

Letalidade da infecção por COVID-19 em pacientes oncológicos em um Cancer Center
Brasileiro

PAOLA ENGELMANN ARANTES

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador(a): Dra. Gisele Aparecida Fernandes

Coorientador(a): Dra. Maria Paula Curado

São Paulo, 2024

Arantes, Paola .

Letalidade da infecção por COVID-19 em pacientes oncológicos em um Cancer Center Brasileiro. / Paola Arantes. São Paulo, 2024.

57f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Gisele Aparecida Fernandes.

1. mortalidade, 2. COVID-19, 3. câncer

CDU 616

Folha de Aprovação

Nome: Paola Engelmann Arantes

Título: Letalidade da infecção por COVID-19 em pacientes oncológicos em um Cancer Center Brasileiro

Aprovado em: 25/11/2024

Banca Examinadora

Orientador: Gisele Aparecida Fernandes

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da Banca: José Leopoldo Ferreira Antunes

Instituição: Universidade de São Paulo

Membro da Banca: Marjorie Vieira Batista

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da Banca: Helano Carioca Freitas

Instituição: Fundação Antônio Prudente

A porta está trancada. Nesse caso, crie a sua própria porta.

O labirinto do fauno

Dedico este trabalho à minha família, meu alicerce e inspiração. À vocês, que estiveram ao meu lado em cada momento, oferecendo amor, apoio e força. Obrigada por acreditarem nos meus sonhos e por me impulsionarem a seguir em frente, mesmo nos momentos mais desafiadores. Cada conquista é, também, de vocês.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, minha mais profunda gratidão vai para minha mãe, Claudia, cuja batalha contra o câncer me inspirou de maneiras profundas. Este trabalho é, em essência, um tributo à sua força inabalável e ao legado de esperança que ela deixou em meu coração. Sua resiliência em todas as suas lutas, especialmente para manter nossa família unida, é um exemplo de coragem e determinação que iluminou a todos e orienta cada um dos meus passos. Obrigada por me ensinar o amor incondicional.

Ao meu pai Guilherme, que sempre me proporcionou suporte e sabedoria, e que me ensinou a importância da perseverança para seguir meus sonhos. Muito obrigada por acreditar em mim infinitamente, acima de tudo.

Às minhas irmãs, Juliana e Bruna, por serem uma parte essencial da minha inspiração, por seus exemplos de força e regeneração, além de todos os conselhos e auxílios nos momentos mais difíceis. Muito obrigada por sempre estarem ao meu lado. À minha sobrinha Manuela, que nasceu quando eu iniciei o mestrado e que trouxe um novo sopro de vida e felicidade. Obrigada ao meu padrasto, Cristiano, por todo o apoio e carinho sempre.

À minha avó Verônica, que é um exemplo de guerreira e sempre me inspira com sua história. Obrigada pelos seus ensinamentos e pelo maravilhoso conhecimento que sempre compartilha comigo.

Agradeço profundamente à minha orientadora, Dra. Gisele, e à coorientadora, Dra. Maria Paula, cuja orientação e apoio foram fundamentais durante toda a minha jornada. Vocês não apenas compartilharam seu conhecimento, mas também acreditaram em mim e me incentivaram a superar todos os desafios.

Gratidão a Deus por me abençoar com uma vida cheia de oportunidades, amor e momentos de alegria, que tornam cada dia especial, além de ter me dado saúde e força para seguir todo esse processo. Para finalizar, muito obrigada a todos que não foram nomeados, mas que tiveram um grande impacto na minha vida.

RESUMO

Arantes, PEA, Curado MP, Fernandes GA. Letalidade da infecção por COVID-19 em pacientes oncológicos em um Cancer Center Brasileiro. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introdução: O vírus SARS-COV-2 é altamente transmissível e representa um risco para pacientes oncológicos, que são mais suscetíveis a infecções e a desfechos graves da COVID-19. A vacinação desses pacientes tem demonstrado efeito positivo, reduzindo o risco de hospitalização e morte, em casos em tratamento oncológico ativo. **Objetivo:** Analisar a mortalidade por COVID-19 em pacientes oncológicos, em um centro de câncer brasileiro após a vacinação contra COVID-19. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, que utilizou dados de pacientes oncológicos que testaram positivo para COVID-19 entre 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2022. Os dados sociodemográficos, clínicos e de vacinação foram extraídos dos prontuários eletrônicos do A.C. Camargo Cancer Center. A topografia da neoplasia foi classificada utilizando a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, Terceira Edição (CID-O3), para neoplasias malignas (NM) sólidas considerou-se: mama, órgãos digestivos, pulmão e órgãos respiratórios, próstata, os demais como colorretal, trato urinário, genitais femininos, tecidos moles, ossos e cartilagens, lábio, cavidade oral e faringe, sistema nervoso central, glândulas endócrinas, genital masculina, pele não-melanoma e pele melanoma que foram agrupados como outros sólidos. Para NM hematológicas foram classificados: leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. A taxa de letalidade para COVID-19 foi calculada para cada topografia de câncer dividindo o número de mortes por COVID-19 pelo número total de casos de pacientes com diagnóstico de COVID-19, e aplicada a técnica de regressão logística múltipla para elucidar a associação entre a variável dependente (óbito por COVID-19) e as variáveis independentes. **Resultados:** Entre março de 2021 e janeiro de 2024, dos 689 pacientes oncológicos com COVID-19, a taxa de letalidade foi de 11%, sendo mais alta nas neoplasias malignas (NM) hematológicas (20%), enquanto nas NM sólidas, a letalidade foi de 9%. Na análise de regressão logística univariada para pacientes com NM sólidas a idade ≥ 60 anos, sexo masculino, câncer de pulmão e órgãos digestivos, estadiamento avançado, tratamento paliativo, tabagismo/ex-tabagismo e múltiplas comorbidades foram associados a uma maior chance de óbito por COVID-19, enquanto a vacinação da segunda e terceira dose apresentou uma diminuição da chance de óbito. Na análise de regressão logística múltipla, apenas vacinação a partir da segunda dose (OR:0,24; IC95%:0,09-0,61) e esquema completo (OR:0,02; IC95%:

0,01-0,07) permaneceu associada a uma menor chance de morte, ECOG níveis 2 (OR:7,80; IC95%:2,68-22,72), 3 e 4 (OR:4,71 (1,33-16,67) e tabagismo/ex-tabagista (OR: 2,38 (1,02-5,56) aumentaram a chance de óbito por COVID-19. Nos pacientes hematológicos, na análise de regressão logística univariada a idade entre 50 e 59 anos, transplante de medula óssea e tratamento paliativo foram associados a uma maior chance de óbito por COVID-19, enquanto a conclusão do esquema vacinal foi associada a uma menor chance. Na análise múltipla apenas a dose de reforço (OR:0,03 (0,00-0,32) da vacina apresentou uma redução significativa na chance de óbito por COVID-19. **Conclusão:** A idade, presença de comorbidades, topografia, estadiamento e variáveis sociodemográficas e de estilo de vida não influenciaram na mortalidade dos pacientes oncológicos. A vacinação contra a COVID-19 foi eficaz na redução de mortalidade, sendo necessário pelo menos duas doses da vacina para redução da chance de óbitos em neoplasias malignas sólidas e três doses para hematológicos, reforçando a importância dos programas de vacinações para essa população.

Palavras-chave: mortalidade, COVID-19, câncer, Vacinas contra COVID-19

ABSTRACT

Arantes, PEA, Curado MP, Fernandes GA. Letalidade da infecção por COVID-19 em pacientes oncológicos em um Cancer Center Brasileiro. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introduction: The SARS-COV-2 virus is highly transmissible and poses a risk to cancer patients, who are more susceptible to infections and severe COVID-19 outcomes. Vaccination of these patients has shown a positive effect, reducing the risk of hospitalization and death, particularly for those undergoing active cancer treatment. **Objective:** To analyze COVID-19 mortality in cancer patients at a Brazilian cancer center after vaccination against COVID-19.

Methods: This is a cross-sectional study that used data from cancer patients who tested positive for COVID-19 between March 1, 2021, and January 31, 2022. Sociodemographic, clinical, and vaccination data were extracted from the electronic medical records of the A.C. Camargo Cancer Center. The cancer site was classified using the International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition (ICD-O3). For solid tumors, the following categories were considered: breast, digestive organs, lung and respiratory organs, prostate, and others such as colorectal, urinary tract, female genital organs, soft tissues, bones and cartilage, lip, oral cavity and pharynx, central nervous system, endocrine glands, male genital organs, non-melanoma skin, and melanoma skin, which were grouped as other solid tumors. Hematological tumors were classified as leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. The case fatality rate for COVID-19 was calculated for each cancer site by dividing the number of COVID-19 deaths by the total number of cases of cancer patients diagnosed with COVID-19, and multiple logistic regression was applied to elucidate the association between the dependent variable (COVID-19 death) and the independent variables. **Results:** Between March 2021 and January 2024, of the 689 cancer patients with COVID-19, the case fatality rate was 11%, being higher in hematological tumors (20%), while in solid tumors, the fatality rate was 9%. In the univariate logistic regression analysis for patients with solid tumors, age ≥ 60 years, male sex, lung and digestive organ cancer, advanced staging, palliative treatment, smoking/ex-smoking, and multiple comorbidities were associated with a higher chance of death from COVID-19, while second and third dose vaccination reduced the chance of death. In the multiple logistic regression analysis, only vaccination from the second dose onwards (OR:0.24; 95%CI:0.09-0.61) and complete vaccination schedule (OR:0.02; 95%CI: 0.01-0.07) remained associated with a lower chance of death, and ECOG levels 2 (OR:7.80; 95%CI:2.68-22.72), 3 and 4

(OR:4.71 (1.33-16.67) increased the chance of death from COVID-19. In patients with hematological tumors, in the univariate logistic regression analysis, age between 50 and 59 years, bone marrow transplant, and palliative treatment were associated with a higher chance of death from COVID-19, while completing the vaccination schedule was associated with a lower chance. In the multiple analysis, only the booster dose (OR:0.03; 95%CI:0.00-0.32) showed a significant reduction in the chance of death from COVID-19. **Conclusion:** Age, comorbidities, cancer site, staging, sociodemographic, and lifestyle variables did not influence the mortality of cancer patients. COVID-19 vaccination was effective in reducing mortality, requiring at least two doses to reduce the chance of death in solid tumors and three doses for hematological tumors, reinforcing the importance of vaccination programs for this population.

