

COVID- 19: Impacto na Doença Oncológica

COVID-19: Impact on Oncologic Disease

Daniela Macedo^{1*}

*** Autor Correspondente/Corresponding Author:**

Daniela Macedo [danielavgmacedo@hotmail.com]
Rua Abílio Mendes 12, 1500-458 Lisboa, Portugal

Resumo

A COVID-19, doença associada ao vírus SARS-CoV-2 (*severe respiratory acute syndrome - coronavírus - 2*), é atualmente reconhecida como uma pandemia de acordo com o comunicado da Organização Mundial da Saúde em março de 2020. A maioria dos doentes com COVID-19 tem sintomas ligeiros que resolvem espontaneamente. Contudo, uma minoria evolui para situações mais graves podendo, em alguns casos, ser fatais. Estão reconhecidas situações de maior risco de doença grave nos doentes com neoplasia maligna ativa, ou estados de imunossupressão. A escassez de dados limita um conhecimento mais detalhado sobre a relação entre a COVID-19 e cancro. Neste sentido, estão a ser desenvolvidos esforços com objetivos de diminuir o risco de infeção do doente oncológico associado às rotinas hospitalares e diminuir o impacto desta situação na normal realização dos tratamentos previstos. Esta breve revisão tem como objetivo focar no impacto do COVID-19 nos doentes oncológicos e discutir as mudanças de paradigma e novas abordagens de tratamento e recomendações.

Palavras-chave: COVID-19; Infeções por Coronavírus; Neoplasias; SARS-CoV-2

Abstract

The COVID-19, a disease associated with the SARS-CoV-2 virus (Severe Respiratory Acute Syndrome - Coronavirus - 2), is currently recognized as a pandemic according to the World Health Organization statement in March of 2020. Most patients with COVID-19 have mild symptoms that disappear spontaneously. However, a minority evolves into more serious situations and, in some cases, can be deathly. Situations with a higher risk of serious illness are recognized in patients with active malignancy, or immunosuppression status. The few data limits the knowledge about the relationship between COVID-19 and cancer. In this sense, efforts are being made to reduce the risk of infection in these patients associated with hospital routines and to reduce the impact of this situation on the normal performance of the planned treatments.

This brief review aims to focus on the impact of COVID-19 on cancer patients and to discuss paradigm changes and new treatment approaches and recommendations.

Keywords: Coronavirus Infections; COVID-19; Neoplasms; SARS-CoV-2

1. Serviço de Oncologia Médica do Hospital Lusíadas Lisboa, Lisboa, Portugal.

Recebido/Received: 15/10/2020 • **Aceite/Accepted:** 02/11/2020 • **Publicado/Published:** 30/12/2020

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) Lusíadas Scientific Journal 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) Lusíadas Scientific Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

ORCID iD: 0000-0002-9681-1224

Introdução

O vírus SARS-CoV-2 (*severe respiratory acute syndrome* – coronavírus – 2) é o responsável pelas grandes transformações do ano 2020, constituindo uma pandemia à escala global, podendo originar uma nova síndrome respiratória aguda grave potencialmente fatal. Os coronavírus fazem parte de uma grande família de vírus que, na grande maioria dos casos, provocam infeções respiratórias ligeiras e raramente problemas de saúde mais graves. Um indivíduo pode contagiar-se quando respira gotículas expelidas por espirros ou tosse de outro indivíduo contaminado ou quando toca com as suas mãos em superfícies contaminadas por estas gotículas e, posteriormente, toca nos seus olhos, nariz ou boca. O SARS-CoV-2 entra para as vias respiratórias, multiplicando-se dentro das suas células e dando origem à infeção. Milhões de pessoas foram e continuam a ser infetadas por esta nova doença denominada de COVID-19.¹

Normas de higienização, etiqueta respiratória, uso de máscara, regras de distanciamento social, foram muitas das mudanças na vida das populações e na sua saúde. Doentes com comorbilidades, incluindo doentes com patologia oncológica, parecem ter maior risco de desenvolver um curso de doença grave provocada por este vírus, resultando em maior mortalidade.²⁻⁴ Para além disso, a rápida expansão da medicina virtual/à distância e a suspensão ou adiamento das atividades como os ensaios clínicos, fez com que a COVID-19 reformulasse por completo a prática oncológica em todos os seus níveis.⁵ Questões de raciocínio e o que constitui cuidado essencial e não essencial passaram a ser um foco central de modelagem económica, reflexão ética e preocupação social.⁵

Os dados publicados sobre os doentes oncológicos com COVID-19 na literatura até o momento são pequenos, heterogêneos em relação ao tipo de cancro, a presença de outras comorbilidades e às fases de tratamento. Para além disso, apenas alguns estudos compararam doentes COVID-19 com e sem doença oncológica. Apesar das evidências limitadas, sociedades/organizações responderam prontamente e forneceram orientações detalhadas ou recomendações sobre a nova abordagem destes doentes, fazendo algumas referências por tipos de cancro.^{6,7}

Consequências da infeção COVID-19 no doente oncológico

Doentes com cancro são particularmente vulneráveis à infeção COVID-19. Esses doentes não são apenas mais suscetíveis, mas também apresentam uma forma mais grave da doença numa grande maioria dos casos.²⁻⁴ Foi relatado por Liang *et al*, que os doentes com cancro têm um risco aumentado de infeções graves, com aproximadamente 3,5 vezes mais necessidade

de ventilação mecânica, admissão em unidades de cuidados intensivos ou morrer em comparação com doentes não oncológicos.⁸ A suscetibilidade aumentada pode ser atribuída ao estado de imunossupressão causado pela própria doença e pelos tratamentos antineoplásicos sistémicos e locais. A imunossupressão expõe os doentes com cancro a complicações graves de uma infeção, que podem resultar em atraso no tratamento e hospitalizações evitáveis, afetando negativamente o prognóstico da sua doença. Um fator associado a um risco crescente de desenvolvimento de eventos graves nesta população é o tratamento oncológico, especialmente a quimioterapia.⁹ Doentes que receberam quimioterapia ou cirurgia nos 30 dias antes de apresentarem COVID-19 tiveram um risco superior de doença grave em comparação com os doentes que não foram submetidos a esses tratamentos nesse período.⁸ A síndrome respiratória aguda grave (28,6%), choque séptico (3,6%) e enfarte do miocárdio (3,6%) estão entre as complicações graves documentadas na população estudada.⁸ Portanto, oncologistas e as suas sociedades recomendam que a quimioterapia não deve ser iniciada até que os sintomas de COVID-19 tenham desaparecido completamente e o teste se torne negativo.^{8,9}

Sabe-se que na população geral 28,6% dos doentes desenvolveram infeção por COVID-19 enquanto hospitalizados (transmissão nosocomial).⁸ De salientar que registos recentes em 138 doentes hospitalizados de uma única instituição (Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan) mostraram que a transmissão adquirida no hospital representava 41,3%, dando ainda mais certezas de que o ambiente hospitalar é uma fonte importante de disseminação do vírus.¹ Em Oncologia, esta forma de transmissão adquire uma especial atenção uma vez que os doentes com cancro têm frequentes admissões hospitalares eletivas, quer para tratamento e exames complementares de diagnóstico ou seguimento, quer de urgência para controlo de toxicidades ou complicações da doença e tratamento.⁹

Os doentes com COVID-19 apresentam graus variados de disfunção de órgãos, especialmente aqueles que estão gravemente doentes.^{10,11} A taxa de disfunção hepática, lesão renal aguda e lesão cardíaca chegou a 29%, 29% e 23%, respetivamente.¹¹ A taxa de mortalidade de doentes oncológicos positivos para o vírus SARS-CoV-2 num estudo na população chinesa foi inicialmente relatada como sendo de aproximadamente 6%, comparando com 1% nas pessoas saudáveis.¹ Na revisão sistemática e meta-análise efetuada por Elgobary *et al*, foram avaliados 22 estudos que avaliaram a prevalência de cancro entre doentes infetados com COVID-19 e complicações da COVID-19 neste subgrupo de doentes. Uma análise exploratória desse estudo procurou as diferenças entre doentes oncológicos e não oncológicos em termos de marcadores inflamatórios (proteína C reativa - PCR) e de coagulopatia (dímero-D, tempo de protrombina), que são cada vez mais reconhecidos como mecanismos de lesão de órgão induzida pela COVID-19. A PCR, o dímero-D e o tempo de protrombina foram significativamente maiores em

doentes com cancro, e uma análise de braço único mostrou níveis séricos elevados de IL-6 nesses doentes em comparação com os valores de referência.¹²

