

INCIDÊNCIA E IMPACTO DA COVID-19 EM PACIENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS FILADÉLFIA NEGATIVAS

Resumo: As neoplasias mieloproliferativas (NMP) clássicas são doenças clonais da célula-tronco hematopoiética que resultam na proliferação exacerbada de uma ou mais séries mieloides, causando leucocitose no sangue periférico, aumento da massa eritrocitária e/ou trombocitose, e compreendem policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MF). A COVID-19 é uma infecção sistêmica e respiratória causada pelo betacoronavírus SARS-CoV-2 que foi inicialmente observada em dezembro de 2019, na China, e rapidamente tornou-se uma preocupação de saúde pública a nível global. O objetivo deste estudo, prospectivo e observacional, é analisar a incidência e evolução clínica da COVID-19, em pacientes com neoplasias mieloproliferativas Filadélfia negativas (NMP) acompanhadas num único centro de hematologia, considerando a hipótese de que as características epidemiológicas e fisiopatológicas das NMP tornem os pacientes mais propensos a complicações hiperinflamatórias da COVID-19. Foram aplicados dois questionários aos pacientes com NMP em seguimento ambulatorial, com um intervalo de 6 meses e coletados dados clínicos e laboratoriais dos prontuários médicos, através dos quais buscamos identificar casos confirmados e suspeitos de COVID-19, avaliar dados comportamentais durante a pandemia, exposição, vacinação e analisar os fatores de risco para gravidade e prognóstico. Os dados foram coletados e armazenados no sistema REDCap. O estudo ainda está em andamento. Entre novembro/2020 e julho/2021, foram avaliados 145 pacientes, 65 (44,8%) com trombocitemia essencial (TE), 40 (27,6%) com policitemia vera (PV), 33 (22,8%) com mielofibrose primária (MF) e 7 (4,8%) com NMP não-classificadas. A mediana de idade foi de 67,4 anos; 65,5% eram mulheres; 86,1% apresentaram alguma comorbidade, sendo as mais prevalentes hipertensão (51,8%), diabetes (17,5%) e cardiopatias (13,1%). A adesão ao isolamento social foi de 82,8%. Dentre estes, 9 (6,2%) tiveram diagnóstico confirmado de COVID-19 (por PCR ou sorologia) e 5 (3,4%), quadro clínico suspeito. Dentre os casos confirmados, a mediana de idade foi de 44 anos; 7 eram mulheres; 7 eram pacientes com TE e 2 com PV. Sete casos foram leves e 2 moderados, com hospitalização, mas sem necessidade de ventilação mecânica ou oxigênio. Não houve óbitos por COVID-19. Seis pacientes afirmaram seguir as medidas de isolamento social e 3 haviam recebido a primeira dose da vacina, sendo que em 2 destes a infecção ocorreu após o início da vacinação. Pudemos observar que a frequência de COVID-19 foi maior em pacientes mais jovens e do sexo feminino. Devido ao tamanho amostral, não foi possível analisar a letalidade

e gravidade da infecção do grupo estudado. É possível observar que as medidas preventivas em relação à COVID-19 devem ser mantidas, pois houveram casos pós-vacinação. Serão rastreados os pacientes com perda de seguimento durante a pandemia e que não responderam aos questionários, no intuito de identificar mortes por COVID-19 nessa população.

Palavras-chave: Transtornos Mieloproliferativos; COVID-19; epidemiologia

Introdução

Os transtornos mieloproliferativos ou, como denominados pela 4ª edição da Classificação da Organização Mundial da Saúde, neoplasias mieloproliferativas (NMP), são doenças clonais da célula-tronco hematopoiética que resultam na proliferação exacerbada de uma ou mais séries mieloides, causando leucocitose no sangue periférico, aumento da massa eritrocitária e/ou trombocitose¹. As NMP clássicas, BCR-ABL-1-negativas, originalmente agrupadas por William Dameshek em 1951, são três: policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MF)². Essas doenças compartilham características clínicas, morfológicas, fisiopatológicas e moleculares, podendo se transformar umas nas outras entidades ao longo de seu curso ou ainda evoluir para uma leucemia mieloide aguda (LMA)².