Keywords: mortality, COVID-19, cancer, COVID-19 Vaccines

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de participantes.....	9
--	---

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Taxa de letalidade em pacientes com câncer e COVID-19 de 2020 a 2022.	2
Con/Tabela 1 - Taxa de letalidade em pacientes com câncer e COVID-19 de 2020 a 2022. ...	3
Con/Tabela 1 - Taxa de letalidade em pacientes com câncer e COVID-19 de 2020 a 2022. ...	4
Con/Tabela 1 - Taxa de letalidade em pacientes com câncer e COVID-19 de 2020 a 2022. ...	5
Tabela 2 - Índice de massa corporal (IMC) (kg/m ²) conforme classificação da WHO e PAHO por faixa etária.	10
Tabela 3 - Escala de Performance – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale (ECOG). ⁵⁴	11
Tabela 4 - Lista de comorbidades de Charlson E. Mary <i>et al.</i> ⁵⁵	11
Con/Tabela 4 - Lista de comorbidades de Charlson E. Mary <i>et al.</i> ⁵⁵	12
Tabela 5 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes oncológicos com histórico de neoplasia maligna sólida diagnosticados com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2024.....	14
Con/Tabela 5 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes oncológicos com histórico de neoplasia maligna sólida diagnosticados com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2024.....	15
Tabela 6 - Análise de regressão univariada e múltipla da mortalidade por COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center de pacientes com neoplasia maligna sólida no período de 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2024.	17
Con/Tabela 6 - Análise de regressão univariada e múltipla da mortalidade por COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center de pacientes com neoplasia maligna sólida no período de 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2024.	18
Tabela 7. Características sociodemográficas e clínicas pacientes oncológicos com histórico de neoplasias malignas hematológicas com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de março de 2021 a janeiro de 2024.	19
Con/Tabela 7 - Características sociodemográficas e clínicas pacientes oncológicos com histórico de neoplasias malignas hematológicas com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de março de 2021 a janeiro de 2024.	20
Con/Tabela 7 - Características sociodemográficas e clínicas pacientes oncológicos com histórico de neoplasias malignas hematológicas com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de março de 2021 a janeiro de 2024.	21

Tabela 8 - Análise de regressão univariada e múltipla da mortalidade por COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center de pacientes oncológicos com neoplasias malignas hematológicas no período de março de 2021 a janeiro de 2024.....21

Con/Tabela 8 - Análise de regressão univariada e múltipla da mortalidade por COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center de pacientes oncológicos com neoplasias malignas hematológicas no período de março de 2021 a janeiro de 2024..... 22

Con/Tabela 8 - Análise de regressão univariada e múltipla da mortalidade por COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center de pacientes oncológicos com neoplasias malignas hematológicas no período de março de 2021 a janeiro de 2024..... 23

Tabela 9. Letalidade dos pacientes oncológicos com COVID-19, por topografia, entre março de 2021 e janeiro de 2024.....24

LISTA DE ABREVIATURAS

NM

Neoplasias malignas

TNM

Tumor, Nódulo e Metástase

LISTA DE SIGLAS

COVID-19	Coronavírus Disease 2019
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome
OMS	Organização Mundial da Saúde
SARS-CoV-2	Small Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	1
1.1 CARACTERÍSTICAS DO SARS-CoV	1
1.2 CÂNCER E COVID-19	1
1.3 VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 EM PACIENTES ONCOLÓGICOS	5
2.OBJETIVOS	7
2.1 OBJETIVO GERAL	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
3.MATERIAL E MÉTODOS	8
3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	8
3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	12
4.RESULTADOS	14
5.DISSCUSSÃO	25
6.CONCLUSÃO	28
7.REFERÊNCIAS	29

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP.

1. INTRODUÇÃO

1.1 CARACTERÍSTICAS DO SARS-CoV

O primeiro relato de infecção pelo coronavírus foi na década de 1960, da família *Coronaviridae*.^{1,2} Outras linhagens foram identificadas como SARS-CoV (Small Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus), em 2002, e MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), em 2012, reportando sintomas como febre, tosse, falta de ar e em casos mais graves, pneumonia e falha renal.^{3,4} A SARS-CoV-2 (Small Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2) foi identificada no final de 2019 e reconhecida em 2020⁵ é um vírus de alta disseminação. Após o primeiro caso reportado em 17 de novembro de 2019, e em três meses, sua incidência chegou a 100.000 casos, sendo declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 como uma pandemia. No dia 05 de maio de 2023, foi declarado o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente à COVID-19.¹

A manifestação clínica da COVID-19 varia de doença leve, moderada e grave, e pode resultar em pneumonite rapidamente progressiva, insuficiência respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo e, em alguns casos, insuficiência multiorgânica.⁶ Nos casos agudos existem manifestações extrapulmonares causadas pela toxicidade viral e danos celulares,⁷ conforme observado em análises histopatológicas e foi identificado vírus no pulmão, rim, miocárdio, cérebro e tecido gastrointestinal.⁷

1.2 CÂNCER E COVID-19

Os pacientes com câncer e COVID-19 positivos são mais vulneráveis às complicações da doença e ao óbito, dado a uma combinação de fatores: idade superior a 60 anos, presença de comorbidades, uso de corticosteroides, terapias imunossupressoras e diagnóstico de câncer metastático^{8,9}. Uma revisão sistemática abrangendo 52 estudos evidenciou um pior prognóstico da infecção por COVID-19 em pacientes oncológicos quando comparados a indivíduos saudáveis.¹⁰ Entre os estudos analisados, destaca-se uma pesquisa realizada no Reino Unido com 20.133 pacientes, dos quais 15.611 eram indivíduos sem câncer e 1.743 eram pacientes oncológicos. Os resultados revelaram uma taxa de letalidade de 29% (n=4.548) entre os pacientes saudáveis e de 35% (n=617) entre os pacientes oncológicos.¹¹

A imunossupressão em pacientes oncológicos está relacionada aos efeitos de terapia antineoplásica, corticosteroides e às próprias características das neoplasias.¹² O histórico de câncer está relacionado a piores prognósticos da COVID-19 devido ao maior risco de complicações graves.¹³ Um estudo mostrou que pacientes com câncer que fizeram quimioterapia nos últimos 90 dias tiveram um risco aumentado de morte por COVID-19¹⁴ e

eventos graves.¹³ Outros estudos evidenciaram que realizar tratamento antineoplásico 14 dias antes do diagnóstico de COVID-19 aumenta o risco de síndrome do desconforto respiratório agudo (28,6%), choque séptico (3,6%) e o infarto agudo do miocárdio (3,6%).^{15,16} Os pacientes oncológicos que testaram positivo para COVID-19 tiveram maior risco de hospitalização, em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica e morte, independentemente do tipo ou tratamento do câncer^{13,17,18}. Além disso, aumento de risco de mortalidade específica por COVID-19 associada ao câncer metastático, quando há dois ou mais locais metastáticos, particularmente metástases pulmonares ou ósseas.¹⁷

O consórcio holandês de Oncologia para a COVID-19 apontou mortalidade de 27,7% e risco aumentado para pacientes diagnosticados com neoplasias hematológicas e pulmonares.¹⁹ Estudo realizado nos Estados Unidos evidenciou maior mortalidade para cânceres pulmonares e hematológicos, associada com idade superior a 60 anos, devido ao estado imunológico enfraquecido, em pacientes com leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo, linfoma, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda ou síndrome mielodisplásica que possuem mais chances de reinfecção por COVID-19.²⁰

Estudos que investigaram a mortalidade em pacientes oncológicos realizados no ano de 2020, evidenciaram altas taxas de letalidade (10,7% a 35,1%) para COVID-19, como no Brasil, Estados Unidos, Argentina e Turquia.^{8,20-22} Enquanto, estudo realizado na Itália entre 2021 e 2022 encontrou a menor taxa de mortalidade em pacientes oncológicos 9,2% possivelmente associada a vacinação.²⁵ (Tabela 1)

Tabela 1 - Taxa de letalidade em pacientes com câncer e COVID-19 de 2020 a 2022.

Autor	Período de estudo	Local	Número de Pacientes	Taxa de Letalidade
Gobatto <i>et al.</i>²³	Janeiro 2021 – Junho 2022	Itália	- Vacinados 7.269 - Não vacinados 2.485	- Vacinados 14% - Não vacinados 35%
Salmanton-García J. <i>et al.</i>^{24*}	Janeiro 2022 – Agosto 2022	Itália	102**	4%

Continua na próxima página

Con/Tabela 1 - Taxa de letalidade em pacientes com câncer e COVID-19 de 2020 a 2022.

Autor	Período de estudo	Local	Número de Pacientes	Taxa de Letalidade
Pagano <i>et al.</i>^{25*}	Janeiro 2021 – Março 2022	Itália	1548	9,2%
Korkuszuz <i>et al.</i>²¹	Março 2020 - Fevereiro 2021	Turquia	217	35,1%
Várnai <i>et al.</i>²⁷	Março 2020 – Agosto 2020	Inglaterra	2515	38,0%
Fattore <i>et al.</i>²²	Março 2020 – Janeiro 2021	Argentina	1206	10,7%
Pagano <i>et al.</i>^{26*}	Março 2020 – Dezembro 2020	Itália	3801	31,2%
Costa <i>et al.</i>⁹	Março 2020 – Dezembro 2020	Brasil	7406	60,5%

Continua na próxima página

Con/Tabela 1 - Taxa de letalidade em pacientes com câncer e COVID-19 de 2020 a 2022.

Autor	Período de estudo	Local	Número de Pacientes	Taxa de Letalidade
Fernandes <i>et al.</i>⁸	Abril 2020 – Agosto 2020	Brasil	411	12,4%
Sawyers <i>et al.</i>²⁸	Março 2020 – Julho 2020	Estados Unidos	560	36,0%
Zorzi <i>et al.</i>²⁹	Fevereiro 2020 – Julho 2020	Itália	1090	31,9%
Ferrari <i>et al.</i>³⁰	Março 2020 – Julho 2020	Brasil	198	16,7%
Garassino <i>et al.</i>³¹	Março 2020 – Abril 2020	Multicêntrico (28 países)	200	33,3%
Melo <i>et al.</i>¹⁷	Abril 2020 – Maio 2020	Brasil	181	33,1%
Mehta <i>et al.</i>³²	Março 2020 – Abril 2020	Estados Unidos	218	28,0%
Tian <i>et al.</i>³³	Janeiro 2020 – Março 2020	China	232	24,0%

Continua na próxima página

Con/Tabela 1 - Taxa de letalidade em pacientes com câncer e COVID-19 de 2020 a 2022.

Autor	Período de estudo	Local	Número de Pacientes	Taxa de Letalidade
Luo et al. ³⁴	Março 2020 – Maio 2020	Estados Unidos	102	20,0%
Barlesi et al. ³⁵	Março 2020 – Abril 2020	França	137	15,0%

* Somente pacientes com câncer hematológico

** Somente pacientes vacinados com a quarta dose

Fonte: própria autoria

1.3 VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

O desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o COVID-19 foi importante para reduzir a morbidade e a mortalidade no mundo.³⁶ Porém, nem todas as vacinas são recomendadas para pacientes oncológicos, uma vez que a eficácia é 20% menor a longo prazo nesses grupos, quando comparados aos grupos saudáveis,³⁷ particularmente naqueles tratados com quimioterapia e imunoterapia concomitantemente à vacina.³⁸⁻⁴¹

A vacinação em pacientes oncológicos induz a melhora clínica, diminui o risco de hospitalização, pneumonia e morte quando comparados aos pacientes oncológicos sem vacinação prévia.⁴¹⁻⁴³ Estudos sugerem que o melhor momento para vacinar o paciente oncológico é antes de qualquer tratamento antineoplásico.⁴¹⁻⁴²

Em geral, pacientes imunocomprometidos ou imunossuprimidos podem precisar de mais doses de vacina (três ou quatro) do que aqueles imunocompetentes.^{25,26,43} O tratamento com quimioterapia, imunoterapia, terapia direcionada, terapia hormonal e baixa quantidade de linfócitos estão associadas à baixos níveis de sêrum-conversão pós vacinação.⁴⁶ Estudos imunológicos avaliaram a aplicação das doses de reforço no grupo imunossuprimido, e encontraram uma melhora e reestabelecimento da resposta imune tanto na 3ª dose em comparação com a 2ª dose, como também, da 4ª dose acima da 3ª dose.^{39,40}

Taxas de soroconversão após a administração da vacina COVID-19 foram menores em pacientes com neoplasias malignas (NM) hematológicas comparados as sólidas.^{38,45-46} Fendler *et al.*⁴⁵ evidenciou que dos 585 pacientes oncológicos vacinados com uma dose, apenas 39% tinham a presença de anticorpos no intervalo de 12 semanas, sendo câncer hematológico (27%) e câncer sólido (44%).⁴⁵

Um estudo avaliou a soropositividade do vírus SARS-COV-2 em pacientes com câncer (76%) e pacientes saudáveis (100%), no grupo oncológico a presença do anticorpo neutralizante após vacinação foi menor que no grupo controle.³⁸ Enquanto outro estudo observou uma melhora de soropositividade no grupo sólido (95%, antes 38%) e no hematológico (60%, antes 18%) após a segunda dose de vacinação.⁴⁷

O impacto do diagnóstico e tratamento concomitantes do câncer na suscetibilidade e gravidade da infecção por COVID-19 continua sendo muito estudado para esclarecimentos e desenvolvimentos de novos manejos terapêuticos^{15,40}. Os fatores de risco como: idade acima de 60 anos, comorbidades, estado imunológico enfraquecido, sexo masculino e tabagismo foram relacionados, nos últimos anos pelas agências de saúde nacionais e internacionais, à desfechos graves do COVID-19.¹⁵ No Brasil, existem poucos estudos que identificam os fatores associados a mortalidade do COVID-19 em pacientes oncológicos após a vacinação contra COVID-19.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a letalidade por COVID-19 em pacientes oncológicos, em um centro de câncer brasileiro após a vacinação contra SARS-COV-2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a taxa de letalidade por COVID-19 em pacientes oncológicos por sitio tumoral
- Analisar o impacto da vacina contra o COVID-19 na mortalidade de pacientes oncológicos
- Analisar os fatores associados a mortalidade por COVID-19 em pacientes oncológicos.

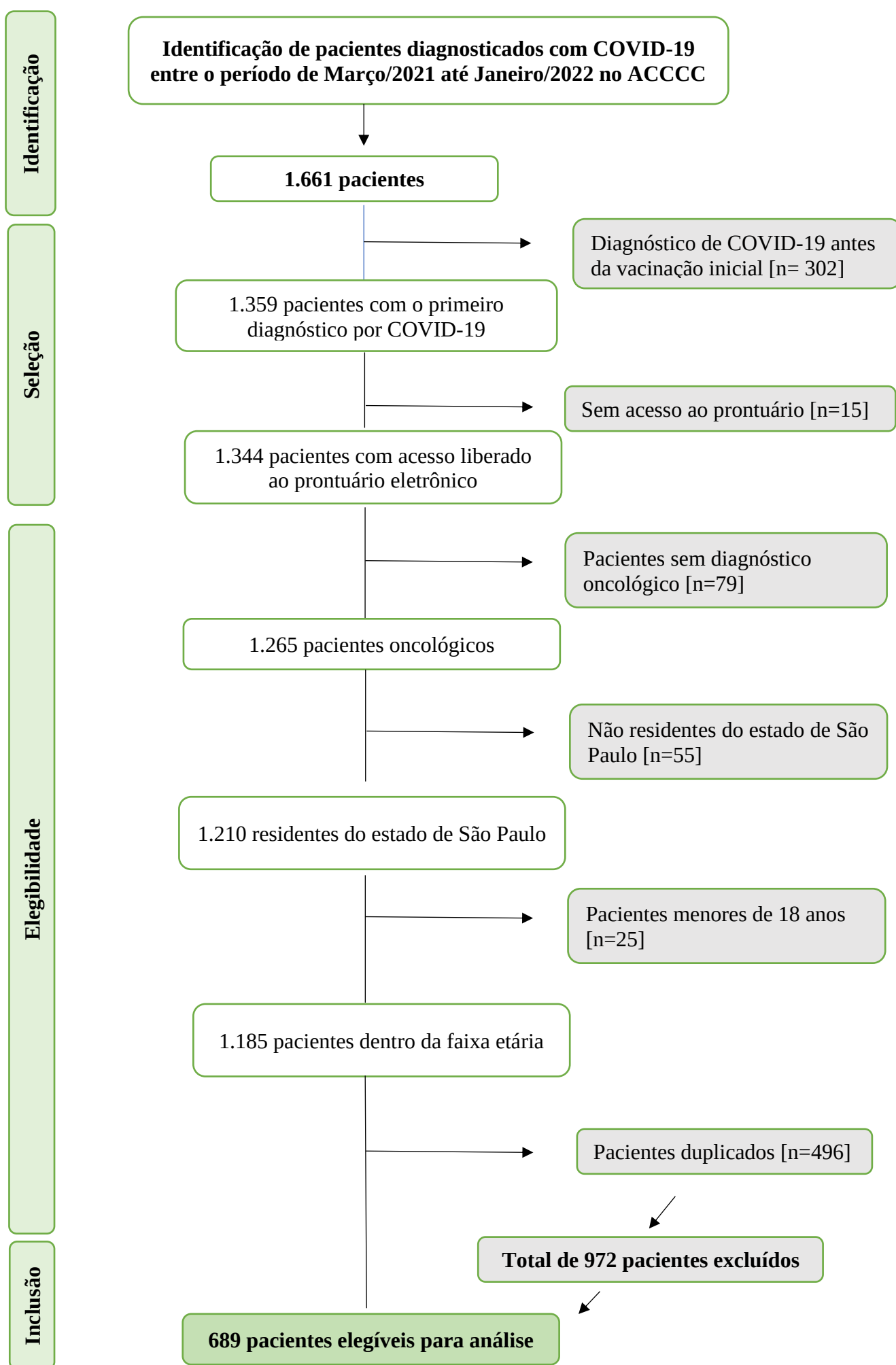
3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal com período de análise entre 1 março de 2021 a 31 de janeiro de 2022. Os dados foram extraídos dos prontuários eletrônicos do A.C. Camargo Cancer Center (ACCCC).

Foram incluídos 1.661 pacientes oncológicos que testaram positivo para COVID-19 entre 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2022. Pacientes classificados como duplicados foram aqueles que apresentaram mais de um diagnóstico de COVID-19 durante o período de identificação. Foram excluídos os pacientes que testaram positivo para COVID-19 antes da primeira dose da vacina, assim como aqueles que tiveram COVID-19 até 15 dias após receber a primeira dose da vacina. Também foram excluídos pacientes no qual não se obteve acesso ao prontuário, pacientes não oncológicos, não residentes do estado de São Paulo, menores de 18 anos e duplicados, no total 689 pacientes foram elegíveis para o estudo (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção de participantes.



Fonte: própria autoria

As variáveis sociodemográficas analisadas foram: a idade categorizada (18-49 anos, 50-59 anos e $60 \geq$ anos), sexo (masculino e feminino), tipo de acesso à saúde (público ou privado, que agupou convênio e particular), e vacinação (não vacinado, primeira dose, primeira e segunda dose, vacinação completa – considerou-se três doses). Como variáveis de estilo de vida, foram: tabagismo (não fumante ou fumante, que agrupou ex-fumante e fumante), etilismo (não etilista e etilista, que agrupou ex-etilista e etilista), índice de massa corporal (IMC) (Tabela 2) e escala de performance - ECOG agrupados: níveis 0 e 1 agrupados, nível II, e níveis III e IV agrupados. (Tabela 3).

Foram analisadas as variáveis clínicas: estadiamento TNM para neoplasias malignas sólidas categorizado em remissão (aqueles pacientes que estão em seguimento clínico no período do diagnóstico de COVID-19), não-metastático (estádios I, II e III) e metastático (estádio IV), tratamento no momento do diagnóstico de COVID-19 (seguimento, tratamento ativo, ou paliativo), histórico de transplante de medula óssea (TMO) para pacientes com NM hematológicos (sim ou não), comorbidades considerando o índice de Charlson (Tabela 4). Este índice foi agrupado em três categorias com base nos escores (0, 1 ou 2 e ≥ 3), onde os critérios "neoplasias malignas" e "neoplasia maligna metastática" não foram incluídos na soma.