Não existe nenhuma evidência clara de que o SARS-CoV-2 é causador, ou que esteja relacionado com a biopatologia do cancro. A transmissão do SARS-CoV-2 é frequente na comunidade, mas não é claro se todos os doentes oncológicos correm o mesmo risco de infeção. A título de exemplo estão dados sobre os doentes com cancro do pulmão onde seria expectável uma probabilidade de risco maior em comparação com as outras patologias, o que não se verifica na totalidade.¹³ No entanto, doentes com cancro correm o risco de ficar mais doentes por causa da infeção COVID-19 especialmente, aqueles que estão sob tratamentos ativos.⁹ Com uma melhor disponibilidade de testes, é necessário considerar que os doentes com cancro sob tratamentos antineoplásicos devem passar por uma triagem rigorosa e os seus protocolos de tratamento revistos no caso de coinfeção por COVID-19. Tais práticas foram implementadas em todo o mundo e nosso país não foi exceção.

Além disso, consultas presenciais devem ser evitadas, quando desnecessárias, para prevenir a transmissão do vírus. Isso pode ser alcançado através do uso de tratamentos orais ou de uso de tecnologias de informação (telemedicina).¹⁴

Se o teste de um doente for positivo para COVID-19, a decisão sobre o tratamento pode depender do tipo de cancro, do estadio, da intenção do tratamento oncológico e da gravidade de infeção.⁹ Por causa da grave deterioração clínica associada a COVID-19 nestes doentes, três estratégias essenciais podem ser usadas para mitigar a crise da COVID-19 ou qualquer infeção futura que os afete. A primeira estratégia é protelar o tratamento de quimioterapia ou procedimentos cirúrgicos eletivos em casos de doença estável em zonas de alto risco. A segunda é implementar precauções de âmbito pessoal em doentes com cancro ou sobreviventes. A terceira estratégia é fornecer cuidados e tratamento menos intensivos para pacientes infetados com COVID-19 com cancro que são idosos ou têm outras comorbidades.¹

Os doentes com cancro que recuperaram da infeção são recomendados a suspender, adiar ou mudar para vias alternativas de quimioterapia (por exemplo, via oral em vez de intravenosa) até o final da pandemia de COVID-19.¹⁵ Mas, na verdade, ainda mais questões se colocam como qual o intervalo de tempo preciso entre a resolução da infeção e o início/reinício da quimioterapia, e será que poderemos ter reativação do vírus COVID-19 nos doentes com cancro recuperados da infeção COVID-19.¹⁵

Claramente, a abordagem mais promissora para prevenção será a intervenção por meio da vacinação. No entanto, o desenvolvimento da vacina contra a SARS-CoV-2 permanece ainda em desenvolvimento com várias em estudos de fase 3, os quais aguardamos dados ansiosamente. Todo o processo de desenvolvimento científico tendo sido acelerado para introdu-

ção precoce de uma vacina, estando todos os esforços no sentido de já no final de 2020/início de 2021 se poder ter alguma das vacinas disponível para a população.¹⁵

Igualmente, organizações farmacêuticas e de investigação estão num esforço intensivo para desenvolver fármacos para tratamento contra a infeção pelo vírus da COVID-19. São opções necessárias para suprimir a resposta inflamatória grave, usualmente a nível do sistema respiratório. Têm sido tentadas várias combinações de diferentes anticorpos monoclonais que reconhecem os diferentes epítomos da superfície viral do SARS-CoV-2. As citocinas parecem ser outra abordagem possível, especialmente a IL-6. Neste momento temos já aprovados dois medicamentos a aplicar nas fases graves da doença como o remdesivir e a dexametasona, podendo os mesmos serem utilizados em doentes oncológicos que desenvolvam formas graves de COVID-19.⁹

