



INCIDÊNCIA E IMPACTO DA COVID-19 EM PACIENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS FILADÉLFIA NEGATIVAS- AVALIAÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E TROMBÓTICOS TARDIOS PÓS-COVID-19

- **Palavras-Chave:** Neoplasias mieloproliferativas filadélfia negativas; eventos tromboembólicos e cardiovasculares; pós- COVID-19

Autores(as):

Ana Carolina de Souza Sartti, FCM- Unicamp

Ana Vitória Ferreira da Mota, FCM- Unicamp

Gislaine Oliveira Duarte, Hemocentro- Unicamp

Guilherme Duffles Amarante, Hemocentro- Unicamp

Samuel Medina, Hemocentro Unicamp

Fernando Ferreira, Hemocentro- Unicamp

Carmino Antonio de Souza, Hemocentro- Unicamp

Prof^ª. Dr^ª. Kátia Borgia Barbosa Pagnano (orientadora), Hemocentro- Unicamp

INTRODUÇÃO:

As neoplasias mieloproliferativas (NMP) são doenças clonais originadas das células-tronco hematopoiéticas, onde há proliferação aumentada de uma ou mais das séries mieloides (granulocítica, eritrocítica, megacariocítica ou mastocítica) com maturação preservada. As mutações envolvidas na patogênese das NMP Filadélfia negativas clássicas (policitemia vera, mielofibrose primária e trombocitemia essencial) incluem os genes *JAK2* (V617F e éxon 12), Calreticulina e *MPLW515L/K*, levando a uma ativação constitutiva de tirosino-quinases. Na evolução natural pode ocorrer progressão para mielofibrose e leucemia aguda^{[1][2]}. As NMP possuem aspectos clínicos em comum, como a plaquetose, acentuando os riscos de trombose, especialmente venosa. A incidência de tromboembolismos (arteriais e venosos) chega a ser de 2 a 4 vezes maior nesses indivíduos do que na população sem NMP^{[1][2][4][6]}. A trombofilia apresentada por pacientes com distúrbios mieloproliferativos não é exclusiva dessas hemopatias. Outras patologias, por exemplo a COVID-19, têm demonstrado efeitos parecidos em indivíduos infectados, de acordo com estudos recentes^{[5][7][10][11]}. A COVID-19, enfermidade causada pelo vírus SARS-CoV-2, além do quadro respiratório, está relacionada à manifestação de eventos cardiovasculares e tromboembólicos, os quais podem ocorrer mesmo após a fase crítica da doença^{[5][6][12][15]}. Justamente por compartilharem mecanismos de ativação da coagulação, há a hipótese de que pacientes com NMP e COVID-19 podem ter risco aumentado para a manifestação de eventos tromboembólicos e cardiovasculares após a infecção pelo SARS-CoV-2^{[7][16]–[23]}.

METODOLOGIA:

Esta pesquisa é um estudo prospectivo, de coorte, unicêntrico, observacional, sendo um seguimento do estudo "Incidência e Impacto da COVID-19 em pacientes com neoplasias mieloproliferativas" e é desenvolvida no Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). O objetivo primário foi avaliar a incidência de eventos cardiovasculares e trombóticos tardios após a COVID-19 em uma coorte de pacientes com NMP. Outros objetivos: avaliar a incidência e gravidade da COVID-19 nessa população, comparar a taxa de eventos trombóticos e cardiovasculares da coorte que teve COVID-19 com a coorte não infectada. Avaliar a incidência e gravidade da COVID-19 pré e pós-vacinação. Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados a partir de questionários aplicados aos pacientes e levantamento de dados dos prontuários médicos. Foram coletados dados de seguimento clínico e laboratorial relacionados à NMP e à COVID-19, comorbidades, medicações em uso, doenças cardiovasculares e eventos trombóticos prévios, eventos cardiovasculares e trombóticos pós-COVID-19, desfecho clínico e dados sobre vacinação contra COVID-19. Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando a ferramenta eletrônica de

captura de dados REDCap [24][25]. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Unicamp e todos os participantes assinaram TCLE. A coorte de pacientes que teve COVID-19 foi comparada com a coorte não infectada. Foram calculadas a incidência e prevalência dos eventos. Para avaliar a diferença entre as coortes foi realizado o teste Chi-Quadrado.

RESULTADOS:

Entre 25 de novembro de 2020 a 22 de dezembro de 2021 foram recrutados 180 pacientes com NMP Filadélfia negativa em seguimento no Hemocentro da Unicamp, com mediana de idade na entrada do estudo de 69 anos (31-99); 64% mulheres; 137 em uso de hidroxiureia, 4 em uso de ruxolitinibe. 64% dos pacientes estavam em uso de AAS. Nessa população, 22% dos pacientes tinham histórico de evento trombótico e 54% antecedente de doença cardiovascular (HAS, infarto, arritmia, doença coronariana) prévio à entrada no estudo. A data de corte para a presente análise foi junho de 2023. O tempo mediano de seguimento da coorte com COVID-19 foi de 510 dias (mínimo de 150 dias e máximo de 1110 dias). Os pacientes foram seguidos e acompanhados quanto à incidência e gravidade da COVID-19, eventos cardiovasculares e trombóticos. No total, 42/180 pacientes tiveram COVID-19 (23,3%) e 6/42 pacientes tiveram reinfecção (14,28%). Um desses casos apresentou acidente vascular cerebral (AVC). Dos 48 casos de COVID-19, 38 foram leves (15 pré-vacina, 23 pós-vacina), 4 moderados (todos pré-vacinação) e 6 graves (5 pré-vacina e 1 pós-vacina), um com evolução para óbito. Houve predomínio de casos graves/moderados pré-vacinação ($P=0,0045$). A coorte COVID-19 teve menor taxa de pacientes hipertensos em comparação a coorte sem COVID-19 (42% vs 70%; $P=0,0012$). A frequência da mutação *JAK-2* foi semelhante nas duas coortes ($P=0,39$). Na tabela 2 estão descritos os dados referentes à COVID-19 e aos eventos trombóticos e cardiovasculares após COVID-19 ou após entrada no estudo. A incidência de eventos tromboembólicos na coorte com COVID-19 foi de 4,7% e na coorte sem COVID-19 foi de 5,7% ($P=0,79$). A coorte com COVID-19 ainda tem 9 pacientes que não completaram um ano de seguimento. Quatro pacientes perderam seguimento (todos do grupo não COVID-19). Em relação as vacinas, 24 casos de COVID-19 ocorreram antes e 24 após a vacinação. O tipo e número de dose das vacinas estão descritos na tabela 3.

DISCUSSÃO:

Até o presente momento não observamos diferenças significativas em relação à incidência de novos eventos cardiovasculares tardios pós-COVID-19 nos pacientes com NMP. Pacientes com NMP têm maior taxa de eventos cardiovasculares e trombóticos em comparação com a população normal por vários mecanismos. As NMP possuem mutações em genes encontrados na hematopoiese clonal de significado indeterminado (CHIP), que também aumentam o risco de desenvolvimento de aterosclerose [26]. Além disso, há aumento da agregação plaquetária e geração aumentada de trombina e de inflamação [1]. Nos casos de PV, a hiperviscosidade também é um fator adicional [1][2]. A mutação do *JAK-2* V617F foi a mais prevalente em ambas as coortes. Essa mutação está relacionada à maior incidência de eventos trombóticos e cardiovasculares [26]. 96% dos casos de COVID-19 pós-vacinação foram leves, o que sugere a eficácia do esquema vacinal na prevenção de casos moderados e graves da COVID-19. Ainda que casos leves de COVID-19 tenham sido associados à ocorrência de eventos trombóticos e cardiovasculares, manifestações tardias desses eventos tendem a ser relacionadas às formas mais graves da COVID-19. A vacinação também pode ter contribuído também para a baixa incidência de eventos cardiovasculares e trombóticos observada.

CONCLUSÕES:

Não houve aumento na incidência de eventos tromboembólicos e cardiovasculares tardios em pacientes com NMP pós-COVID-19. A maioria dos casos de COVID-19 foram leves e após a vacinação houve predomínio dos casos leves. A vacinação contra o SARS-CoV-2 pode ter contribuído para a prevenção dos casos moderados e graves.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com NMP (n= 180)

	Com COVID-19 n (%) n=42	Sem COVID-19 n (%) n=138
Idade, mediana, anos (min-máximo)	69 (31-91)	68.5 (31-99)
Sexo		
Masculino	14 (33,3)	50 (36,2)
Feminino	28 (66,6)	88 (63,7)
Classificação da NMP		
Policitemia vera	7 (16,67)	39 (28,26)
Trombocitemia essencial	18 (42,86)	66 (47,83)

Mielofibrose Primária	15 (35,71)	24 (17,39)
Não classificada	2 (4,76)	5 (3,62)
Outra	0	4 (2,90)
Alteração molecular		
V617F JAK-2	28 (66,67)	82 (59,42)
Calreticulina tipo 1	2 (4,76)	7 (5,07)
Calreticulina tipo 2	0	8 (5,80)
Não detectada	12 (28,57)	40 (28,99)
Éxon 12 do JAK-2	0	1 (0,72)
MPL	0	0
Comorbidades		
Diabetes	12 (28,57)	25 (18,12)
Hipertensão	18 (42,86)	97 (70,29)
Insuficiência renal	2 (4,76)	8 (5,80)
Doença pulmonar	2 (4,76)	18 (13,04)
Cardiopatía	6 (14,29)	25 (18,12)
Hipotireoidismo	8 (19,05)	24 (17,39)
Obesidade	1 (2,38)	9 (6,52)
Outra doença crônica	22 (52,3)	67 (48,55)
Nenhuma	6 (14,29)	18 (13,04)
Eventos tromboembólicos prévios	N (%) n= 7	n (%) n= 39
Trombose arterial	0	2 (5,13)
Trombose venosa profunda	1 (14,29)	5 (12,82)
Trombose cerebral	0	3 (7,69)
Acidente vascular cerebral	2 (28,56)	18 (46,15)
Trombose de veia porta	3 (42,86)	8 (20,52)
Tromboembolismo pulmonar	1 (14,29)	3 (7,69)
Eventos cardiovasculares prévios à entrada no estudo	N (%) n= 5	n= 18
Fibrilação atrial	0	1 (5,55)
Arritmias	2 (40)	3 (16,67)
Infarto agudo do miocárdio	2 (40)	7 (38,89)
Síndrome coronariana aguda	0	1 (5,55)
Insuficiência cardíaca	1 (20)	3 (16,67)
Outro	0	3 (16,67)

Tabela 2. Dados referentes à COVID-19 e eventos trombóticos

	Casos de COVID-19 N (%) n= 48	Casos sem COVID-19 n (%) n= 138
Gravidade dos casos de COVID-19		
Grave	6 (12,50)	Não se aplica
Moderada	4 (8,33)	Não se aplica
Leve	38 (79,17)	Não se aplica
Casos de COVID-19		
Pré-vacina	24 (50)	Não se aplica
Pós-vacina	24 (50)	Não se aplica
Eventos tromboembólicos **		
Trombose venosa profunda	0	2 (1,45)
Acidente vascular cerebral	1 (2,38)	5 (3,62)
Tromboembolismo pulmonar	1*** (4,76)	1 (0,72)
Óbitos	N (%) n= 3	n (%) n= 13
Relacionados à NMP	1 (33,33)	4 (30,77)
Não relacionados à NMP	2 (66,67)	10 (69,23)
COVID-19	1 (33,33)	0

*Dentre a coorte de 42 pacientes com COVID-19, 6 deles apresentaram reinfecção pelo SARS-CoV-2, totalizando 48 casos de infecção

**Eventos trombóticos e cardiovasculares pós-COVID-19 ou que tenham ocorrido a partir da entrada no estudo, na coorte sem COVID-19.

*** Paciente com 2 eventos de tromboembolismo pulmonar (1 mês e 25 meses após a COVID-19)

Tabela 3. Dados

relacionados à vacinação contra COVID-19

Vacinação	N (%) n= 42	n (%) n= 138
1ª dose	38 (90,48)	119 (86,23)
Astrazeneca	15 (35,71)	58 (42,03)
Coronavac	23 (54,76)	56 (40,58)
Pfizer	15 (35,71)	58 (42,03)
2ª dose	37 (88,09)	119 (86,23)
Astrazeneca	15 (35,71)	58 (42,03)
Coronavac	22 (52,38)	56 (40,58)
Pfizer	0	5 (3,62)
3ª dose	23 (54,76)	73 (52,90)

Astrazeneca	3 (7,14)	16 (11,59)
Coronavac	12 (28,57)	14 (10,14)
Pfizer	8 (19,05)	42 (30,43)
Janssen	0	1 (0,72)
4ª dose	17 (40,48)	52 (37,68)
Astrazeneca	2 (4,76)	7 (5,07)
Coronavac	4 (9,52)	6 (4,35)
Pfizer	8 (19,05)	23 (16,67)
Janssen	3 (7,14)	16 (11,59)
5ª dose	2 (4,76)	4 (2,90)
Bivalente	2 (4,76)	4 (2,90)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Hoffbrand, A. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. Porto Alegre: ARTMED EDITORA LTDA; 2018.
- [2] Goldman, Lee, Schafer, Andrew I. Goldman-Cecil Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- [3] Barbui T. Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms Around the COVID-19 Pandemic. Curr Hematol Malig Rep. 2021

- [4] Barbui T. Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer J.* 2021
- [5] Falanga A. MPN and thrombosis was hard enough . . . now there's COVID-19 thrombosis too. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021
- [7] Nawazani A. Case of COVID-19 infection and polycythaemia presenting with massive acute pulmonary embolism. *BMJ Case Rep.* 2020]
- [8] To KK. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021
- [9] Guo YR. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020
- [10] Abbasi J. The COVID Heart-One Year After SARS-CoV-2 Infection, Patients Have an Array of Increased Cardiovascular Risks. *JAMA.* 2022;
- [11] Katsoularis I. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ* 2022
- [12] Coperchini F. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020
- [13] Siddiqi HK. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2021
- [14] Al-Aly Z. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021
- [15] Dhakal BP. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ.* 2020
- [16] Palandri F. Philadelphia-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms during the COVID-19 Pandemic: Challenges and Future Scenarios. *Cancers (Basel).* 2021
- [17] Kricheldorf K. Challenges of patients with myeloproliferative neoplasms (MPN) in times of COVID: First results from a patient survey by the German Study Group for MPN. *Leuk Res.* 2021
- [18] Barbui T. Long-term follow-up of recovered MPN patients with COVID-19. *Blood Cancer J.* 2021
- [19] Barbui T. Second versus first wave of COVID-19 in patients with MPN. *Leukemia.* 2022
- [20] Barbui T. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia.* 2021
- [21] Mota A, Duarte G, Medina S, Amarante G, Carvalho M, Souza C et al. INCIDÊNCIA E IMPACTO DA COVID-19 EM PACIENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS FILADÉLFIA NEGATIVAS. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2021]
- [22] Passamonti F. 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
- [23] Leiva O. Increased Risk of Thrombosis in Patients with Myeloproliferative Neoplasms Compared with the General Population Hospitalized with COVID-19. *Blood* 2021
- [24] PA Harris, et al. Research electronic data capture (REDCap)- A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, *J Biomed Inform.* 2009
- [25] PA Harris, et al. REDCapp Consortium, The REDCap consortium: Building an international community of software partners, *J Biomed Inform.* 2019
- [26] Leiva O, et al. CVD in myeloproliferative neoplasms. *JACC Cardiooncology.*2022;4 (2):166-182.

"As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP".