

## **SUGESTÕES DE MANEJO DE DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS DURANTE A PANDEMIA DO COVID-19**

*Guilherme Fleury Perini, Thais Fischer, Rafael Dezen Gaiolla, Talita Maira Bueno da Silva Rocha, Marcelo Bellesso, Larissa Lane Cardoso Teixeira, Marcia Torresan Delamain, Adriana Alves de Souza Scheliga, Glaciano Nogueira Ribeiro, Jorge Vaz Neto, Otávio Cesar Carvalho Guimaraes Baiocchi, André Neder Ramires Abdo, Celso Arrais-Rodrigues, Laura M. Fogliatto, Ricardo de Sá Bigni, Rony Schaffel, Irene Biasoli, Juliana Pereira, Samir Kanaan Nabhan, Carmino Antônio de Souza, Carlos Sérgio Chiattonne pela Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH)*

A doença causada pelo novo coronavírus-2019 (CoVid-19) já afetou mais de 2.000.000 pessoas e foi responsável por mais de 140.000 mortes em todo o mundo. Pacientes com câncer podem estar particularmente em risco para casos graves de infecção, bem como maior risco de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), necessidade de ventilação invasiva e/ou morte. Além disso, pacientes com câncer podem estar mais expostos devido a consultas médicas constantes, infusão de medicamentos e exames.

Há também preocupação com a utilização da estrutura hospitalar durante a pandemia do CoVid-19. Vários relatos de falta de equipamentos médicos, leitos hospitalares e de unidade de terapia intensiva (UTI) foram publicados e impõem difíceis escolhas éticas à comunidade médica. Várias sociedades médicas publicaram recomendações sobre o tratamento do câncer em tempos do COVID-19, incluindo diretrizes para o manejo de pacientes hematológicos e transplante de medula óssea.

A ABHH, através de um esforço coordenado de vários especialistas sob a coordenação do Dr. Carlos Chiattonne, publica suas recomendações gerais sobre o manejo de doenças linfoproliferativas durante a Pandemia. Tais recomendações serão também publicadas como Artigo Especial na revista

**ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR**

Hematology, Transfusion and Cell Therapy. É importante salientar que à luz do aprendizado vertiginosamente rápido sobre a Pandemia do Covid19, estas recomendações podem sofrer reformulações a qualquer instante. Estas reformulações serão informadas pelo site da ABHH (<https://abhh.org.br/>).

### **Linfomas agressivos de células B**

1. Considere o tratamento imediato de pacientes com DGCB com intenção curativa com R-CHOP. Os agentes estimulantes de granulócitos (G-CSF) devem ser considerados para diminuir o tempo de neutropenia e reduzir a incidência de neutropenia febril (independente da contagem sanguínea ou idade).
2. Rituximabe subcutâneo deve ser considerado para minimizar o tempo do paciente em unidades de saúde
3. R-DA-EPOCH é considerado tratamento de escolha para alguns linfomas agressivos, como Linfoma Primário do Mediastino (PMBL) e linfomas double/triple hit (DHL). No entanto, em caso de indisponibilidade de leitos médicos ou bomba de infusão portáteis para tratamento ambulatorial, pode-se considerar o R-CHOP seguido de estratégias de consolidação que incluem o TCTH (DHL) ou a radioterapia (PMBL).
4. A indicação de profilaxia de infiltração em SNC com MTX intravenoso deve considerar o risco/benefício. Considere atrasar o MTX até o fim da terapia com R-CHOP. O CNS-IPI pode ajudar a decidir quais pacientes são de alto risco de infiltração e necessitam de profilaxia durante este período.
5. Não atrase o tratamento em outros linfomas agressivos, como linfoma de Burkitt, linfoma plasmablastico, etc.

6. Os regimes de salvamento ambulatorial devem ser preferidos e, se possível, o TCTH não deve ser adiado.
7. Adiar consultas médicas para pacientes em remissão completa ou para pacientes em quem não é esperada mudança de terapia. A consulta/aconselhamento virtual é fortemente incentivada.

