

Recuperação Completa de Doente com Carcinoma da Próstata Estádio IV Durante a Pandemia COVID-19

Stage IV Prostate Carcinoma Patient: A Case Report During the COVID-19 Era

Gil Falcão¹, Cabrita Carneiro¹, Luís Campos Pinheiro¹

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Gil Falcão [gilfalcao145@gmail.com]
R. José António Serrano, 1150-199 Lisboa, Portugal
ORCID iD: 0000-0003-1048-6967

RESUMO

A doença causada pelo coronavírus (COVID-19), inicialmente descrita em Wuhan, China, foi recentemente declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia global. A idade avançada e a presença de comorbilidades, características bem definidas na população portadora de tumores sólidos, foram interpretadas como fatores de risco para doença grave e morte. O estado de imunodepressão relacionado com o cancro e os seus tratamentos associados também parece desempenhar um papel ativo no prognóstico, resposta e resultados clínicos neste tipo de doentes. Apesar dos doentes oncológicos metastizados não serem bons candidatos para o tratamento em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), o prognóstico individual deve ser tido em consideração. Descrevemos um caso de um doente com neoplasia da próstata (CaP) metastizado (estádio IV) infetado pelo SARS-CoV-2, que necessitou de UCI e recuperou da infeção pelo COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Infeções por Coronavírus; Neoplasias da Próstata

1. Serviço de Urologia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Recebido/Received: 11/05/2020 - Aceite/Accepted: 28/05/2020 - Publicado/Published: 30/06/2020

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

ABSTRACT

The disease caused by coronavirus (COVID-19), initially described in Wuhan, China, was declared by the World Health Organization (WHO) as a global pandemic. The presence of comorbidities, characteristic in the patients with tumors, were interpreted as risk factors for severe disease and increase death rates. The cancer-related immunosuppression status and its associated treatments appear to play an active role in prognosis, response and clinical outcomes in these types of patients. Although metastatic cancer patients are not good runners for management in the Intensive Care Unit (ICU), the individual prognosis must be acquired. We describe all the steps of a challenging clinical case from a patient with metastatic prostate cancer (CaP) infected with coronavirus, whom needed to be admitted to the ICU.

KEYWORDS: Coronavirus Infections; COVID-19; Prostatic Neoplasms

INTRODUÇÃO

A doença causada pelo coronavírus (COVID-19), inicialmente descrita em Wuhan, China, foi recentemente declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia global. A sua rápida disseminação pelo mundo ocidental tem vindo a gerar instabilidade em torno dos doentes crónicos, nomeadamente os oncológicos. A idade avançada e a presença de comorbilidades, características bem definidas na população portadora de tumores sólidos, foram interpretadas como fatores de risco para doença grave e mortalidade.^{1,2}

A literatura relaciona o cancro ou o estado de imunodepressão que do seu tratamento advém, com o aumento do risco de infeção pelo COVID-19, assim como com o mau prognóstico e pior desfecho clínico.²⁻⁴ A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) tem como apresentação clínica febre, tosse e dispneia rapidamente progressiva, na maioria dos casos. É importante termos em mente fatores importantes como a linfopenia e a rápida progressão para síndrome de desconforto respiratório agudo (ARDS), os quais implicam o internamento em cuidados intensivos.⁵ É necessário estar alerta com este tipo de doentes pois uma vez suspeitos, é necessário assegurar uma monitorização clínica apertada e aplicar medidas de suporte adequadas.

Relatamos um caso de sucesso de um doente de 77 anos com CaP metastático (estádio IV) admitido na UCI por infeção pelo COVID-19 complicado de ARDS moderada.

CASO CLÍNICO

Doente de 77 anos, residente em Lisboa, sem história de contactos prévios ou viagens recentes, desenvolve quadro febril 38,9°C, astenia, odinofagia, tosse seca desde

há 5 dias. Dado persistirem os sintomas por 3 dias, o doente dirigiu-se ao serviço de urgência. A radiografia do tórax (Fig. 1A) evidenciou opacidades pouco definidas não específicas e as análises laboratoriais confirmaram uma linfopenia ligeira ($0,89 \times 10^9/L$) e proteína C reativa (PCR) de 97,9 mg/L. Foi assumida uma infeção do trato respiratório superior, e dada a estabilidade hemodinâmica do doente, ausência de dados epidemiológicos suspeitos para a recente COVID-19, o doente teve alta medicado com azitromicina e paracetamol.