Todas as variáveis foram coletadas no período do diagnóstico de COVID-19. O acompanhamento do *status vital* foi realizado até janeiro de 2024.

Tabela 2 - Índice de massa corporal (IMC) (kg/m²) conforme classificação da WHO e PAHO por faixa etária.

Índice de massa corporal IMC (kg/m ²)	Até 60 anos ⁵²	acima de 60 anos ⁵³
Baixo peso	<18,50	< 23
Eutrófico	18,50 – 24,99	23 – 28
Sobrepeso	25,00 – 29,99	28 – 30
Obesidade	$\geq 30,00$	> 30

Fontes: própria autoria.

Tabela 3 - Escala de Performance – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale (ECOG).⁵⁴

Nível	Descrição da Performance
0	Atividade Normal
1	Sintomas da doença, mas deambula e realiza suas atividades normalmente
2	Fora do leito mais de 50% do tempo
3	No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados intensivos
4	Restrito ao leito
5	Óbito

Fonte: própria autoria.

Tabela 4 - Lista de comorbidades de Charlson E. Mary *et al.*⁵⁵

Comorbidades de Charlson	Pontuação
Infarto Agudo do Miocárdio	1
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1
Doença Vascular Periférica	1
Doença Cerebrovascular	1
Demência	1
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	1
Doença do Tecido Conjuntivo	1
Úlcera Péptica	1
Diabetes (Sem Complicação)	1
Diabetes (Com Complicação)	1
Hemiplegia	1
Doença Renal Crônica (Moderada a Severa)	1
Doença Hepática Leve	1
Doença Hepática (Moderada a Severa)	1
Neoplasias Malignas**	Não aplicável
Leucemia**	Não aplicável
Linfoma**	Não aplicável
Mieloma Múltiplo**	Não aplicável

Continua na próxima página

Con/Tabela 4 - Lista de comorbidades de Charlson E. Mary *et al.* ⁵⁵

Comorbidades de Charlson	Pontuação
Metástase**	Não aplicável
AIDS	1

Fonte : própria autoria.

** A contabilização das NM não é aplicável nos pacientes já que todos são oncológicos.

A topografia foi classificada utilizando a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, Terceira Edição (CID-O3)⁵⁶, para **sólidos**: mama (C50); órgãos digestivos (C15-C17, C22-C26); pulmão e órgãos respiratórios (C34, C30-C39); próstata (C61), os demais como colorretal (C18-C21), trato urinário (C64-C68, C74); genitais femininos (C51-C58); tecidos moles, ossos e cartilagens (C40, C41 e C49); lábio, cavidade oral e faringe (C00-C14); sistema nervoso central (CNS) (C69-C72); glândulas endócrinas (C73-C75); genital masculina (C62), pele não-melanoma (C44) e pele melanoma (C43) que foram agrupados como outros sólidos. Para NM **hematológicas** foram classificados: leucemias (C72, C90, C91, C92, C96), linfomas (C77, C82, C85) e mieloma múltiplo (C42).

Foi considerado óbito por COVID-19 quando, no atestado de óbito, a doença está escrita em uma das causas de morte.

3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As frequências absolutas e relativas foram calculadas para cada variável. A taxa de letalidade para COVID-19 foi calculada para cada topografia de câncer dividindo o número de mortes por COVID-19 pelo número total de casos de pacientes com diagnóstico de COVID-19.

A técnica de regressão logística múltipla foi empregada para descrever a associação entre a variável dependente (óbito por COVID-19) e o conjunto de variáveis independentes. Na construção do modelo múltiplo, análises simples foram conduzidas empregando como critério para entrada no processo de modelagem valor de $p \leq 0,20$, fundamentado no teste da razão de verossimilhança. A fim de encontrar o modelo mais ajustado, foi aplicada a metodologia progressiva passo a passo (stepwise forward) incluindo as variáveis por ordem decrescente de significância (da mais significativa para a menos significativa) e excluindo todas aquelas não significantes que possam impedir o bom ajuste do modelo, analisando-se as variações de odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%) e os níveis de significância dos modelos. Na análise múltipla permaneceram as variáveis que apresentarem $p < 0,05$ e aquelas consideradas como ajuste. Finalmente, foi realizada análise de resíduos através do Teste de Hosmer-Lemeshow.

As análises foram realizadas utilizando STATA 15 (College Station, Texas, 2017).

Aspectos éticos

O projeto “Letalidade da infecção por COVID-19 em pacientes oncológicos em um Cancer Center brasileiro” foi aprovado no dia 09 de agosto de 2022 sob o parecer 5.571.819. (Anexo 01)

4. RESULTADOS

Foram incluídos de 689 pacientes oncológicos com diagnóstico de infecção por COVID-19 entre 1 março de 2021 e 31 de janeiro de 2022, destes 88 eram neoplasias hematológicas e 601 sólidas.

4.1 PACIENTES COM NEOPLASIAS MALIGNAS SÓLIDAS

Entre os pacientes com neoplasias malignas (NM) sólidas, observa-se média idade de 60 anos, no qual 54% (324) tinham 60 anos ou mais, 63% (380) eram mulheres, 78% atendidos por convênio ou particular (466), 37% (221) com IMC Eutrófico, 91% (545) com ECOG nos níveis 0-1, 61% (367) em tratamento oncológico ativo, 54% (208) não-metastáticos ao diagnóstico de COVID-19 e 31% (183) não tinham comorbidades. Também, foi observado que 33% (197) pacientes eram tabagistas ou ex-tabagistas, e 24% (142) eram etilistas ou ex-etilistas. Em relação à vacinação, 9% (56) dos pacientes não receberam nenhuma dose da vacina, enquanto 72% (434) pacientes completaram o esquema vacinal, recebendo a primeira, segunda e terceira dose até janeiro de 2024. No total, 55 (9%). pacientes evoluíram para óbito por COVID-19. (Tabela 5)

Tabela 5 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes oncológicos com histórico de neoplasia maligna sólida diagnosticados com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2024.

Variável	N (%)
Idade	
18-49	169 (28)
50-59	108 (18)
60+	324 (54)
Média (em anos)	60 anos
Sexo	
Feminino	380 (63)
Masculino	221 (37)
Atendimento	
SUS	135 (22)
Privado/Particular	466 (78)

Continua na próxima página

Con/Tabela 5 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes oncológicos com histórico de neoplasia maligna sólida diagnosticados com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2024.

Variável	N (%)
Vacinação	
Não vacinado	56 (9)
1ª dose	15 (3)
2ª dose	96 (16)
3ª dose	434 (72)
Tabagismo	
Tabagista/Ex-tabagistas	197 (33)
Nunca fumou	404 (67)
Etilismo	
Etilista/Ex-etilistas	142 (24)
Nunca bebeu	459 (76)
Índice de Massa Corporal (IMC)	
Baixo peso	55 (9)
Eutrófico	221 (37)
Sobrepeso	110 (18)
Obesidade	153 (26)
Não encontrado	62 (10)
ECOG	
0 e 1	545 (91)
2	31 (5)
3 e 4	25 (4)
Tratamento	
Tratamento ativo	367 (61)
Seguimento	185 (31)
Tratamento paliativo	49 (8)

Continua na próxima página

Com/Tabela 5 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes oncológicos com histórico de neoplasia maligna sólida diagnosticados com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2024.

Variável	N (%)
Estadiamento TNM*	
Em remissão	216
Não-metastático (I, III III)	208 (54)
Metastático (IV)	177 (46)
Índice de comorbidades	
0	183 (31)
1	169 (28)
2	128 (21)
3+	121 (20)
Status vital	
Vivo	451 (75)
Morte por COVID-19	55 (9)
Morte por outras causas	95 (16)
Total	601 (100)

*Para a variável TNM, a porcentagem contabilizou somente os pacientes com câncer no momento do diagnóstico de COVID-19 (I, II, III, IV)

Fonte: própria autoria

Na análise **univariada**, notou-se maior chance de morte por COVID-19 em pacientes $\geq$ 60 anos de idade (OR IC95%: 6,48 [2,28-18,36]), sexo masculino (OR IC95%: 2,85 [1,61-5,03]), com câncer de pulmão (OR IC95%: 4,37 [1,89-10,06]), órgãos digestivos (OR IC95%: 2,36 [1,00-5,55]), metastático (OR IC95%: 3,65 [1,76-7,54]), paliativo (OR IC95%: 4,57 [1,84-11,33]), ECOG nível 02 (OR IC95%: 11,57 [5,21-25,71]), nível 03/04 (OR IC95%: 10,68 [4,44-25,66]), fumante/ ex-fumante (OR IC95%: 2,72 [1,55-4,77]), e $>$ 3 comorbidades (OR IC95%: 5,90 [2,44-14,24]). Foi observada uma menor chance de morte por COVID-19 em pacientes vacinados com duas doses (OR IC95%: 0,28 [0,13-0,60]) ou com esquema vacinal completo (OR IC95%: 0,02 [0,01-0,65]) (Tabela 06).

Na **análise múltipla**, foi identificada uma menor chance de óbito por COVID-19 em pacientes com NM sólidas vacinados com duas doses (OR IC95%: 0,21 [0,08-0,54]) e o com

três doses (OR IC95%: 0,02 [0,00-0,07]). Observou-se maior chance de mortalidade por COVID-19 em pacientes com ECOG nível 02 (OR IC95%: 7,58 [2,63-21,83]) e nível 03/04 (OR IC95%: 4,72 [1,32-16,86]) e em tabagistas/ex-tabagistas (OR IC95%: 2,38 [1,02-5,56]). Porém não foi observada diferença estatística significativa quando analisadas juntas as variáveis: idade, sexo, topografia, estadiamento TNM, tratamento e quantidade de comorbidades (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise de regressão univariada e múltipla da mortalidade por COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center de pacientes com neoplasia maligna sólida no período de 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2024.

