

1) TÍTULO: AVALIAÇÃO DA COVID-19 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

2) RESUMO

A COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV 2, atingiu proporções mundiais, sendo atualmente uma pandemia. Por ser uma doença recém descrita, ainda há poucos dados sobre sua manifestação em pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) e a influência dos inibidores de tirosina quinase (ITK) na sua evolução. Esse projeto visa avaliar a incidência e prognóstico da COVID-19 em pacientes com LMC de dois centros, além do efeito das vacinas e suas possíveis reações adversas nessa população.

Esta pesquisa é um estudo prospectivo, observacional, em andamento. Os pacientes responderam a dois questionários com 6 meses de intervalo entre eles. Foram incluídas perguntas sobre sintomas, comorbidades, confirmação ou suspeita de COVID-19, contatos com infectados, comportamento na pandemia, gravidade da infecção e vacinação. Cada questionário avaliou dados dos 6 meses anteriores à sua aplicação. Adicionalmente, foram obtidos dados clínicos, laboratoriais e de tratamento dos prontuários médicos. Os dados foram armazenados no sistema REDCap.

Entre setembro de 2020 e agosto de 2021, 228 pacientes responderam ao primeiro questionário e 155 destes responderam ao segundo, 129 (56,6%) eram homens. A mediana de idade foi 56,5 anos (19-90). A maioria estava em tratamento com inibidores de tirosina quinase (88,1%) e 11,9% estavam sem tratamento, em protocolo de descontinuação. Setenta e nove % dos pacientes realizaram distanciamento social e 30% tiveram familiares ou contatos próximos com COVID-19. Nos 6 meses anteriores à aplicação do primeiro questionário, 49 (21,6%) tiveram sintomas respiratórios, 33 (14,5%) tiveram febre, 7 (3,1%) tiveram pneumonia e 47 (20,7%) falta de ar ou tosse seca. Comorbidades observadas: 80 (35,6%) hipertensão, 35 (15,6%) diabetes, 15 (6,7%) insuficiência renal, 13 (5,8%) doença pulmonar, 37 (16,4%) cardiopatia e 45 (20%) outra doença crônica. No total, 32 (14%) pacientes com LMC tiveram diagnóstico de COVID-19, enquanto 10 tiveram quadro clínico suspeito. A mediana de idade foi 42 anos, 68,8% eram homens; 12 (38,7%) não respeitavam o distanciamento social. 37,9% tinham comorbidades: 13,8% diabetes, 27,6% hipertensão, 3,4% insuficiência renal, 20,7% cardiopatia e 17,2% outra doença crônica. Quinze tiveram algum familiar ou contato próximo diagnosticado com COVID-19. Vinte e nove pacientes tiveram a forma leve da

infecção, sem necessidade de internação. Um paciente de 71 anos em uso de nilotinibe e em resposta molecular maior (RMM) teve quadro grave, com óbito, e uma paciente teve quadro moderado, sem necessidade de internação. Trinta pacientes estavam na fase crônica e um em fase acelerada. Catorze apresentavam RMM, dois apresentavam resposta hematológica, 5 resposta citogenética completa, 3 MR4.0 e 7 MR4.5. Tratamento vigente: imatinibe (18), dasatinibe (6), nilotinibe (5) e dois sem tratamento. Houve um caso de reinfeção. Até o momento, 115 (50,9%) pacientes receberam vacinas para a COVID-19. Dentre os vacinados, 42 apresentaram reações adversas: 17 apresentaram febre, 13 dor de cabeça e 35, outro tipo de reação (dores no corpo, calafrios ou dores no braço).

Nesses resultados preliminares, observamos que a gravidade e mortalidade da COVID-19 na LMC foi menor do que a descrita em outras neoplasias hematológicas. Tivemos um caso de óbito e um de reinfeção, não sendo possível descartar a hipótese de uma variante. A incidência de COVID-19 na população de LMC estudada foi de 14%, mais frequente em homens, com menor mediana de idade e menor taxa de isolamento social, predominando casos leves e moderados. Todos os casos descritos até o momento ocorreram antes do início da vacinação.