Relativamente ao historial médico do doente, apresenta um adenocarcinoma da próstata Gleason 8, diagnosticado em 2001, inicialmente tratado com bloqueio androgénico. Em 2012 tornou-se metastático e resistente à castração, tendo iniciado abiraterona + prednisolona 10 mg em fevereiro de 2015, após progredir sob terapêutica com docetaxel. Os níveis de PSA (*prostate specific antigen*) permaneceram indetetáveis desde então. Concomitantemente, o doente tem história de carcinoma neuroendócrino de grandes células do pulmão, estágio I, tendo sido submetido a lobectomia esquerda em março de 2014. Em *follow-up* encontram-se patologias como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), GOLD A, sem exacerbações recentes; ex-fumador (60 unidades maço-ano) e uma história de tuberculose pulmonar durante a infância.

No dia 14 de março o doente retornou ao serviço de urgência por agravamento sintomático: dispneia e hipoxemia. Ainda assim encontrava-se apirético e hemodinamicamente estável. A radiografia do tórax apresentou múltiplos infiltrados periféricos nodulares e uma condensação inferior direita (Fig. 1B). Analiticamente foi detetada leucocitose, neutrofilia e aumento da PCR. Foi colhida uma zaragatoa nasofaríngea que positivou para SARS-CoV-2.

Foi assumida uma infecção por COVID-19 associada a ARDS, com uma provável sobre infecção bacteriana. O doente foi entubado e transferido para a UCI (Fig. 1C), tendo iniciado piperacilina/tazobactam, hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir, empiricamente.

Durante os primeiros quatro dias foi necessário suporte de aminas, período no qual persistiu quadro febril, leucocitose, aumento dos níveis de PCR e pró-calcitonina. Foi então administrada azitromicina para além da terapêutica previamente mencionada. Quer as hemoculturas quer as culturas das secreções colhidas mantiveram-se estéreis desde a admissão do doente. Dada a persistência de uma baixa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, foram administrados diariamente 40 mg de metilprednisolona EV (via endovenosa) desde o dia 7 até ao dia 12, tendo-se feito o desmame progressivo para 10 mg a partir do dia 17. O doente cumpriu períodos de decúbito dorsal num total de 48 horas.

Desde então, a partir do décimo dia, houve franca melhoria do padrão respiratório e função hemodinâmica, que permitiram a extubação do doente (Fig. 2A).

O doente teve alta da UCI catorze dias após a admissão, tendo sido transferido para a enfermaria das doenças infectocontagiosas. A radiografia do tórax mostrou uma redução dos infiltrados pulmonares (Fig. 2B) assim como a zaragatoa nasofaríngea para SARS-CoV-2 negativo ao dia 19, após a admissão.

O doente foi considerado curado ao vigésimo quarto dia após a admissão, estando então apto para dar continuidade ao seu tratamento oncológico com abiraterona e prednisolona.

O doente teve alta para uma unidade de reabilitação de forma a poder recuperar da miopatia relacionada com a estadia na UCI, estando, de igual forma, a recuperar a

sua função respiratória, sem necessidade de oxigenoterapia suplementar.

DISCUSSÃO

Neste momento e de acordo com as orientações das autoridades de saúde portuguesas e a definição de caso COVID-19, uma pessoa é considerada suspeita se qualquer umas das seguintes condições estiver presente: sintomas de infecção do trato respiratório (início de febre e tosse) e história de viagem para áreas de transmissão comunitária ativa; sintomas de infecção do trato respiratório e contacto com um caso confirmado nos 14 dias prévios ao início dos sintomas; ou infecção respiratória grave que requeira hospitalização imediata.⁶ Nenhum destes critérios se aplicou ao nosso caso, o que explica o facto de não ter sido feita a colheita com zaragatoa para pesquisa do SARS-CoV-2, *ad initio*.