A PV tem como principal característica o aumento do volume total da massa eritrocitária, com elevação do hematócrito e da concentração de hemoglobina no sangue (Hb>16,5g/dl para homens ou 16g/dl para mulheres)¹. A eritropoiese ocorre de forma autônoma, independente da ação da eritropoietina (EPO), e os progenitores eritróides são hipersensíveis à EPO e outros fatores de crescimento como ILGF-1, IL-3, GM-CSF e trombopoietina, devido a mutações gênicas que levam à ativação (fosforilação) constitutiva da proteína Janus-quinase-2 (JAK2), sendo a mais comum delas a JAK2 V617F, que está presente em 95% dos pacientes².

Episódios trombóticos ocorrem com relativa frequência nesses pacientes, em cerca de 33% dos casos, assim como hemorragias (que ocorrem em cerca de 25% dos casos). Na evolução da doença pode ocorrer transformação leucêmica ou mielofibrose pós-PV, cerca de 5-8 e 15 anos após o diagnóstico, respectivamente^{2,3}. Hipertensão e hiperuricemia são alterações comuns, sendo que 5% dos pacientes desenvolve gota². O principal tratamento para pacientes sem trombocitose ou leucocitose extremas, esplenomegalia progressiva ou episódios trombóticos é através de venessecção regular e flebotomia, buscando estabilizar o hematócrito abaixo de 45%². Demais linhas de tratamento incluem terapia citorrredutora

(geralmente com hidroxiuréia, IFN- α , busulfan), inibidores de JAK e transplante de células-tronco hematopoiéticas².

A mutação de JAK2 é a mais comum dentre as principais associadas às NMP, estando também presente em 95% dos casos de PV, 50-60% dos casos na TE e 55-65% na MF, onde ocorre a mutação V617F e, mais raramente, outras mutações ativadoras de JAK2, geralmente contidas no éxon 12⁴. Na PV, o aumento da concentração da Hb (>16.5 g/dL nos homens e >16 g/dL nas mulheres ou Ht (>49% nos homens e >48% nas mulheres), medula óssea hiperclular com panmielose e megacariócitos pleomórficos, mutação do JAK2 V617F ou mutação do éxon 12 são critérios maiores de diagnóstico. A dosagem sérica de EPO baixa (decorrente da eritropoiese autônoma) é um critério menor³. O diagnóstico é feito na presença dos 3 critérios maiores ou pelos primeiros dois maiores e o menor.

As outras mutações que aparecem em NMP com frequência, ditas específicas, de forma mais marcada em TE e MF, são as mutações da calreticulina (CALR) (localizada no cromossomo 19p13.2) e a do receptor de trombopoetina (MPL) (cromossomo 1p34), cada uma com diferentes incidências em cada quadro específico, que é determinado por fatores como a carga alélica da mutação e a ordem de aquisição de mutações concomitantes e/ou subsequentes, também chamadas de não-específicas^{2,4}. Na TE, 55%, 30% e 5% dos pacientes apresentam, respectivamente, mutações em JAK2, CALR e MPL².

A TE é caracterizada pelo elevado número de plaquetas no sangue periférico (plaquetometria >450.000/ μ L), com hiperplasia megacariocítica e possibilidade de afetar outros setores medulares^{1,2,3}. Entre um terço e um quarto dos pacientes são sintomáticos ao diagnóstico, para o qual a idade média é 60 anos, 25-48% apresentam esplenomegalia e cerca de 40%, sintomas vasomotores³. Complicações trombóticas e hemorrágicas são as principais causas de morbimortalidade na TE, que apresenta riscos, embora pequenos, de se transformar em PV e MF ou evoluir para LMA ou mesmo uma síndrome mielodisplásica^{2,3}.

O tratamento para TE é considerado com base nos riscos de desenvolvimento de complicações vasculares. Pacientes de alto-risco possuem mais de 60 anos ou são portadores de um ou mais fatores de alto risco (ex.: plaquetometria >1500 x 10⁹/L, histórico de trombose, diabetes, hipertensão) e geralmente são tratados com hidroxiuréia e aspirina, sendo anagrelide e IFN- α alternativas para pacientes intolerantes à hidroxiureia². A maioria dos pacientes de risco intermediário recebe apenas aspirina, ou hidroxiuréia e aspirina, e os de baixo risco geralmente apenas aspirina em baixa dose, a não ser que haja contraindicações específicas. Quando há quadros hemorrágicos associados, não é indicado o uso de antiplaquetários².