Consequências da COVID-19 na abordagem da doença oncológica

O cancro é um conjunto complexo de doenças cujos prognósticos são influenciados pelo momento do diagnóstico e intervenção/tratamento. Em geral, quanto mais precoce for a atitude terapêutica melhor será o prognóstico. Desta forma, a sua identificação antecipada é crucial (diagnóstico). Dados epidemiológicos publicados de incidência das doenças oncológicas têm demonstrado uma diminuição neste primeiro semestre de 2020. Contudo, essa diminuição não é real, e será precedida de uma fase de explosão de casos e de pior prognóstico.¹⁶

Em muitos hospitais, os chamados tratamentos eletivos/programados, como as cirurgias, não foram realizados ou foram reajustados não pelas melhoras práticas clínicas, mas por de forma a preservar a capacidade clínica dos doentes com COVID-19. Não pode haver dúvida de que a pandemia provocou atraso no diagnóstico e tratamento ideal dos doentes com várias patologias, entre os quais os doentes oncológicos.¹⁴

A doença COVID-19 trouxe consigo várias mudanças na forma de estar/socialização das populações. Com as medidas restritivas em termos de contactos fez com que a tecnologia virtual ganhasse mais impacto no nosso quotidiano com uma série de consequências na sociedade. A prática clínica em saúde foi invadida por várias formas de tecnologia de informação, o que veio alterar a abordagem dos doentes, com a Oncologia a não ser exceção. Estas novas formas de trabalhar em saúde valem a pena serem consideradas. Em primeiro lugar, o grau de proximidade ou distância entre médicos e doentes, não apenas física, mas também emocional foi completamente alterada.¹⁷ O que sabemos com base nas evidências existentes é que o encontro clínico em Oncologia não é apenas uma troca de factos

sobre a doença ou um fórum neutro para a tomada de decisões sobre o tratamento; em vez disso, também tem significado social, moral e ritual.¹⁸⁻²⁰ Para os oncologistas e seus doentes, a relação médico-doente, aquando de transmissão de notícias ligadas ao diagnóstico/tratamento/evolução da doença, e a transição para cuidados paliativos podem ser prejudicadas pelo uso de meio virtual em consulta.^{21,22} A proteção dos dados do doente nas várias plataformas de telemedicina é de extrema importância, devendo estar garantida a confidencialidade de resultados de testes laboratoriais e de imagem e a entrega de medicamentos, sendo um grande desafio. A superação do “vazio” virtual exigirá novas habilidades comunicativas e tecnológicas, que podem incluir a necessidade de mais suporte administrativo com maior envolvimento da enfermagem e de outros profissionais de saúde, assim como formação específica.¹⁴

De forma crítica, o sucesso da telemedicina está também dependente de outros fatores como os sociodemográficos, incluindo raça, idade, idioma e nível de escolaridade.¹⁸ Há uma “divisão digital” duradoura entre aqueles que têm acesso e se sentem confortáveis usando as tecnologias digitais e aqueles que não as têm. Acesso à internet, a dispositivos eletrónicos e conhecimento de plataformas tornam-se as principais preocupações para se obter atendimento e comunicações virtuais equitativas e bem-sucedidas. Dado os impactos negativos da pandemia em grupos já desfavorecidos e marginalizados, é provável que testemunhemos um aprofundamento da exclusão digital no momento em que as consultas virtuais se tornam cruciais para o acesso ao tratamento das doenças oncológicas.^{23,24}

No entanto, questionar o que é “essencial” e “não essencial” no tratamento destas doenças representa uma oportunidade de aprendizagem. A descalar dos protocolos terapêuticos tem sido uma das medidas adotadas, representando experiências “naturais”.¹⁴ Essa abordagem pode levar a novas formulações do que é considerado um tratamento eficaz e/ou útil. No contexto atual, há evidências de que medicamentos não essenciais estão a ser identificados com maior clareza e até mesmo retirados, o que pode levar à diminuição do uso de tratamentos úteis.²⁵ As condições impostas por esta pandemia que vivemos podem funcionar como identificação de algumas das práticas desnecessárias e até mesmo prejudiciais, que eram prevalentes em alguns contextos clínicos antes de sua ocorrência.^{25,26} Este não é um resultado puramente positivo per se, mas sim um efeito paradoxal do COVID-19. Isso cria desafios, como tornar o acesso mais justo, e também nos obriga a identificar ineficiências na prática atual.¹⁴

Outro aspeto importante está relacionado com o papel emocional dos familiares e o seu luto, que também foi afetado por estas novas tecnologias e restrições de distanciamento, sobretudo na fase inicial da pandemia. O direito a despedida dos seus é algo imprescindível nas várias dimensões do ser humano, quer para o doente quer para a família. O espiritualismo, as emoções geradas na fase de corte são algo de elevada força

que marcam momentos duros nos quais todos buscam uma paz e um sentido, independente da religião e da cultura. É algo que na próxima fase de convivência com o vírus SARS-CoV-2, terá de ser reavaliada e equacionada a melhor forma de não se destruir/marcar negativamente os intervenientes envolvidos.¹⁴

A pandemia veio trazer um novo paradigma à prática da saúde. Todos os profissionais de saúde e sociedade civil terão de aprender esta nova forma de estar, onde garantir a proximidade e o melhor tratamento para todos de forma equitativa, assim como a melhor escolha pelo necessário/útil à vida dos doentes, são os patamares mais relevantes. A meta deverá ser sempre melhor saúde para todos.

Guidelines e recomendações para doentes oncológicos

Muitos dados na literatura, como diretrizes para a prevenção e gestão COVID-19, foram publicados recentemente para orientar doentes e profissionais de saúde sobre quais as medidas mais adequadas a adotar no combate a esta doença infecciosa e como maximizar o uso dos recursos disponíveis dos serviços de saúde para os doentes oncológicos.

Kutikov *et al* propuseram recomendações específicas que podem ser usadas para orientar o processo de decisão sobre o adiamento ou continuidade do tratamento durante a pandemia de COVID-19.²⁷ O guia proposto foi baseado principalmente na categorização dos pacientes em baixo, médio ou alto risco de progressão da doença. Por exemplo, é considerado seguro atrasar o tratamento por > 3 meses com baixo risco de progressão da doença em doentes com tumores hematológicos crónicos. A cirurgia e a radioterapia também podem ser adiadas para o mesmo grupo de risco, incluindo doentes com cancro de pele não melanoma, cancro de mama não localmente avançado, cancro de próstata de risco baixo ou intermediário, linfoma de baixo grau entre outras doenças.²⁷ Em contraste, o atraso do tratamento não é recomendado em pacientes com alto risco de progressão da doença, incluindo doentes com carcinomas de alto grau/agressivos, cancro do cólon obstrutivos, tumor do ovário, fígado ou massa pancreática e cancro de pulmão de pequenas células.²⁷ Esquemas semelhantes foram adotados por algumas sociedades como o caso da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO).

Continuar o tratamento antineoplásico ou interrompê-lo é ainda um assunto de debate, pois o risco de progressão da doença oncológica após a interrupção do tratamento permanece controverso. Mais ensaios clínicos em doentes com cancro e com COVID-19 são urgentemente necessários antes que qualquer recomendação possa ser totalmente generalizada.⁸

Em alguns tumores sólidos, incluindo cancros do pulmão e pâncreas e doenças hematológicas, como leucemia aguda e

linfoma de alto grau, o diagnóstico e tratamento devem ser garantidos. Em geral, é recomendado que os doentes que têm indicação para tratamento com intenção curativa devam continuar o seu tratamento, apesar do potencial risco de infeção por COVID-19 durante os tratamentos. O atraso no tratamento de doenças metastáticas resulta normalmente em deterioração do estado clínico do doente, admissão hospitalar por agravamento de sintomas e progressão de doença.²⁸ As cirurgias podem ser adiadas em alguns casos com base no julgamento clínico do tratamento médico. Assim, é recomendado que os riscos e benefícios do atraso no tratamento sejam avaliados para cada doente individualmente, a fim de identificar candidatos que iriam ser elegíveis para atrasos sem consequências graves para a sua saúde.

A Sociedade Europeia de Oncologia (ESMO),²⁹ igualmente publicou um consenso de abordagem ao doente oncológico de onde resultou uma série de premissas que referem a abordagem ao doente oncológico. As mesmas abrangem vários tópicos como os referidos a seguir: deverá ser enquadrado no âmbito da pandemia, nomeadamente avaliação de risco para o doente contrair a infeção; que os meios tecnológicos virtuais podem ser uma ferramenta importante a evitar visitas fúteis por parte dos doentes aos serviços de saúde; que quando viável no contexto dos recursos disponíveis, os doentes oncológicos devem ser testados para SARS-CoV-2 sempre que necessitarem de internamento hospitalar independente de sintomas respiratórios; deve ser realizada sempre uma avaliação de risco a cada visita médica; devem ser sempre adotadas medidas de proteção individual e higienização; para se diminuir o risco de neutropenia febril, considerar expandir a indicação de profilaxia com fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF) para pacientes com intermédio (10% e 20%) e alto risco de neutropenia febril (> 20%) e especificamente para doentes idosos com comorbilidades; dado os doentes oncológicos com COVID-19 terem risco aumentado de eventos tromboembólicos e complicações associadas, a profilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou novos anticoagulantes orais (NOACs) é recomendada; a deteção de RNA SARS-CoV-2 por meio de PCR-RT é o teste padrão para o diagnóstico de infeção aguda por COVID-19, sendo que os testes serológicos não deverão substituí-lo; para a indicação aprovada de tratamento (neo) adjuvante e paliativo, onde há um benefício de sobrevivência significativo, os inibidores do *checkpoint* imunitário não devem ser adiados na ausência de infeção por SARS-CoV-2, mas sim na presença de teste positivo até recuperação; corticoterapia em altas doses pode representar um fator de risco potencial para morte em pacientes oncológicos infetados com SARS-CoV-2, devendo ser usado outro imunossupressor no tratamento de eventos adversos graves; *status* de doença ativa/progressão, idade avançada, baixo *performance* (PS), tabagismo, comorbilidades, o tipo de cancro (hematológico, malignidades torácicas) e administração de quimioterapia foram inicialmente iden-

tificados como fatores de risco significativos para a gravidade e mortalidade de COVID-19; durante a pandemia de COVID-19, devemos promover a investigação clínica do cancro para encontrar melhores opções terapêuticas para os doentes com neoplasias, pois esta doença continuará a ser uma das causas mais significativas de morbidade e mortalidade.²⁹

Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde (DGS) emitiu norma de atuação em abril de 2020, a qual se mantém ainda em vigor e que segue muitas das orientações já referidas anteriormente.³⁰

O compromisso entre médico e doente, e o bom senso, são imperativos no panorama atual da doença COVID-19. Maior conhecimento sobre a pandemia permitirá ajustes e melhoramentos nas várias recomendações com melhor fundamentação científica.

Conclusão

A pandemia COVID-19 veio realçar como o julgamento clínico é fundamental para determinar as abordagens em saúde. A decisão em doentes de risco de continuar ou suspender tratamentos, como é o caso dos doentes oncológicos, deve ter em conta a evidência científica e o bom senso. Os profissionais de saúde que cuidam dos doentes oncológicos são aconselhados a visitar a literatura mais recente e em rápida mudança relativa ao cancro e ao COVID-19 para fornecer tratamento baseado em evidências caso a caso. À medida que os cuidados com o doente com cancro e COVID-19 colidem, doentes e profissionais enfrentam escolhas extremamente difíceis. O plano de combate durante esta batalha deve envolver paciência, resiliência, comunicação, diligência e determinação. Os riscos devem ser cuidadosamente equilibrados, as estratégias de saúde pública implementadas exaustivamente e os recursos utilizados com sabedoria. Além disso, as políticas e procedimentos desenvolvidos hoje servirão de base para enfrentar o próximo surto ou crise semelhante.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Commissioned; without externally peer reviewed.

Referências

- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470-3.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547.
- Miyashita H, Mikami T, Chopra N, Yamada T, Chernyavsky S, Rizk D, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol*. 2020 (in press). doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.006.
- He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. 2020;34:1637-45. doi: 10.1038/s41375-020-0836-7.
- Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:366-9.
- Burki TK. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol*. 2020;21:629-30. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30217-5.
- Hanna TP, Evans GA, Booth CM. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17:268-70.
- 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.
- Al-Quteimet OM, Amer AML. The impact of Covid-19 pandemic in cancer patients. *Am J Clin Oncol*. 2020;43:452-5. doi: 10.1097/COC.0000000000000712.
- Youssef M, Hussein M, Attia AS, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Retrospective Studies. *J Med Virol*. 2020 May 23;10.1002/jmv.26055
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- ElGohary GM, Hashmi S, Styczynski J, Kharfan-Dabaja MA, Alblooshi RM, de la Cámara R, et al. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020 (in press). doi: 10.1016/j.hemonc.2020.07.005.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 27;e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Broom A, Kenny K, Page A, Cort N, Lipp ES, Tan AC, et al. The Paradoxical Effects of COVID-19 on Cancer Care: Current Context and Potential Lasting Impacts. *Clin Cancer Res*. 2020 (in press). doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2989.
- Pinto D, Park YJ, Beltramello M, Walls AC, Tortorici MA, Bianchi S, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*. 2020;583:290-5. doi: 10.1038/s41586-020-2349-y.
- Sharpless NE. COVID-19 and cancer. *Science*. 2020;368:1290. doi: 10.1126/science.abd3377.
- Irvine R. Mediating telemedicine: ethics at a distance. *J Intern Med*. 2005;35:56-8.
- Greenhalgh T, Shaw S, Wherton J, Vijayaraghavan S, Morris J, Bhattacharya S, et al. Real-world implementation of video outpatients' consultations at macro, meso, and micro levels: mixed-method study. *J Med Internet Res*. 2018;20:123.
- Lurie N, Carr BG. The Role of Telehealth in the Medical Response to Disasters. *JAMA Intern Med*. 2018;178:745-6. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1314. PMID: 29710200.
- Shaw SE, Hughes G, Hinder S, Carolan S, Greenhalgh T. Care organizing technologies and the post-phenomenology of care: an ethnographic case study. *Soci Sci Med*. 2020;255:112984.
- Gordon HS, Solanki P, Bokhour BG, Gopal RK. "I'm not feeling like I'm part of the conversation": perspectives on communicating in clinical video telehealth visits. *J Gen Intern Med* 2020;35:1751-8. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.112984.
- Wherton J, Shaw S, Papoutsi C, Sueren L, Greenhalgh T. Guidance on the introduction and use of video consultations during COVID-19: important lessons from qualitative research. *BMJ Leader*. 2020 (in press). doi: 10.1136/leader-2020000262.
- Leite H, Hodgkinson IR, Gruber T. New development: 'healing at a distance': telemedicine and COVID-19. *Public Money Manag*. 2020;40:483-5.
- Marzorati C, Renzi C, Russell-Edu SW, Pravettoni G. Telemedicine use among caregivers of cancer patients: systematic review. *J Med Internet Res*. 2018;20:e223.
- Zaorsky NG, Yu JB, McBride SM, Dess RT, Jackson WC, Mahal BA, et al. Prostate cancer radiation therapy recommendations in response to COVID-19. *Adv Radiat Oncol*. 2020;5:659-65. doi: 10.1016/j.adro.2020.03.010.
- Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, Kurtzman SH, Willey SC, Burstein HJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. The COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Tr*. 2020;181:487-97. doi: 10.1007/s10549-020-05644-z.
- Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, et al. A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;172:756-8. doi: 10.7326/M20-1133.
- Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 (in press). doi: 10.6004/jnccn.2020.7560.
- Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, Garassino MC, Garrido P, Girard N, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020;31:1320-35. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.010.
- Direção-Geral da Saúde. Norma nº009/2020 de 02/04/2020. Lisboa: DGS; 2020.