O facto de apresentar um estado oncológico ativo, constitui um fator de risco para as complicações relacionadas com a infecção pelo COVID-19.² Neste contexto, é importante perceber os fatores que influenciam os resultados terapêuticos neste tipo de doentes.

Um estudo retrospectivo recente de 28 doentes oncológicos portadores de COVID-19 de três hospitais em Wuhan, China, demonstrou que os sinais clínicos e sintomas são semelhantes aos da população em geral.⁷ Os sintomas típicos incluem febre, tosse seca e dispneia.⁸ A apresentação clínica da infecção pelo COVID-19 do nosso caso é desta forma, consistente com o da literatura existente.

A informação sobre o curso clínico da infecção pelo COVID-19 no doente oncológico é ainda escassa. Ainda que na Europa, a informação é pouca, tendo um estudo Italiano revelado que 20% de todas as mortes no país



FIGURA 1. Radiografia ântero-posterior evidenciando: A) opacidades bilaterais mal definidas do espaço aéreo com predomínio nas zonas inferiores e periféricas. Achados adicionais: cicatrizes nos ápices pulmonares, com perda de volume e fibrose devido a tuberculose prévia; B) 4 dias depois - agravamento radiológico com uma maior extensão das opacidades em vidro fosco e presença de consolidações periféricas, características de pneumonia por COVID-19; C) 6 dias depois - opacidades coalescentes extensas com consolidação bilateral e envolvimento panlobar, achados radiológicos típicos de ARDS.

pelo COVID-19 foram em doentes considerados oncológicos ativos.⁹

Apesar de ser um estudo com uma pequena amostra, ser retrospectivo, não-randomizado e de natureza heterogênea, a série de Wuhan, China, é a evidência mais robusta do curso de infecção do COVID-19 em doentes oncológicos, até à data. Nesta série, mais de 50% dos doentes oncológicos apresentaram doença grave e 21% necessitou internamento na UCI.⁸

Apesar do nosso caso se referir a um doente oncológico estágio IV, foi necessária admissão numa UCI para ventilação mecânica por insuficiência respiratória hipoxémica. Esta decisão foi tomada com base na discussão multidisciplinar que levou em conta o facto de ser uma complicação potencialmente reversível, num doente com bom *performance status* prévio e com uma esperança média de vida maior que 1 ano.^{10,11}

Tendo em conta a maior taxa de eventos adversos relatados em doentes oncológicos estágio IV portadores de COVID-19 e a presença de potenciais preditores para a deterioração clínica, tais como, a linfopenia, elevação PCR, múltiplos infiltrados nodulares pulmonares, este seria um curso clínico expectável.

Neste relato de caso, é evidente um estado prolongado de imunossupressão, quer relacionado com o cancro, quer induzido pelo próprio tratamento. A imunossupressão poderá ser um fator de risco para um pior prognóstico, permitindo uma maior carga viral e um risco aumentado de infeções secundárias.¹² Por outro lado, o racional do uso de corticoides baseia-se na redução da resposta inflamatória nos pulmões do hospedeiro, que por sua vez pode causar lesão pulmonar aguda e ARDS. Um estudo retrospectivo com doentes infetados pelo COVID-19 na China, demonstrou que o uso de metilprednisolona está associado à redução da mortalidade em doentes com ARDS, embora possa ter existido viés residual que possa ter influenciado esses resultados.¹³

Apesar do doente apresentar múltiplos fatores de risco que poderiam potenciar um pior prognóstico face à infecção pelo COVID-19, verificou-se uma recuperação completa do mesmo após a sua admissão na UCI. O uso de hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e azitromicina podem ter sido eficazes no tratamento do doente, apesar de não existir ainda evidência científica sólida que corrobore esta combinação.

