

SARS-CoV-2 DOENTES COM CANCRO E INFETADOS PRODUZEM ANTICORPOS CONTRA O VÍRUS

SAÚDE Médicos do Hospital de Santa Maria e cientistas do Instituto de Medicina Molecular estudaram 72 pacientes internados com covid e descobriram que os doentes oncológicos também criam defesas contra o coronavírus, independentemente da gravidade da doença. **PÁGS. 4-6**

Área: 2581cm² / 62%

FOTO Titagem: 15.750

Cores: 4 Cores

ID: 7178651

SARS-CoV-2

Doentes com cancro e infetados produzem anticorpos contra o vírus

INVESTIGAÇÃO Médicos do Hospital de Santa Maria e cientistas do Instituto de Medicina Molecular estudaram 72 pacientes internados com covid e descobriram que os doentes oncológicos também criam anticorpos contra o vírus, independentemente da gravidade da doença base. O estudo já foi publicado na revista *The Oncologist*.

TEXTO ANA MAFALDA INÁCIO

O SARS-CoV-2 invadiu o mundo no final de 2019 a partir da província de Wuhan, na China. E a 11 de março a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciava o que mais se temia: uma pandemia. Nessa altura, Portugal começava a registar os primeiros casos de infeção e os hospitais organizavam-se para abrir portas e tratar uma infeção sobre a qual muito pouco se sabia. No Hospital de Santa Maria, em Lisboa, o Serviço de Medicina Interna, mais especificamente a enfermaria 2-A, organizou-se e preparou-se para receber só este tipo de doentes. Um ano depois, continua a fazê-lo, mas a equipa médica soube, assim que chegaram os primeiros casos, que além de os tratar haveria algo mais a fazer. “Era nossa obrigação contribuir com investigação clínica e dar o nosso contributo científico no âmbito da infeção SARS-CoV-2”, afirma Catarina Mota, a médica internista e professora catedrática que ajudou a montar o projeto levado a cabo por uma equipa de médicos do Hospital de Santa de Maria e de cientistas do Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (iMM). Um trabalho que já deu resultados – foi publicado recentemente na revista científica *The Oncologist* – e que teve como mis-

são avaliar a reação de doentes oncológicos à infeção por SARS-CoV-2.

O objetivo era obter resultados que pudessem sustentar as decisões clínicas dos oncologistas. O que conseguiram, graças à parceria com a ciência que foi possível por “a nossa instituição estar integrada no Centro Académico de Medicina de Lisboa, que estimula a formação clí-

“Foi um desafio enorme. Exigiu um investimento muito grande de tempo, físico, emocional e psicológico, no acompanhamento dos doentes, mas não nos demitimos da nossa obrigação de contribuir para a investigação científica e de tratar melhor os doentes.”

nica e a investigação”. “Portanto, quando começámos a ver estes doentes, a tratá-los e a acompanhá-los, sentimos que havia algo a fazer e numa colaboração mais estreita com a investigação científica, pois sabemos que é esta relação entre prática clínica e ciência que nos permitir, no futuro, prestar melhores cuidados de saúde.”

A partir daqui, e talvez porque a especialidade de medicina interna tem como característica “uma grande abrangência de conhecimentos e uma visão mais global, multidisciplinar e integrada do doente”, como a define Catarina Mota, muito havia a fazer, quer no combate ao vírus, na forma de lidar com ele, quer no impacto que este estava a ter nos infetados, fossem eles doentes saudáveis, crónicos ou oncológicos.

O envolvimento dos internistas na abordagem e tratamento à infeção por SARS-CoV-2 era já grande deste ponto de vista e desde o início da pandemia, mas faltava o envolvimento científico para se saber mais. Foi então que surgiu este projeto, que, na verdade, partiu da iniciativa de um dos internos de oncologia médica, a fazer estágio no Serviço de Medicina Interna, Miguel Esperança Martins. Aliás, e como salienta a professora Catarina Mota, “este trabalho deve-se muito a todos os



internos, quer de medicina interna quer de oncologia médica”, sublinhando também que, desde o início, o projeto teve o apoio do “diretor do serviço, António Paz Lacerda, e da coordenadora da unidade, Sandra Brás, que estimularam o empenhamento”.

