

O tratamento da anemia falciforme durante a pandemia pelo vírus SARS-CoV-2: uma mini-revisão

Treatment of sickle cell anemia during the pandemic SARS-CoV-2 virus: A mini-review

Cybelle Albuquerque de Miranda¹, Lacy Cardoso de Brito Junior²

¹ Biomédica formada pela Universidade Federal do Pará. Belém, PA, Brasil.

² Doutor / Universidade Federal do Pará – (Professor / Pesquisador). Belém, PA, Brasil.

Resumo

Introdução: O vírus SARS-CoV-2 rapidamente se tornou um problema de saúde pública mundial em função da sua rápida disseminação e do curso grave em portadores de comorbidades. Logo, grande preocupação se estabeleceu em relação aos portadores de doença falciforme (DF), visto que tanto a Covid-19 como a DF podem cursar como quadro respiratório grave. **Objetivo:** Apresentar os principais aspectos relacionados à evolução clínica e ao tratamento de portadores de DF infectados pelo vírus SARS-CoV-2. **Metodologia:** Estudo descritivo-exploratório do tipo revisão de literatura realizada no período de janeiro de 2020 a fevereiro de 2021. Como critério de inclusão foram selecionados textos em versão estendida nos idiomas português ou inglês. **Resultados:** Foram analisadas 136 publicações das quais foram selecionadas 40 para esta revisão. Dessas, foi observado que, embora não fosse o esperado, os portadores de DF em uso contínuo de hidroxiureia e infectados pelo vírus SARS-CoV-2 desenvolveram apenas quadros leves a moderados da Covid-19 e foram tratados de forma individual conforme as manifestações clínicas apresentadas. **Considerações finais:** Apesar da literatura sugerir um quadro favorável para os portadores de DF em uso contínuo de hidroxiureia, ainda são necessários mais estudos para determinar a real repercussão da Covid-19 nesses pacientes.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias; Anemia falciforme; SARS-CoV-2; Pandemias; Tratamento farmacológico

Abstract

Introduction: The SARS-CoV-2 virus rapidly became a worldwide public health problem due to its rapid dissemination and serious course in patients with comorbidities. Soon, great concern was established in relation to patients with sickle cell disease (SCD) since both Covid-19 and SCD can be associated with a severe respiratory condition. **Objective:** Present the main aspects related to the clinical evolution and treatment of SCD carriers infected by the SARS-CoV-2 virus. **Methodology:** Descriptive-exploratory study of the literature review type carried out from January 2020 to February 2021. As inclusion criteria, texts in an extended version in Portuguese or English were selected. **Results:** 136 publications were analyzed, from which 40 publications were selected for this review. Of these, it was observed that, although it was not expected, patients with SCD on continuous use of hydroxyurea and infected with the SARS-CoV-2 virus developed only mild to moderate cases of Covid-19 and were treated individually according to the clinical manifestations presented. **Final Considerations:** Although the fact that the literature suggests a favorable picture for patients with SCD under continuous use of hydroxyurea, further studies are still needed to determine the real impact of Covid-19 in these patients.

Keywords: Hemoglobinopathies; Anemia Sickle Cell; SARS-CoV-2; Pandemics; Therapeutics

Correspondência

Lacy Cardoso de Brito Junior

E-mail: lcdbrito2@gmail.com

Recebido em 27/07/2021 | Aprovado em 11/03/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202202170

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 surge na província de Wuhan, na China, um surto inesperado de pneumonia de etiologia desconhecida. Inicia-se, então, uma grande investigação sobre a possibilidade da existência de um novo patógeno com alta capacidade de disseminação. Hipótese essa que acabou por se concretizar em função da rápida dispersão do patógeno em todos os continentes do planeta, fato que o tornou um caso de emergência de saúde pública de âmbito internacional.⁽¹⁾

Mesmo durante a primeira fase de pandemia foi possível identificar com precisão o agente infeccioso envolvido como sendo um novo vírus pertencente à família *Coronaviridae*, que foi nomeado como SARS-CoV-2, e a doença resultante da infecção por esse vírus denominada de Doença do Coronavírus 2019 (Covid-19). Foi possível ainda identificar que alguns casos tinham evolução grave com fibrose pulmonar, pneumonia e óbito; e que o melhor método diagnóstico para o SARS-CoV-2 era, por volta do quarto dia de infecção, através da técnica de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR), realizada com amostras de *swab* nasofaríngeo.⁽²⁾

Ainda em relação ao espectro clínico da Covid-19, esse incluía desde quadros assintomáticos, de leves ou moderados, com doença respiratória superior leve associada a letargia, dor de garganta, tosse seca, febre em torno de 38,5°C, a casos graves, com dor no peito, dispneia e pneumonia grave que poderia levar à síndrome respiratória aguda grave (SARS). Todos esses quadros associados a exames radiográficos pulmonares que variavam de inocentes até exame de tomografia computadorizada mostrando velamentos pulmonares difusos com o comprometimento de mais de 50% do parênquima pulmonar.⁽²⁻⁴⁾

Quanto aos achados histopatológicos observados em autópsias de alguns pacientes, até aquele momento, eram compostos de pneumócitos atípicos (atipia reativa) e trombose difusa de pequenos vasos periféricos⁴. Diante desse quadro respiratório grave da Covid-19 logo outras preocupações foram se avolumando, por exemplo, sobre como a doença se manifestaria em pacientes portadores de comorbidades e doenças crônicas graves como a anemia falciforme.

Isso porque a anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum no mundo e que ocorre quando uma mutação pontual no gene da globina beta acarreta uma substituição de ácido glutâmico por valina, modificando a estrutura da hemoglobina e permitindo sua polimerização quando em estado desoxigenado em cadeias filamentosas, as quais deformam a membrana do eritrócito conferindo a esta o formato de foice.^(5,6) Além disso, a anemia falciforme tem como manifestação clínica principal a presença de crises dolorosas resultantes da vaso-oclusão, que por sua vez decorre da adesão das células falciformes ao endotélio vascular, o que aumenta a hipóxia e a lesão tissular nesses pacientes.⁽⁶⁻⁸⁾

Assim, diante do exposto a presente mini-revisão visa apresentar os principais aspectos relacionados à evolução clínica e ao tratamento da anemia falciforme durante a pandemia pelo vírus SARS-CoV-2 disponíveis na literatura no período de janeiro 2020 a fevereiro de 2021.

METODOLOGIA

Estudo descritivo-exploratório com abordagem qualitativa do tipo revisão de literatura realizado através de pesquisa nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), para a obtenção de artigos científicos, teses e dissertações disponíveis publicados na literatura no período de janeiro 2020 a fevereiro de 2021. Para a seleção dos textos, foram utilizadas como palavras-chave os unitermos: "Hemoglobinopatias" ("Hemoglobinopathies"), "Célula falciforme" ("Sickle Cell"), "SARS-CoV-2" ("SARS-CoV-2"), "Covid-19" ("Covid-19"), "Pandemia" ("Pandemics"). Como requisitos para a coleta de dados, foram utilizados como critério textos que estivessem escritos em sua versão estendida na língua portuguesa ou inglesa.