PALAVRAS-CHAVE: leucemia mieloide crônica, COVID-19, SARS-CoV 2, inibidores de tirosina quinase, prognóstico

3) INTRODUÇÃO

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa crônica que acomete as células pluripotentes da medula óssea. Acomete, em média, de uma a duas pessoas a cada 100 mil habitantes por ano, e representa 15% de todos os casos de leucemia. A doença é caracterizada por leucocitose (crescimento do número de leucócitos no sangue) e esplenomegalia, com aumento do volume abdominal no lado esquerdo. Além disso, a proliferação excessiva de células neoplásicas gera fraqueza, cansaço e perda de peso no paciente. (1)

Essa neoplasia é causada por uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. Essa alteração é chamada de cromossomo Filadélfia (Ph1), e nessa translocação é criado o gene híbrido BCR-ABL, sendo o gene ABL (Abelson murine

leukemia) proveniente do cromossomo 9 e o gene BCR (breakpoint cluster region) proveniente do cromossomo 22. Esse gene dá origem a uma proteína com atividade anormal de tirosina quinase, a qual inibe a apoptose celular e induz a proliferação das células neoplásicas, dando origem ao quadro oncológico. (2)

A doença pode se apresentar em três fases: a fase crônica, a fase acelerada e a fase blástica. A fase crônica pode durar de três a cinco anos e, geralmente nessa fase, o paciente não manifesta muitos sintomas, considerando que 20% a 40% dos pacientes são assintomáticos nessa fase. Ocorre a proliferação intensa de células granulocíticas imaturas, que ainda possuem algum controle de sua diferenciação. A fase acelerada se caracteriza pelo surgimento de blastos e/ou basófilos no sangue periférico ou na medula óssea, além das células neoplásicas perderem o controle de sua proliferação, podendo ocorrer plaquetopenia abaixo de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou plaquetose maior que $1000 \times 10^3/\text{mm}^3$ (3). Na fase blástica, que pode durar de três a seis meses, o número de blastos é $>$ ou $=$ a 20%. O diagnóstico pode ser realizado através do hemograma completo, mielograma, cariótipo, biópsia da medula óssea e testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) qualitativo e quantitativo. O PCR qualitativo revela presença do rearranjo BCR-ABL e tipo de quebra, enquanto o quantitativo revela o número de cópias presentes no paciente (4).

Atualmente, o tratamento da LMC é realizado com drogas que são inibidores de tirosina quinase (ITK) (5, 6). No Sistema Único de Saúde do Brasil o imatinibe é a droga usada em primeira linha e o dasatinibe e nilotinibe são usados em segunda linha de tratamento (7). Se houver falha aos dois primeiros ITKs, outro possível tratamento para esta doença é o transplante de medula óssea alogênico ou o uso do ponatinibe, ITK de terceira geração, ainda não disponível para tratamento no SUS. Para o transplante é necessário encontrar um doador compatível, aparentado ou não aparentado, além da avaliação das comorbidades e idade do paciente. (8)

COVID-19

A doença COVID-19 (do inglês Coronavirus disease 2019) surgiu em Wuhan, na China, em dezembro de 2019. É causada pelo vírus coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), um β -coronavírus envelopado não segmentado, que é um vírus de RNA. Uma das principais características do vírus são as glicoproteínas S (Spike) em seu envelope, que junto com outras proteínas acessório, auxiliam na fusão da membrana

celular e do envelope viral, e conseqüentemente, na infecção da célula humana pelo vírus (9). O genoma do SARS-CoV-2 possui 96,2% de semelhança com o do CoV-RaTG13, coronavírus que infecta morcegos, e por isso, acredita-se que aquele vírus tem o morcego como um de seus hospedeiros, e que esta espécie foi um dos principais vetores de transmissão para os seres humanos. A glicoproteína S se liga ao receptor ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) da célula humana para infectá-la. (10, 11)