Dentre as NMP, a mielofibrose primária possui o pior prognóstico (3-5 anos). A proliferação de múltiplas linhagens é acompanhada por fibrose progressiva da medula óssea, que é efeito secundário da grande liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células afetadas (principalmente megacariócitos e monócitos)^{2,3}. Observa-se aumento de células CD34+ e progenitores mielóides no sangue periférico, eritropoiese extramedular e desenvolvimento de colônias eritróides e megacariocíticas independente de fatores de crescimento².

O único tratamento curativo para MF é o transplante alogênico de células-tronco, mas o procedimento só é indicado para pacientes mais jovens (10% dos casos), devido às suas taxas de sobrevivência a longo prazo e mortalidade relacionada ao procedimento². Os demais pacientes podem ser tratados com ruxolitinibe, um inibidor de JAK1/2 com bom desempenho relacionado ao controle de sintomas e da esplenomegalia e à melhora da sobrevivência dos pacientes de risco alto e intermediário-2^{2,3}. Pacientes que apresentam anemia, em cerca de um terço dos casos, respondem ao tratamento com andrógenos (geralmente oximetalona ou danazol) e os que apresentam sobrevida eritrocitária reduzida podem responder a corticosteróides, mas eventualmente a maioria dos casos de MF se torna dependente de transfusão². Outras terapias incluem talidomida para anemia, trombocitopenia ou esplenomegalia, terapia citorrredutora (com hidroxiuréia ou anagrelide), esplenectomia e radioterapia (para o tratamento de sítios de hematopoese extramedular)².

A COVID-19 é uma infecção sistêmica e respiratória causada pelo betacoronavírus SARS-CoV-2, também chamado de novo coronavírus ou 2019-nCoV, que foi inicialmente observado em dezembro de 2019, na China, em pacientes ligados ao mercado de animais silvestres de Wuhan, Província de Hubei, e rapidamente tornou-se uma preocupação de saúde pública a nível global, evoluindo de um surto para estado de pandemia declarado em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵. Dada a ligação com o mercado de Wuhan, sugere-se que o novo coronavírus tenha origem zoonótica e sabe-se que sua transmissão se dá entre indivíduos, por contato direto ou partículas espalhadas no ar, e estimou-se que seu número básico de reprodução R_0 está entre 3.3-5.5, ou seja, com potencial crescimento exponencial do número de casos^{5,6}. Em 16 de agosto de 2020, a OMS reportou 21.294.845 casos confirmados, com 267.291 no último dia, e 761.779 mortes no mundo⁷. Um ano depois, em 17 de agosto de 2021, o número de casos confirmados já superava 206 milhões e o número de mortes, 4 milhões⁸.

O SARS-CoV-2, bem como outros coronavírus, tem capacidade de invasão celular por interação da sua proteína SPIKE com o receptor ACE2 presente principalmente nas células

do epitélio respiratório inferior, seus alvos primários, e da mucosa do intestino delgado⁶. Os sintomas na apresentação vão de leves (febre, fadiga, tosse, mialgia e escarro) a graves (cianose, dispneia, taquipneia, dor torácica, hipoxemia e desconforto respiratório agudo), aparecendo como pneumonia na tomografia computadorizada de tórax, mas com caracteres anormais associados, como a carga viral SARS-CoV-2 detectável (RNAemia), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e lesão cardíaca aguda^{5,6}. O desenvolvimento de SDRA pode ser atribuído à síndrome de liberação de citocinas (SLC), caracterizada pela elevação dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas e associada também a outras complicações hiperinflamatórias de pacientes mais graves, como a linfocitose hemofagocítica⁹.

