

COVID-19

RECOMENDAÇÕES PARA MANEJO DE PACIENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS PHILADELFIA-NEGATIVO

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 iniciou-se um surto de um novo coronavírus (SARS-CoV2) na cidade de Wuhan na China, sendo um vírus com alto potencial de contágio e podendo levar a quadro pulmonares graves. O surto rapidamente se alastrou pelo resto do mundo, e em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde classificou a COVID-19 como uma pandemia. No Brasil o número de casos e de óbitos vem crescendo exponencialmente.

Os sintomas da COVID-19 costumam surgir em média 7 dias após a exposição, mas podem demorar até 14 dias para se manifestar, sendo os da forma leve tosse seca, febre, congestão nasal, anosmia, cefaleia e diarreia. Nas formas graves da doença ocorre o acometimento pulmonar com hipoxemia, necessidade de suplementação de oxigênio, podendo evoluir para franca insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica e cuidados intensivos. O diagnóstico adequado é feito através de RT-PCR em swab nasal para detecção do material genético do vírus. Atualmente tem sido recomendado apenas para pacientes sintomáticos e em contactantes de pacientes com a doença. Apresenta mortalidade em torno 2-4%, a depender da faixa etária e comorbidades que os pacientes apresentam. Alguns estudos também sugerem que pacientes com câncer apresentam maior risco de mortalidade frente ao desenvolvimento da COVID-19.

Ainda não existe tratamento específico comprovadamente eficaz para COVID-19. No presente momento, apenas cuidados de suporte são recomendados, sendo que em 20-30% dos pacientes é necessária a internação hospitalar.

Os pacientes com neoplasias mieloproliferativas Filadélfia-negativo estão sob risco aumentado de contraírem infecções pelo novo coronavírus SARS-CoV2 ?

Não existem estudos publicados sobre a evolução de COVID-19 em pacientes com neoplasias mieloproliferativas (NMP) Filadélfia-negativo. As questões que se apresentam são relacionadas tanto a um potencial estado de imunossupressão causado pela doença como causado pelas medicações utilizadas para seu tratamento. Para pacientes com Policitemia Vera (PV) e Trombocitemia Essencial (TE), sabemos que não ocorre redução significativa da imunidade pelo estado da doença. Em pacientes com Mielofibrose (MF) avançada existe um maior risco potencial de contraírem doenças infecciosas de maior gravidade.

Quanto ao tratamento, com relação a hidroxiuréia, interferon-alfa e anagrelide, não existe evidência suficiente de literatura para acreditar que esses medicamentos aumentem o risco infeccioso, exceto quando levam a neutropenia. Sabe-se que o inibidor da via JAK/STAT ruxolitinibe aumenta o risco de infecções por agentes oportunistas, como tuberculose, citomegalovírus e vírus JC. É factível acreditar, portanto, que pacientes em uso de ruxolitinibe estejam num risco aumentado de contraírem formas mais graves de infecção pelo novo coronavírus. Por outro lado, o medicamento ruxolitinibe tem efeito anti-inflamatório potente e está sendo estudado como potencial tratamento de pacientes com formas graves de COVID-19. No presente momento, recomendamos extrema cautela e que todos os pacientes com NMP, especialmente aqueles com MF, sigam as recomendações mais restritivas de contato social recomendadas pelas autoridades sanitárias do país, a fim de se evitar o risco de contaminação e reduzir o risco e a velocidade de disseminação da infecção.

O manejo dos pacientes com NMP Filadélfia-negativo deve ser modificado?

Na ausência de dados robustos, a recomendação é de cautela. Não é prudente suspender ou modificar o tratamento já instituído de nenhum paciente frente a esta pandemia por SARS-CoV2. Medidas para diminuir o fluxo de pacientes aos hospitais são muito benéficas, e apenas exames e procedimentos absolutamente necessários devem ser mantidos. Para pacientes que disponham desse recurso recomendamos a coleta de exames domiciliar. Preferencialmente consultas devem ser realizadas por telemedicina com envio online de receitas e pedidos de exame.

Como iniciar o manejo de um paciente com NMP recém-diagnosticada?

Pacientes com TE e PV podem ser manejados da forma usual com uso de antiagregantes plaquetários e terapia citorrredutora nos casos selecionados. Pacientes com PV com necessidade de sangria, é razoável indicar terapia citorrredutora se possível, mesmo que fora dos critérios tradicionais preconizados, com o intuito de evitar que o paciente tenha necessidade de ir frequentemente ao

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

hospital/banco de sangue para realização de sangria. Existem poucos estudos randomizados comparando as diferentes terapias citorrredutoras para PV e TE. Para pacientes com PV com sinais de resistência ou intolerância a hidroxiuréia, a melhor opção é o inibidor de JAK2 ruxolitinibe.

O tratamento do paciente com MF deve ser pautado pelo risco do paciente. Pacientes com risco IPSS Int-2 e alto tem indicação de uso do inibidor de JAK2 ruxolitinibe, considerando-se ruxolitinibe em pacientes com risco Int-1 com esplenomegalia volumosa (acima de 10 cm do rebordo costal E) e/ou sintomas. Entretanto, pacientes com baixo risco ou com sintomas não muito intensos podem ser apenas observados neste momento.