Variável	OR Univariada		OR Múltipla	
	(IC 95%)	<i>p</i>	(IC95%)	<i>p</i>
Idade				
18-49	1		1	
50-59	2,85 (0,81-10,01)	0,100	3,45 (0,80-14,87)	0,096
≥60	6,48 (2,28-18,36)	<0,001	3,31 (0,89-12,34)	0,074
Sexo				
Mulher	1		1	
Homem	2,85 (1,61-5,03)	<0,001	1,93 (0,74-5,04)	1,177
Topografia				
Outros sólidos	1		1	
Pulmão	4,37 (1,89-10,06)	0,001	1,86 (0,57-6,03)	0,296
Órgãos digestivos	2,36 (1,00-5,55)	0,049	2,13 (0,68-6,66)	0,194
Próstata	1,60 (0,60-4,25)	0,341	0,69 (0,16-2,95)	0,622
Mama	0,81 (0,37-1,75)	0,595	2,20 (0,71-6,82)	0,170
Estadiamento TNM				
Em remissão	1		1	
Não-metastático	1,44 (0,64-3,23)	0,366	1,16 (0,11-12,29)	0,897
Metastático	3,65 (1,76-7,54)	<0,001	2,95 (0,27-32,19)	0,373
Tratamento				
Seguimento	1		1	
Tratamento ativo	1,56 (0,77-3,16)	0,215	0,58 (0,05-6,09)	0,650
Tratamento paliativo	4,57 (1,84-11,33)	0,001	0,30 (0,02-4,29)	0,378

Continua na próxima página

Con/Tabela 6 - Análise de regressão univariada e múltipla da mortalidade por COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center de pacientes com neoplasia maligna sólida no período de 1 de março de 2021 a 31 de janeiro de 2024.

Variável	OR Univariada (IC 95%)	p	OR Múltipla (IC95%)	p
ECOG				
Nível 0 e 1	1		1	
Nível 2	11,57 (5,21-25,71)	<0,001	7,58 (2,63-21,83)	<0,001
Nível 3 e 4	10,68 (4,44-25,66)	<0,001	4,72 (1,32-16,86)	0,017
Tabagismo				
Nunca fumou	1		1	
Ex-fumantes/Fumante	2,72 (1,55-4,77)	<0,001	2,38 (1,02-5,56)	0,043
Vacina				
Não vacinado	1		1	
1ª dose	0,66 (0,20-2,20)	0,507	0,77 (0,17-3,43)	0,741
2ª dose	0,28 (0,13-0,60)	0,001	0,21 (0,08-0,54)	0,001
3ª dose	0,02 (0,01-0,06)	<0,001	0,02 (0,00-0,07)	<0,001
Comorbidades				
Nenhuma comorbidade	1		1	
Até 2 comorbidades	2,31 (0,97-5,45)	0,056	1,52 (0,50-4,65)	0,455
3≥ comorbidades	5,90 (2,44-14,24)	<0,001	2,70 (0,82-8,81)	0,100
Atendimento				
SUS	1		1	
Convênio	0,75 (0,40-1,40)	0,371	1,35 (0,56-3,23)	0,491
Etilismo				
Nunca bebeu	1		1	
Ex-etilistas/Etilista	0,79 (0,39-1,57)	0,507	0,61 (0,22-1,67)	0,341
IMC				
Eutrófico	1		.	.
Baixo Peso	0,99 (0,40-2,41)	0,991	.	.
Sobrepeso	0,39 (0,12-1,24)	0,112	.	.
Obesidade	0,53 (0,19-1,44)	0,216	.	.
Sem informação	0,34 (0,85-1,42)	0,142	.	.

Teste de Hosmer-Lemeshow $p=13.30$

Fonte: própria autoria

5.2 PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNAS HEMATOLÓGICAS

Dos 88 pacientes com neoplasias malignas (NM) hematológicas, a idade média foi de 59 anos, sendo 55% (48) do sexo masculino, 51% (45) com 60 anos ou mais, 69% (61) atendidos por convênio médico ou particular, 33% (29) eutróficos, 86% (76) com ECOG 0-1, 66% (58) tratamento oncológico ativo, 78% (69) não realizaram transplante de medula óssea, 51% (45) com 2 comorbidades. Quanto ao estilo de vida, 30% (26) eram tabagistas ou ex-tabagistas, e 22% (19) etilistas ou ex-etilistas. 14% (12) pacientes não receberam nenhuma dose da vacina, e 69% (61) pacientes completaram o esquema vacinal, com três doses. Até janeiro de 2024, 20% (18/88) pacientes evoluíram para óbito por COVID-19. (Tabela 7).

Tabela 7. Características sociodemográficas e clínicas pacientes oncológicos com histórico de neoplasias malignas hematológicas com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de março de 2021 a janeiro de 2024.

Variável	N (%)
Idade	
18-49	27 (31)
50-59	16 (18)
60>	45 (51)
Média (em anos)	59 anos
Sexo	
Feminino	40 (45)
Masculino	48 (55)
Atendimento	
SUS	27 (31)
Privado/Particular	61 (69)
Vacinação	
Não vacinado	12 (14)
1ª dose	5 (6)
2ª dose	10 (11)
3ª dose	61 (69)

Continua na próxima página

Con/Tabela 7 - Características sociodemográficas e clínicas pacientes oncológicos com histórico de neoplasias malignas hematológicas com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de março de 2021 a janeiro de 2024.

Variável	N (%)
Tabagismo	
Tabagista/Ex-tabagistas	26 (30)
Nunca fumou	62 (70)
Etilismo	
Etilista/Ex-etilistas	19 (22)
Nunca bebeu	69 (78)
Índice de Massa Corporal (IMC)	
Baixo peso	7 (8)
Eutrófico	29 (33)
Sobrepeso	14 (16)
Obesidade	27 (31)
Não encontrado	11 (12)
ECOG	
Níveis 0-1	76 (86)
Nível 2	7 (8)
Níveis 3-4	5 (6)
Tratamento	
Tratamento ativo	58 (66)
Seguimento	25 (28)
Tratamento paliativo	5 (6)
Transplante de Medula Óssea – TMO	
Sim	19 (22)
Não	69 (78)
Comorbidades	
Nenhuma comorbidade	37 (42)
Até 2 comorbidades	45 (51)
3≥ comorbidades	6 (7)

Continua na próxima página

Con/Tabela 7 - Características sociodemográficas e clínicas pacientes oncológicos com histórico de neoplasias malignas hematológicas com COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center no período de março de 2021 a janeiro de 2024.

Variável	N (%)
Status vital	
Vivo	59 (67)
Morte por COVID	18 (20)
Morte por outras causas	11 (13)
Total	88 (100)

Fonte: própria autoria

Na análise **univariada**, foi observada maior chance de óbito por COVID-19 em pacientes com idades entre 50 e 59 anos (OR IC95%: 3,63 [0,73-18,00]), aqueles que haviam realizado transplante de medula óssea (OR IC95%: 3,07 [0,99-9,55]) e em tratamento paliativo (OR IC95%: 17,25 [1,72-172,01]). Entretanto, identificou-se uma redução na chance de morte por COVID-19 em pacientes que completaram o esquema vacinal (OR IC95%: 0,10 [0,02-0,44]). Na análise **múltipla**, apenas pacientes com NM hematológicas vacinados com terceira dose (OR 0,03 [0,00-0,32]) apresentaram menor chance de morte por COVID-19. (Tabela 8).

Tabela 8 - Análise de regressão univariada e múltipla da mortalidade por COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center de pacientes oncológicos com neoplasias malignas hematológicas no período de março de 2021 a janeiro de 2024.

Variável	OR Univariada (95%IC)	p	OR Ajustada (95% IC)	p
Idade				
18-49	1		1	
50-59	3,63 (0,73-18,00)	0,114	8,79 (0,84-91-16)	0,069
≥60	2,28 (0,56-9,18)	0,244	3,50 (0,46-27,41)	0,222
Sexo				
Mulher	1		1	
Homem	1,88 (0,63-9,19)	0,244	1,23 (0,27-5,61)	0,785

Continua na próxima página

Con/Tabela 8 - Análise de regressão univariada e múltipla da mortalidade por COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center de pacientes oncológicos com neoplasias malignas hematológicas no período de março de 2021 a janeiro de 2024.

Variável	OR Univariada (95%IC)	p	OR Ajustada (95% IC)	P
Topografia				
Leucemia	1		1	
Linfoma	0,84 (0,26-2,70)	0,775	0,57 (0,10-3,17)	0,523
Mieloma Múltiplo	1,40 (0,34-5,77)	0,639	0,54 (0,04-6,44)	0,630
TMO				
Não	1		,	,
Sim	3,07 (0,99-9,55)	0,052	,	,
Tratamento				
Seguimento	1		1	
Tratamento ativo	3,32 (0,69-15,98)	0,134	1,28 (0,19-8,41)	0,794
Tratamento paliativo	17,25 (1,72-172,01)	0,015	14,39 (0,64-323,32)	0,093
ECOG				
Nível 0 e 1	1		1	
Nível 2	2,22 (0,69-7,12)	0,179	1,06 (0,18-6,28)	0,941
Nível 3 e 4	1,20 (0,12-11,84)	0,873	1,73 (0,07-39,34)	0,729
Tabagismo				
Nunca fumou	1		1	
Ex-fumantes/Fumante	1,70 (0,57-5,05)	0,333	2,69 (0,53-13,64)	0,232
Vacina				
Não vacinado	1		1	
1ª dose	0,25 (0,02-2,94)	0,271	0,08 (0,00-2,21)	0,139
2ª dose	1 (0,18-5,35)	1	0,25 (0,02-2,59)	0,246
3ª dose	0,10 (0,02-0,44)	0,002	0,03 (0,00-0,32)	0,003
Comorbidades				
Nenhuma comorbidade	1		1	
Até 2 comorbidades	2,07 (0,64-6,61)	0,220	1,03 (0,21-4,86)	0,968
3≥ comorbidades	3,20 (0,45-22,30)	0,240	0,80 (0,41-15,46)	0,885

Continua na próxima página

Con/Tabela 8 - Análise de regressão univariada e múltipla da mortalidade por COVID-19 no A.C.Camargo Cancer Center de pacientes oncológicos com neoplasias malignas hematológicas no período de março de 2021 a janeiro de 2024.

Variável	OR Univariada (95%IC)	<i>p</i>	OR Ajustada (95% IC)	<i>P</i>
Atendimento				
SUS	1		.	.
Convênio	0,62 (0,21-1,85)	0,400	.	.
IMC				
Eutrófico	1		.	.
Baixo Peso	0,52 (0,07-3,48)	0,501	.	.
Sobrepeso	0,68 (0,08-5,44)	0,718	.	.
Obesidade	0,87 (0,13-5,57)	0,888	.	.
Sem informação	0,25 (0,01-3,46)	0,301	.	.
Etilismo				
Nunca bebeu	1		.	.
Ex-etilistas/Etilista	1,04 (0,30-3,65)	0,942	.	.
Teste de Hosmer-Lemeshow <i>p</i> =11,91				

Fonte: própria autoria

5.3 LETALIDADE DOS PACIENTES ONCOLÓGICOS POR TOPOGRAFIA

Durante o período, de março de 2021 até janeiro de 2024, a taxa de letalidade entre os 689 pacientes oncológicos diagnosticados com COVID-19 foi 11%. Ao estratificar por topografia, a taxa de letalidade foi mais elevada para as NM hematológicas (20%), principalmente nos pacientes com mieloma múltiplo (27%). Para as NM sólidas a taxa de letalidade foi 9%, sendo mais elevada em pacientes com diagnósticos de câncer de trato urinário com uma taxa de letalidade de 43%. (Tabela 9)

Tabela 9. Letalidade dos pacientes oncológicos com COVID-19, por topografia, entre março de 2021 e janeiro de 2024.

Topografia (CID-O 3ª edição)	Vivo	Óbito por COVID-19	Óbito por outras causas	Total	Taxa de Letalidade
Neoplasias malignas hematológicas	59	18	11	88	20%
Leucemias (C72, C90, C91, C92, C96)	24	7	4	35	20%
Linfomas (C77, C82, C85)	27	7	5	39	18%
Mieloma Múltiplo (C42)	8	4	3	15	27%
Neoplasias malignas sólidas	451	55	95	601	9%
Mama (C50)	156	11	22	189	6%
Órgãos digestivos (C15-C17, C22-C26)	36	9	14	59	15%
Pulmão / Órgãos respiratórios e torácico (C30-C39)	56	15	22	93	16%
Órgãos genitais femininos (C51-C58)	42	6	7	55	11%
Próstata (C61)	21	4	7	32	13%
Trato urinário (C64-C68, C74)	2	3	2	7	43%
Tecidos moles (C49) / Ossos e cartilagens articulares (C40-C41)	40	1	5	46	2%
Lábio, cavidade oral e faringe (C00-C14)	9	0	1	10	0%
Sistema nervoso central (CNS) (C69-C72)	19	0	4	23	0%
Colorretal (C18-C21)	5	0	4	9	0%
Glândulas endócrinas (C73-C75)	33	1	1	35	3%
Órgãos genitais masculinos (C62)	2	1	1	4	25%
Pele não melanoma (C44)	17	3	3	23	13%
Pele melanoma (C43)	13	1	2	16	6%
Total	510	73	106	689	11%

Fonte: própria autoria

5. DISCUSSÃO

No presente estudo evidenciou-se um efeito protetor da vacinação contra o SARS-COV-2 em pacientes oncológicos, tanto em neoplasias malignas (NM) sólidas (a partir de 02 doses) quanto nas hematológicas (a partir de 03 doses), independente das comorbidades, topografias, estadiamento, tratamento, etilismo, IMC, idade ou sexo dos pacientes. Nas NM sólidas, as classes funcionais ECOG 2, 3 e 4 e tabagismo permaneceram associadas, evidenciando uma maior chance de óbito por COVID-19, mesmo em pacientes vacinados com as três doses. Outros estudos^{24,57} também evidenciaram risco maior de óbito pelo coronavírus nos pacientes oncológicos não vacinados, assim como no multicêntrico “OnCovid Registry Study” no qual identificaram redução nas taxas de letalidade em 14 e 28 dias em pacientes vacinados quando comparados com pacientes não vacinados.⁵⁸

A taxa de letalidade por COVID-19 entre pacientes oncológicos foi de 11%, para todos os tipos de NM, semelhante ao encontrado por Fernandes GA, *et al.*⁸ de 12,4% antes da implementação da vacinação no Brasil. Iskender G, *et al.*⁵⁹, em estudo hospitalar realizado na Turquia, encontrou taxas de letalidades de 15% para todos os tipos de câncer. Uma das razões para a variação nas taxas de letalidade entre diferentes estudos é a proporção de pacientes vacinados. No presente estudo, 9,9% dos pacientes não haviam sido vacinados, em comparação com 28% no estudo de Iskender G, *et al.*⁵⁹, o que explica a taxa de letalidade maior, uma vez que a menor cobertura vacinal tende a aumentar o risco de mortalidade.

No presente estudo, houve uma diferença entre as taxas de letalidade por tipo de NM, sendo 9% para as sólidas e 20% para as hematológicas. Pinato DJ, *et al.*⁵⁸ também observou que pacientes com NM hematológicas apresentaram maior mortalidade relacionada à COVID-19 em comparação aos pacientes com NM sólidas, independentemente da vacinação. Iskender G, *et al.*⁵⁹ encontrou taxas maiores, de 23% nas NM hematológicas e 14% nas NM sólidas. A diferença entre topografias possivelmente está ligada à maior imunossupressão dos pacientes com cânceres hematológicos dado ao sistema imune comprometido pelo tratamento oncológico.⁶⁰

Nos pacientes com NM sólidas as variáveis: idade acima de 50 anos, sexo masculino, topografia, estadiamento III/IV, tratamento paliativo, e a presença de mais de três comorbidades não foram associadas ao óbito por COVID-19, apenas a capacidade funcional (ECOG 2, 3 e 4) e o tabagismo permaneceram associadas a mortalidade após a vacinação com duas ou três doses. No A.C.Camargo Cancer Center, 91% dos pacientes (n=545) possuíam a classe funcional normal (ECOG 0 e 1), e enquanto apenas 25 pacientes tinham classes funcionais piores. Entre estes 40% (n=10) faleceram devido à COVID-19, o que influenciou diretamente no aumento

de chance de morte por COVID-19. Em contrapartida, Khawaja, F, *et al.*⁶¹ evidenciou que idade ≥ 60 anos, comorbidades (incluindo diabetes mellitus, insuficiência cardíaca e doenças pulmonares) e tipos específicos de câncer (leucemia e linfoma) permaneceram associados à maior chance de óbito por COVID-19 mesmo após a vacinação. Porém, nos estudos de Khawaja F, *et al.*⁶¹, a vacinação completa foi definida como até 02 doses, enquanto no presente estudo, considerou-se 03 doses como vacinação completa.

A associação entre o histórico de tabagismo e o aumento do risco de óbito por COVID-19, mesmo em indivíduos vacinados, reflete achados da literatura, que destaca o impacto do tabagismo na função pulmonar e na resposta imunológica. Um estudo brasileiro destacou que pacientes oncológicos com COVID-19 tiveram taxas de mortalidade significativamente maiores, sendo o tabagismo um fator agravante.⁶² Essa relação pode ser explicada pela maior predisposição de pacientes tabagistas desenvolverem quadros graves devido a inflamação sistêmica e comprometimento imunológico, como abordado em outros estudos.⁶²⁻⁶⁴ No entanto, os dados do presente estudo sobre tabagismo são limitados, pois não incluem informações detalhadas, como a quantidade de cigarros consumidos, o tipo de tabaco, o tempo de uso ou o padrão de cessação, o que restringe análises mais aprofundadas.

Nos pacientes com neoplasias malignas hematológicas as variáveis: idade entre 50-59 anos, histórico de transplante de medula óssea e tratamento paliativo não foram associados ao óbito por COVID-19 após a vacinação com três doses. A dose reforço (3ª dose) contra COVID-19 foi essencial na redução de chances de mortalidade nesses pacientes, como evidenciado por Greenberger LM, *et al.*⁶⁵, Thakkar A, *et al.*⁶⁶, Shapiro, LC *et al.*⁶⁷, Hajji YA, *et. al.*⁶⁸, Mai A, *et. al.*⁶⁹ que avaliaram a eficácia da vacina em pacientes com NM hematológicas em comparação as sólidas, e identificaram taxas maiores de soroconversão, nas NM hematológicas, somente após as três doses da vacina.

No estudo de Salvatore M, *et al.*⁷⁰, foi observado que indivíduos com mieloma múltiplo apresentavam maior risco de morte por COVID-19 em comparação com outras topografias hematológicas. Porém, no presente estudo não foram observadas diferenças na mortalidade por COVID-19 entre as topografias hematológicas. Apesar disso, as taxas de letalidade dos pacientes com mieloma múltiplo foram maiores (27%) em comparação às leucemias (21%) e linfomas (18%). Possivelmente o número reduzido de pacientes hematológicos nesta amostra pode ter limitado a detecção de outras associações com a mortalidade por COVID-19.

Neste estudo, os dados disponíveis sobre o consumo de álcool e tabaco não incluíram informações detalhadas, como a quantidade de cigarros fumados diariamente, o tipo de tabaco utilizado, o tempo total de uso, a idade de início ou término do hábito, bem como padrões

específicos de consumo de álcool, incluindo frequência, quantidade ingerida e tipo de bebida alcoólica. A ausência desses detalhes impede uma análise mais refinada dos possíveis impactos desses fatores nos desfechos observados, limitando a capacidade de identificar padrões específicos que poderiam influenciar na chance de óbito por COVID-19.

6. CONCLUSÃO

O efeito da diminuição da mortalidade por COVID-19 induzida pela vacinação, em pacientes oncológicos, é independente das comorbidades, topografias, estadiamento, e fatores sociodemográficos conhecidos. Esses achados reforçam a eficácia da vacinação em reduzir a mortalidade por COVID-19 em pacientes oncológicos, destacando a importância da imunização com duas doses em pacientes com neoplasias malignas sólidas e três doses em pacientes hematológicos.

7. REFERÊNCIAS

- 1 Ritchie H, *et al.* Coronavirus pandemic (COVID-19). Our World in Data; 2020. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- 2 Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(Suppl)
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. SARS basics factsheet [Internet]. [2017]. Available from: <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars.html>.
- 4 World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean. MERS outbreaks. December 2022. Available from: <https://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>.
- 5 Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536–44.
- 6 World Health Organization. The transition from the acute phase of COVID-19: working towards a paradigm shift for pandemic preparedness and response in the WHO European Region. June 2023. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2023-7637-47404-69640>.
- 7 Ziegler C, *et al.* SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020;181(5):1016–35.e19.
- 8 Fernandes GA, *et al.* Differences in mortality of cancer patients with COVID-19 in a Brazilian cancer center. *Semin Oncol.* 2021;48(2):171–80.
- 9 Costa G, *et al.* Higher severity and risk of in-hospital mortality for COVID-19 patients with cancer during the year 2020 in Brazil: a countrywide analysis of secondary data. *Cancer.* 2021;127(22).
- 10 Saini KS, *et al.* Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer.* 2020 Nov;139:43-50. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.01
- 11 Docherty AB, *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
- 12 Kuderer MN, *et al.* Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1907–18.