Sabe-se que a letalidade da doença e severidade da apresentação sintomática está associada a fatores de risco, como comorbidades cardiovasculares e pulmonares e idade mais avançada (associada a sistema imune debilitado)⁵. Diversos estudos estão sendo conduzidos ao redor do mundo de forma a compreender melhor o comportamento e mecanismos de ação do vírus, bem como possíveis tratamentos^{5,6,9}. Apesar de ainda não haver medicamentos antivirais específicos, vacinas de diferentes fabricantes (CoronaVac, Oxford/Astrazeneca, Sputnik-V, Pfizer, Janssen) foram desenvolvidas e liberadas em tempo recorde ao redor do mundo e outras seguem em desenvolvimento; no Brasil, a vacinação teve início em fevereiro de 2021 e atualmente 66,1% da população já recebeu ao menos a primeira dose¹⁰. A eficácia em larga escala das vacinas e frente às variantes emergentes do SARS-CoV-2, bem como seus efeitos adversos, ainda aguardam maiores elucidações e têm sido alvo de pesquisas.

Diversos estudos vêm demonstrando que pacientes com neoplasias hematológicas em geral apresentam manifestações mais severas da infecção e maior mortalidade em relação à população geral, com maiores riscos de hospitalização, admissão em UTI e necessidade de ventilação mecânica^{11,12,13}, e num estudo italiano, pacientes com NMP tiveram uma expressiva taxa de mortalidade por COVID-19 de 32,53%¹³. Pacientes com MF, devido à sua característica produção elevada de citocinas pró-inflamatórias, podem correr um risco maior de complicações hiperinflamatórias^{2,7,11}, e esse grupo tem apresentado a maior taxa de mortalidade por COVID-19 entre as NMP clássicas¹⁴. As NMP tem como complicações bastante conhecidas os episódios trombóticos e/ou hemorrágicos, o que explica o elevado risco de complicações tromboembólicas na COVID-19, que foi predominante em pacientes de ET^{2,3,15,16}. Ademais, os pacientes de maior risco para COVID-19 são aqueles de idade mais avançada, faixa etária predominante das NMP, com maior tendência a apresentar comorbidades, principalmente cardiovasculares^{2,3,16}. Não existem dados conclusivos

sugerindo que medicamentos citorreduzores possam aumentar o risco de infecção ou causem piora do quadro da COVID-19, mas estudos vêm demonstrando que o ruxolitinibe, inibidor de JAK1/2, pode ser eficaz no tratamento de casos graves da COVID-19, tendo sido associado com melhora do perfil de produção de citocinas e de ativação de linhagens linfocitárias e melhora na função pulmonar graças às suas propriedades anti-inflamatórias, e a descontinuação do seu uso em pacientes com NMP acometidos pela COVID-19 também foi associada a um maior risco de morte devido à infecção^{14,16-18}.

A compreensão da incidência e comportamento da infecção por SARS-CoV-2 nesses pacientes é de grande interesse para avaliar a evolução clínica da COVID-19, bem como possíveis impactos na evolução das NMP. Além disso, oferece a possibilidade de elucidar fatores determinantes na relação entre as patologias e as melhores alternativas de tratamento para os pacientes infectados, além de aprofundar o conhecimento atual a respeito do comportamento fisiopatológico e epidemiológico da COVID-19.

Metodologia

De caráter descritivo e observacional, esta pesquisa está sendo conduzida de forma não-intervencionista, pautada na coleta, sistematização e análise de dados visando melhor compreender a incidência e impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 nos pacientes com NMP clássicas. Os participantes foram convidados a participar da pesquisa em suas consultas de rotina e, mediante seu aceite e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, responderam ao primeiro questionário da pesquisa e forneceram informações de contato para a aplicação do segundo questionário, a ser aplicado seis meses mais tarde, com o objetivo de estabelecer um período de observação mais amplo (anexo 1).

Critérios de inclusão: Pacientes com diagnóstico de NMP em seguimento em um único centro, de qualquer sexo, em qualquer fase da doença, maiores de 18 anos.

Critérios de exclusão: Pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC), outras leucemias e/ou síndromes mielodisplásicas sobrepostas, e menores de 18 anos.