A partir daqui, começaram os contactos com a equipa de Marc Veldhoen, investigador principal do Laboratório de Regulação do Sistema Imunitário do iMM.

Do biobanco à descoberta

A proposta inicial apontou para a criação de um biobanco, com colheitas de amostras biológicas de doentes com SARS-CoV-2 internados na enfermaria 2-A, e numa altura em que “nem sequer tínhamos um projeto objetivo definido, mas sempre a pensar que futuramente iríamos poder beneficiar das amostras que fossem recolhidas para fazer uma série de estudos importantes que nos

permitissem perceber melhor o comportamento da infeção”.

O passo seguinte foi o da intensa revisão da literatura sobre a infeção, o qual, sublinha mais uma vez Catarina Mota, “foi um trabalho para o qual contribuíram, e muito, os internos de medicina interna e de oncologia médica”, tendo sido nesta fase que se identificou haver um grupo de doentes sobre os quais havia muito poucos estudos e literatura que sustentasse a decisão médica: o grupo de doentes com neoplasias. A partir daqui, o objetivo da investigação estava traçado.

Depois, foi desenhar o trabalho já em equipa com o iMM, abordar os doentes, para que dessem o seu consentimento, recolher amostras, analisá-las em laboratório e fazer o tratamento de dados. Um ano depois, o resultado está à vista: os doentes oncológicos conseguem produzir anticorpos e defender-se do vírus, inde-



A equipa: os médicos internos, Miguel Esperança Martins (à dir.) e Pedro Gaspar (à esq.), Catarina Mota e Marc Verdoen (atrás), no Serviço de Medicina Interna, onde tudo começou.

pendentemente da gravidade da sua doença base. Uma descoberta que todos esperam que já esteja a apoiar a prática clínica em relação a estes doentes, sobretudo quando há que tomar a decisão de iniciar, suspender ou manter as terapêuticas antineoplásicas. Para a médica internista, "foi um desafio enorme". "Estávamos perante uma situação inédita, na altura ainda sabíamos menos do que agora do ponto de vista clínico e científico, e a exigência era a de que investigássemos em tempo real. Isto exigiu um investimento muito grande de tempo, físico, emocional e psicológico no tratamento e no acompanhamento destes doentes, mas não nos demitimos da nossa obrigação de dar também o nosso contributo à investigação científica e do nosso objetivo de tratar melhor os doentes."

E, segundo explicam, esta parceria teve, desde logo, uma vanta-

gem: a criação do biobanco com amostras de doentes com covid-19. "O biobanco existente no IMM tinha apenas amostras de 2013 a 2018 e a recolha de amostras de doentes infetados com SARS-CoV-2 acabou por ser uma das grandes vantagens da parceria entre hospital e IMM, porque estas poderão agora ser utilizadas na resposta a novas questões."

Recolha de amostras feita desde a admissão até à UCI

É à volta de uma mesa no segundo piso do hospital, no gabinete da coordenadora da unidade para o internamento covid, que a nossa conversa com médicos e cientistas se desenrola. Afinal, foi ali que tudo começou, com a chegada dos doentes. Ao lado de Catarina Mota, os médicos internos de oncologia e de medicina interna Miguel Esperança Martins e Pedro Gaspar, e Marc Verdoen, o investigador holandês radicado em Portugal, que

assumiu a coordenação da investigação científica.

O primeiro, e talvez porque apañou a pandemia em pleno estágio no Serviço de Medicina Interna, assumiu a coordenação clínica do estudo, desenvolvendo um papel importante no desenho das quatro questões para as quais se procuravam respostas. O segundo, igualmente um papel importante, mas na abordagem do doente e na recolha de amostras, já que estava, juntamente com Catarina Mota, na linha da frente no tratamento aos doentes. Mas para um e para outro, este trabalho foi uma experiência fundamental para quem vive a medicina, até porque esta, e nas palavras de Miguel Esperança Martins, "é uma ciência de vasos comunicantes com uma interligação cada vez mais definida entre os investigadores e os clínicos, que são também eles investigadores".