Esta patologia acomete principalmente o sistema respiratório do paciente, causando tosse, febre, dispnéia, dores de cabeça, fadiga, anosmia, ageusia, e em casos mais graves, dores no peito e falta de ar (12). Esses sintomas geralmente se manifestam de 2 a 14 dias após a infecção. Atualmente, ainda não existe um medicamento para o tratamento do COVID-19, porém já estão disponíveis diversas vacinas para a população brasileira auxiliando na prevenção desta infecção. Mesmo assim, pelo fato de ainda não existir um medicamento eficaz no tratamento desta doença, os portadores desta patologia que apresentam formas mais graves da infecção devem ser encaminhados para um hospital ou para uma unidade de terapia intensiva para que possam ser tratados devidamente (13). A transmissão ocorre principalmente por gotículas de saliva liberadas enquanto uma pessoa infectada tosse ou espirra, e o vírus consegue permanecer vivo em superfícies por tempo suficiente para que outra pessoa entre em contato com ele (14). O número de casos vem mostrando um aumento exponencial desde o surgimento desta patologia devido à sua alta taxa de infecção, mas ultimamente pôde-se perceber uma queda no número diário de mortes, provavelmente como efeito da vacinação da população (15).

De um modo geral, pacientes com câncer, idosos, hipertensos, diabéticos e imunodeprimidos constituem grupos de risco para COVID-19. Existem poucos registros na literatura médica sobre pacientes com LMC que contraíram o SARS-CoV-2, mas alguns artigos mostram que pacientes oncológicos no geral têm um pior prognóstico do que a população geral. O tipo mais frequente de câncer em pessoas afetadas por COVID-19 é o de pulmão, e todos os pacientes com câncer possuíram um pior prognóstico em relação a pacientes não oncológicos. Tais fatores aumentaram a mortalidade desses pacientes (16).

Poucos estudos sobre pacientes com LMC infectados pelo SARS-CoV-2 foram realizados. Um desses estudos afirma que pacientes com LMC com COVID-19 têm um quadro clínico semelhante ao de outros pacientes (17). Alguns pesquisadores levantam a hipótese que pacientes em tratamento com ITKs poderiam ter um aumento de problemas

pulmonares se estiverem em tratamento com dasatinibe, piores complicações cardiovasculares se tratados com nilotinibe e piora da diarreia se forem tratados com bosutinibe (18). Outros estudos apontam que os ITKs poderiam ser possíveis agentes antivirais (19). Um estudo de caso mostrou que uma paciente grávida, de 26 anos, sem comorbidades e portadora de LMC, que realizava o tratamento com dasatinibe, contraiu o vírus e não apresentou uma evolução clínica pior que os indivíduos previamente saudáveis (20). Este relato de caso, junto com outras pesquisas, levanta a hipótese de que os ITKs podem atuar como inibidores da fusão da membrana viral com a membrana das células humanas, bloqueando a entrada do SARS-CoV-2, o que teoricamente poderia auxiliar no combate à essa infecção (20, 21).

Por se tratar de uma doença relativamente nova, ainda existem poucos dados sobre essa infecção, e por isso é de extrema importância avaliar os casos de COVID-19 nos pacientes com LMC, a fim de entender o desenvolvimento da infecção nesses pacientes.

4) METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo registro, observacional, em andamento. Foram avaliados pacientes com LMC em tratamento em dois centros.

O objetivo deste projeto é avaliar a incidência e as manifestações clínicas do quadro de COVID-19 em pacientes com LMC, assim como o prognóstico desses pacientes.