Cloroquina e hidroxicloroquina foram descritas como sendo eficazes nos doentes chineses com SARS-CoV-2, apresentando a hidroxicloroquina uma maior atividade sustentada num perfil dose-dependente mais seguro. Um pequeno estudo francês rapidamente veio confir-

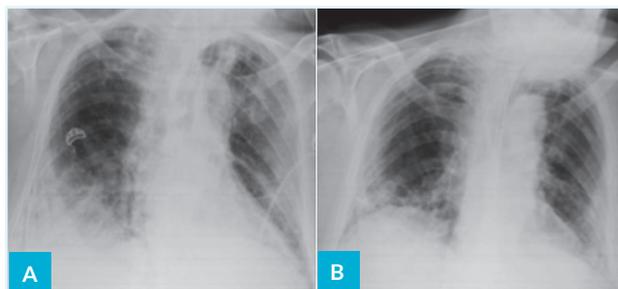


FIGURA 2. Radiografia ântero-posterior evidenciando: A) (2 dias após a Figura 1C) Opacidades e consolidações do espaço aéreo menos extensas do que as radiografias prévias. B) (12 dias após Figura 2A) Opacidades no espaço periférico, predominantemente inferior, após recuperação clínica da ARDS por infecção pelo COVID-19.

mar a eficácia da hidroxicloroquina nos doentes com COVID-19 ao demonstrar uma redução significativa da carga viral, e um efeito sinérgico pela adição de azitromicina.¹²

A combinação oral de lopinavir/ritonavir também demonstrou ter atividade *in vitro* contra coronavírus recentes. A fase ideal para a sua administração parece ser durante o pico inicial de replicação viral (primeiros 7 a 10 dias), pois a sua administração tardia revelou não ter qualquer tipo de efeito nos resultados finais.¹² Outros antivirais como o remdesivir mostraram resultados ainda mais promissores.

Este caso sublinha a importância de séries de casos e ensaios clínicos para melhor compreensão da infecção do SARS-CoV-2 em doentes oncológicos.

CONCLUSÃO

Apesar da informação existente ser limitada e sugerir uma maior agressividade da infecção pelo COVID-19 em doentes com patologias médicas subjacentes como o estado de cancro ativo, o risco global pode ser influenciado pelo tipo de cancro, controlo da doença, tratamento subjacente, o tempo desde o último tratamento, idade do doente e comorbilidades. As decisões terapêuticas em doentes oncológicos podem ser desafiadoras e o nosso relato de caso sublinha como o internamento numa UCI deve ser feita caso a caso.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Gil Falcão desenvolveu a ideia e escreveu o manuscrito. Cabrita Carneiro e Luís Campos Pinheiro forneceram *feedback* crítico e supervisionaram o trabalho. Todos os autores discutiram os resultados e contribuíram para o produto final.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V.1.2. Geneve: WHO; 2020.
2. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21:335-7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
3. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:589-97.
4. Li J, Duan X, Wang L, Xu Y, Huang L, Zhang T, et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Immunol Res*. 2014; 2014:286170. doi: 10.1155/2014/286170.
5. Rodriguez-Morales A, Cardona-Ospina J, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Franco-Paredes C, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 13:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
6. Direção-Geral da Saúde. Doença pelo novo Coronavírus (COVID-19) – Nova definição de caso, Orientação no 02/2020 atualizada em 09/03/2020. Lisboa: DGS; 2020.
7. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID - 19 based on an analysis of data of

150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. (in press). doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

8. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals Oncol*. 2020 (in press). doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *J Am Med Assoc*. 2020 (in press). doi: 10.1001/jama.2020.4683.
10. Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, Knoebl P, Rabitsch W, Watzke HH, et al. Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine - a narrative review. *ESMO Open*. 2016;1-6.
11. Martins RM, Teixeira G, Cortesão E, Faria F, Bonito N, Brandão J, et al. Recomendações para tratamento médico intensivo em doentes oncológicos. Coimbra: Sociedade Portuguesa de Oncologia; 2020. [consultado 2020-05-01] Disponível em: https://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/noticias/recomendacoes_cuidados_intensivos_spo_2017.pdf
12. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. *J Am Med Assoc*. 2020 (in press). doi: 10.1001/jama.2020.6019.
13. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc*. 2020 (in press). doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.