- 13 Liang W, *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335–7.
- 14 Gunnar L, *et al.* COVID-19 intensive care admissions and mortality among Swedish patients with cancer. *Acta Oncol.* 2021;60(1):32–4.
- 15 Al-Quteimat OM, Amer AM. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients. *Am J Clin Oncol.* 2020;43(6):452–5.
- 16 Zhang L, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):894–901.
- 17 Melo AC, *et al.* Cancer in patients with COVID-19: a report from the Brazilian National Cancer Institute. *PLoS One.* 2020;15.
- 18 Williamson EJ, *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430–6.
- 19 Karlijnde J, *et al.* Life-prolonging treatment restrictions and outcomes in patients with cancer and COVID-19: an update from the Dutch Oncology COVID-19 Consortium. *Eur J Cancer.* 2022 Jan;160:261–72.
- 20 Wang L, Kaelber D, Rong X, Berger N. COVID-19 breakthrough infections, hospitalizations, and mortality in fully vaccinated patients with hematologic malignancies: a clarion call for maintaining mitigation and ramping-up research. *Blood Rev.* 2022;54:100931.
- 21 Korkusuz R, *et al.* Changing characteristics of cancer patients during the COVID-19 pandemic. *J Infect Dev Ctries.* 2022;16(3):453–61.
- 22 Fattore G, *et al.* Mortality in patients with cancer and SARS-CoV-2 infection: results from the Argentinean Network of Hospital-Based Cancer Registries. *Cancer Epidemiol.* 2022;79.
- 23 Gobbato A, *et al.* Vaccination against SARS-CoV-2 and risk of hospital admission and death among infected cancer patients: a population-based study in northern Italy. *Cancer Epidemiol.* 2023;82:102318.
- 24 Salmanton-García J, Marchesi F, Glenthøj A, *et al.* Improved clinical outcome of COVID-19 in hematologic malignancy patients receiving a fourth dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine: an EPICOVIDEHA report. *Hemasphere.* 2022;6(11) Published 2022 Oct 25.
- 25 Pagano L, *et al.* Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. *Blood.* 2022;140(26):2773–87.
- 26 Pagano L, EPICOVIDEHA working group, *et al.* COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association survey

- (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol*. 2021 Oct 14;14(1):168.
- 27 Várnai C, *et al*. Mortality among adults with cancer undergoing chemotherapy or immunotherapy and infected with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb;5(2).
 - 28 Sawyers A, *et al*. Clinical outcomes in cancer patients with COVID-19. *Cancer Reports*. 2021;4(6).
 - 29 Zorzi M, *et al*. SARS-CoV-2 infection in cancer patients: a population-based study. *Front Oncol*. 2021;11.
 - 30 Ferrari B, *et al*. Determinants of COVID-19 mortality in patients with cancer from a community oncology practice in Brazil. *JCO Global Oncol*. 2021;7:46–55.
 - 31 Garassino MC, *et al*. TERA-VOLT investigators. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERA-VOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21:914–22.
 - 32 Mehta V, *et al*. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov*. 2020;10:935–41.
 - 33 Tian J, *et al*. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21:893–903.
 - 34 Luo J, *et al*. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol*. 2020;31:1386–96.
 - 35 Barlesi F, Foulon S, Bayle A. Outcome of cancer patients infected with COVID-19, including toxicity of cancer treatments. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*. 2020.
 - 36 Yang H, *et al*. COVID-19 vaccine development from the perspective of cancer patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(10):3281–3287.
 - 37 Desai A, *et al*. COVID-19 and Cancer Clinical Trials Working Group. COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 May;18(5):313–319.
 - 38 Cavanna L, *et al*. COVID-19 vaccines in adult cancer patients with solid tumours undergoing active treatment: seropositivity and safety. A prospective observational study in Italy. *Eur J Cancer*. 2021 Nov;157:441–449.
 - 39 Rubin LG, *et al*. IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:44e100.
 - 40 Lee LYW, *et al*. Vaccine effectiveness against COVID-19 breakthrough infections in patients with cancer (UKCCEP): a population-based test-negative case-control study. *Lancet Oncol*. 2022 Jun;23(6):748–757.

- 41 Wu JT, *et al.* Association of COVID-19 vaccination with SARS-CoV-2 infection in patients with cancer: a US nationwide Veterans Affairs study. *JAMA Oncol.* 2022 Feb 1;8(2):281-286.
- 42 Magen O, *et al.* Fourth dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med.* 2022;386(17):1603-1614.
- 43 Fendler A, *et al.* COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Jun;19(6):385-401.
- 44 Buttiron Webber T. Predictors of poor seroconversion and adverse events to SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 vaccine in cancer patients on active treatment. *Eur J Cancer.* 2021 Dec;159:105-112.
- 45 Fendler A, *et al.* Adaptive immunity and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants of concern following vaccination in patients with cancer: the CAPTURE study. *Nat Cancer.* 2021;2:1305–1320. doi:10.1038/s43018-021-00274-w.
- 46 Brosh-Nissimov T, *et al.* BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully-vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect.* 2021. doi:10.1016/j.cmi.2021.06.036.
- 47 Monin L, *et al.* Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):765-778.
- 48 Di Noia V, *et al.* Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with solid cancer: a large cohort prospective study from a single institution. *Clin Cancer Res.* 2021 Dec 15;27(24):6815-6823.
- 49 Lorenzo DG, *et al.* The effect of vaccination against COVID-19 in cancer patients: final results of the COICA trial. *Oncology.* 2022;100:512–517.
- 50 El Sahly HM, *et al.* Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med.* 2021 Nov;385(19):1774–85.
- 51 Di Lorenzo G, *et al.* COVID-19 therapies and anti-cancer drugs: a systematic review of recent literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Aug;152:102991.
- 52 World Health Organization. WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.
- 53 Organización Panamericana de la Salud. División de Promoción y Protección de la Salud (HPP). Encuesta multicéntrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina y el Caribe: Informe preliminar. In: XXXVI Reunión del Comité Asesor de Investigaciones

- en Salud; 9-11 jun 2001; Kingston, Jamaica: OPAS; 2001. Available from: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/paho-salud-01.pdf>.
- 54 Oken MM, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-655.
 - 55 Charlson ME, *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373-383.
 - 56 Organização Pan-Americana da Saúde; Organização Mundial da Saúde. Classificação Internacional de Doenças para Oncologia. 3ª ed. Atualização de 2012. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2012.
 - 57 Mangone L, *et al.* SARS-CoV-2 infection, vaccination and risk of death in people with an oncological disease in Northeast Italy. *J Pers Med.* 2023;13(9):1333. doi:10.3390/jpm13091333.
 - 58 Pinato DJ, *et al.* Outcomes of the SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre OnCovid registry study. *Lancet Oncol.* 2022;23:865-875.
 - 59 İskender G, *et al.* COVID-19 in cancer patients: patient characteristics and outcomes in the post-COVID-19 vaccination period. *Turk J Med Sci.* 2023;53(6):1744-1755. doi:10.55730/1300-0144.5744.
 - 60 Lee LYW, *et al.* COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1309-1316. doi:10.1016/S1470-2045(20)30442-3.
 - 61 Khawaja F, *et al.* COVID-19 in cancer patients: the impact of vaccination on outcomes early in the pandemic. *Cancer Med.* 2023 Dec;12(24):22006-22022. doi:10.1002/cam4.6781.
 - 62 Muraro, AP, *et al.* Fatores associados ao óbito entre pacientes com câncer internados por COVID-19 em Mato Grosso, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2022; 25: E220020.SUPL.1. doi: 10.1590/1980-549720220020.supl.1.
 - 63 Wei, L, *et al.* Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese Medical Journal.* 2020; 133(9): 1032-1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
 - 64 Silva, A, Moreira, J, Martins, S. COVID-19 e tabagismo: uma relação de risco. *Cadernos de Saúde Pública.* 2020; 36. doi: 10.1590/0102-311x00072020.
 - 65 Greenberger LM, *et al.* Antibody response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell.* 2021 Aug;39(8):1031-1033.

- doi:10.1016/j.ccell.2021.07.010.
- 66 Thakkar A, *et al.* Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021 Aug;39(2):1081-1090. doi:10.1016/j.ccell.2021.06.002.
 - 67 Shapiro LC, *et al.* Efficacy of booster doses in augmenting waning immune responses to COVID-19 vaccine in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2022 Jan;40(1):3-5. doi:10.1016/j.ccell.2021.11.006.
 - 68 Hajji YA, *et al.* Antibody response to a third booster dose of SARS-CoV-2 vaccination in adults with hematological and solid cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2022;127:1827–1836. doi:10.1038/s41416-022-01951-y.
 - 69 Mai A, *et al.* Doses de reforço de vacinas COVID-19 para pacientes com câncer hematológico e sólido: uma revisão sistemática e meta-análise de dados individuais de pacientes. *Eur J Cancer*. 2022 Sep;172:65-75. doi:10.1016/j.ejca.2022.05.029. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35753213; PMCID: PMC9163022.
 - 70 Salvatore M, *et al.* COVID-19 outcomes by cancer status, site, treatment, and vaccination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023;32:748–759. doi:10.1158/1055-9965.EPI-22-0607.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente, sob o nº 3240/22. (Anexo 1)

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP.



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Letalidade da infecção por COVID-19 em pacientes oncológicos em um Cancer Center brasileiro

Pesquisador: Gisele Aparecida Fernandes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59622222.6.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.571.819

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos itens "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa", "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1940982.pdf, gerado pela Plataforma Brasil em 13/06/2022; e do documento "Mortalidade_COVID_ACCC.docx", postado na PB em 20/05/2022.