OBJETIVO PRIMÁRIO: Avaliar a incidência de COVID-19 em pacientes com LMC

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

- Avaliar a gravidade da COVID-19 na LMC
- Avaliar fatores preditivos para COVID-19 na LMC: idade, sexo, comorbidades.
- Avaliar a influência das características da doença (LMC): fase, Sokal
- Avaliar o impacto do tipo de tratamento da LMC nas manifestações clínicas da COVID-19 (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe, ponatinibe, interferon)
- Avaliar número de casos com tratamento ambulatorial, internação em enfermaria, internação em UTI e óbitos.
- Avaliar o tipo de tratamento recebido para o COVID-19 e correlacionar com desfecho

HIPÓTESES

Os pacientes com LMC em princípio não apresentam imunossupressão clinicamente relevante, exceto nos casos que apresentam neutropenia, seja por progressão de doença ou mielotoxicidade causada pelo tratamento. Há poucos dados na literatura sobre o comportamento da COVID-19 nessa população de pacientes. Nossa hipótese é que a incidência e gravidade da COVID-19 sejam semelhantes à da população normal, com as exceções acima.

Critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de LMC em seguimento nos centros participantes da pesquisa, de qualquer sexo, em qualquer fase da doença, maiores de 18 anos, entre 2020 e 2022.

Critérios de exclusão: pacientes com outras leucemias, menores de 18 anos e pertencentes a grupos vulneráveis.

O consentimento foi obtido por via eletrônica ou presencial nas consultas agendadas. Os pacientes responderam a um questionário durante as consultas de rotina, por telefone ou por plataforma eletrônica (anexo 1). O questionário foi aplicado duas vezes, com seis meses de intervalo entre cada um, durante as consultas de rotina, por telefone ou em plataforma eletrônica. Foi realizado contato telefônico com os pacientes que por algum motivo perderam as consultas agendadas para avaliar a condição clínica destes.

Foram também avaliados os prontuários dos pacientes, para obtenção dos dados clínicos e laboratoriais, histórico da LMC, fase da doença, duração e resposta ao tratamento, além dos dados da internação hospitalar decorrentes da COVID-19. Os dados foram coletados e manejados usando o sistema eletrônico de captura de dados do REDcap (Research Electronic Data Capture) (22).

Foi solicitado isenção do TCLE no caso de pacientes extremamente graves, sem condições clínicas de serem consentidos.

Classificação da COVID-19: foi classificada como assintomática, leve, moderada (com hospitalização, sinais clínicos de pneumonia, mas sem hipóxia), grave (definida como taquipnéia [≥ 30 incursões respiratórias por minuto], saturação de oxigênio $\leq 93\%$ em repouso, ou relação PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg), crítico (SDRA, disfunção de oxigênio aguda ameaçadora à vida, choque séptico, e outros [embolia pulmonar aguda, síndrome coronariana aguda, infarto agudo, falha respiratória que necessite de ventilação mecânica,

choque séptico, ou outras falhas ou disfunções de órgãos que necessitem de cuidados intensivos]).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi feita análise descritiva dos casos e foram analisados os fatores relacionados com a gravidade da COVID-19 nos pacientes com LMC (idade, sexo, escore de Sokal, fase da doença, tempo entre diagnóstico e início do ITK, duração da terapia com ITK, tipo de ITK).

5) ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS GARANTIDOS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE 34870920.4.1001.5404, parecer 4.423.666). Os pacientes envolvidos neste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual contém todos os aspectos que constituem a realização da pesquisa em questão, tais como os procedimentos, os benefícios esperados, e os possíveis riscos associados à participação na pesquisa. Além disso, os participantes são informados que terão liberdade para abandonar a pesquisa em qualquer momento de sua execução, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento e sem ter sua assistência médica comprometida. O TCLE também deixa claro que os dados pessoais do participante não serão divulgados e que sua privacidade permanecerá intacta. Não foram incluídos grupos vulneráveis nesse estudo.

Análise crítica de desconfortos, riscos e benefícios. Não há riscos previstos, pois trata-se de estudo observacional, de registro. O único risco, de quebra de sigilo, será minimizado pela codificação do nome do paciente (sigla). Somente o médico responsável terá acesso aos dados. Benefícios: o estudo permitirá coletar dados referentes às manifestações clínicas e o prognóstico da COVID-19 em pacientes com LMC e sobre a influência dos tratamentos usados no tratamento da LMC e poderá auxiliar no melhor manejo clínico destes pacientes.

6) RESULTADOS PRELIMINARES

Entre setembro de 2020 e julho de 2021, 228 pacientes responderam ao primeiro questionário e deste 155 responderam ao segundo. No total, foram detectados 32 (14%) casos confirmados de COVID-19 entre os pacientes analisados, além de 10 casos suspeitos. A incidência foi maior em homens (68,8%) e a mediana de idade dos pacientes

confirmados foi 42,5 anos (26,3 – 82,8). O diagnóstico foi confirmado por PCR em 22 casos, enquanto 7 obtiveram diagnóstico pela sorologia e 3 por testes rápidos. Dezoito pacientes estavam usando imatinibe, 6 dasatinibe, 5 nilotinibe e 2 estavam sem tratamento. Quinze destes pacientes (83,3%) afirmaram terem tido contato com alguém que fora diagnosticado com esta infecção, e 12 (38,7%) afirmaram não ter respeitado o distanciamento social. Trinta e oito % apresentavam algum tipo de comorbidades, sendo as mais frequentes: 13,8% diabetes, 27,6% hipertensão, 3,4% insuficiência renal, 20,7% cardiopatia e 17,2% outras doenças crônicas (tais como hipotireoidismo, hepatite e obesidade).

Trinta e um desses pacientes apresentavam a fase crônica da LMC e um fase acelerada. A resposta atual (melhor resposta que o paciente apresenta no momento) se apresentou na seguinte distribuição: 14 apresentavam resposta molecular maior (PCR quantitativo para BCR-ABL < 0,1%), dois apresentavam resposta hematológica, 5 resposta citogenética completa, 3 MR4.0, 7 MR4.5 e um sem resposta hematológica.

Os principais sintomas apresentados pelos pacientes confirmados foram: febre (62,5%), tosse (46,9%), mialgia (43,8%), anosmia (52,1%), ageusia (6,3%), rinorreia (31,3%), dispneia (18,8%), diarreia (12,5%), fadiga (25,0%), cefaleia (31,3%), náusea (9,4%), vômito (3,1%) e confusão (3,1%). A mediana da duração dos sintomas foi de 9 dias (3 – 45). Trinta e um pacientes tiveram um quadro leve a moderado e um caso teve a forma grave, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e de uso de ventilação mecânica. Dentre os casos confirmados, houve um caso de reinfecção de um paciente de 50 anos, que estava na fase crônica da LMC, em MR4.5 e em tratamento com imatinibe. Ainda entre os confirmados, houve um óbito de um paciente de 71 anos, em uso de nilotinibe em resposta molecular maior, que desenvolveu a forma grave da infecção e precisou ser internado.

Até o momento, 115 (50,9%) dos pacientes receberam vacinas para a COVID-19 (40 CoronaVac, 72 Oxford/AstraZeneca e 3 da Pfizer). Dentre os pacientes vacinados, 42 apresentaram reações adversas: 17 apresentaram febre, 13 dor de cabeça e 35, outro tipo de reação (dores no corpo, calafrios ou dores no local da injeção).