Foi então que se passou à abordagem do doente, para obter o seu consentimento e à recolha de amostras, de acordo com os critérios de seleção também previamente definidos. "Começamos por selecionar doentes positivos ao SARS-CoV-2, internados no serviço, mas com alguma heterogeneidade em termos de gravidade clínica", explica Catarina Mota. Ou seja, "doentes com sintomas ligeiros e com sintomas mais graves para fazermos a recolha de amostras em dois momentos diferentes, na altura da admissão e ao fim de sete dias, o que nos permitiu ter amostras biológicas de doentes numa fase ligeira da doença e já numa fase gravíssima, porque alguns evoluíram para cuidados intensivos".

A busca de respostas para quatro questões

Em cima da mesa estavam quatro questões que surgiram pelo "interesse de se estudar mais profundamente a resposta imunológica dos doentes oncológicos ao longo do tempo", explica Miguel Esperança Martins, primeiro autor do trabalho agora publicado. Em primeiro lugar, "tínhamos que perceber qual era a resposta imune, capacidade de produção de anticorpos, por parte dos doentes oncológicos infetados por SARS-CoV-2. Em segundo, que correlações poderia haver entre esta resposta ou ausência dela e o tipo de neoplasia e estadio e o cumprimento das terapêuticas, como quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia", específica o jovem médico, continuando: "A terceira questão passou por compreender se esta resposta serológica estava relacionada ou não com uma melhor ou pior evolução do doente do ponto de vista clínico". E, por fim, "a quarta questão assentava na comparação direta entre os níveis de anticorpos dos doentes oncológicos e dos doentes não onco-

"Neste momento, já temos a aprovação da comissão de ética do Centro Académico para expandir o estudo e estudar o efeito da vacinação em combinação com o cancro e o tipo de terapia do doente."

lógicos. Havia que perceber se existiam diferenças ou não. E os resultados que obtivemos foram extraordinariamente interessantes", remata o mesmo.

O estudo envolveu 72 doentes, todos infetados com SARS CoV-2, dos quais 19 eram doentes oncológicos. A colheita de amostras para o Biobanco começou logo a 15 de março e estendeu-se até 17 de junho. Ao fim deste tempo, começou a análise em laboratório pela equipa de Marc Verdoen de todo o material recolhido pela equipa médica. A conclusão chegou meses depois: "Uma proporção plenamente significativa de doentes oncológicos conseguiram criar uma resposta a nível de produção de anticorpos considerada adequada", sublinha Miguel Esperança Silva. Ou seja, "cerca de 58% dos doentes oncológicos conseguiram criar anticorpos e defender-se do vírus, independentemente da sua doença oncológica, do tipo de neoplasia e do estadio de gravidade". No estudo participaram doentes oncológicos com doença precoce, estadio 1 a 2, ou em fase avançada, estadio 3 e 4, e, no que diz respeito à produção de anticorpos, o que se verificou foi que a redução de anticorpos de um doente em fase precoce ou avançada da doença "não foi estatisticamente significativo". Além disto, "todos os doentes, que foram tratados da mesma forma para o SARS-CoV-2, reagiram bem aos tratamentos".

Miguel Esperança Martins explicou que "o único fator que influenciou a produção de anticorpos foi o cumprimento da quimioterapia nos 14 dias antes da identificação da positividade à infeção", mas "outro resultado importante em relação à positividade foi o de que, independentemente da capacidade de produção de anticorpos e dos níveis de anticorpos destes doentes, não existiram diferenças na sua evolução clínica, o que é um resul-

"A criação de um biobanco foi uma das grandes vantagens desta parceria, já que o biobanco existente no IMM tinha apenas amostras de 2013 a 2018. A recolha de amostras a doentes com SARS-CoV-2 vai permitir dar resposta a novas questões."

tado muito interessante, mas que deve ser interpretada com cautela, atendendo ao facto de termos uma amostra relativamente pequena". Em relação aos doentes saudáveis infetados com SARS-CoV-2, que participaram no estudo, verificou-se que "os níveis de anticorpos produzidos por estes doentes eram superiores aos níveis produzidos pelos doentes oncológicos".