Introdução:

O SARS-CoV 2, descrito como COVID-19 é um vírus de alta disseminação, descoberto na China no final de 2019. Após o primeiro caso reportado, a incidência chegou a 100.000 dentro de três meses, sendo declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como situação pandêmica em março de 2020.^{1,2} Os esforços mundiais para contenção da doença incluíram, na maioria dos países, ações como isolamento sociais, restrições a viagens e reuniões como também fechamento de empresas e instituições de ensino.¹ O primeiro relato de infecção pelo vírus coronavírus foi na década de 1960, da família Coronaviridae.³ Outras linhagens foram identificadas como SARS-CoV (2002) e MERS-CoV (2012) reportando sintomas como febre, tosse, falta de ar e em casos mais graves, pneumonia e falha renal.^{4,5} A SARS-CoV-2 (Small Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2) foi identificada no final de 2019 e reconhecida em 2020.⁶ A manifestação clínica da COVID-19 varia de doença leve a moderada e grave, a qual pode resultar em uma pneumonite rapidamente progressiva, insuficiência respiratória, síndrome do desconforto

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.571.819

respiratório agudo e, em alguns casos, insuficiência multiorgânica. A história natural da doença pode ser dividida desde a incubação de cerca de 14 dias até a fase crítica, onde a coagulopatia e as respostas imunológicas exacerbadas desempenham papéis importantes na progressão para a doença grave, caracterizada pela lesão multiorgânica.⁷

A partir de uma infecção respiratória, a COVID-19 pode evoluir para a forma sistêmica, pelas manifestações extrapulmonares. Estas são observadas em um quarto a um terço dos pacientes hospitalizados, dado a mecanismos envolvidos na fisiopatologia da lesão multiorgânica: a toxicidade viral direta, a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, danos celulares, desregulação do sistema imunológico e liberação de citocinas. Em um estudo feito por Ziegler CGK et al. (2020) as análises histopatológicas identificaram o vírus no pulmão, no rim, no miocárdio, no cérebro e nos tecidos gastrointestinais. ^{7,8} A entrada do vírus nas células endoteliais dos capilares arteriais e venosos gera o aumento de células imunossupressoras inatas com características pró-trombóticas, favorecendo eventos micro e macro tromboembólicos (acidente vascular cerebral, infarto, miocardite e pericardite).⁷

No mundo, entre janeiro de 2020 e dezembro de 2021, foi divulgado o acumulado de aproximadamente 290 milhões de casos confirmados de COVID-19 e 5 milhões de óbitos. No Brasil, no mesmo período, ocorreram 22 milhões de casos e 620 mil mortes.² De acordo com o Globocan, em 2020, foram estimados 18 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes por câncer no mundo. A neoplasia com maior incidência foi o câncer de mama, com 2.3 milhões de novos casos (11.7%), seguido de câncer de pulmão (11.4%), colorretal (10%), próstata (7.3%) e estômago (5.6%). No Brasil, foram estimados 557 mil novos casos, sendo o mais frequente o câncer de próstata (17.5%), seguido de mama (15.9%), colorretal (9.9%), pulmão (7.3%) e tireoide (5.5%), e, 257 mil de óbitos por câncer (excluindo câncer não-melanoma).⁹

Os pacientes oncológicos COVID-19 positivos são mais vulneráveis às complicações da doença e à morte, devido a uma combinação de fatores, como idade superior a 60 anos, presença de comorbidades, uso de corticosteroides, terapias imunossupressoras e diagnóstico de câncer metastático,^{10,11} assim como a exposição a ambiente hospitalar devido a visitas frequentes, realização de exames e tratamento oncológico, que aumenta as chances de contato com pessoas infectadas.¹²

O consórcio holandês de Oncologia para a COVID-19, registrou 1.360 pacientes com COVID-19 e câncer de março de 2020 a fevereiro de 2021, com mortalidade de 27,7% e risco aumentado para pacientes diagnosticados com neoplasias hematológicas e pulmonares.¹³ Outros estudos evidenciaram mortalidade de 35.1% por Korkusuz et al.(2022) em todos¹⁴, 33.3% por Garassino et

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.571.819

al. (2020)¹⁵, 33.1% por Melo et al. (2020)¹⁶, 28% por Mehta et al. (2020)¹⁷, 20% por Tian et al. (2020)¹⁸, 24% por Luo et al. (2020)¹⁹, 15% por Barlesi et al. (2020)²⁰.

Estudo multicêntrico realizado nos EUA, Canadá e Espanha com 1.035 pacientes oncológicos e COVID-19 positivos evidenciou um risco aumentado de internação em hospital, UTI e necessidade de ventilação mecânica, independentemente do tipo de câncer ou tratamento.²¹ Um estudo brasileiro de coorte com pacientes oncológicos e COVID-19, evidenciou que mortalidade específica da COVID-19 foi associada à câncer metastático, dois ou mais locais de metástases, a presença de metástases pulmonares ou ósseas, tratamento não curativo ou melhor intenção de tratamento de apoio.¹⁶ Estudo feito por Liang et al. (2020) mostrou que pacientes oncológicos têm um risco aumentado de infecções graves, ventilação mecânica, admissão na UTI e morte.²²

Os pacientes oncológicos em estado imunossuprimido apresentam aumento de risco de infecção em comparação com a população geral.²² A imunossupressão pode ser correlacionada aos efeitos de terapia antineoplásica, corticosteroides e propriedades próprias da neoplasia.²³ O histórico de câncer conferiu o maior risco de complicações graves e correlação com piores prognósticos do COVID-19.²² Um estudo mostrou que pacientes com câncer que fizeram quimioterapia nos últimos 90 dias tiveram um risco 2.5 vezes maior de morte por COVID-19.²⁴ Pacientes que receberam quimioterapia ou cirurgia nos 30 dias anteriores ao COVID-19 apresentaram maior risco de eventos graves em relação aos pacientes que não foram tratados com quimioterapia ou cirurgia.²² Outro estudo apontou que pacientes que realizaram tratamento antineoplásico 14 dias antes do diagnóstico de COVID-19 apresentam risco aumentado de síndrome do desconforto respiratório agudo (28,6%), choque séptico (3,6%) e o infarto agudo do miocárdio (3,6%).^{25,26}

Hipótese:

O presente estudo é uma continuidade do estudo realizado por Fernandes et al (2021)¹⁰, onde o período de análise foi abril a agosto de 2020, reportando que dos 411 pacientes analisados, 51 (12,4%) morreram devido à COVID-19. A mortalidade foi maior para cânceres pulmonares e hematológicos, associada com idade superior a 60 anos. O impacto do diagnóstico e tratamento concomitantes do câncer na suscetibilidade e gravidade da infecção por COVID-19 continua sendo muito estudado para esclarecimentos e desenvolvimentos de novos manejos terapêuticos.^{24,27} Os fatores de riscos relacionados ao COVID-19 foram estabelecidos nos últimos anos pelas agências de saúde nacionais e internacionais, porém, no Brasil, existem poucos estudos especificando a relação entre a letalidade e os fatores associados a infecção pelo coronavírus e pacientes oncológicos.

Metodologia Proposta:

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.571.819

Trata-se de um estudo de coorte com período de análise de 2 de abril de 2020 a 2 de abril de 2023. As variáveis analisadas serão a idade categorizada (< 60 anos e 60 anos), sexo (masculino e feminino), tabagismo (não fumante, ex-fumante e fumante), tipo de seguro saúde (público ou privado), estadiamento (I, II, III e IV) e situação no momento do diagnóstico de COVID-19 (em acompanhamento, em tratamento ou paliativo), escala de performance - ECOG (I, II, III e IV), índice de massa corporal (IMC) (Quadro 1), presença ou não de comorbidades (Quadro 2), vacinação (sim ou não), topologia do câncer e letalidade em pacientes oncológicos positivos para COVID-19.

De acordo com a OMS, uma morte por COVID-19 é definida para fins de vigilância como uma morte resultante de uma doença clinicamente com paciente, em um caso confirmado de COVID-19 por RT-PCR, a menos que haja uma clara causa alternativa de morte que não possa ser associada à COVID-19. Este será o critério de mortalidade da COVID-19 para os casos aqui analisados descrito.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar os fatores associados a mortalidade de pacientes oncológicos com COVID-19, em um centro de câncer

Objetivo Secundário:

Investigar a mortalidade por COVID-19 em pacientes oncológicos

Identificar a taxa de letalidade para COVID-19 em pacientes oncológicos. por topografia e faixa-etária.

Avaliar a mortalidade do COVID-19 em pacientes oncológicos por período segundo as variantes mais predominantes, como delta e ômicron.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Neste estudo não será colhido material, os dados são dos prontuários e os exames são de rotina e colhidos pela Instituição. Os pesquisadores assumem garantias de anonimização de dados, visando risco mínimo de quebra de confidencialidade.

Benefícios:

Não haverá benefícios diretos aos participantes desse estudo. Contudo, em se tratando do tema em questão, identifica-se benefício potencial para a coletividade.

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.571.819

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de submissão de projeto original, unicêntrico, de aluno de mestrado. Estudo retrospectivo e prospectivo que analisará dados de aproximadamente 2000 prontuários de pacientes que foram a óbito. O estudo solicita dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos seguintes motivos: projeto que utiliza dados secundários, disponibilizados pela Fundação Antônio Prudente – A.C Camargo Cancer Center, fornecidos pelo Registro Hospitalar de Câncer (RHC).

Ressalta-se que os dados não serão divulgados, e o banco de dados será anonimizado, sem nenhuma forma de identificação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após apreciação da documentação apresentada e de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, este Comitê de Ética manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto em referência (registro CEP nº. 3240/22) será desenvolvido por Paola Engelmann Arantes, aluna de Mestrado.

NOTA: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1940982.pdf	13/06/2022 17:18:37		Aceito
Declaração de	Declaracao_Pesquisador_COVID.docx	13/06/2022	Gisele Aparecida	Aceito

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



**FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER**



Continuação do Parecer: 5.571.819

Pesquisadores	Declaracao_Pesquisador_COVID.docx	17:16:25	Fernandes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Declaracao_TCLE_COVID.docx	13/06/2022 17:14:26	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito
Outros	Formulario_para_submissao_CEP.pdf	13/06/2022 17:12:19	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_PR_COVID.pdf	13/06/2022 17:10:56	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID.pdf	13/06/2022 17:10:03	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_MP_COVID.pdf	13/06/2022 17:09:39	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Infraestrutura_ACCCC.pdf	13/06/2022 17:08:54	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_COVID.pdf	03/06/2022 15:19:43	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Mortalidade_COVID_ACCC.docx	20/05/2022 16:48:05	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 09 de Agosto de 2022

Assinado por:
GIOVANA TARDIN TORREZAN
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br