já aplicadas na população.⁽⁷³⁾

A pandemia atual está colocando desafios no tratamento do câncer, com prioridades, métodos e prazos que precisam ser redefinidos abruptamente.⁽⁷⁴⁾ Outras modificações de protocolo surgiram devido a cancelamentos de cirurgias eletivas.⁽⁷⁵⁾ A suspensão de transplantes de medula óssea, devido ao alto risco de infecção e possível necessidade de cuidados da UTI podem gerar consequências mais graves.⁽⁷⁵⁾ Os centros de pesquisa de câncer também tiveram suas atividades prejudicadas, logo, os pesquisadores enfrentaram a necessidade de decidir sobre a continuação ou interrupção dos ensaios.⁽⁷⁶⁾ A pesquisa clínica em câncer será adiada em pelo menos um ano, devido a dedicação quase que exclusiva em cuidar de pacientes diagnosticados com COVID-19.⁽⁷⁷⁾

Estratégias como o adiamento de tratamentos quimioterápicos e de procedimentos cirúrgicos eletivos em pacientes estáveis em locais de grande contaminação, prevenção rígida, disponibilidade de cuidado intensivo, tratamento para infectados e comunicação remota estão sendo utilizadas no manejo dos pacientes oncológicos.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾

Contudo, se o surto de COVID-19 se estender, o risco de indisponibilidade de cuidados de alto nível na oncologia será maior do que o da infecção por SARS-CoV-2 em um paciente com câncer.⁽⁸⁰⁾

Desse modo, nota-se que o SARS-CoV-2 atinge linfócitos T e que os preditores de piores desfechos clínicos englobam a interleucina-6, proteína C reativa e a relação neutrófilo linfócito. A resposta imune desregulada que o tumor por si só estabelece no paciente com câncer já representa uma situação grave e quando o COVID-19 acomete esse paciente imunossuprimido, torna-se insustentável. Logo, os cuidados aos pacientes oncológicos devem ser mais rígidos, a fim de evitar a contaminação por esse vírus e desfechos clínicos que comprometam ainda mais o sistema imune do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8):727-33, 2020.
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1):11, 2020.
3. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485):1444-8, 2020.
4. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*, 525(1):135-40, 2020.
5. Li X, Liu M, Zhao Q, Liu R, Zhang H, Dong M, Xu S, Zhao H, Wei S, Song Z, Chen G, Chen J. Preliminary recommendations for lung surgery during 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) epidemic period. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi Chin J Lung Cancer*, 23(3):133-5, 2020.
6. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *Journal of Experimental Medicine*, 217(6):e20200678, 2020.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223):497-506, 2020.
8. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109:102433, 2020.
9. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy*, 12(5):269-73, 2020.
10. Tanriverdi O. Lymphopenia that may develop in patients treated with temozolomide and immune control check-point inhibitor may be a high risk for mortality during the COVID-19 outbreak. *Medical Oncology*, 37(6):51, 2020.
11. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. [Internet]. Rio de Janeiro: Fox Print. 2018-2020 [cited 2020 May 13]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
12. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, Zhang Z, You H, Wu M, Zheng Q, Xiong Y, Xiong H, Wang C, Chen C, Xiong F, Zhang Y, Peng Y, Ge S, Zhen B, Yu T, Wang L, Wang H, Liu Y, Chen Y, Mei J, Gao X, Li Z, Gan L, He C, Li Z, Shi Y, Qi Y, Yang J, Tenen DG, Chai L, Mucci LA, Santillana M, Cai H. Patients with Cancer Appear More

Vulnerable to SARS-COV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discovery*, 10(6):783-791, 2020.

13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*, 323(13):1239-42, 2020.

14. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Journal of the American Medical Association*, 323(18):1775-1776, 2020.

15. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncology*, 21(3):335-7, 2020.

16. Yang F, Shi S, Zhu J, Shi J, Dai K, Chen X. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92(10):2067-2073, 2020.

17. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, Yamada T, Chernyavsky S, Rizk D, et al. Do Patients with Cancer Have a Poorer Prognosis of COVID-19? An Experience in New York City. *Annals of Oncology*, 31(8):1088-1089, 2020.

18. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients with Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *Journal of American Medical Association Oncology*, 6(7):1108-1110, 2020.

19. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, Guan HQ, Peng L, Chen Y, Peng P, Zhang P, Chu Q, Shen Q, Wang Y, Xu SY, Zhao JP, Zhou M. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*, 31(7):894-901, 2020.

20. Li JY, Duan XF, Wang LP, Xu YJ, Huang L, Zhang TF, Liu JY, Li F, Zhang Z, Yue DL, Wang F, Zhang B, Zhang Y. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *Journal of Immunology Research*, 2014:286170, 2014.

21. Kirtipala N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, 85:104502, 2020.

22. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Journal of Clinical Immunology*, 215:108448, 2020.

23. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395(10223):470-3, 2020.

24. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the

key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5):105954, 2020.

25. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 34(2):327-331, 2020.

26. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15):762-766, 2020.

27. Cafarotti S. Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 Infection and Patients With Lung Cancer: The Potential Role of Interleukin-17 Target Therapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 15(7):e101-e103, 2020.

28. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229):1033-1034, 2020.

29. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, 46(5):846-8, 2020.

30. Hunter CA, Simon AJ. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*, 16(5):448-57, 2015.

31. Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B, Taniguchi T, Hirano T, Kishimoto T. Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. *Science*, 241(4867):825-8, 1988.

32. Jones, BE, Megan DM, Jane HB. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*, 55:9-14, 2018.

33. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock*, 26(1):10-2, 2006.

34. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5):646-674, 2020.

35. Onuchic AC, Chammas R. Câncer e o microambiente tumoral. *Revista de Medicina*, 89(1), 21-31, 2010.

36. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 117(5):1175-83, 2007.

37. Koike Y, Miki C, Okugawa Y, Yokoe T, Toiyama Y, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. Preoperative C-reactive protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 98(7):540-4, 2008.

- 38.Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 52(4):427-431, 2011.
- 39.Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- 40.Nadas GB, Mucillo GM, Silva NCD, Silveira VM. Intercorrências onco-hematológicas. Intercorrências onco-hematológicas. In: Ricci VHP, Maman MJC. *Guia prático de hematologia*. Criciúma: Unesc, p.141-177, 2019.
- 41.Ferreira CN, Sousa MO, Dusse LMS, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32(5):416-21, 2010.
- 42.Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5):1094-9, 2020.
- 43.Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5):1020-2, 2020.
- 44.Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4):844-7, 2020.
- 45.Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5):1023-6, 2020.
- 46.Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, Li P, Zhou Y, Lin YF, Duan Q, Luo G, Fan S, Lu Y, Feng A, Zhan Y, Liang B, Cai W, Zhang L, Du X, Li L, Shu Y, Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18):1708-1720, 2020.
- 47.Nakano K, Sugiyama K, Satoh H, Shiromori S, Sugitate K, Arifuku H. Risk factors for disseminated intravascular coagulation in patients with lung cancer. *Thoracic Cancer*, 931-938, 2018.
- 48.Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191:145-147, 2020.
- 49.Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematology*, 7(6):e438-e440, 2020.

50. Falanga A, Gordon SG. Isolation and characterization of cancer procoagulant: a cysteine proteinase from malignant tissue. *Biochemist*, 24:5558–67, 1985.
51. Donati MB, Gambacorti-Passerini C, Casali B, Falanga A, Vannotti P, Fossati G, Semeraro N, Gordon SG. Cancer procoagulant in human tumor cells: evidence from melanoma patients. *Cancer Research*, 46:6471–4, 1986.
52. Ghaffari H, Varner JD, Peetzold LR. Analysis of the role of thrombomodulin in all-trans retinoic acid treatment of coagulation disorders in cancer patients. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 16:3, 2019.
53. Lad D, Jain A, Varma S. Complications and management of coagulation disorders in leukemia patients. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*, 61-72, 2017.
54. Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27:4834–8, 2009.
55. Maiolo A, Tua A, Grignani G. Hemostasis and cancer: tumor cells induce the expression of tissue factor-like procoagulant activity on endothelial cells. *Haematologica*, 87:624–8, 2002.
56. Lwaleed BA, Francis JL, Chisholm M. Monocyte tissue factor levels in cancer patients. *Saudi Medical Journal*, 21:722–9, 2000.
57. Iturry-Yamamoto GR, Portinho CP. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 47(1):41-51, 2001.
58. Lubinski J, Thandavarayan N, Friedman HM. Viral interference with antibody and complement. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 9(3):329-37, 1998.
59. Maglakelidze N, Manto KM, Craig TJ. A Review: Does Complement or the Contact System Have a Role in Protection or Pathogenesis of COVID-19?. *Pulmonary Therapy*, 6(2):169-176, 2020.
60. Ip WKE, Kwok HC, Law HKW, Tso GHW, Kong EKP, Wong WHS, Yuk FT, Yung RWH, Chow EY, Ka LA, Chan EYT, Lim W, Jensenius JC, Turner MW, Peiris JSM, Yu LL. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 191(10):1697-1704, 2005.
61. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, Whitmore A, Heise MT, Baric RS. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *MBio*, 9(5):e01753-18, 2018.
62. Jiang Y, Zhao G, Song N, Li P, Chen Y, Guo Y, Li J, Du L, Jiang S, Guo R, Sun S, Zhou Y. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1):77, 2018.