Estas são as quatro conclusões principais deste estudo e à pergunta sobre as implicações que vai ter na prática clínica, Miguel Esperança Martins responde: "O nosso objetivo era dotar os clínicos e os oncologistas de mais uma ferramenta para tomarem decisões a iniciar, suspender ou manter terapêuticas antineoplásicas, especificamente a quimioterapia, em doentes infetados com SARS-CoV-2, e a partir deste estudo já o podem fazer de forma sustentada", diz, reforçando, no entanto, que o facto de "termos encontrado uma correlação entre a quimioterapia nos 14 dias previamente à documentação da positividade da infeção, não significa que desaconselhem o início ou a manutenção da quimioterapia nestes doentes, pura e simplesmente estamos a adicionar algum corpo de conhecimento ou a sustentar melhor a decisão que os oncologistas têm de tomar neste contexto". "O doente oncológico é um doente muito frágil, com especificidades muito peculiares e que à fragilidade de base associa-se a da infeção por SARS-CoV-2. Portanto, a decisão de iniciar ou de manter a quimioterapia, como a radioterapia ou a imunoterapia, é uma decisão individualizada e de doente para doente", acrescenta.

Até este estudo, a decisão de iniciar, suspender ou de manter a quimioterapia era norteada pelo estado clínico do doente, pelos seus estados de fragilidade, pelo risco e benefício de iniciar ou de manter estas terapêuticas. Agora, já há um estudo em tempo real que pode sustentar essa decisão.

Da reação dos doentes aos cientistas

Uma parte muito importante do estudo foi o envolvimento dos doentes – que estes médicos caracterizam por serem grupos muito homogêneos, quer o dos doentes oncológicos quer o dos não oncológicos, já que a maioria, cerca de 60%, é do sexo feminino e com uma idade média de 58 anos. "Houve um espírito de colaboração e de altruísmo enorme. As pessoas estavam preocupadas com a sua evolução clínica, mas com um grande espírito de combate a esta pandemia. Por isso, sempre que solicitadas para participar em estudos clínicos e científicos mostraram-se muito disponíveis, o que foi fantástico de ver, até porque



Marc Veldhoen, do IMM, analisou em laboratório o material recolhido.

houve uma relação muito próxima com estes doentes permitindo que fosse fácil abordar a questão do estudo com eles", sublinha Catarina Mota.

O médico Pedro Gaspar diz mesmo: "Não houve um único doente que se tivesse recusado a participar no estudo, alguns estavam cansados e não faziam muitas perguntas, mas pediam 'façam-me tudo para ficar bom' ou 'investiguem-nos para melhorarmos'. Na altura, não tínhamos muitas respostas e foi por isso mesmo que se avançou com o estudo, mas tudo lhes foi explicado."

Do lado dos cientistas, Marc Veldhoen recorda que foi logo em março de 2020, com o primeiro confinamento e o fecho do IMM, que "começámos a trabalhar na resposta e a perceber a ajuda que, enquanto cientistas, poderíamos prestar ao país e aos nossos colegas, que estavam do outro lado do parque de estacionamento (o parque que separa os dois edifícios, o do Hospital de Santa Maria e o edifício da Faculdade de Medicina, onde se situa o IMM)". "Enquanto que alguns dos meus colegas começaram a parte do diagnóstico molecular à covid-19, o meu grupo de imunologia, em conjunto com outros cientistas de institutos aqui na região de Lisboa, começou por implementar um protocolo para a realização de testes de serologia. Mas quando o Miguel Esperança Silva nos contactou para este pro-

jeto, tínhamos todas as ferramentas para analisar as amostras dos pacientes", afirma, sublinhando que, no contexto da pandemia, era importante saber se os pacientes com certos tipos de cancro e em tratamento responderiam bem a esta infeção viral e se produziriam anticorpos. "Ao mesmo tempo, era também importante perceber em que condições de tratamento e em que tumores essa resposta era mais fraca", frisa.

Para o investigador holandês, radicado em Portugal, o impacto dos resultados agora alcançados é o mote para os próximos passos. "Estamos neste campus, onde temos um hospital universitário, uma faculdade de medicina e um instituto de investigação possibilita este tipo de estudos de forma muito orgânica, já que é raro encontrar-se a possibilidade de estabelecer estas sinergias, permitindo que a investigação mais clínica e a investigação mais fundamental trabalhem lado a lado".