7) DISCUSSÃO

Primeiramente, é possível notar que a incidência da COVID-19 na população estudada (14%) foi maior que na população brasileira no geral. Os casos ocorreram predominantemente em pacientes em fase crônica da doença, sendo mais prevalente naqueles que apresentavam resposta molecular maior (PCR quantitativo para BCR-ABL $< 0,1\%$). A doença se manifestou em maior proporção em pacientes em tratamento com imatinibe, o tratamento predominante nos centros participantes. A maioria dos diagnosticados com COVID-19 não apresentavam nenhum tipo de comorbidade, e dentre os que apresentavam algum tipo de comorbidade, a mais prevalente foi a hipertensão. Nota-se que a maioria dos pacientes infectados apresentaram febre e anosmia. Muitos estudos afirmam que o tratamento com ITKs, principalmente o imatinibe, é capaz de diminuir a taxa de infecção pelo SARS-CoV-2 ou atenuar os impactos desse vírus no organismo humano, e isso é associado ao fato de que os ITKs foram efetivos contra outros coronavírus, possuindo certa capacidade antiviral (20, 23). Há ainda um estudo coorte que avaliou pacientes em dois centros na Itália, que descreve dois casos confirmados de COVID-19 em pacientes com LMC que foram a óbito, e ambos os pacientes possuíam mais que 70 anos e estavam recebendo menores doses de ITKs. Eles haviam perdido a resposta molecular, além de possuírem outras comorbidades, mostrando que um quadro avançado da doença e a presença de comorbidades estão associadas a um pior prognóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com LMC, além de afirmar que os efeitos imunomodulatórios do imatinibe podem mitigar a injúria pulmonar e diminuir a frequência de casos sintomáticos (24).

Um estudo multicêntrico de 5 países da América Latina apresentou a hipótese de que pacientes em fases mais controladas da LMC (com resposta molecular maior, MR4.0 e MR4.5) possuem um melhor prognóstico da infecção, e que os casos mais graves de COVID-19 ocorrem em pacientes sem resposta molecular maior e sem o tratamento com ITKs (25), o que é demonstrado neste presente estudo, já que a maioria dos casos confirmados foram de pacientes em fase crônica com resposta molecular maior, e que de fato não tiveram a forma grave da doença e tiveram um bom prognóstico, apesar do único caso de óbito ser de um paciente de 71 anos em resposta molecular maior e usando imatinibe. Assim, apesar deste estudo apontar que há um melhor prognóstico da infecção em pacientes com a doença mais controlada, não houveram casos suficientes para, comparando os dois grupos (doença controlada e doença não controlada), chegar à essa conclusão.

Entretanto, ainda há um estudo que, avaliando pacientes de um centro da Turquia, afirma que o uso de ITKs, apesar de possuir um mecanismo celular que dificulta a infecção pelo SARS-CoV-2, pode ser prejudicial em quadros de COVID-19 devido às interações medicamentosas que esses fármacos podem causar em conjunto com os diversos tratamentos que são usados em quadros da infecção. Ainda levanta a hipótese de que efeitos colaterais dos ITKs, como a mielossupressão, retenção de líquidos, toxicidade pulmonar (dasatinibe) e risco aumentado de trombose (ponatinibe e nilotinibe) podem não ser tolerados em pacientes com COVID-19 grave, e por isso o tratamento com esses fármacos deveria ser interrompido em casos confirmados de SARS-CoV-2 (26). A partir dos dados obtidos, conseguimos notar que o número de casos graves foi muito baixo dentre os casos confirmados, havendo um certo indício de que o tratamento com ITKs poderia apresentar um papel protetor nos pacientes com LMC que utilizam essas medicações. Contudo, ainda não há casos suficientes para afirmar se o tratamento utilizando ITKs deveria ser interrompido em casos de COVID-19 ou se esses efeitos colaterais desses fármacos podem aumentar o número de óbitos em pacientes com LMC.