63. Jiang Y, Li J, Teng Y, Sun H, Tian G, He L, Li P, Chen Y, Guo Y, Li J, Zhao G, Zhou Y, Sun S. Complement receptor C5aR1 inhibition reduces pyroptosis in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV. *Viruses*, 11(1):39, 2019.
64. Reis ES, Mastellos DC, Ricklin D, Mantovani A, Lambris JD. Complement in cancer: untangling an intricate relationship. *Nature Reviews Immunology*, 18(1):5-18, 2018.
65. Afshar-Kharghan V. The role of the complement system in cancer. *The Journal of clinical investigation*, 127(3),780-789, 2017.
66. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. *The Lancet*, 358(9282),637-638, 2001.
67. Bonavita E, Gentile S, Rubino M, Maina V, Papait R, Kunderfranco P, Greco C, Feruglio F, Molgora M, Laface I, Tartari S, Doni A, Pasqualini F, Barbati E, Basso G, Galdiero MR, Nebuloni M, Roncalli M, Colombo P, Laghi L, Lambris JD, Jaillon S, Garlanda C, Mantovani A. PTX3 is an extrinsic oncosuppressor regulating complement-dependent inflammation in cancer. *Cell*, 160(4),700-714, 2015.
68. Coutinho EA, Chapman EK. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335(1),2-13, 2011.
69. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system. *Nature reviews Immunology*, 13,176-189, 2013.
70. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, Shen B, Gong Z. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 94:128-132, 2020.
71. Jakovljevic M, Bjedov S, Jaksic N, Jakovljevic I. COVID-19 pandemia and public and global mental health from the perspective of global health security. *Psychiatria Danubina*, 32(1):6-14, 2020.
72. Ahn D, Shin H, Kim M, Lee S, Kim H, Myoung J, Kim B, Kim S. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol*, 30(3): 313-24, 2020.71.
73. World Health Organization. The COVID-19 vaccine tracker and landscape compiles detailed information of each COVID-19 vaccine candidate in development by closely monitoring their progress through the pipeline. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. (acessado em 12/set/2021)
74. Moschovas MC, Sighinolfi MC, Rocco B, Bhat S, Onol F, Rogers T, Patel V. Balancing the Effects of COVID-19 Against Potential Progression and Mortality in High-risk Prostate Cancer. *European Urology*, S0302-2838(20)30260-8, 2020.

75. Rosenbaum L. The Untold Toll - The Pandemic's Effects on Patients without Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(24):2368-2371, 2020.
76. COVID-19 Challenges Basic Researchers. *Cancer Discovery*, 10(5):OF3, 2020.
77. Al-Quteimat OM, Amer AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients. *American Journal of Clinical Oncology*, 43(6):452-455, 2020.
78. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff M. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Oncology Reports*, 22(5):53, 2020.
79. Clinical Research Slows as COVID-19 Surges. *Cancer Discovery*, 10(5):630, 2020.
80. Moujaess E, Kourie HR, Ghosn M. Cancer Patients and Research During COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Current Evidence. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 150:102972, 2020.