Através do questionário, buscamos identificar casos confirmados e suspeitos de COVID-19 no período compreendido entre o segundo semestre de 2019 e o momento de aplicação do questionário; reunir dados a respeito da progressão e manifestação clínica da COVID-19 nesses pacientes, bem como dos fatores de risco conhecidos aos quais estejam sujeitos; observar a influência das variáveis de interesse na incidência e manifestação da infecção; e analisar seus possíveis efeitos para a progressão da NMP. O questionário foi realizado preferencialmente em plataforma eletrônica, por telefone e/ou presencialmente

durante as consultas de rotina, de forma a minimizar os riscos relacionados à realização da pesquisa e preservar as orientações da Organização Mundial da Saúde (WHO) e do Ministério da Saúde para a proteção individual dos pacientes e contenção da pandemia através do distanciamento social.

Concomitantemente ao monitoramento dos pacientes através da aplicação regular dos questionários, foi realizada uma busca e análise documental dos prontuários eletrônicos dos pacientes. Desse levantamento, foram extraídos dados a respeito dos quadros clínicos e históricos médicos de cada paciente, a respeito da variedade da NMP, gravidade, diagnóstico, evolução e tratamentos. Todas as informações coletadas foram reunidas e sistematizadas no sistema REDCap, que fornece as análises estatísticas descritivas, e posteriormente serão realizadas as análises inferenciais adequadas, de forma a extrair os resultados do estudo. Com estas análises, será possível determinar a relevância dos achados, testar as hipóteses formuladas para as variáveis da situação-problema e, a partir de uma significância estatística (α) = 0,05, identificar resultados significantes para elaboração das conclusões da pesquisa.

Aspectos éticos e garantias legais aos participantes da pesquisa

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), CAAE: 37923520.6.0000.5404, nº do Parecer: 4.373.833, e tem sido conduzida de acordo com o previsto na Resolução nº 466/2012 determinada pelo Conselho Nacional de Saúde, que dispõe das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com os princípios da Bioética e a partir da perspectiva dos indivíduos participantes e das coletividades. Visando o respeito à individualidade, dignidade e autonomia dos participantes da pesquisa, todos os participantes deverão ser propriamente esclarecidos a respeito das justificativas, objetivos, procedimentos, riscos potenciais e benefícios atrelados à realização da pesquisa e a participação deve ser absolutamente livre, espontânea e voluntária.

Ao serem convidados a participar da pesquisa, os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contendo todas as informações a respeito da pesquisa em linguagem clara e acessível e elaborado em duas vias, uma para o pesquisador e uma para ser mantida pelo participante para eventuais consultas. Os participantes reservam o direito de exigir esclarecimento a respeito de qualquer etapa, procedimento ou aspecto da pesquisa em qualquer momento ao longo de seu desenvolvimento e contatar os pesquisadores responsáveis para sanar eventuais dúvidas. Ademais, têm o direito de revogar o seu consentimento e retirar-se da pesquisa, tendo seus dados excluídos da base e desconsiderados para propósitos de análise e resultados, sem consequências, também a qualquer momento.

Os pesquisadores se comprometem com a manutenção do sigilo e privacidade a respeito da identidade e dados pessoais coletados dos participantes. A pesquisa não possui caráter intervencionista e não inclui coleta de material biológico ou intervenção terapêutica. Todos os participantes foram identificados por código para propósito de sistematização e análise dos dados e, em face da redação dos relatórios parciais e final da pesquisa e publicação dos resultados, nenhum dado confidencial particular foi ou será divulgado. Além disso, nenhuma informação cedida a esta pesquisa foi ou será utilizada em prejuízo dos indivíduos ou da população em estudo. Apesar de pequeno, considerando o risco de vazamento de informações, este fica sob responsabilidade dos pesquisadores e os participantes têm garantia de indenização por qualquer dano que venham a sofrer decorrentes da participação na pesquisa.

Os participantes foram selecionados dentre os pacientes com NMP clássicas em seguimento num único centro e a pesquisa foi realizada exclusivamente com indivíduos maiores de 18 anos, com autonomia plena, durante suas consultas de rotina e, quando cabível, através de telefone ou questionários em plataforma eletrônica acessível, de forma que a pesquisa não houve qualquer custo para a participação dos participantes. Todos os procedimentos foram realizados de forma a não expor os participantes a riscos adicionais desnecessários, levando sempre em consideração as recomendações da OMS para proteção individual no contexto da pandemia.

Resultados preliminares

Entre novembro/2020 e julho/2021, foram avaliados 145 pacientes, 65 (44,8%) com TE, 40 (27,6%) com PV, 33 (22,8%) com MF e 7 (4,8%) com NMP não-classificadas. Quanto à avaliação molecular, 65,5% apresentaram mutação JAK-2 V617F; 4,8% apresentaram mutações da CALR tipo 1; 2,8% da CALR tipo 2; 0,7% apresentou a mutação do éxon 12 da JAK-2; e 26,2% não possuíam mutações. 65,5% foram do sexo feminino e 34,5% foram do sexo masculino. Quanto à distribuição etária, a média de idade foi de 65,5 anos, com mediana de 67,3 anos (29-90 anos).

Quanto ao tratamento, 79,3% estavam em uso de hidroxiuréia (HU), 62,8% de AAS, 1,4% de interferon, 1,4% de Ruxolitinibe e 9,7% estavam sendo acompanhados sem medicação. 86,1% dos participantes apresentaram alguma comorbidade, sendo as mais prevalentes hipertensão (53,1%), diabetes (17,2%) e cardiopatias (15,2%). Ainda, 9% dos participantes apresentaram doenças pulmonares e 4,8%, insuficiência renal. 26,9% dos participantes haviam desenvolvido alguma complicação da NMP, sendo as mais prevalentes

episódios trombóticos (8,3%), acidentes vasculares cerebrais (6,9%), trombose de veia porta (6,2%) e infarto agudo do miocárdio (4,1%).

Oitenta e dois % dos participantes reportaram terem aderido às medidas de isolamento social. Quanto à cobertura da vacinação, 20% dos pacientes receberam ao menos a primeira dose, sendo que 9% receberam apenas a primeira dose da vacina para COVID-19 e 11% receberam as duas doses. 57,1% destes receberam CoronaVac, 39,3% Oxford/Astrazeneca e 3,6% Pfizer.

Nove pacientes (6,2%) tiveram diagnóstico confirmado de COVID-19 (por PCR ou sorologia) e 5 (3,4%) quadro clínico suspeito. Dentre os casos confirmados, sete tinham TE e 2 PV. Sete eram do sexo feminino e dois, do sexo masculino. A média de idade foi 51,5 anos, com mediana de 43,9 anos (29,1-80,9 anos). Seis afirmaram estar seguindo as medidas de isolamento social e três negaram. Quatro estavam em uso de hidroxiureia (HU) e AAS, três somente AAS, um HU e um sem tratamento. Sete casos foram leves, sem necessidade de hospitalização, e dois foram moderados, com hospitalização, mas sem necessidade de ventilação mecânica ou oxigênio. Não houve óbitos por COVID-19. Três haviam recebido a primeira dose da vacina, sendo que em dois desses casos a infecção ocorreu após o início da vacinação (um após a vacina Oxford/Astrazeneca e o outro após as duas doses da CoronaVac).

Discussão

Os pacientes com NMP possuem faixa etária elevada, correspondendo a uma população mais idosa, e uma alta prevalência de comorbidades (86,1%), que são importantes fatores de risco e vulnerabilidade à COVID-19. Além disso, as NMP possuem um risco intrínseco de complicações tromboembólicas e hemorrágicas e um padrão elevado de produção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente em pacientes de MF, fatores potenciais de susceptibilidade ao desenvolvimento das formas mais graves da COVID-19 em decorrência do risco de complicações hiperinflamatórias, como a SDRA e a linfocitose hemofagocítica, que são atreladas à SLC.

Num estudo italiano realizado com 536 pacientes com doenças hematológicas hospitalizados com COVID-19, a mortalidade total foi de 37% (razão de mortalidade de 2,04 em comparação à população total) e idade avançada, fase avançada da doença no momento do diagnóstico, LMA e COVID-19 severa ou crítica foram alguns dos fatores associados com piora da sobrevida global¹³. Nos 87 pacientes com NMP incluídos nesse estudo, apesar de não apresentarem razão de risco significativa em comparação às demais classes de doenças

hematológicas, a taxa de mortalidade foi de 33%¹³. Uma pesquisa realizada no Reino Unido com 77 pacientes com NMP filadélfia-negativas obteve resultados semelhantes, apontando uma taxa de mortalidade ainda mais expressiva de 46%. Os principais fatores de risco associados à piora da sobrevida global foram idade avançada (acima de 65 anos) e a gravidade da COVID-19 à apresentação²⁰. O estudo apontou ainda que não houve diferenças significativas na mortalidade entre os subtipos de NMP, e levantou a hipótese de que pacientes com NMP mais jovens, dada sua baixa representatividade no estudo, poderiam não apresentar risco aumentado de complicações da COVID-19 em comparação à população geral²⁰.

A incidência de COVID-19 na amostra estudada (6,2%), entretanto, foi relativamente baixa, e menor do que a observada na população brasileira (9,8%)¹⁹. Essa observação pode estar relacionada à alta taxa de adesão às medidas de isolamento social, principalmente pelos pacientes de idade mais avançada. Os pacientes que tiveram casos confirmados de COVID-19 apresentaram mediana de idade inferior à do grupo total (43 vs. 67), o que pode ser atribuído à maior exposição desses pacientes enquanto população economicamente ativa no contexto da pandemia. Dada a baixa incidência de COVID-19 e o tamanho amostral, ainda não pudemos ter mais dados sobre prognóstico e letalidade da COVID-19 na população estudada. No entanto, diferentemente do observado por outros estudos, os casos de COVID-19 no presente estudo foram principalmente leves e moderados. A ocorrência de casos de infecção pós-vacinação sugere que, apesar do contínuo avanço da vacinação no grupo estudado e na população brasileira em geral, há a necessidade de manter as medidas e práticas preventivas instituídas no contexto da pandemia para maior garantia de proteção dos pacientes contra o vírus.

Conclusão

A incidência de COVID-19 nos participantes da pesquisa foi maior em pacientes mais jovens, com TE e PV, sendo a idade e a exposição os principais fatores de risco para a infecção por COVID-19 no grupo estudado. Pudemos observar a necessidade de manutenção das medidas de prevenção, mesmo com o avanço da vacinação, pois houveram casos de infecção pós-vacinação. Não foram detectados casos graves, mas serão rastreados os pacientes com perda de seguimento durante a pandemia e que não responderam aos questionários, no intuito de identificar mortes por COVID-19 nessa população.

Financiamento: Aluna recebe bolsa de Iniciação Científica da FAPESP (número do processo: 2020/13959-8)

Referências bibliográficas

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
2. Campbell PJ, Harrison C, Green AR. Myeloproliferative Neoplasms. In: Hoffbrand AV, Higgs DR, Keeling DM, Mehta AB, editors. *Postgraduate Haematology*. 7th edition ed: John Wiley & Sons Ltd.; 2016. p. 474-99.
3. Chauffaille MdLL. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010;32(4):308-16.
4. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review. *JAMA oncology*. 2015;1(1):97-105.
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020:102433.
6. Cespedes MdS, Souza JCRPd. Coronavirus: a clinical update of Covid-19. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66:116-23.
7. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 209. 2020.
8. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 17 August 2021, Ed. 53. 2021.
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
10. Ministério da Saúde. Vacinação contra a Covid-19 no Brasil - #PÁTRIAVACINADA [Internet]. Governo do Brasil (www.gov.br); 2021. Cited 2021 Aug 28. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao>
11. Martín-Moro F, Marquet J, Piris M, Michael BM, Sáez AJ, Corona M, et al. Survival study of hospitalized patients with concurrent Covid-19 and haematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 2020.
12. Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, et al. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol*. 2021;93(2):1099-1104.

13. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7(10):e737-e745.
14. Barbui T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia.* 2021;35(2):485-493.
15. Barbui T, De Stefano V, Alvarez-Larran A, et al. Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):21. Published 2021 Feb 4.
16. Paul S, Rausch CR, Jain N, Kadia T, Ravandi F, DiNardo CD, et al. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. *Acta Haematologica.* 2020:1-13.
17. Vannucchi AM, Sordi B, Morettini A, et al. Compassionate use of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID-19: a prospective observational study. *Leukemia.* 2021;35(4):1121-1133.
18. Mortara A, Mazzetti S, Margonato D, et al. Compassionate use of ruxolitinib in patients with SARS-Cov-2 infection not on mechanical ventilation: Short-term effects on inflammation and ventilation. *Clin Transl Sci.* 2021;14(3):1062-1068.
19. Ministério da Saúde. Covid-19: Casos e Óbitos [Internet]. Governo do Brasil (www.gov.br); 2021. Cited 2021 Aug 28. Available from: https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html
20. Salisbury RA, Curto-Garcia N, O'Sullivan J, et al. Results of a national UK physician reported survey of COVID-19 infection in patients with a myeloproliferative neoplasm. *Leukemia.* 2021;35(8):2424-2430.

Tabela 1. Características dos pacientes com NMP que apresentaram ou não COVID-19

	sem COVID-19 n=131 n (%)	com COVID-19 n=9 n (%)
Idade (mediana; variação), anos	67,9 (31,7-90,3)	43,9 (29,1-80,9)
< 60 anos	36 (27,5)	6 (66,7)
>= 60 anos	95 (72,5)	3 (33,3)
<70 anos	71 (54,2)	7 (77,8)

>=70 anos	60 (45,8)	2 (22,2)
Sexo		
Masculino	48 (36,6)	2 (22,2)
Feminino	83 (63,4)	7 (77,8)
Tipo de NMP		
Policitemia Vera	38 (29,0)	2 (22,2)
Mielofibrose primária	32 (24,4)	0 (0,0)
Trombocitemia essencial	55 (42,0)	7 (77,8)
Não classificada	6 (4,6)	0 (0,0)
Comorbidades		
Hipertensão	72 (55,0)	3 (33,3)
Diabetes	24 (18,3)	1 (11,1)
Cardiopatias	22 (16,8)	0 (0,0)
Doença pulmonar	12 (9,2)	1 (11,1)
Insuficiência renal	7 (5,3)	0 (0,0)
Obesidade	5 (3,8)	0 (0,0)
Outras	87 (66,4)	5 (55,6)
Nenhuma	14 (10,7)	4 (44,4)
Isolamento social		
Sim	110 (84,0)	6 (66,7)
Não	21 (16,0)	3 (33,3)
Familiar/contato com COVID-19		
Sim	31 (23,7)	8 (88,9)

Não	100 (76,3)	1 (11,1)
-----	------------	----------

Anexo 1. Questionário

Sobre o período de jul/2019 até o presente momento:

1. O paciente apresentou quadro gripal, febre, dores no peito, falta de ar e/ou tosse seca?
2. O paciente foi hospitalizado? Se sim, quais as datas do início e do fim da internação?
3. O paciente continuou ou parou o tratamento de NMP? Se sim, por quanto tempo?
4. O paciente está praticando as medidas de isolamento social?
5. O paciente foi diagnosticado com COVID-19? Se sim, qual a data do diagnóstico?
 - a. Houve confirmação da COVID-19 por exame laboratorial?
 - b. Data da alta ou da recuperação:
6. O paciente recebeu a vacina para COVID-19? Se sim, qual o fabricante e quais as datas da primeira e segunda doses ?
7. Alguém que mantivesse contato com o paciente manifestou sintomas ou foi diagnosticado com COVID-19?
8. O paciente possui: diabetes, hipertensão, insuficiência renal, doença pulmonar, cardiopatia e/ou outra doença crônica? Qual(is)?

Informações a serem obtidas dos prontuários:

1. Data de nascimento.
2. Sexo.
3. Variedade e data do diagnóstico da NMP.
4. Tratamento atual e tratamentos prévios.
5. Evolução do paciente ao longo do tratamento.
6. Complicações da NMP.
7. Comorbidades: diabetes, hipertensão, obesidade, insuficiência renal, doença pulmonar, cardiopatia, ou outra doença crônica? Descrever.
8. Data do diagnóstico da COVID-19:
 - a. Método:
 - i. () PCR
 - ii. () teste rápido/sorológico
 - b. Data da internação hospitalar e da alta:

c. Necessário uso de ventilação mecânica?

d. Tratamentos aplicados:

e. Desfecho:

i. morte; data do óbito: __/__/____

ii. alta; data da alta: __/__/____