Este primeiro estudo já deu resultados, mas há há mais questões que estão a ser colocadas e que podem ter um impacto importantíssimo na forma como entendemos esta infeção e a podemos tratar. Neste momento, já existe "a aprovação da comissão de ética do Centro Académico para expandir o estudo e estudar o efeito da vacinação em combinação com o cancro e o tipo de terapia do doente".

anamafaldainacio@dn.pt

Em 24 horas, mais 57 doentes internados. É o pior aumento registado desde 8 de fevereiro

COVID-19 Os internamentos em enfermarias continuam a subir, tendo duplicado no último mês.

Num só dia, de domingo para segunda-feira, deram entrada nas enfermarias covid mais 57 doentes. Ao todo, o país tem agora 729 doentes internados, dos quais 163 em unidades de cuidados intensivos, também mais dez do que no dia anterior. Segundo os dados do boletim diário da Direção-Geral da Saúde este aumento é o maior desde o dia 8 de fevereiro, em que foi reportado um aumento de 96 doentes em apenas 24 horas. No último mês, Portugal duplicou o número de hospitalizações devido à covid-19. Basta referir que a 17 de junho havia 363 internados, dos quais 88 em unidades de cuidados intensivos.

Os hospitais do Alentejo, e segundo dava conta a agência Lusa, registavam uma taxa de ocupação total por doentes de 32,6% em enfermaria e de 28,6% em unidades de cuidados intensivos. No Algarve, que é uma das regiões que tem estado sob maior pressão no aumento de número de casos, a par de Lisboa e Vale do Tejo, as unidades hospitalares tinham 60 doentes internados, 13 dos quais em cuidados intensivos, o que representa já cerca de 50% da capacidade da fase 2 do plano de contingência, embora ainda não afete a atividade programada.

"Neste momento estamos com 50% da nossa capacidade total de

cuidados intensivos destinada para doentes covid, o que não afeta os outros serviços, estando os hospitais em operação normal", disse à Lusa um dos membros do conselho de administração do Centro Hospitalar Universitário do Algarve (CHUA), Paulo Neves. "A nossa previsão é a de que se mantenha a tendência que se verifica desde o início do mês de pessoas a necessitar de internamento hospitalar, mas estamos preparados para responder a um eventual aumento de casos graves da doença".

Mas no dia de ontem há a registar também um aumento significativo da incidência cumulativa a 14 dias, com Portugal a ultrapassar os 300 casos de infeção por 100 mil habitantes, passando de 272 para 315,6 casos por 100 mil habitantes a nível nacional, e de 280,5 para 325,2 no continente. Em sentido inverso, o índice de transmissibilidade, o denominado R(t), desceu para 1,16. Recorde-se que estes são os dois indicadores da matriz de risco, que serve de base ao governo na gestão do desconfinamento.

Relativamente ao número de casos, a região de Lisboa e Vale do Tejo continua à frente, mantendo-se com cerca de 48% do número de infeções do país. Dos 1782 casos, 864 foram reportados nesta região em 24 horas. A região norte surge a seguir com 536 novos casos, depois o Algarve com 202 casos, o centro com 87, o Alentejo com 38, os Açores com 40 e a Madeira com 15.

Das oito mortes registadas entre domingo e segunda-feira, três ocorreram em Lisboa e Vale do Tejo, duas na região norte, mais duas no centro e uma no Algarve.

Desde o início da pandemia (em março de 2020), o país soma 909 756 casos de covid-19, 17 164 óbitos e 846 544 recuperados, dos quais 1028 foram reportados de domingo para segunda. O boletim diário de ontem dava também conta de de mais 746 casos ativos da doença, elevando para 46 048 o número total. O número de contactos em vigilância também aumentou em 24 horas em mais 1137, sendo agora 74 899.

Quanto ao número de mortes, os dados indicam que já morreram mais pessoas neste início de julho, 60 pessoas, do que durante todo o mês de maio, 51. A manter-se este ritmo, a letalidade em julho ameaça até superar os 71 óbitos reportados no mês de junho.

1782

Casos Este é o número de infeções positivas registadas no dia de ontem. Houve ainda a registar oito óbitos. Portugal soma agora 909 756 infetados e 17 164 mortes.

315,6

Incidência Este é o número de casos por 100 mil habitantes registados no dia de ontem a nível nacional, sendo que a nível do continente é de 352,2. O R(t) é de 1,16 em todo o país.