### **Linfoma de células de manto**

1. Considere Watch and Wait para apresentações leucêmicas não-nodais e para pacientes assintomáticos
2. Devido ao benefício de PFS e OS de regimes intensivos em pacientes *fit*, recomendamos indução baseada em citarabina seguida de TCTH. Se o TCTH precisar ser adiado, a mobilização e a coleta de CTH devem ser feitas após 3-4 ciclos de terapia.
3. Não foi alcançado consenso sobre a manutenção do rituximabe durante o surto do COVID-19. Há benefício de SG em pacientes que recebem manutenção após R-CHOP e após ASCT. Os casos devem ser discutidos individualmente.
4. Não está claro o benefício da manutenção do rituximabe após BR e não recomendamos a manutenção do rituximabe após a BR na pandemia atual.
5. No cenário de recaída, recomendamos terapias orais, incluindo inibidores de BTK ou lenalidomida, se disponível.
6. O transplante de células-tronco alogênicas deve ser adiado, se possível.

## **Linfomas indolentes de células B**

1. Considere Watch and Wait para pacientes com sintomas leves e/ou citopenias leves.
2. Não houve consenso sobre o uso de regimes menos imunossupressores (CVP) em pacientes que necessitam terapia.
3. A monoterapia com rituximabe pode ser considerada em alguns pacientes frágeis.
4. Considere atrasar a manutenção anti-CD20 em pacientes com linfomas indolentes
5. Considere usar rituximabe subcutâneo para minimizar o tempo dos pacientes nos serviços médicos
6. Considere usar regimes orais para minimizar as visitas hospitalares.
7. Adiar consultas médicas para pacientes em remissão completa ou para pacientes em quem não é esperada mudança de terapia. A consulta/aconselhamento virtual é fortemente incentivada.

## **Leucemia Linfocítica Crônica**

1. Considere atrasar a terapia em pacientes oligossintomáticos, bem como pacientes com citopenias leves.
2. Não indique terapia baseada no tempo de duplicação de linfócitos ou esplenomegalia se os pacientes são assintomáticos
3. Considere regimes quimioterápicos menos intensivos, para evitar regimes à base de fludarabina
4. Se o paciente já estiver sendo tratado com FCR, considere parar a terapia após 3-4 ciclos, se a negatividade para DRM for atingida.

5. Para pacientes idosos, a monoterapia com clorambucil pode ser considerada para controlar os sintomas por 2-3 meses antes do início da terapia anti-CD20
6. Se possível, novas terapias orais devem ser consideradas tanto na primeira linha quanto na recaída, especialmente em pacientes com citogenética de alto risco (del/mutação do TP53)
7. Não houve uma comparação direta entre inibidores de BTK e venetoclax, mas a utilização de recursos com venetoclax talvez seja maior em pacientes que necessitam de profilaxia intensiva de síndrome de lise tumoral. No entanto, se o venetoclax é a terapia de escolha, considere a monoterapia por 2-3 ciclos antes do início da terapia anti-CD20 para evitar maior número de visitas hospitalares. Considere inibidores de BTK em pacientes com alto risco de SLT para evitar a internação hospitalar.
8. Adiar consultas médicas para pacientes em remissão completa ou para pacientes em quem não é esperada mudança de terapia. A consulta/aconselhamento virtual é fortemente incentivada.

### **Linfomas de células T periféricas (LCTP)**

1. Evite atrasar a terapia no LCTP devido à agressividade da doença
2. CHOP +/- etoposide pode ser considerado terapia padrão para a maioria dos LCTPs nodais. Se houver preocupação com a toxicidade hematológica, pode-se considerar a omissão de etoposide.
3. Apesar de ser considerado superior, BV-CHP exige maior necessidade de recursos hospitalares. Os casos devem ser discutidos individualmente.
4. TCTH de consolidação em pacientes com LCTP em CR pode, a critério médico, ser adiado.

5. Adiar consultas médicas para pacientes em remissão completa ou para pacientes em quem não é esperada mudança de terapia. A consulta/aconselhamento virtual é fortemente incentivada.

### **Linfoma de Hodgkin**

1. Não atrase o tratamento do linfoma de Hodgkin a menos que seja extremamente necessário
2. ABVD é atualmente o regime mais utilizado. Não houve consenso em relação a escolha de ABVD ou BV-AVD em pacientes com estadió IV.
3. Regimes mais intensivos (BEACOPP) devem ser evitados.
4. A radioterapia poder ser omitida, ao custo de 6-8% de controle da doença. Os pacientes podem se beneficiar de 6 ciclos de ABVD se a radioterapia não for utilizada. Considere usar uma estratégia orientada pelo PET e discuta os riscos e benefícios com os pacientes.
5. Os esquemas de resgate ambulatoriais devem ser preferidos e o TCTH deve ser adiado apenas em casos extremos
6. Não há recomendação atual de mudança na conduta de consolidação com BV devido à pandemia do CoVid-19. Suspensão ou atrasos devem ser discutidos caso a caso.
7. A dosagem de 4 e 6 semanas para inibidores de checkpoint deve ser tentada, sempre que possível.
8. Adiar consultas médicas para pacientes em remissão completa ou para pacientes em quem não é esperada mudança de terapia. A consulta/aconselhamento virtual é fortemente incentivada.

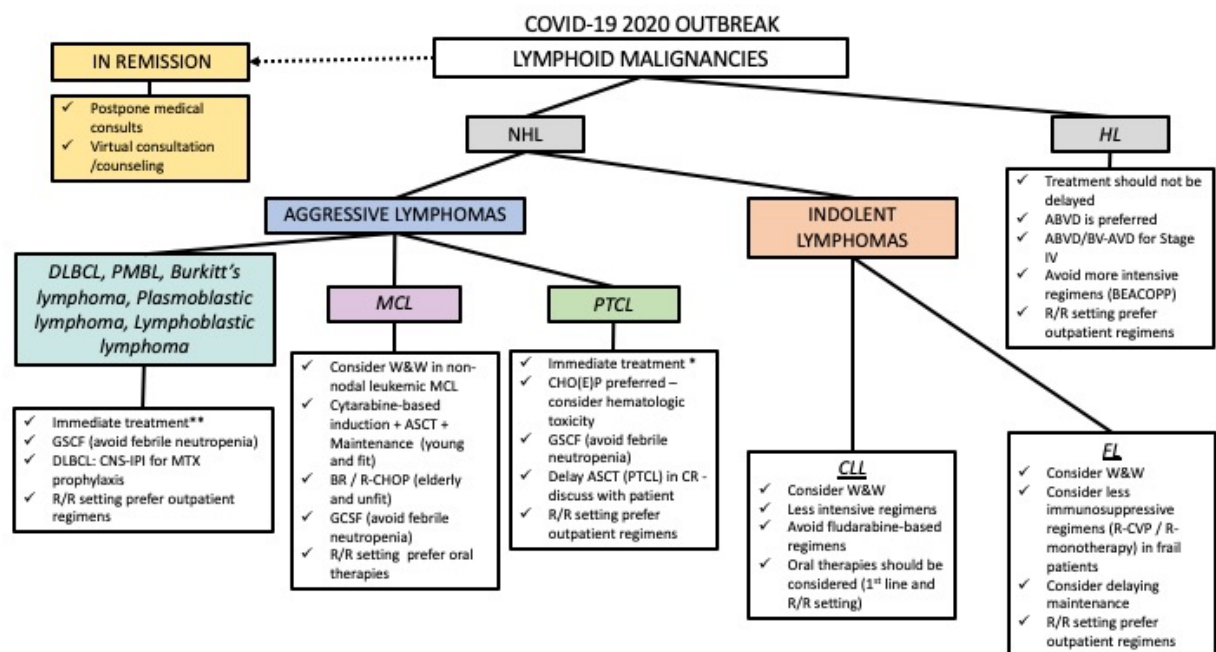


Figura 1 - Figura 1. Algoritmo de como manejar Neoplasias Linfóides durante a pandemia do CoVid-19.

Legenda: \* Devido ao alto risco de complicações com risco de vida; DLBCL- Linfoma difuso de grandes células B; PMBL - Linfoma primário de células B mediastinal; G-CSF: fator estimulante de colônias; CNS-IPI: Sistema Nervoso Central – Índice Prognóstico Internacional; R/R – Paciente refratário/recaído; MCL - Linfoma de células de manto; ASCT- Transplante autólogo de medula óssea; BR - Bendamustina e Rituximabe; R-CHOP- Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona; PTCL - Linfoma de células T periféricas; CHO(E)P- Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Etoposide e Prednisona; CLL- Leucemia Linfocítica Crônica; LH - Linfoma de Hodgkin; ABVD - Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina; BEACOPP- Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etoposide, Procarbazina, Prednisona, Bleomicina, Vincristina; BV-AVD - Brentuximab, Doxorubicina, Vinblastina e Dacarbazina; FL - Linfoma folicular; R-CVP- Rituximabe, Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona; R-monoterapia- Monoterapia rituximabe;