Diante dos critérios supracitados emergiram um total de 279 publicações e, após o descarte das duplicatas e dos estudos realizados fora do período estipulado para esta revisão, restaram 136 artigos, dos quais, após leitura minuciosa, foram selecionadas 40 bibliografias para compor a amostragem final que aborda o tema de forma relevante. Assim, no Quadro 1, estão as descrições dos 40 artigos selecionados para compor os resultados desta revisão.

Quadro 1

Identificação dos 40 artigos que versavam portadores de doença falciforme e Covid-19 quanto ao título, autores, ano, objetivo e principais resultados identificados por paciente no período de janeiro 2020 a fevereiro de 2021.

Título do Artigo	Autores/ Ano de Publicação	Objetivo	Principais Resultados (n)	
			Evolução clínica	Tratamentos
A Saudi family with sickle cell disease presented with acute crises and Covid-19 infection.	AL-HEBSHI et al., 2020 ⁽⁸⁾	Reportar 2 casos de DF e 1 de TF e Covid-19 em uma mesma família.	CVO (2), febre (2), anemia (2), hipóxia (1), lesões pulmonares características de Covid-19 (1). Os pacientes responderam ao tratamento.	Hidratação IV (1), antibióticos (2), analgésicos (2), suplementação de oxigênio (1) e troca de hemácias (1).
Red blood cell exchange to avoid intubating a Covid-19 positive patient with sickle cell disease?	ALLISON et al., 2020 ⁽⁹⁾	Reportar 1 caso de paciente de DF e Covid-19 tratado com transfusão de hemácias.	CVO, febre, dispneia, febre, calafrios, tosse, hipóxia, infiltrados alveolares. O paciente respondeu ao tratamento.	Antibióticos, imunossupressores e analgésicos, suplementação de oxigênio e troca de hemácias.
Varying presentations and favourable outcomes of Covid-19 infection in children and young adults with sickle cell disease: an additional case series with comparisons to published cases.	APPIAH-KUBI et al., 2020 ⁽¹⁰⁾	Discutir uma série de casos de Covid-19 e DF em comparação com casos previamente reportados.	Febre (5), STA (2), CVO (2), hipóxia (1), psicose (1). Os pacientes responderam ao tratamento.	Antibióticos (7), antivirais (4), anti-inflamatórios (3), transfusão ou troca de hemácias (4), suplementação de oxigênio (2), anticoagulantes (4).
Prognosis of patients with sickle cell disease and Covid-19: a French experience.	ARLET et al., 2020 ⁽¹¹⁾	Verificar os efeitos da infecção por Covid em pacientes de DF na França.	Não houve diferença significativa do risco de morbimortalidade entre este grupo de pessoas e os demais, apesar da suscetibilidade desses pacientes à STA ou CVO.	A principal abordagem terapêutica foi a transfusão simples ou de troca de hemácias.
Sickle cell disease and Covid-19: Atypical presentations and favorable outcomes.	AZERAD et al., 2020 ⁽¹²⁾	Reportar 3 casos de AF e Covid-19	CVO (3), tosse (2), vômitos (1), febre (1), dispneia (1), lesões pulmonares características de Covid-19 (2), anemia (2). Os pacientes responderam ao tratamento.	Troca de hemácias (3), antibióticos (2), hidroxiloroquina (1), anticoagulantes (1), suplementação de oxigênio (1).
Covid-19 pneumonia as a cause of acute chest syndrome in an adult sickle cell patient.	BEERKENS et al., 2020 ⁽¹³⁾	Reportar o caso de 1 paciente de DF e Covid-19 com desenvolvimento de STA.	Febre, tosse e hipóxia com desenvolvimento de STA. O paciente respondeu ao tratamento.	Hidroxiloroquina, suplementação de oxigênio, transfusão e troca de hemácias.
SARS-CoV-2 infection in pediatric patient with hemoglobin SC disease.	DAGALAKIS et al., 2020 ⁽¹⁴⁾	Reportar o caso de 1 paciente pediátrico de DF e Covid-19.	Febre e congestão nasal. O paciente respondeu ao tratamento.	Administração IV de antibióticos.
Rapid and severe Covid-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with tocilizumab.	DE LUNA et al., 2020 ⁽¹⁵⁾	Reportar o caso de 1 paciente de DF e Covid-19 tratado com tocilizumabe.	CVO, febre, STA e lesões pulmonares características de Covid-19 detectadas em exame de imagem. O paciente respondeu ao tratamento.	Antibióticos, tocilizumabe e transfusão de sangue.
Sickle cell anemia and Covid-19: Use of voxelotor to avoid transfusion.	ERSHLER; HOLBROOK, 2020 ⁽¹⁶⁾	Reportar o caso de 1 paciente de DF e Covid-19 tratado com voxelotor.	CVO, posteriormente desenvolvendo sintomas característicos de Covid-19, como febre e dispneia. O paciente respondeu ao tratamento.	Analgésicos, hidratação IV, transfusão de hemácias e suplementação de oxigênio. Para evitar mais transfusões, foi administrado voxelotor.
Patients with sickle cell disease and suspected Covid-19 in a paediatric intensive care unit.	HEILBRONNER et al., 2020 ⁽¹⁷⁾	Adicionar dados sobre infecção por Covid-19 em pacientes pediátricos de DF	CVO (4) e STA (4), febre (4) e lesões pulmonares características de Covid-19 (4). Os pacientes responderam ao tratamento.	hidratação IV (4), anticoagulantes (4), analgésicos (4), suplementação de oxigênio (4), tocilizumabe (1) e transfusão ou troca de hemácias (4).
Covid-19 infection in patients with sickle cell disease.	HUSSAIN et al., 2020 ⁽¹⁸⁾	Reportar os casos de 4 pacientes de DF com Covid-19.	CVO (4), febre (3), tosse (2), dispneia (1), náusea (1), vômitos (1), diarreia (1) congestão nasal (1). Os pacientes responderam ao tratamento.	Hidratação IV (3), analgésicos (4), antibióticos (2), suplementação de oxigênio (1), transfusão e troca de hemácias (1), hidroxiloroquina (1).
A pediatric patient with sickle cell disease presenting with severe anemia and splenic sequestration in the setting of Covid-19.	JACOB; DWORKIN; ROMANOS-SIRAKIS, 2020 ⁽¹⁹⁾	Reportar o caso de 1 paciente pediátrico de DF e Covid-19.	Febre, irritabilidade, taquicardia e esplenomegalia. O paciente respondeu ao tratamento.	Antibióticos e transfusão de hemácias.