Para pacientes com MF ou PV com indicação de uso de ruxolitinibe virgens de tratamento deve-se considerar o potencial risco de imunossupressão do medicamento, sendo adequado postergar o início do tratamento se as condições clínicas do paciente o permitirem. Por outro lado, deve ser lembrado que postergar o início do tratamento com ruxolitinibe quando bem indicado poderá eventualmente ter desfechos desfavoráveis na condução clínica do caso, devendo cada caso ser avaliado individualmente e a conduta discutidas com o paciente.

Caso por algum motivo seja necessário interromper o Ruxolitinibe, essa interrupção deve ser gradual, a fim de se evitar a Síndrome de Retirada, a qual que pode levar ao surgimento ou agravamento de um quadro de insuficiência respiratória. Pacientes que não estejam mais deglutindo devido a intubação endotraqueal, estado comatoso ou por outros motivos devem receber o medicamento por sonda nasogástrica.

Para todos os pacientes com PV e para os pacientes com TE de alto risco para trombose, e em casos selecionados de MF, o uso de Ácido Acetil Salicílico (AAS) está indicado como importante medida para se prevenir trombozes venosas e arteriais. Até o momento não há nenhum dado que mostre uma piora do quadro clínico de pacientes infectados com o Coronavírus e uso de AAS. Em alguns casos pode-se observar trombocitopenia severa, em especial em casos mais graves. Na ausência de trombocitopenia significativa ou desenvolvimento de quadro de coagulopatia grave, recomendamos que a medicação seja mantida.

Quando encaminhar pacientes com MF avançada para Transplante de Medula Óssea?

Para pacientes com MF, é indicado a realização de transplante de medula óssea caso o paciente apresente expectativa de vida inferior a 24 meses e tenha condições clínicas de realizar o procedimento. Na presente situação, caso o paciente apresente doença estável, sem aumento significativo no percentual de blastos, pode ser considerado postergar a realização do transplante em 2 a 4 meses, a ser discutido com o centro transplantador. Deve ser lembrado, porém, que não sabemos a duração total da pandemia, e que pacientes com MF avançada podem apresentar rápida evolução para fase blástica da doença, onde o prognóstico é reservado. Recomendamos avaliar o paciente periodicamente para detectar sinais de progressão eminente da doença que indicariam uma maior premência na realização do transplante de medula óssea.

Referências Bibliográficas

1. Zhu, N., et al., *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med, 2020. **382**(8): p. 727-733.
2. Holshue, M.L., et al., *First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States*. N Engl J Med, 2020. **382**(10): p. 929-936.
3. Li, Q., et al., *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*. N Engl J Med, 2020. **382**(13): p. 1199-1207.
4. Hoehl, S., et al., *Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China*. N Engl J Med, 2020. **382**(13): p. 1278-1280.
5. Wang, D., et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA, 2020.
8. Patel, A., D.B. Jernigan, and V.C.D.C.R.T. nCo, *Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020. **69**(5): p. 140-146.
9. Prevention., C.f.D.C.a. *Severe outcomes among patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2>. 2020 [cited 2020 19 March, 2020].
10. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet, 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.
11. Liang, W., et al., *Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China*. Lancet Oncol, 2020. **21**(3): p. 335-337.
12. Cervantes, F., et al., *New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*. Blood, 2009. **113**(13): p. 2895-901.
13. Hopman, R.K., S.J. Lawrence, and S.T. Oh, *Disseminated tuberculosis associated with ruxolitinib*. Leukemia, 2014. **28**(8): p. 1750-1.
14. Reoma, L.B., et al., *Fatal encephalopathy with wild-type JC virus and ruxolitinib therapy*. Ann Neurol, 2019. **86**(6): p. 878-884.
15. von Hofsten, J., M. Johnsson Forsberg, and M. Zetterberg, *Cytomegalovirus Retinitis in a Patient Who Received Ruxolitinib*. N Engl J Med, 2016. **374**(3): p. 296-7.
16. Trantham, T., et al., *Ruxolitinib for the treatment of lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A cautionary tale*. J Oncol Pharm Pract, 2019: p. 1078155219878774.
17. Barbui, T., et al., *Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet*. Leukemia, 2018. **32**(5): p. 1057-1069.
18. Kiladjian, J.J., et al., *Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980*. J Clin Oncol, 2011. **29**(29): p. 3907-13.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

19. Harrison, C.N., et al., *Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia*. N Engl J Med, 2005. **353**(1): p. 33-45.
20. Cortelazzo, S., et al., *Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis*. N Engl J Med, 1995. **332**(17): p. 1132-6.
21. Gisslinger, H., et al., *Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study*. Lancet Haematol, 2020. **7**(3): p. e196-e208.
22. Kiladjan, J.J., et al., *Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study*. Lancet Haematol, 2020. **7**(3): p. e226-e237.
23. Vannucchi, A.M., et al., *Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera*. N Engl J Med, 2015. **372**(5): p. 426-35.
24. Harrison, C., et al., *JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis*. N Engl J Med, 2012. **366**(9): p. 787-98.
25. Verstovsek, S., et al., *A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis*. N Engl J Med, 2012. **366**(9): p. 799-807.
26. Tam, C.S., et al., *Dynamic model for predicting death within 12 months in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis*. J Clin Oncol, 2009. **27**(33): p. 5587-93.
27. Mesa, R.A., et al., *Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases*. Blood, 2005. **105**(3): p. 973-7.
28. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc. 2011;86:1188–1191
29. Lippi G, et al. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. [Clin Chim Acta](#). 2020 Mar 13;506:145-148. doi: 10.1016.
30. ANVISA. Bula do medicamento Jakavi[®] (ruxolitinibe), 2018.

COMITÊ DE DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS DA ABHH

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR