

A relação entre o diagnóstico de Covid-19 em pacientes com leucemia mieloide aguda e crônica: uma revisão de literatura

The relationship between Covid-19 diagnosis in patients with acute and chronic myeloid leukemia: a literature review

DOI:10.34119/bjhrv5n2-082

Recebimento dos originais: 15/02/2022

Aceitação para publicação: 23/03/2022

Airine Machado Eugenio de Medeiros

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: CEP: 57051-160; Rua Cônego Machado, 918, Maceió – Alagoas

E-mail: airinemedeiros@hotmail.com

Ana Letícia Fiscina Reis

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Integrada Tiradentes

Endereço: CEP: 54410-100; Av. Barreto de Menezes, 738, Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco

E-mail: ana.leticia@soufits.com.br

Anna Luiza Pereira Braga

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: CEP: 57051-160; Rua Cônego Machado, 918, Maceió – Alagoas

E-mail: annaluizabraga96@gmail.com

Gabriela de Gusmão Pedrosa Eugênio

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: CEP: 57051-160; Rua Cônego Machado, 918, Maceió – Alagoas

E-mail: gabrielagusmao0@gmail.com

Igor Guedes Eugênio

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: CEP: 57051-160; Rua Cônego Machado, 918, Maceió- Alagoas

E-mail: igorgeugenio@gmail.com

Isadora Murta Barbosa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: CEP: 57051-160; Rua Cônego Machado, 918, Maceió – Alagoas

E-mail: isamurta001@gmail.com

Lucas de Jesus Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: CEP: 57051-160; Rua Cônego Machado, 918, Maceió – Alagoas

E-mail: lucasilva.ljs@gmail.com

Stephanie Caroline da Costa Ferreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: CEP: 57051-160; Rua Cônego Machado, 918, Maceió – Alagoas

E-mail: stephaniecaroline1913@gmail.com

RESUMO

Diante do surgimento da COVID-19 - infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 - o tratamento concomitante às neoplasias hematológicas, com destaque para as leucemias mieloides, sofreu com os novos desafios trazidos, sobretudo pela escassez de estudos, de informações sobre o prognóstico e manejo ideal dos pacientes, pequenos tamanhos de amostra, além de se tratarem de duas doenças potencialmente fatais. Os estudos existentes demonstram que portadores de leucemia e COVID-19, de maneira síncrona, apresentam riscos elevados de agravo na capacidade respiratória, problemas no tratamento subjacente devido à interação medicamentosa e desenvolvimento mais rápido de sintomas graves, seguido de morte, já que esse câncer hematológico apresenta efeito imunossupressor no indivíduo em tratamento, pois a quimioterapia provoca pancitopenia e níveis reduzidos de neutrófilos. Consequentemente, faz-se necessário estratégias específicas e monitoramento intensivo dessa população imunossuprimida, para compreensão da realidade trazida com a COVID-19. Apesar da escassez de pesquisas que correlacionam a COVID-19 e as Leucemias Mieloides, observa-se que o receio de exposição ao vírus e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde potencializada pela pandemia, fazem com que o diagnóstico, tratamento e prognóstico de pacientes acometidos previamente por condições como doenças crônicas e cânceres sejam postergados, aumentando as conhecidas chances de complicações e mortalidade diante de uma infecção pelo coronavírus. Portanto, a coexistência de COVID-19 e leucemias mieloides podem gerar complicações com risco de vida durante o curso clínico, principalmente devido à imunossupressão presente.

Palavras-chave: leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, Covid-19

ABSTRACT

Faced with the emergence of COVID-19 - infection caused by the SARS-CoV-2 virus - the concomitant treatment of hematological neoplasms, especially myeloid leukemias, has suffered from the new challenges brought about, especially by the scarcity of studies, of information on the prognosis and optimal management of patients, small sample sizes, in addition to being two potentially fatal diseases. Existing studies demonstrate that patients with leukemia and COVID-19, synchronously, are at increased risk of worsening respiratory capacity, problems in the underlying treatment due to drug interaction and faster development of severe symptoms, followed by death, since this hematological cancer has an immunosuppressive effect on the individual undergoing treatment, as chemotherapy causes pancytopenia and reduced levels of neutrophils. Consequently, specific strategies and intensive monitoring of this immunosuppressed population are necessary to understand the reality brought about by COVID-19. Despite the scarcity of research that correlates COVID-19 and Myeloid Leukemias, it is observed that the fear of exposure to the virus and the difficulty of access to the health system, enhanced by the pandemic, make the diagnosis, treatment and prognosis of patients

previously affected by conditions such as chronic diseases and cancers are postponed, increasing the known chances of complications and mortality in the face of a coronavirus infection. Therefore, the coexistence of COVID-19 and myeloid leukemias can generate life-threatening complications during the clinical course, mainly due to the immunosuppression present.

Keywords: acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, Covid-19.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é uma doença causada pela infecção pelo coronavírus 2019 (COVID-19), um vírus altamente contagioso que desencadeou uma pandemia global afetando nações em todo o mundo, com mais de 395 milhões de casos positivos e levando a cerca de 5,7 milhões de mortes em todo o mundo. O vírus afeta principalmente o trato respiratório, causando danos pulmonares e fibrose. Além disso, também pode afetar outros sistemas orgânicos e apresentar-se como uma doença multissistêmica. O diagnóstico de COVID-19 é feito principalmente por avaliação clínica, sendo confirmado pelo teste Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). No entanto, em pacientes que os testes de RT-PCR são negativos mas ainda há suspeita clínica um exame de imagem do tórax pode ser de alto valor diagnóstico.¹

Sabe-se que a existência de comorbidades aumentam a mortalidade na infecção por COVID-19, dessa forma, a presença de baixa contagem de linfócitos, frequentemente observada na leucemia, e outras comorbidades, como idade avançada, estão positivamente associadas à mortalidade neste grupo.² Com a evolução da pandemia viral de COVID-19, houve a ocorrência de um aumento acentuado na mortalidade relacionada à infecção entre pacientes com câncer, atingindo quase 30%.^{3,4} Entretanto, essa porcentagem mostrou-se ainda maior nos casos de malignidade hematológica devido à imunodeficiência de longa duração devido à própria malignidade, tratamentos anticancerígenos ou como consequência de procedimentos como transplante de células tronco hematopoiéticas, dessa maneira, encontram-se mais vulneráveis à infecção por COVID-19 e, conseqüentemente, as suas complicações.^{5,6} Logo, o manejo da leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia mieloide crônica (LMC), que podem causar a morte em dias se os pacientes não forem prontamente tratados, tornou-se um desafio na era de COVID-19.

Ainda assim, esses estudos são recentes e imaturos, exigindo mais investigações para compreender a verdadeira relação entre as leucemias mieloides e a infecção por COVID-19, visto que alguns casos contrariam o padrão esperado.

Diante do exposto, este artigo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão bibliográfica, a relação entre a leucemia mieloide aguda e crônica e o teste positivo para COVID-19, além de avaliar os principais tópicos que envolvem o assunto.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

Foram analisados os mais relevantes estudos publicados, a partir do ano de 2020, tendo como referência a base de dados MEDLINE (National Library of Medicine). O artigo foi construído por meio de revisão de artigos pré-selecionados da base de dados citada, sendo encontrado primeiramente, um total de 163 artigos, com os descritores: COVID-19, Sars-Cov-2, Coronavírus, Leucemia Mieloide, Neoplasia Mieloide, Aguda, Crônica. A partir disso, objetivando selecionar os estudos de maior evidência científica, foram empregados os seguintes filtros: ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR), monografia, presença de palavras-chave, idioma inglês e português, identificados por revisões anteriores, e que tiveram seu escopo atualizado e revisado, além das revisões sistemáticas com ou sem meta-análise. A estratégia de busca utilizou as seguintes combinações de palavras-chave: (covid-19 OR coronavirus OR sars-cov-2) AND (myeloid leukemia OR myeloid neoplasms) AND (acute OR chronic). Assim, foram selecionados, de acordo com a leitura do título e resumo disponível, 15 artigos de relevância estatística, que foram qualificados para contemplar o tema abordado, sendo lidos por completo e analisados.

3 RESULTADOS

3.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Sabe-se que pacientes com malignidades hematológicas correm riscos mais sérios quando diagnosticados com doença por COVID-19. Contudo, ainda não está claro se citopenias e subtipos específicos de leucemia desempenham um papel no curso clínico da infecção por COVID-19, pois pacientes com câncer hematológico são imunocomprometidos, levando-os a grandes chances de exposição e vulnerabilidade ao vírus, resultando, em alguns casos, no óbito do paciente.

Os sintomas clínicos mais comuns da COVID-19 variam de febre, tosse, fadiga, dispneia e, em alguns casos, náusea, diarreia e vômito. No entanto, o relato de sintomas não é confiável em indivíduos com câncer hematológico que podem ter outras razões para desenvolver febre, tosse, náuseas, etc., especialmente aqueles que recebem terapia antitumoral. Em 50-75% dos pacientes com LMA, os sintomas podem ser confundidos com os sintomas do

câncer. Por esse motivo, um teste de RT-PCR para infecção por SARS-CoV-2 deve fazer parte da avaliação de rotina em todos os pacientes com câncer hematológico.⁷

3.2 COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO COVID-19

Os pacientes com câncer são mais suscetíveis a um pior curso da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), tornando a pandemia de preocupação urgente para oncologistas e pacientes com câncer.⁸ Desse modo, os resultados obtidos no que se refere às complicações apresentadas pelos pacientes de LMA e LMC diagnosticados com COVID-19 são diversos, uma vez que o câncer aumenta a taxa de complicações de infecção por SARS-CoV-2, resultando em maior mortalidade.⁹ Estudos mostraram que a imunidade T desempenha um papel fundamental na eliminação viral. Nesse sentido, a imunidade defeituosa devido a distúrbios hematológicos e a quimioterapia pode causar um pior prognóstico com aumento do risco de mortalidade por COVID-19.¹⁰

As doenças hematológicas malignas demonstraram uma maior agressividade da infecção viral quando coexistente com infecção bacteriana devido à contagem de granulócitos mais baixa associada à doença ou tratamento.¹¹ Contudo, alguns dados sugerem que pessoas com câncer são mais suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 e a desenvolver COVID-19 em comparação com pacientes não oncológicos, mas essas estimativas são controversas e não está claro se esse risco aumentado se aplica a pessoas com todos os tipos de câncer.¹²

No estudo de coorte realizado na Itália por Passamonti et al. foram incluídos 536 pacientes diagnosticados com neoplasias hematológicas e SARS-CoV-2 concomitantemente, sendo que desses, 451 estiveram internados e 85 foram tratados de forma ambulatorial. Os sintomas comuns no momento da admissão hospitalar por COVID-19 foram febre, dispneia, tosse e mal-estar. Eles observaram que pacientes com neoplasias hematológicas e infecção por COVID-19 apresentam alto risco de mortalidade, sendo a idade avançada, doença progressiva e LMA fatores agravantes para a sobrevida do paciente. Nesse mesmo estudo, 198 (37%) de 536 pacientes com malignidades hematológicas morreram, evidenciando que na pandemia do COVID-19 os pacientes com neoplasias hematológicas correspondem a uma população de alto risco, devido a fragilidade intrínseca da doença, terapias imunossupressoras e visitas constantes ao hospital, alcançando uma taxa de mortalidade que varia de 32% a 61%. Além disso, as formas graves da doença foram mais frequentes em doentes com malignidades hematológicas: ocorreu dispneia em 51% dos doentes e febre em 75% dos pacientes. Ainda, observou-se que 50% dos pacientes com câncer hematológico tiveram COVID-19 grave ou crítico, indicando que a leucemia mieloide é um fator agravante na infecção por SARS-CoV-2. Ao comparar a

mortalidade nesse estudo de coorte com a população geral italiana com COVID-19, a taxa de mortalidade padronizada em pacientes com menos de 70 anos foi de 3,72, o que significa que a mortalidade de pacientes com neoplasias hematológicas e COVID-19 foi quase quatro vezes maior do que a da população em geral com COVID-19. Com esses dados, observamos que pacientes com LMA e LMC quando diagnosticados com SARS-CoV-2 apresentam uma piora na sobrevida mesmo em pacientes mais jovens. Esse achado indica claramente que pacientes com leucemia mieloide aguda e crônica representam uma população de alto risco com desfechos ruins para COVID-19, mesmo quando comparados a pacientes com tumores sólidos.⁶

Ao comparar os dados do estudo de Passamonti, et al. com um coorte de pacientes negativos para COVID-19 com malignidades hematológicas, observou-se uma taxa de mortalidade de 41,3, o que significa que a mortalidade de pacientes com malignidades hematológicas e COVID-19 é 41 vezes maior do que a de pacientes sem infecção por SARS-CoV-2. Sendo assim, fica claro que pacientes com neoplasias hematológicas estão sujeitos a um prognóstico desfavorável quando infectados por COVID-19, no entanto, estudos específicos ainda são necessários para se entender os fatores associados a esse mal prognóstico. De acordo com o mesmo estudo, sabe-se que o estado pregresso da doença e o diagnóstico de LMA e neoplasias de células plasmáticas são doenças com preditivos de um desfecho ruim. Observou-se também que os pacientes com neoplasias hematológicas apresentam alto risco de mortalidade, independentemente de terem doença recente ou estarem em terapia específica, ou ambos.⁶

Buyuktas et al. constatou em seus estudos que dos seus 27 pacientes com COVID-19, sete (26%) morreram devido a COVID-19 e todos tinham LMA, o que significa uma taxa de mortalidade de 37% entre os 19 pacientes com LMA. Esse achado evidencia que a infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com LMA é um fator de risco para sobrevida, tanto pelas debilitações intrínsecas à neoplasia quanto pelas características do COVID-19, ao passo que não houve mortes para pacientes com LMC, contudo, estudos específicos de pacientes com LMC positivos para COVID-19 são necessários para entender as causas por trás desse resultado. A taxa de mortalidade foi semelhante entre as coortes de leucemia aguda positiva e negativa para COVID-19, porém, foi significativamente maior em pacientes com LMA positivo para COVID-19 (37%) em comparação com o grupo negativo com COVID-19 (14%). Logo, percebe-se que essa taxa de mortalidade é significativamente maior no grupo positivo para COVID-19 com LMA, confirmando os achados de outros estudos que alegam que pacientes com câncer e infecção concomitante por COVID-19 têm piores resultados da doença e podem ter complicações mais graves do que pacientes sem câncer e infecção por COVID-19.¹

Martin-Moro et al. publicaram os resultados de 34 casos com neoplasias hematológicas, dos quais sete tiveram leucemia, e uma taxa de mortalidade de 36% para pacientes com infecção por COVID-19. Em seu estudo, que apresentou os resultados de 12 pacientes com leucemia aguda e infecção por COVID-19, 2 dos 8 pacientes com LMA morreram, enquanto todos os pacientes com outros tipos de leucemia sobreviveram.¹³ Já nos estudos publicados por Buyuktas et al., a taxa de mortalidade foi de 37% entre 19 casos de LMA e nenhum dos pacientes com outros tipos de leucemia com infecção por COVID-19 morreu.¹ Alguns fatores como idade podem estar associados ao aumento da mortalidade de pacientes com LMA em comparação com a LMC, visto que populações mais velhas e imunocomprometidas estão em maior risco de complicações graves relacionadas ao COVID-19 do que a população em geral, com um número mais significativo de pacientes internados em unidades de terapia intensiva que requerem ventilação invasiva ou morte, porém, estudos mais aprofundados precisam ser desenvolvidos a fim de se entender as nuances por trás desse cenário.¹⁰

Palanques-Pastor et al. demonstrou que a infecção por COVID-19 foi apenas um evento terminal, enquanto a principal causa de morte foi a própria LMA progressiva. Dessa forma, percebe-se que pacientes afetados por LMA e LMC parecem estar particularmente em risco de desenvolver complicações de COVID-19, apesar da taxa de mortalidade, quando associada a infecção pelo SARS-CoV-2, ser significativamente discrepante entre os dois tipos de leucemia.²

3.3 TRATAMENTO

A infecção por SARS-CoV-2 associada ao tratamento das leucemias mieloides aguda e crônica provoca atrasos recomendados por especialistas em seu protocolo terapêutico, além de reduções de doses e interações entre as drogas antineoplásicas e as utilizadas no tratamento de COVID-19. Com isso, uma menor mortalidade foi observada em pacientes que atrasaram o tratamento da LMA comparados àqueles sem e com modificações no tratamento, devido a isso alguns estudos relatam que o atraso na terapêutica só é eficiente em pacientes com LMA ou com a doença controlada.²

Ainda assim, há resultados contraditórios sobre o atraso da terapia em pacientes com Leucemia e COVID-19 na literatura. Sekeres et al. descobriram que atrasar o tratamento por mais de 5 dias pode diminuir a sobrevida global entre pacientes jovens, enquanto os casos mais antigos podem se beneficiar do atraso. Por outro lado, Bertoli et al. não relataram nenhum efeito negativo do adiamento do tratamento no resultado da doença.¹

Pacientes com LMA, com idade menor que 70 anos e sem comorbidades são geralmente candidatos a receber quimioterapia de indução e, muitas vezes, transplante alogênico (alo-

TCTH) como terapia de consolidação ideal. Este tipo de terapia muitas vezes leva a citopenia prolongada, tornando os pacientes mais suscetíveis a complicações infecciosas. Com isso, na era da pandemia, a recomendação geral em pacientes recém-diagnosticados com LMA e infecção concomitante por SARS-CoV-2 é adiar todos os tratamentos que não exijam início urgente, limitando as terapias citorrredutoras, se necessário.¹⁰

O tratamento de pacientes com COVID-19 concomitante requer um refinamento individual da abordagem terapêutica padrão com base nas condições clínicas. Nesse sentido, o uso de drogas recentemente aprovadas na LMA, como a combinação de agentes hipometilantes e venetoclax, devem ser considerados devido aos seus resultados promissores na incidência de remissão completa e perfil de segurança favorável. Portanto, referente ao tratamento, conclui que ainda não há consenso quanto ao manejo de casos de leucemia com infecção por COVID-19.¹⁰

3.4 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

Encontram-se na literatura casos de remissão espontânea induzidos por SARS-CoV-2, como a regressão de um linfoma de Hodgkin. Assim, acredita-se que a regressão se deve ao estímulo, gerado pela infecção por COVID-19, de uma resposta imune antitumoral pela reatividade cruzada das células T específicas entre os antígenos tumorais e o vírus, além da ativação não específica de células natural killer pelas citocinas inflamatórias em resposta à infecção viral. Outra teoria que explica o retrocesso é que a liberação do antígeno associado ao tumor estimula o sistema imunológico do hospedeiro contra células leucêmicas através da citotoxicidade, promovendo a apoptose e a consequente regressão da doença.¹⁴

Dessa forma, é necessária a investigação das condições que promovem e permitem a regressão espontânea das malignidades hematológicas, sendo essa associada a uma infecção viral - é o caso do SARS-CoV-2 - ou bacteriana.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coexistência de situações com risco de vida, como pneumonia por COVID-19 e leucemia aguda, torna difícil a decisão de usar quimioterapia intensiva devido ao efeito mielossupressor e imunossupressor da quimioterapia e da COVID-19. Dessa forma, é preciso pesar os benefícios e os malefícios trazidos com a quimioterapia em casos de coexistência entre leucemia e COVID-19.⁵

Percebe-se que ainda existem evidências escassas da mortalidade pela associação da COVID-19 e das leucemias mieloides aguda e crônica. O tratamento das leucemias mieloides

em pacientes com infecção concomitante por COVID-19 permanece desafiador e exige um refinamento da abordagem terapêutica padrão.²

Quanto ao tratamento, o profissional de saúde deve ponderar cuidadosamente os riscos e os benefícios ao tomar uma decisão, já que a administração de quimioterapia intensiva em meio a uma pandemia ativa pode colocar os pacientes em alto risco de contrair uma infecção grave por SARS-CoV-2, com consequências potencialmente fatais. Contudo, sabe-se que todos esses estudos ainda são muito recentes e imaturos, exigindo mais investigações para compreender a verdadeira relação entre as leucemias mieloides e a infecção por COVID-19.¹⁵

REFERÊNCIAS

1. BUYUKTAS, Deram et al. COVID-19 infection in patients with acute leukemia; Istanbul experience. **American journal of blood research**, v. 11, n. 4, p. 427, 2021.
2. PALANQUES-PASTOR, Tomás et al. Characteristics, clinical outcomes, and risk factors of SARS-COV-2 infection in adult acute myeloid leukemia patients: experience of the PETHEMA group. **Leukemia & Lymphoma**, v. 62, n. 12, p. 2928-2938, 2021.
3. AL-QUTEIMAT, Osama M.; AMER, Amer Mustafa. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients. **American journal of clinical oncology**, 2020.
4. FUNG, Monica; BABIK, Jennifer M. COVID-19 in immunocompromised hosts: what we know so far. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 2, p. 340-350, 2021.
5. KANDEEL, Eman Z. et al. Could COVID-19 induce remission of acute leukemia?. **Hematology**, v. 26, n. 1, p. 870-873, 2021.
6. PASSAMONTI, Francesco et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 10, p. e737-e745, 2020.
7. MOUNIR, Louardi et al. Severe COVID-19 infection in a patient with a blastic transformation of a chronic myeloid leukemia and severe treatment-induced immunosuppression: a case report. **The Pan African Medical Journal**, v. 37, n. Suppl 1, 2020.
8. STAHL, Maximilian et al. Neutropenia in adult acute myeloid leukemia patients represents a powerful risk factor for COVID-19 related mortality. **Leukemia & Lymphoma**, v. 62, n. 8, p. 1940-1948, 2021.
9. ELGOHARY, Ghada M. et al. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. **Hematology/oncology and stem cell therapy**, 2020.
10. TAURINO, Daniela et al. Concurrent diagnosis of acute myeloid leukemia and symptomatic COVID-19 infection: a case report successfully treated with Azacitidine-Venetoclax combination. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, 2021.
11. HE, Wenjuan et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. **Leukemia**, v. 34, n. 6, p. 1637-1645, 2020.
12. LI, Weiming et al. COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia. **Leukemia**, v. 34, n. 7, p. 1799-1804, 2020.
13. MARTÍN-MORO, Fernando et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. **British journal of haematology**, 2020.

14. CHALLENOR, Sarah; TUCKER, David. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. **Br J Haematol**, v. 192, n. 3, p. 415, 2021.
15. PAGNANO, Katia B. et al. COVID-19 in chronic myeloid leukemia patients in Latin America. **Leukemia & Lymphoma**, v. 62, n. 13, p. 3212-3218, 2021.