Quadro 1 (continuação)

Título do Artigo	Autores/ Ano de Publicação	Objetivo	Principais Resultados (n)	
			Evolução clínica	Tratamentos
Covid-19 as a trigger of acute chest syndrome in a pregnant woman with sickle cell anemia.	JUSTINO et al., 2020 ⁽²⁰⁾	Reportar o caso de 1 mulher grávida com Covid-19 e DF.	Febre, mialgia, tosse, dispneia e hipóxia, com infiltrados em vidro fosco observados na tomografia computadorizada. A paciente respondeu ao tratamento.	Suplementação de oxigênio, antibióticos e transfusão de sangue.
Covid-19 infection and sickle cell disease: a UK centre experience.	MCCLOSKEY et al., 2020 ⁽²¹⁾	Reportar os casos de 10 pacientes de DF e Covid-19 em uma instituição de saúde no Reino Unido.	CVO (8), Febre (9), tosse (4), dispneia (3), hipóxia (5), lesões pulmonares características de Covid-19 (5). 9 pacientes responderam ao tratamento; 1 faleceu.	Suplementação de oxigênio (10), antibióticos (10), analgésicos (10), anticoagulantes (10) e transfusão de hemácias (3).
Acute chest syndrome in the setting of SARS-CoV-2 infections – A case series at an urban medical center in the Bronx.	MORRONE et al., 2020 ⁽²²⁾	Reportar os casos de 8 pacientes pediátricos de DF com Covid-19 e comparar os fatores ligados ao desenvolvimento de STA.	CVO (4), STA (5), Febre (7), tosse (5), hipertensão (1), hipóxia (2), dispneia (1), infecções bacterianas (2), congestão nasal (1), anemia (1). Os pacientes responderam ao tratamento.	Antibióticos (7), analgésicos (3), anticoagulantes (2), broncodilatadores (1), transfusão de hemácias (1), suplementação de oxigênio (1).
Covid-19 in benign hematology: emerging challenges and special considerations for healthcare professionals.	NOUN et al., 2020 ⁽²³⁾	Analisar casos de pacientes de distúrbios hematológicos e infecção por Covid-19 e sugerir recomendações e propostas de tratamento.	As maiores preocupações acerca dos possíveis sintomas provocados por Covid-19 em pacientes de DF são o desenvolvimento de STA e eventos trombóticos, além do risco de hipertensão pulmonar e infecções bacterianas secundária por hipofunção do baço.	Sugere-se monitoramento dos pacientes para reconhecimento precoce de sinais das complicações mencionadas e terapia profilática com anticoagulantes.
Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (Covid-19).	NUR et al., 2020 ⁽²⁴⁾	Reportar os casos de 2 pacientes de DF com crises vaso-occlusivas provocadas por Covid-19.	CVO (2), STA (1), febre (1), hipóxia (2), dispneia (1). Os pacientes responderam ao tratamento.	Suplementação de oxigênio (1), analgésicos (2), hidratação IV (1), antibióticos (1).
Dramatic improvement after tocilizumab of severe Covid-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome.	ODIÈVRE et al., 2020 ⁽²⁵⁾	Reportar o caso de 1 paciente de DF e Covid-19 tratada com tocilizumabe.	ACS, febre, hipóxia, dispneia, taquicardia, embolia pulmonar. A paciente respondeu ao tratamento.	Suplementação de oxigênio, troca e transfusão de hemácias, analgésicos, anticoagulantes, tocilizumabe.
Clinical management of a Nigerian patient affected by sickle cell disease with rare blood group and persistent SARS-CoV-2 positivity.	QUARESIMA et al., 2020 ⁽²⁶⁾	Reportar o caso de 1 paciente de DF com Covid-19.	CVO, febre, cefaleia, anemia. O paciente respondeu ao tratamento.	Analgésicos, antibióticos, anticoagulantes, transfusão de hemácias.
Unfolding of sickle cell trait by coronavirus disease 2019 (Covid-19) infection.	SHEHA et al., 2020 ⁽²⁷⁾	Reportar o caso de 1 paciente diagnosticado com DF a partir das manifestações clínicas provocadas por Covid-19.	CVO, febre, taquicardia, taquipneia, anemia, infecções bacterianas secundárias. A paciente respondeu ao tratamento.	Anticoagulantes, corticoides hidroxiquina, antibióticos, transfusão de hemácias e suplementação de oxigênio.
Covid-19 and the pulmonary complications of sickle cell disease.	SIVALINGAM et al., 2020 ⁽²⁸⁾	Identificar o impacto da infecção por Covid-19 nas manifestações pulmonares da DF.	A infecção por Covid-19 pode causar STA, agravando o quadro do paciente. Outra possível complicação é a maior chance de desenvolvimento de embolia pulmonar.	É importante o diagnóstico e tratamento precoce das complicações pulmonares, sendo a transfusão ou troca de hemácias e/ou a terapia com hidroxiureia, as abordagens terapêuticas recomendadas para prevenir e diminuir a falcação.
Care of patients with hemoglobin disorders during the Covid-19 pandemic: An overview of recommendations.	TAHER et al., 2020 ⁽²⁹⁾	Revisar o conhecimento acerca do tratamento de pacientes de hemoglobinopatias durante a pandemia de Covid-19.	Ao lidar com pacientes de DF e Covid-19 é importante procurar os sinais de STA, hipertensão pulmonar, seps e eventos de tromboembolismo, que são os principais agravantes do quadro do paciente relacionados à DF.	As recomendações terapêuticas incluem transfusão ou troca de hemácia e, se não estiverem disponíveis, pode ser utilizada a terapia com baixas doses de hidroxiureia. É importante também avaliar a necessidade de terapia profilática com anticoagulantes.

Quadro 1 (continuação)

Título do Artigo	Autores/ Ano de Publicação	Objetivo	Principais Resultados (n)	
			Evolução clínica	Tratamentos
Vulnerability of sickle cell disease persons to the Covid-19 in sub-Saharan Africa.	TONEN-WOLYEC et al., 2020 ⁽³⁰⁾	Discutir acerca da vulnerabilidade à infecção por Covid-19 em pacientes de DF.	Verificou-se que a maioria dos casos de Covid-19 em pacientes de DF foram brandos e não fatais, porém não é possível fazer afirmações devido à falta de evidência.	Transfusão sanguínea foi necessária na maioria dos casos, porém é uma preocupação devido a carência de bolsas.
Covid-19 Infection and Acute Pulmonary Embolism in an Adolescent Female With Sickle Cell Disease.	KASINATHAN et al., 2020 ⁽³¹⁾	Reportar o caso de 1 paciente de DF com Covid-19.	CVO, febre, tosse, dispneia, taquicardia, hipóxia, embolia pulmonar, lesões pulmonares características de Covid-19. A paciente respondeu ao tratamento.	Suplementação de oxigênio, antibióticos, analgésicos, anticoagulantes, hidroxcloroquina.
Covid-19 in Omani Children with Hemato-Oncology Diseases.	AL YAZIDI; WALI, 2020 ⁽³²⁾	Avaliar o impacto da Covid-19 em crianças com doenças hemato-oncológicas.	É possível que crianças com DF sejam mais suscetíveis a formas moderadas ou graves de Covid-19, devido ao risco de desenvolver STA.	Antibióticos, troca de hemácias, hidratação IV, suplementação de oxigênio.
Challenges in the Management of Sickle Cell Disease During SARS-CoV-2 Pandemic.	ALSAYEGH; MOUSA, 2020 ⁽³³⁾	Discutir a abordagem clínica em casos de DF em associação com Covid-19.	Os sintomas da infecção por Covid-19 em pacientes de DF são uma combinação dos sintomas comuns da doença viral com as complicações da DF em decorrência da baixa oxigenação e subsequente falcização.	As abordagens terapêuticas sugeridas para tratar o paciente de DF com Covid-19 são baseadas na experiência médica com o tratamento de complicações relacionadas à doença e em dados adquiridos acerca das melhores maneiras para conter a infecção por Covid-19.
Covid-19 in patients with sickle cell disease - a case series from a UK Tertiary Hospital.	SUBARNA CHAKRAVORTY et al., 2020 ⁽³⁴⁾	Reportar os casos de 10 pacientes de DF e Covid-19 em uma instituição de saúde do Reino Unido.	Febre (6), CVO (5), tosse (4), hipóxia (2). Nove pacientes responderam ao tratamento, 1 faleceu	Suplementação de oxigênio (2), transfusão de hemácias (2), antibióticos (10)
Is sickle cell disease a risk factor for severe Covid-19 outcomes in hospitalized patients? A multicenter national retrospective cohort study.	ABDULRAHMAN et al., 2021 ⁽³⁵⁾	Identificar se a DF é um fator de risco para ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou morte em pacientes internados por Covid-19.	No estudo não foi possível identificar um risco aumentado para pacientes de DF de desenvolver as formas mais graves da Covid-19.	Não foi detectada também uma maior necessidade de intervir com suplementação de oxigênio para esses pacientes.
Presentation, management, and outcomes of Covid-19 in patients with sickle cell disease.	ANUSIM et al., 2021 ⁽³⁶⁾	Reportar os efeitos da Covid-19 em pacientes de DF nos Estados Unidos.	Febre, CVO, calafrios, dispneia e tosse foram os sintomas mais comuns. 9 pacientes responderam ao tratamento, 2 faleceram.	Analgésicos (11), hidroxcloroquina (7), antivirais (1), corticoides (2), antibióticos (11), anticoagulantes (2), anti-inflamatórios (1), transfusão ou troca de sangue (5), diálise (1).
Acute chest syndrome and Covid-19 in sickle cell disease pediatric patients.	ELIA et al., 2021 ⁽³⁷⁾	Descrever 3 casos de desenvolvimento de STA em pacientes pediátricos de DF com Covid-19	CVO (3), STA (3), anemia (3), tosse (1), hipóxia (3), febre (3), lesões pulmonares características de Covid-19 (3). Os pacientes responderam ao tratamento.	Antibióticos (3), analgésicos (3), suplementação de oxigênio (3), antipiréticos (1), anti-inflamatórios (1), anticoagulantes (1), transfusão de hemácias (3).
Clinical presentations and outcomes of Covid-19 infection in sickle cell disease patients: Case series from Komfo Anokye teaching hospital, Ghana.	HARDY et al., 2021 ⁽³⁸⁾	Descrever a evolução clínica de 3 pacientes de DF com Covid-19.	Tosse (3), febre (3), vômitos (1), dispneia (2), STA (2), CVO (2), hipóxia (1), anemia (3). As pacientes responderam ao tratamento.	Antibióticos (3), anticoagulantes (3), hidroxcloroquina (3), zinco (3), ácido fólico (3), complexo multivitamínico (3), corticoides, suplementação de oxigênio (2), transfusão de hemácias (3).
Acute hepatic encephalopathy and multiorgan failure in sickle cell disease and Covid-19.	MARTONE et al., 2021 ⁽³⁹⁾	Descrever o caso de 1 paciente de DF com Covid-19.	CVO, vômito, STA, anemia, febre. A paciente desenvolveu encefalopatia hepática e falência múltipla de órgãos após a infecção e testando negativo para SARS-CoV-2, porém eventualmente se recuperou.	Transfusão de hemácias, hidroxcloroquina e antibióticos.

Quadro 1 (continuação)

Título do Artigo	Autores/ Ano de Publicação	Objetivo	Principais Resultados (n)	
			Evolução clínica	Tratamentos
Clinical predictors of poor outcomes in patients with sickle cell disease and Covid-19 infection.	MINNITI et al., 2021 ⁽⁴⁰⁾	Identificar os sinais preditores dos efeitos do quadro clínico da Covid-19 em pacientes de DF.	CVO, febre, taquicardia, hipóxia, STA, foram os achados entre os 66 pacientes do estudo. Sete pacientes faleceram.	As terapias mais comuns utilizadas foram antibióticos, anticoagulantes, transfusão de hemácias, suplementação de oxigênio, hidroxicloraquina e hidroxiureia.
The role of red blood cell exchange in sickle cell disease in patient with Covid-19 infection and pulmonary infiltrates.	OKAR; ALDEEB; YASSIN, 2021 ⁽⁴¹⁾	Avaliar o efeito da transfusão de hemácias no tratamento de Covid-19 em 1 paciente de DF.	CVO, febre, tosse, fadiga e diminuição do apetite	Transfusão de hemácias, antivirais e anticoagulantes.
Simultaneous diagnosis of severe SARS-CoV-2 infection and sickle cell disease in two infants.	PARODI et al., 2021 ⁽⁴²⁾	Reportar o diagnóstico de DF em 2 pacientes pediátricos com manifestações clínicas provocadas por Covid-19.	Febre (2), STA (2), anemia, hipóxia (2), hipotonia (1), letargia (1), sepse (1), eventos trombóticos (1).	Antibióticos (1), corticoides (1), suplementação de oxigênio (2), antivirais (1), transfusão ou troca de hemácias (2).
Cranial polyneuropathy as the first manifestation of a severe Covid-19 in a child.	ROUSSEL et al., 2021 ⁽⁴³⁾	Reportar o caso de 1 paciente pediátrico de DF e Covid-19 com complicações neurológicas.	Febre, STA, tosse.	Suplementação de oxigênio, antivirais, tocilizumabe.
Covid-19 in patients with sickle cell disease: A single center experience from Ohio, United States.	SAHU et al., 2021 ⁽⁴⁴⁾	Reportar os casos de 5 pacientes de DF e Covid-19 em uma instituição de saúde dos Estados Unidos.	Tosse (1), CVO (4), náusea (1), vômitos (1), dispneia (1), anemia (1).	Suplementação de oxigênio (3), transfusão de hemácias (1), antivirais (1), anticoagulantes (4).
Severe Covid-19 with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a sickle cell disease adult patient: case report.	TEULIER et al., 2021 ⁽⁴⁵⁾	Reportar o caso de 1 paciente de DF com desenvolvimento de STA provocada por Covid-19	Tosse, cefaleia, febre, dispneia, STA, anemia. O paciente respondeu ao tratamento.	Antibióticos, anticoagulantes, troca de hemácias, suplementação de oxigênio.
Covid-19 pneumonia in a pediatric sickle cell patient requiring red blood cell exchange.	WALKER et al., 2021 ⁽⁴⁶⁾	Reportar o caso de 1 paciente pediátrica de DF com Covid-19 tratada com transfusão de hemácias	STA, CVO, febre, vômitos, dispneia, hipóxia, taquicardia. O paciente respondeu ao tratamento.	Antibióticos, anticoagulantes, antivirais, suplementação de oxigênio, troca de hemácias.
Severe hemolysis and vaso-occlusive crisis due to Covid-19 infection in a sickle cell disease patient improved after red blood cell exchange.	OKAR et al., 2021 ⁽⁴⁷⁾	Reportar o caso de 1 paciente de DF e Covid-19 tratado com transfusão de hemácias	CVO, infiltrados pulmonares, anemia, STA. O paciente respondeu ao tratamento.	Antibióticos, anticoagulantes, corticoides, suplementação de oxigênio, troca de hemácias.

Legenda: DF= Doença falciforme; TF= Traço falciforme; CVO= Crises vaso-oclusivas; IV= Intravenosa; STA= Síndrome torácica aguda; AF= Anemia falciforme; ACS= Síndrome torácica aguda

REFERENCIAL TEÓRICO**A pandemia pelo vírus SARS-CoV-2**

No início de janeiro de 2020, menos de um mês após o início dos casos de Covid-19 na província de Wuhan na China, o vírus SARS-CoV-2 já havia se dispersado por todos os países e territórios ao redor do globo, sendo então responsável por mais de 135 milhões de casos confirmados de Covid-19 e de mais de 2,9 milhões de óbitos.⁽¹⁾

O SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, é um vírus originalmente zoonótico que infecta principalmente mamíferos e aves. Na versão atualizada em 2019 do Comitê Internacional de Taxonomia de vírus (ICTV), os coronavírus foram classificados na ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*,

subfamília *Orthocoronavirinae*, e divididos em quatro gêneros (alfa, beta, gama e delta) de acordo com critérios filogenéticos e sorológicos. Recentemente o vírus SARS-CoV-2 foi incluído aos vírus do gênero *Betacoronavirus* da linhagem beta e com capacidade de infectar seres humanos.⁽⁴⁸⁾

A capacidade adaptativa desses coronavírus zoonóticos em infectar seres humanos há muito vem sendo estudada, e diversos são os relatos que associam a transmissão desses vírus, em algum momento, de seus hospedeiros primários (morcegos ou roedores) para um hospedeiro intermediário (dromedários, civetas ou bovinos) e posteriormente desses para os seres humanos após contato com esses animais.^(4,49-51) Essa é a hipótese mais aceita para a capacidade desses vírus em infectar células humanas e também em relação ao

surgimento dos surtos por outros coronavírus como: o vírus SARS-CoV associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) de início 2002 também na China; e o vírus MERS-CoV associado à Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) que ocorreu em 2012 nos países da região.⁽⁵²⁾

Características gerais do vírus SARS-CoV-2 e da Covid-19

Os coronavírus são vírus envelopados de fita única de RNA que têm quatro proteínas estruturais essenciais: uma proteína do nucleocapsídeo (N), uma glicoproteína transmembrana de matriz (M), um canal iônico do envelope (E) e a glicoproteína Spike (S), que estão presentes em toda a membrana do vírus como projeções que tornam a superfície do vírus semelhante a uma coroa (do latim, *corona*), daí o seu nome⁵³. Contudo, os betacoronavírus, como o vírus SARS-CoV-2, podem possuir ainda uma outra proteína estrutural extra com função de hemaglutinação e esterase (HE).^(54,55)

O mecanismo de entrada desses vírus na célula humana está diretamente relacionado à glicoproteína S, que tem afinidade pelas enzimas conversoras de angiotensina 2 (ECA-2), as quais são encontradas na superfície da membrana de diversas células humanas, sendo mais frequentes nas células do pulmão, coração, íleo, dos rins e da bexiga.⁽⁵⁶⁾

Assim, é iniciado o processo de exposição do hospedeiro ao vírus SARS-CoV-2. Em cerca de 2 a 7 dias podem ou não surgir sintomas característicos da Covid-19. Caso o hospedeiro venha a ser confirmada a doença, o hospedeiro pode apresentar manifestações que variam desde sintomas associados a um resfriado comum com febre, tosse seca, dispneia leve, náusea ou diarreia, anosmia, ageusia e mialgia, até a falência de múltiplos órgãos associada a sintomas como lesões pulmonares associadas a infiltrado inflamatório e fibrose intensa, que dão o aspecto de vidro fosco às lesões pulmonares visíveis nas tomografias computadorizadas dos pacientes, como também associada à síndrome respiratória aguda grave seguida de prolongado quadro de hipóxia sistêmica. Essas são as principais causas de óbitos relacionadas ao vírus, principalmente em pacientes portadores de comorbidades.⁽⁵⁶⁾

Doença falciforme e a caracterização genética da doença

A hemoglobina (Hb) é uma metaloproteína tetramérica composta pela associação de um dímero de globinas do tipo alfa e um dímero de globinas do tipo beta associadas a um grupo heme, que tem conjuntamente a função de permitir o transporte de oxigênio. Em seres humanos, a composição de cadeias globínicas alfa e beta ao longo do seu desenvolvimento se modifica cerca de duas vezes até que as variantes adultas HbA ($\alpha_2\beta_2$), que corresponde a 95%

a 98% de toda a hemoglobina do organismo, e a HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) se tornem predominantes.^(5,57)

Em pacientes com doença falciforme (DF), contudo, ocorre uma mutação pontual com substituição do nucleotídeo adenina por uma timina (A à T). Por consequência, a substituição de aminoácidos ácido glutâmico por uma valina na sexta posição da cadeia beta da globina gera a HbS ($\alpha_2\beta_2^S$). Essa substituição influencia na estrutura quaternária da cadeia da globina onde a nova conformação do peptídeo possui um ponto de interação hidrofóbico que permite a sua polimerização quando em estado desoxigenado, formando assim cadeias filamentosas, as quais distorcem a membrana citoplasmática do eritrócito dando origem à morfologia em foice característica da doença.^(5,6)

Quando essa alteração é herdada em homozigose, a HbS causa a anemia falciforme clássica (AF), porém essa alteração pode vir por herança em heterozigose associada à HbA, o chamado traço falciforme (TF), fato que não caracteriza fenótipo clássico da doença falciforme. É possível ainda que a HbS seja herdada associada a outras mutações de hemoglobinopatias como HbC ($\alpha_2\beta_2^C$) e talassemia beta que também podem configurar o fenótipo de doença falciforme.⁽⁵⁸⁾

Na forma homozigota, ou mesmo heterozigota, da HbS em associação à HbC ou talassemia beta, as manifestações clínicas se iniciam após os seis primeiros meses da criança portadora quando as concentrações de HbF diminuem e então começam a prevalecer as formas de HbS alteradas.⁽⁸⁾ As manifestações clínicas mais importantes estão associadas às crises vaso-oclusivas (CVO), em que ocorre a adesão das hemácias falcizadas ao endotélio vascular e consequente bloqueio do fluxo sanguíneo, causando aumento da hipóxia, lesão tissular e crises dolorosas.⁽⁶⁻⁸⁾ Contudo, outros sintomas também são frequentes nesses pacientes como: anemia, síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, acidente vascular encefálico, infecções bacterianas recorrentes, hipertensão pulmonar e priapismo.^(5,7)

Epidemiologia da anemia falciforme

Historicamente, a AF tem maiores incidências em regiões onde a malária é endêmica, como na África subsaariana, na bacia Mediterrânea, no Oriente Médio e na Índia. Uma hipótese para explicar este fenômeno é a concessão de resistência que as hemácias dos portadores da HbS têm em relação a casos de infecção grave na malária, configurando uma vantagem evolutiva aos portadores de traço falciforme.^(5,59) Por sua vez, a presença de mutação em genes das cadeias beta associadas ao surgimento da HbS em outras

regiões, como no norte europeu, nas Américas, na Oceania e no leste asiático, é menos evidente e pode ser explicada, quando presente, pelo fluxo migratório de povos das regiões de maior incidência. De modo que se admite que nascem aproximadamente 300 mil crianças com anemia falciforme por ano em todo o mundo.^(5,6,59)

No Brasil, em especial, a constituição da população conta com uma forte influência dos povos africanos que foram trazidos para o trabalho escravo e acabaram por miscigenar com europeus e indígenas, fato que aumentou a incidência da mutação em genes das cadeias beta e, conseqüentemente, também aumentou o número de portadores de HbS em nosso país. Esse dado levou à incorporação, em 1992, da Triagem Neonatal ao SUS, que oferece diagnóstico precoce para doença falciforme através do teste do pezinho ainda na primeira semana de vida de cada recém-nascido. Contudo, é importante observar que mesmo a AF sendo frequente sua distribuição na população brasileira é muito heterogênea, refletindo assim a grande variação no padrão de miscigenação encontrada no país.⁽⁶⁾

Sintomatologia e evolução clínica do portador de doença falciforme e Covid-19

A literatura estudada indica que os pacientes portadores de doença falciforme e Covid-19 tiveram uma evolução clínica associada a bom prognóstico por terem apresentado apenas quadros clínicos de leves a moderados. Fato que contraria o que era esperado para essa associação de doenças, visto que a Covid 19 compromete o sistema respiratório do paciente e é exatamente essa a maior preocupação em pacientes com DF que têm aumento das complicações clínicas em função do aumento da hipóxia. O esperado então para essa associação era o aumento do desenvolvimento de eventos trombóticos, crises vaso-oclusivas e/ou síndrome torácica aguda no portador de DF com a Covid-19, contudo isso não foi observado na literatura pesquisada.^(17,28,29)

Essa divergência de achados pode ser atribuída ao baixo número de relatos disponíveis na literatura até o momento,^(11,30,32,35) que pode ser explicado também pela similaridade existente na patofisiologia dessas doenças quando relacionadas aos quadros clínicos graves ou fatais de DF.^(30,60)

Especificamente em relação aos eventos trombóticos, embora sejam observados em ambas doenças, têm seus mecanismos associados a eventos diferentes. Na AF, por exemplo, os eventos trombóticos estão relacionados ao aumento da aderência das células falciformes às células endoteliais da microcirculação, com alterações recorrentes

dos elementos da hemostasia, o que se reflete em estado de “hipercoagulabilidade” nesses pacientes.⁽⁵⁹⁾

Já nas formas mais graves da Covid 19 o vírus SARS-CoV-2 suprime os mecanismos de defesa do hospedeiro associados à ação de citocinas antivirais como os interferons (IFN tipos I e III), o que gera evasão viral e desregulação do sistema imune⁽⁶¹⁻⁶³⁾ com liberação de grande quantidade de citocinas,^(64,65) exacerbação do processo inflamatório, surgimento da SARS e dos graves danos teciduais associados aos quadros de tromboembolismo.⁽⁶⁶⁾ Esses últimos podendo ser fatais em pacientes portadores de DF que já possuem um estado basal de suscetibilidade a essa complicação.^(23,28,29)

Outra preocupação frequente no manejo de pacientes portadores de DF é a suscetibilidade destes a infecções bacterianas oportunistas em consequência da hipofunção do baço. No cenário da pandemia esse monitoramento deve ser ainda mais rigoroso para que portadores de DF e Covid-19 não venham a ter o agravamento do quadro de DF por esse mecanismo.^(23,29,67)

Tratamento do portador de doença falciforme e Covid-19

Os dados obtidos da literatura pesquisada para pacientes portadores de doença falciforme e Covid-19, de modo geral, sugerem que a conduta clínica a ser adotada deve ser individualizada e apropriada a cada apresentação dos sintomas. Assim, a antibioticoprofilaxia com ceftriaxona, azitromicina ou levofloxacina foi conduta adotada em todos os pacientes como forma de prevenir as infecções bacterianas oportunistas.^(10,22,34)

A hipoxemia está relacionada ao desenvolvimento das complicações graves em ambas doenças, Covid-19 e doença falciforme, portanto foi de suma importância a utilização da suplementação de oxigênio para a manutenção da estabilidade do quadro desses pacientes.⁽⁹⁾ Contudo, na ocorrência de hipoxemia foi realizada analgesia com opioides em associação com hidratação intravenosa como condutas clínicas de uso comum nesses pacientes para tratar as crises vaso-oclusivas dos pacientes com DF.^(17,18,37)

A tromboprofilaxia também foi adotada durante esses quadros visto que essa já é uma conduta essencial no manejo clínico dos pacientes portadores de DF e também de Covid-19, sendo nesses casos a enoxaparina o anticoagulante mais utilizado.^(21,38)

Uma das grandes dificuldades encontradas, porém, para o tratamento de pacientes portadores de DF, em meio à crise da pandemia, foi a realização de transfusão de concentrado de hemácias⁶⁸ visto que durante a pandemia, em virtude do isolamento social, ocorreu a falta de doadores de sangue para

a reposição de estoques em bancos de sangue. Nesses casos a terapia adotada foi com o voxelotor, o qual é um inibidor da polimerização da HbS, que nesses casos mostrou-se eficaz para manter o paciente estável e em processo de melhora sem a necessidade de transfusão.⁽¹⁶⁾

Dentre os artigos estudados, um achado muito interessante foi que dos 40 artigos selecionados 25 mencionavam obrigatoriamente o uso contínuo de hidroxiureia pelos pacientes, ou discutiam no corpo do texto sobre os efeitos desse fármaco no curso da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes com DF. Esses autores, em sua grande maioria, sugeriram que a hidroxiureia poderia ter potencial benéfico nesses pacientes, atuando como proteção contra o desenvolvimento de quadros graves de Covid-19, possivelmente por reduzir o quadro inflamatório e controlar as manifestações clínicas referentes à DF.^(22,40) Apesar disso, ainda não é possível afirmar com precisão o papel do medicamento na Covid-19 em portadores de DF visto o baixo número de casos até o momento relatados.^(23,28,29,32)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa mini-revisão foi observado que os pacientes portadores de doença falciforme que desenvolveram a Covid-19, em sua grande maioria, eram tratados de forma contínua com hidroxiureia e que essa poderia ter potencial benéfico nesses pacientes, atuando como proteção contra o desenvolvimento de quadros graves da doença. Sendo então tratados no curso da Covid-19, quando necessário, com suplementação de oxigênio e/ou transfusão de concentrado de hemácias, além de analgesia, antibioticoprofilaxia e trombotoprofilaxia. Contudo, os dados relatados aqui ainda são escassos em função do baixo número de artigos encontrados e de pacientes analisados, não sendo possível fazer afirmações acerca do real impacto da Covid-19 nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of Covid-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
- Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science.* 2020;368(6490):489-493. doi: 10.1126/science.abb3221.
- Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With Covid-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629-632. doi:10.7326/M20-0533.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X.
- Manfredini V, Castro S, Wagner S, Benfato MS. A fisiopatologia da anemia falciforme. *Infarma-Ciências Farmacêuticas.* 2013;19(1/2):3-6.
- Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, Patel A, Ominu-Evbota K, Anie KA, Atoyebi W. Sickle Cell Disease-Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. *Int J Neonatal Screen.* 2019;5(2):20. doi: 10.3390/ijns5020020.
- Al-Hebshi A, Zolaly M, Alshengeti A, et al. A Saudi family with sickle cell disease presented with acute crises and Covid-19 infection. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(9):e28547. doi:10.1002/pbc.28547.
- Allison D, Campbell-Lee S, Crane J, Vidanovic V, Webb S, Fraidenburg D, Hussain F. Red blood cell exchange to avoid intubating a Covid-19 positive patient with sickle cell disease? *J Clin Apher.* 2020;35(4):378-381. doi: 10.1002/jca.21809.
- Appiah-Kubi A, Acharya S, Fein Levy C, Vlachos A, Ostovar G, Murphy K, Farrell A, et al. Varying presentations and favourable outcomes of Covid-19 infection in children and young adults with sickle cell disease: an additional case series with comparisons to published cases. *Br J Haematol.* 2020;190(4):e221-e224. doi: 10.1111/bjh.17013.
- Arlet JB, de Luna G, Khimoud D, et al. Prognosis of patients with sickle cell disease and Covid-19: a French experience [published correction appears in *Lancet Haematol.* 2020 Sep;7(9):e635]. *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e632-e634. doi:10.1016/S2352-3026(20)30204-0.
- Azerad MA, Bayoudh F, Weber T, Minon JM, Ketelslegers O, Hoyoux M, Ren X, et al. Sickle cell disease and Covid-19: Atypical presentations and favorable outcomes. *EJHaem.* 2020;10.1002/jha2.74. doi: 10.1002/jha2.74.
- Beerens F, John M, Puliafito B, Corbett V, Edwards C, Tremblay D. Covid-19 pneumonia as a cause of acute chest syndrome in an adult sickle cell patient. *Am J Hematol.* 2020;95(7):E154-E156. doi: 10.1002/ajh.25809.
- Dagalakis U, Hammershaimb E, McArthur MA, Macatangay RA. SARS-CoV-2 infection in pediatric patient with hemoglobin SC disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(11):e28430. doi: 10.1002/pbc.28430.
- De Luna G, Habibi A, Deux JF, Colard M, Pham Hung d'Alexandry d'Orengiani AL, Schlemmer F, Joher N, et al. Rapid and severe Covid-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with tocilizumab. *Am J Hematol.* 2020;95(7):876-878. doi: 10.1002/ajh.25833.
- Ershler WB, Holbrook ME. Sickle cell anemia and Covid-19: Use of voxelotor to avoid transfusion. *Transfusion.* 2020;60(12):3066-3067. doi: 10.1111/trf.16068.
- Heilbronner C, Berteloot L, Tremolieres P, Dupic L, de Saint Blanquat L, Lesage F, Odièvre MH, et al. Patients with sickle cell disease and suspected Covid-19 in a paediatric intensive care unit. *Br J Haematol.* 2020;190(1):e21-e24. doi: 10.1111/bjh.16802.
- Hussain FA, Njoku FU, Saraf SL, et al. Covid-19 infection in patients with sickle cell disease. *British Journal of Haematology.* 2020;189(5):851-852. doi: 10.1111/bjh.16734.
- Jacob S, Dworkin A, Romanos-Sirakis E. A pediatric patient with sickle cell disease presenting with severe anemia and splenic sequestration in the setting of Covid-19. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(12):e28511. doi: 10.1002/pbc.28511.
- Justino CC, Campanharo FF, Augusto MN, Morais SC, Figueiredo MS. Covid-19 as a trigger of acute chest syndrome in a pregnant woman with sickle cell anemia. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(3):212-214. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.003.
- McCloskey KA, Meenan J, Hall R, Tsitsikas DA. Covid-19 infection and sickle cell disease: a UK centre experience. *Br J Haematol.* 2020;190(2):e57-e58. doi: 10.1111/bjh.16779.

22. Morrone KA, Strumph K, Liszewski MJ, Jackson J, Rinke ML, Silver EJ, Minniti C, et al. Acute chest syndrome in the setting of SARS-CoV-2 infections—A case series at an urban medical center in the Bronx. *Pediatric Blood and Cancer*. 2020;67(11):2–7. doi: <https://doi.org/10.1002/xbc.28579>.
23. Noun P, Ibrahim A, Hodroj MH, Bou-Fakhredin R, Taher AT. Covid-19 in benign hematology: emerging challenges and special considerations for healthcare professionals. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(10):1081-1092. doi: [10.1080/17474086.2020.1819785](https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1819785).
24. Nur E, Gaartman AE, van Tuijn CFJ, Tang MW, Biemond BJ. Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (Covid-19). *Am J Hematol*. 2020;95(6):725-726. doi: [10.1002/ajh.25821](https://doi.org/10.1002/ajh.25821).
25. Odièvre MH, de Marcellus C, Ducou Le Pointe H, Allali S, Romain AS, Youn J, Taytard J, et al. Dramatic improvement after tocilizumab of severe Covid-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Am J Hematol*. 2020;95(8):E192-E194. doi: [10.1002/ajh.25855](https://doi.org/10.1002/ajh.25855).
26. Quaresima M, Quaresima V, Naldini MM, Cirillo DM, Ferrari A, Mazzi A, Tesini EMC, et al. Clinical management of a Nigerian patient affected by sickle cell disease with rare blood group and persistent SARS-CoV-2 positivity. *EJHaem*. 2020;10.1002/jha2.53. doi: [10.1002/jha2.53](https://doi.org/10.1002/jha2.53).
27. Sheha D, El-Shayeb M, Eid Y, Amin M, Saeed A, Abdou D, Aly T, et al. Unfolding of sickle cell trait by coronavirus disease 2019 (Covid-19) infection. *Br J Haematol*. 2020;191(2):e38-e40. doi: [10.1111/bjh.17089](https://doi.org/10.1111/bjh.17089).
28. Sivalingam T, Inusa B, Doyle P, Oteng-Ntim E. Covid-19 and the pulmonary complications of sickle cell disease. *EJHaem*. 2020;1(2):545-547. doi: [10.1002/jha2.105](https://doi.org/10.1002/jha2.105).
29. Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kreidieh F, Motta I, De Franceschi L, Cappellini MD. Care of patients with hemoglobin disorders during the Covid-19 pandemic: An overview of recommendations. *Am J Hematol*. 2020;95(8):E208-E210. doi: [10.1002/ajh.25857](https://doi.org/10.1002/ajh.25857).
30. Tonen-Wolyec S, Marini Djang'eing'a R, Kambale-Kombi P, Tshilumba CK, Bélec L, Batina-Agasa S. Vulnerability of sickle cell disease persons to the Covid-19 in sub-Saharan Africa. *Hematology*. 2020;25(1):280-282. doi: [10.1080/16078454.2020.1790842](https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1790842).
31. Kasinathan S, Mohammad Ashraf H, Minkowitz S, Adeyinka A, Bailey-Correa K. Covid-19 Infection and Acute Pulmonary Embolism in an Adolescent Female With Sickle Cell Disease. *Cureus*. 2020;12(12):e12348. doi: [10.7759/cureus.12348](https://doi.org/10.7759/cureus.12348).
32. Al Yazidi LS, Wali Y. Covid-19 in Omani Children with Hemato-Oncology Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020074. doi: [10.4084/MJHD.2020.074](https://doi.org/10.4084/MJHD.2020.074).
33. Alsayegh F, Mousa SA. Challenges in the Management of Sickle Cell Disease During SARS-CoV-2 Pandemic. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;1076029620955240. doi: [10.1177/1076029620955240](https://doi.org/10.1177/1076029620955240).
34. Chakravorty S, Padmore-Payne G, Ike F, Tshibangu V, Graham C, Rees D, Stuart-Smith S. Covid-19 in patients with sickle cell disease – a case series from a UK Tertiary Hospital. *Haematologica*. 2020;105(11):2691-2693. doi: [10.3324/haematol.2020.254250](https://doi.org/10.3324/haematol.2020.254250).
35. Abdulrahman A, Wael M, AlAmmadi F, Almosawi Z, Alsherooqi R, Abduljalil M, Kumar N, AlQahtani M. Is sickle cell disease a risk factor for severe Covid-19 outcomes in hospitalized patients? A multicenter national retrospective cohort study. *EJHaem*. 2021;10.1002/jha2.170. doi: [10.1002/jha2.170](https://doi.org/10.1002/jha2.170).
36. Anusim N, Gupta R, Ahaneku H, Franklin C, Balaraman S, Huben M, Jaiyesimi I. Presentation, management, and outcomes of Covid-19 in patients with sickle cell disease. *EJHaem*. 2021;2(1):124-127. doi: [10.1002/jha2.162](https://doi.org/10.1002/jha2.162).
37. Elia GM, Angel A, Regacini R, Nais RP, Santos ARAD, Vieira PPMG, Braga JAP. Acute chest syndrome and Covid-19 in sickle cell disease pediatric patients. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(1):104-108. doi: [10.1016/j.htct.2020.11.005](https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.11.005).
38. Hardy YO, Amenuke DAY, Abukari Y, Oti-Acheampong A, Hutton-Mensah K, Amoah-Dankwah J, Amoabeng Kontoh S, et al. Clinical presentations and outcomes of Covid-19 infection in sickle cell disease patients: Case series from Komfo Anokye teaching hospital, Ghana. *Clin Case Rep*. 2020;9(2):1018-1023. doi: [10.1002/ccr3.3719](https://doi.org/10.1002/ccr3.3719).
39. Martone GM, Nanjireddy PM, Craig RA, Prout AJ, Higman MA, Kelly KM, Ambrusko SJ. Acute hepatic encephalopathy and multiorgan failure in sickle cell disease and Covid-19. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28874. doi: [10.1002/xbc.28874](https://doi.org/10.1002/xbc.28874).
40. Minniti CP, Zaidi AU, Nouraei M, Manwani D, Crouch GD, Crouch AS, Callaghan MU, et al. Clinical predictors of poor outcomes in patients with sickle cell disease and Covid-19 infection. *Blood Adv*. 2021;5(1):207-215. doi: [10.1182/bloodadvances.2020003456](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003456).
41. Okar L, Aldeeb M, Yassin MA. The role of red blood cell exchange in sickle cell disease in patient with Covid-19 infection and pulmonary infiltrates. *Clin Case Rep*. 2020;9(1):337-44. doi: [10.1002/ccr3.3526](https://doi.org/10.1002/ccr3.3526).
42. Parodi E, Voi V, Vania B, et al. Simultaneous diagnosis of severe SARS-CoV-2 infection and sickle cell disease in two infants. *Blood Transfusion = Trasfusione del Sangue*. 2021;19(2):120-123. DOI: [10.2450/2021.0430-20](https://doi.org/10.2450/2021.0430-20).
43. Roussel A, Germanaud D, Bouchoucha Y, Ouldali N, Vedrenne-Cloquet M, Castelle M, Baruchel A. Cranial polyneuropathy as the first manifestation of a severe Covid-19 in a child. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(3):e28707. doi: [10.1002/xbc.28707](https://doi.org/10.1002/xbc.28707).
44. Sahu KK, George L, Jones N, Mangla A. Covid-19 in patients with sickle cell disease: A single center experience from Ohio, United States. *J Med Virol*. 2021;93(5):2591-2594. doi: [10.1002/jmv.26816](https://doi.org/10.1002/jmv.26816).
45. Teulier M, Elabbadi A, Gerotziafas G, et al. Severe Covid-19 with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a sickle cell disease adult patient: case report. *BMC Pulm Med* 21,46 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01412-x>.
46. Walker SC, Murphy ML, Hendricks H, Dulek DE, Volanakis EJ, Borinstein SC. Covid-19 pneumonia in a pediatric sickle cell patient requiring red blood cell exchange. *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1367-1370. doi: [10.1002/ccr3.3774](https://doi.org/10.1002/ccr3.3774).
47. Okar L, Rezek M, Gameil A, Mulikandayhil Y, Yassin MA. Severe hemolysis and vaso-occlusive crisis due to Covid-19 infection in a sickle cell disease patient improved after red blood cell exchange. *Clin Case Rep*. 2021;9(4):2117-21. doi: [10.1002/ccr3.3960](https://doi.org/10.1002/ccr3.3960).
48. Gorbalenya AE, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
49. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-452. doi: [10.1038/s41591-020-0820-9](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9).
50. Duarte PM. Covid-19: Origem do novo coronavírus. *Braz J Healt Rev*. 2020;3(2):3585-3590. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-187>.
51. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. Covid-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. 2020;43(4):328-333. doi: [10.1016/j.bj.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007).
52. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192. doi: [10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9).
53. Payne S. Family Coronaviridae. *Viruses*. 2017;149-158. doi: [10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9).
54. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(9):3409-3418. doi: [10.1080/07391102.2020.1758788](https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788).
55. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. Covid-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427. doi: [10.1016/j.clim.2020.108427](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427).
56. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. Covid-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:66-70. doi: [10.1016/j.cytogfr.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002).

57. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-1573. doi: 10.1056/NEJMra1510865.
58. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, Smith WR, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;15(4):18010. doi: 10.1038/nrdp.2018.10.
59. Stypulkowski JB, Manfredini V. Alterações hemostáticas em pacientes com doença falciforme. *Rev Bras Hemat Hemot*. 2010;32(1):56-62. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000001>.
60. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
61. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, Levantovsky R, et al. Sinai Immunology Review Project. Immunology of Covid-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;16;52(6):910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
62. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839.
63. Shah VK, Fimal P, Alam A, Ganguly D and Chattopadhyay S (2020) Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Front. Immunol*. 2020;11:1949. doi: 10.3389/fimmu.2020.01949.
64. Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, Vieira M, Pinheiro M. Severe Covid-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):50. doi: 10.1186/s42358-020-00151-7.
65. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of Covid-19. *Front Immunol*. 2020;11:4-8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>
66. Sousa CP, Brites C. Immune response in SARS-CoV-2 infection: the role of interferon type I and type III. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(5):428-433. doi: 10.1016/j.bjid.2020.07.011.
67. Brunetta DM, Clé DV, Haes TM, Roriz-Filho JS, Moriguti JC. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(3):231-7. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i3p231-237>.
68. Stussi G, Buser A, Holbro A: Red Blood Cells: Exchange, Transfuse, or Deplete. *Transfus Med Hemother* 2019;46:407-416. doi: 10.1159/000504144.