8) CONCLUSÕES

A incidência de COVID-19 na LMC foi de 14%, mais frequente em homens, com menor mediana de idade e menor taxa de isolamento social, com predomínio de casos leves e moderados. Observamos que a gravidade e mortalidade da COVID-19 na LMC foi menor do que a descrita em outras neoplasias hematológicas. Tivemos um caso de óbito e um de reinfecção, onde não é possível descartar a hipótese de uma variante. Todos os casos descritos até o momento ocorreram antes do início da vacinação

Tabela 1. Características dos pacientes com LMC com COVID-19(n=32) e sem COVID-19 (n=196)

	sem COVID-19 n=196 n (%)	com COVID-19 n= 32 n (%)
Idade (mediana, variação), anos	58,2 (19,4-90,5)	45,5 (26,3- 82,8)
< 60 anos	111 (56,6)	25 (78,1)
>= 60 anos	85 (43,4)	6 (18,7)
<70 anos	163 (83,2)	29 (90,6)
>=70 anos	33 (16,8)	3 (9,4)
Sexo		
Masculino	107 (54,6)	22 (68,7)
Feminino	89 (45,4)	10 (31,2)
Fase da LMC		
Crônica	184 (93,9)	30 (93,7)
Acelerada/Blástica	8 (4,1)	1 (3,1)
Comorbidades		
Sim	114 (58,2)	13 (40,6)
Não	82 (41,8)	19 (59,4)
Tratamento		
sem ITK	25 (12,7)	2 (6,2)
com ITK	171 (87,2)	30 (93,7)
Isolamento social		

Sim	162 (82,7)	19 (59,4)
Não	34 (17,4)	12 (37,5)
Familiar/contato com COVID-19		
Sim	50 (25,5)	18 (56,2)
Não	146 (74,5)	13 (40,6)

9) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bortolheiro TC, Chiattonne CS. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30:3-7.
2. Hughes T, Ross D, Melo J. *Handbook of Chronic Myeloid Leukemia*. Hajba L, editor: SpringerNature; 2016. 82 p.
3. team TACSmaec. Phases of Chronic Myeloid Leukemia 2018 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/staging.html>].
4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691-709. doi:10.1002/ajh.25792
5. Sossela FR, Zoppas BCA, Weber LP. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2017.
6. Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(5):645-654. doi:10.1248/bpb.b15-00103
7. Lopes NR, Universidade de Uberaba U, Abreu MTCL, Universidade de Uberaba U. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(6):449-53.
8. Tan FH, Putoczki TL, Stylli SS, Luwor RB. Ponatinib: a novel multi-tyrosine kinase inhibitor against human malignancies. *Onco Targets Ther*. 2019;12:635-645. Published 2019 Jan 18. doi:10.2147/OTT.S189391

9. FAPESP. Bolsa 14/00206-0 - Simulação de dinâmica molecular, Coronavirus - BV FAPESP. 2020.
10. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. Published 2020 Mar 13. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
11. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006-2011. doi:10.26355/eurrev_202002_20378
12. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;:]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
13. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis.* 2020;94:44-48. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.004
14. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6.
15. Covid-19 Casos e Óbitos 2021 [Available from: https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html].
16. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6
17. Li W, Wang D, Guo J, et al. COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2020;34(7):1799-1804. doi:10.1038/s41375-020-0853-6
18. Paul S, Rausch CR, Jain N, et al. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. *Acta Haematol.* 2021;144(2):132-145. doi:10.1159/000508199
19. Ananthula HK, Parker S, Touchette E, et al. Preclinical pharmacokinetic evaluation to facilitate repurposing of tyrosine kinase inhibitors nilotinib and imatinib as antiviral agents. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19(1):80. Published 2018 Dec 4. doi:10.1186/s40360-018-0270-x
20. Abruzzese E, Luciano L, D'Agostino F, Trawinska MM, Pane F, De Fabritiis P. SARS-CoV-2 (COVID-19) and Chronic Myeloid Leukemia (CML): a Case Report and Review of ABL Kinase Involvement in Viral Infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020031. Published 2020 May 1. doi:10.4084/MJHID.2020.031

21. Sisk JM, Frieman MB, Machamer CE. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors. *J Gen Virol.* 2018;99(5):619-630. doi:10.1099/jgv.0.001047
22. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-381. doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010
23. Demeter J, Weisinger J, Nagy Z. Mild Clinical Course of COVID-19 Infection in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) without Interruption. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021022. Published 2021 Mar 1. doi:10.4084/MJHID.2021.022
24. Cattaneo C, Cairoli R, Rossi G. Reply to COVID-19 in patients with hematological malignancies: Considering the role of tyrosine kinase inhibitors – Cancer, Vol. 127, June 1, 2021; p. 1939
25. Pagnano KB, Peralta EH, Navarro JR, David Salas LDR, Delgado N, Moiraghi B, Toreli ACM, Perobelli LM, Fecho L, Quixada ATS, Funke V, Bendit I, Seguro FS, Pilleux L, Bortolini J, Lourenço ALG, Sapelli J, Nucci FM, Pavlovsky C, Oliveira LDC, Moura MS, Palma LC, Gonçalves NN, Conchon M, Hokama POM, Almeida LL, Zulli R, de Souza CA, Boquimpani CM. COVID-19 in chronic myeloid leukemia patients in Latin America. *Leuk Lymphoma.* 2021 Jul 13:1-7. doi: 10.1080/10428194.2021.1950709. Epub ahead of print. PMID: 34254886.
26. Yılmaz U, Pekmezci A, Gül Y, Eşkazan AE. COVID-19 in Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Single-Center Survey from Turkey. *Turk J Haematol.* 2021;38(1):79-81. doi:10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0472

ANEXO 1

QUESTIONÁRIO PARA O PACIENTE

- 1) Você teve quadro gripal nos últimos 6 meses?
- 2) Você teve febre nos últimos 6 meses?
- 3) Você teve pneumonia nos últimos 6 meses?
- 4) Você teve falta de ar ou tosse seca nos últimos 6 meses?

- 5) Você foi hospitalizado nos últimos 6 meses?
- 6) Você está fazendo isolamento social?
- 7) Você foi diagnosticado com a COVID-19? Se sim, qual a data do diagnóstico?
Houve confirmação por exame laboratorial? Houve interrupção do tratamento da LMC durante o tratamento da COVID-19? Qual a data da alta ou da recuperação?
- 8) Algum familiar ou contato próximo foi diagnosticado com a COVID-19?
- 9) Assinale se possui alguma das seguintes condições: diabetes, hipertensão, insuficiência renal, doença pulmonar, cardiopatia ou outra doença crônica
- 10) Você tomou a vacina? Se sim, qual a fabricante? Qual a data da primeira dose?
Caso tenha tomado, qual a data da segunda dose? Apresentou alguma reação adversa? Se sim, qual(is)?

DADOS DO PRONTUÁRIO MÉDICO

- 1) Tratamento atual para a LMC
- 2) Data do diagnóstico da LMC
- 3) Fase atual da doença
- 4) Duração do tratamento da LMC (data da introdução do primeiro ITK)
- 5) Data de início do tratamento atual
- 6) Tratamentos prévios, juntamente com suas datas de início e fim
- 7) Resposta atual (a melhor resposta que o paciente está no momento)
- 8) Se está em descontinuação do tratamento com ITKs
- 9) Se houve diagnóstico de COVID-19
- 10) Data do diagnóstico da COVID-19
- 11) Sintomas da COVID-19
- 12) Duração dos sintomas (em dias)
- 13) Método diagnóstico da COVID-19 e a data da realização deste teste
- 14) Hemograma da data da COVID-19
- 15) Gravidade da COVID-19
- 16) Se houve internação hospitalar e data de internação e alta
- 17) Se houve internação em Unidade de Terapia Intensiva e data de internação
- 18) Se foi necessário o uso de ventilação mecânica
- 19) Tratamentos utilizados para a COVID-19 e seu desfecho
- 20) Data da cura / alta / óbito