



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

KARLA ROBERTA SOARES RODRIGUES

**IMPACTO DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Recife
2023

KARLA ROBERTA SOARES RODRIGUES

**IMPACTO DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM
PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Gabriela da Silva Arcanjo
Coorientador: Prof. Dr. Marcos André Cavalcanti Bezerra.

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Rodrigues, Karla Roberta Soares.
Impacto da infecção pelo SARS-COV-2 em pacientes com anemia falciforme
/ Karla Roberta Soares Rodrigues. - Recife, 2023.
40 : il., tab.

Orientador(a): Gabriela da Silva Arcanjo
Cooorientador(a): Marcos André Cavalcanti Bezerra
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Anemia Falciforme . 2. SARS-CoV-2. 3. Covid-19 . 4. Complicações
Clínicas . I. Arcanjo, Gabriela da Silva. (Orientação). II. Bezerra, Marcos
André Cavalcanti. (Cooorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

KARLA ROBERTA SOARES RODRIGUES

IMPACTO DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 25/04/23

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente

GABRIELA DA SILVA ARCANJO
Data: 19/05/2023 08:28:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador (a): Mestre Gabriela da Silva Arcanjo
UFPE/ Departamento de Genética



Documento assinado digitalmente

MADI VEIGA DINIZ
Data: 19/05/2023 10:13:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Mestre Madi Veiga Diniz
UFPE/ Hospital das Clínicas



Documento assinado digitalmente

ISABELA CRISTINA CORDEIRO FARIAS
Data: 24/05/2023 19:37:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Isabela Cristina Cordeiro Farias
UFPE/ Real Hospital Português

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus e toda a espiritualidade por me manterem de pé, firme, em toda minha vida e durante o longo percurso da graduação,

Agradeço a minha orientadora por todo o auxílio e atenção durante, não somente a produção desse projeto, mas por todo o ensino e disponibilidade no decorrer da minha iniciação científica, sempre solícita e prestativa. Obrigada, Gabi, você foi e é mais que essencial em tudo isso.

Ao meu professor e co-orientador Marcos André por todo o ensino durante a cadeira de exames hematológicos, o senhor, assim como o Prof. Antônio Roberto são parte essencial no despertar do meu interesse pela hematologia.

A todos que fazem parte do Núcleo de Hematologia Clínica e Laboratorial, do LABCEN-UFPE.

Um agradecimento especial a minha mãe por me encorajar nessa jornada que foi a biomedicina e por estar presente em todos os momentos, sendo meu porto seguro, meu apoio, meu tudo. Sem você eu não seria a pessoa que sou hoje. Palavras não descrevem a imensidão do meu amor, gratidão e devoção por você.

Agradeço a minha amiga Talita, minha dupla e parceira do primeiro ao último dia de faculdade, que dividiu comigo tantos momentos durante essa graduação e fora dela, compartilhando tristezas e vitórias, segurando minha mão em todos os momentos. Nada disso teria sido o mesmo sem você, Tata.

Por fim agradeço a mim mesma por toda força, coragem e perseverança, por me reinventar sempre que preciso e principalmente agradeço por não desistir de mim em todas as vezes que achei que não seria capaz.

RODRIGUES, Karla. **Impacto da infecção pelo SARS-COV-2 em pacientes com anemia falciforme**. 2023. 40. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023

RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença genética autossômica recessiva causada por uma mutação no gene da beta globina (HBB) que leva à substituição de um ácido glutâmico por uma valina no sexto códon dessa cadeia. Essa alteração gera uma hemoglobina mutada (HbS) que ao sofrer desoxigenação polimeriza dentro do eritrócito, o qual passa a ter formato de foice, de onde vem o nome da doença. Essa alteração provoca uma série de consequências fisiopatológicas diversas como crises vaso-oclusivas (CVO), dor aguda e síndrome torácica aguda (STA) além de caracterizar seus portadores como mais propensos à hemólise, imunocomprometimento e um estado crônico de inflamação. Desta forma, esses indivíduos possuem uma maior suscetibilidade a infecções, incluindo a doença causada pelo SARS-CoV-2. A COVID-19 pode causar complicações em múltiplos órgãos, em especial o pulmão, se tornando um possível fator de risco para pacientes com essa hemoglobinopatia. Este presente trabalho teve como propósito fornecer uma visão geral da literatura acerca dos impactos clínicos resultantes da associação da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes portadores de anemia falciforme por meio, assim como revisar conceitos sobre a fisiopatologia de ambas as doenças, reunindo informações de pacientes ao longo da pandemia de COVID-19. Para a coleta de dados foi feita uma revisão de literatura utilizando como base livros e artigos científicos, publicados entre os anos de 2019 e 2023 encontradas nas plataformas on-line PubMed, ScienceDirect e SCIELO. De acordo com a análise dos artigos foi possível observar que a COVID-19 gera um processo chamado de “tempestade de citocinas” além de complicações pulmonares e vasculares que trazem a possibilidade de sobreposição das manifestações clínicas com a AF. Ademais, alguns estudos mostram que o uso da hidroxiureia pode agir como atenuante nas crises de dor de pacientes falciformes infectados com o SARS-CoV-2. Contudo, com as informações obtidas, percebe-se que são necessários estudos mais aprofundados, com maior controle de variáveis para esclarecer as implicações na convergência dos processos fisiopatológicos de ambas as doenças. Entretanto, a infecção viral por SARS-CoV-2 pode levar a complicações características da hemoglobinopatia se tornando, dessa forma, um gatilho aos portadores.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. SARS-CoV-2. Covid-19. Complicações Clínicas

RODRIGUES, Karla. **Impact of SARS-COV-2 infection in patients with sickle cell anemia**. 2023 . 40. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA) is an autosomal recessive genetic disease caused by a mutation in the beta globin (HBB) gene that leads to the replacement of a glutamic acid by a valine in the sixth codon of this chain. This alteration generates a mutated hemoglobin (HbS) that, when deoxygenated, polymerizes inside the erythrocyte, which becomes sickle-shaped, hence the name of the disease. This alteration causes a series of diverse pathophysiological consequences, such as vaso-occlusive crises (VOC), acute pain and acute chest syndrome (STA), in addition to characterizing patients as more prone to hemolysis, immunocompromise and a chronic state of inflammation. In this way, these individuals have a greater susceptibility to infections, including the disease caused by SARS-CoV-2. COVID-19 can cause complications in multiple organs, especially the lung, becoming a possible risk factor for patients with this hemoglobinopathy. This present work aimed to provide an overview of the literature on the clinical impacts resulting from the association of SARS-CoV-2 infection in patients with sickle cell anemia through information obtained by researchers around the world, as well as to review concepts about the pathophysiology of both diseases by gathering information from patients throughout the COVID-19 pandemic. For data collection, a literature review was carried out using books and scientific articles as a basis, published between the years 2019 and 2023 found on the online platforms PubMed, ScienceDirect and SCIELO. According to the analysis of the articles, it was possible to observe that COVID-19 generates a process called “cytokine storm” in addition to pulmonary and vascular complications that bring the possibility of overlapping clinical manifestations with SCA. Furthermore, some studies show that the use of hydroxyurea can act as an attenuator of pain crises in sickle cell patients infected with SARS-CoV-2. However, with the information obtained, it is clear that more in-depth studies are needed, with greater control of variables to clarify the implications for the convergence of the pathophysiological processes of both diseases and to affirm that COVID-19 poses serious risks to patients with SCA. However, viral infection by SARS-CoV-2 can lead to complications characteristic of hemoglobinopathy, thus becoming a trigger for carriers.

Key words: Sickle Cell Anemia. SARS-CoV-2. Covid-19. Clinical Complications

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Processo de polimerização na AF	15
Figura 2 – Processo de oclusão dos vasos	17
Figura 3 – Complicações Clínicas da AF	18
Figura 4 – Estrutura viral do SARS-CoV-2 e seus componentes	22
Figura 5 – Mutações variantes SARS-CoV-2	23
Figura 6 – Patogênese da COVID-19	25
Figura 7 – Sintomas comuns na população estudada	31
Figura 8 – Curso clínico da infecção pelos pacientes em estudo	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Proporção de nascidos vivos com DF em alguns estados do Brasil	14
Tabela 2 – Artigos sobre o impacto da COVID em pacientes com AF	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF - anemia falciforme
AVC – Acidente Vascular Cerebral
COVID-19 - *corona virus disease*
CVO - crises vaso-oclusivas
DF - doença falciforme
DNA - do inglês ácido desoxirribonucleico
DTC - Doppler Transcraniano
ECA2 - enzima conversora de angiotensina 2
HB - hemoglobina
HBS - hemoglobina S
IFNs – interferon antiviral
IL-1 β - interleucina-1 β
IL-2 - interleucina-2
IL-6 - interleucina-6
IL-7 - interleucina-7
MERS-CoV - *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*
NO - óxido nítrico
PS – Fosfadilserina
PCR - Proteína C Reativa
RT-PCR - Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa
S - glicoproteína Spike
SARS-CoV - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*
SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
SDR - síndrome do desconforto respiratório
STA - síndrome torácica aguda
suPAR - Receptor do Ativador de Plasminogênio Tipo Uroquinase Solúvel
RNA - do inglês ácido ribonucleico
TLR - do inglês receptor do tipo toll
TNF - fator de necrose tumoral α

SUMÁRIO

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
1.1 Anemia Falciforme	13
1.2 Fisiopatologia da Anemia Falciforme	16
1.3 Complicações Clínicas	17
1.4 Tratamento.....	20
2 CORONAVÍRUS	21
2.1 Fisiopatologia da COVID-19.....	24
2.2 Fatores de risco	26
3 OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivo Geral	28
3.2 Objetivos Específicos	28
4 METODOLOGIA	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38

Introdução

O termo doença falciforme engloba um grupo de doenças hereditárias que afetam milhões de pessoas em todo o mundo e que tem a anemia falciforme (AF) como sua forma mais comum, afetando cerca de 70% da população de origem africana (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019). A Anemia falciforme é uma hemoglobinopatia autossômica recessiva resultante da substituição de um ácido glutâmico por uma valina no sexto códon da cadeia beta globina resultando em uma hemoglobina mutada chamada de HbS. Em situações de desoxigenação, ou seja, quando a hemoglobina não está ligada ao oxigênio, esta HbS se polimeriza e faz com que os eritrócitos assumam um formato de foice, reduzindo a flexibilidade e a deformabilidade (KATO et al., 2018).

A polimerização da hemoglobina depende de diversos fatores como a concentração de HbS, hipóxia, temperatura, desidratação e pH. Essa falcização altera as propriedades físicas dos eritrócitos e tem como alguns resultados hemólise crônica, estresse oxidativo e agregados de eritrócitos falciformes com outros componentes sanguíneos como leucócitos, plaquetas e hemácias não falcizadas (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Desse modo o fluxo sanguíneo fica prejudicada, ou seja, o sangue não flui como deveria pelos vasos causando isquemia tecidual. O baço, que possui função de defesa no organismo, é um dos órgãos afetados por diversos infartos teciduais causando um estado progressivo de danos levando a uma “autoesplenectomia” (BALLAS et al., 2010a). Além disso, indivíduos portadores também apresentam defeitos na ativação do sistema complemento e deficiência de micronutrientes como o zinco que resultam em uma maior suscetibilidade desses pacientes a infecções (BOOTH; INUSA; OBARO, 2010).

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo vírus SARS-CoV-2 surgiu na China em 2019 e causou milhões de casos em todo mundo, sendo declarada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020. A doença do COVID-19 é causada por um vírus de RNA simples, envelopado, de sentido positivo e que pertencem à família betacoronaviridae (LEE et al., 2021). Os infectados possuem sintomatologia diversa indo de totalmente assintomáticos à falência múltipla dos órgãos, sendo tosse, falta de ar e febre as manifestações mais comuns. Também

foram relatados concentrações plasmáticas elevadas de fatores inflamatórios em pacientes com formas mais graves da doença, uma resposta descontrolada do sistema imune, evento que ficou conhecido como “tempestade de citocinas” (DO NASCIMENTO ANTONIO et al., 2020). Apesar dos diversos estudos feitos e das inúmeras hipóteses criadas acerca da heterogeneidade da resposta do hospedeiro ao SARS-CoV-2 as bases fisiopatológicas ainda não são totalmente compreendidas (MERAD et al., 2022).

Idade, diabetes, hipertensão, obesidade e diversas outras doenças crônicas se mostraram como fatores de risco para um pior prognóstico e maior mortalidade da doença, pois podem intensificar o ciclo inflamatório do SARS-CoV-2 (MERAD et al., 2022). Devido ao estado de imunocomprometimento e a convergência de processos patológicos entre a anemia falciforme e a COVID-19, como intenso estado inflamatório, complicações vasculares e pulmonares (FERREIRA et al., 2020), é necessário entender se essa parcela da população pode apresentar um curso mais grave da COVID-19.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Anemia Falciforme

Uma mutação no sexto códon do gene que codifica a subunidade β da cadeia globínica (HBB), localizado na porção 11p15.5 do cromossomo, dá origem a uma hemoglobina alterada que pode ocorrer tanto em hetero quanto em homozigose (BALLAS et al., 2010b). A hemoglobina é uma proteína tetramérica composta por subunidades de globina, vários genes codificam diferentes tipos de proteínas globinas e as combinações entre elas geram diversos tipos de Hb, sendo a Hb A (HbA), a forma mais abundante na fase adulta (>90%) (KATO et al., 2018).

A substituição de um único nucleotídeo, uma adenina no lugar de uma timina, leva a troca de um ácido glutâmico por uma valina, resultando em uma hemoglobina mutante HbS (KATO et al., 2018). A homozigose dessa hemoglobina desencadeia a anemia falciforme, doença grave e muito comum, porém a heterozigose e a interação

da Hb S com outros genes formam genótipos distintos, caracterizando as doenças falciformes (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

A incidência da AF é de aproximadamente 300.000 a 400.000 nascidos no mundo a cada ano, com maioria na África Saariana, Oriente Médio e Índia. No Brasil, estima-se que existam cerca de 60 mil pessoas com DF, a prevalência do alelo β^S varia de 1,2% a 11% dependendo do estado analisado, sendo a Bahia o estado mais prevalente, em Pernambuco 1 em cada 1.400 nascidos vivos apresentam AF (Tabela 1) (BRASIL, MINISTERIO DA SAUDE [s.d.]).

A grande variabilidade clínica existente entre os portadores de anemia falciforme pode ser explicada pela presença de polimorfismos de DNA e haplótipos como: Senegal, Bantu, Camarões que foram sugeridos como contribuintes para o aumento da infecção na AF (BOOTH; INUSA; OBARO, 2010).

Tabela 1. Proporção de nascidos vivos com DF em alguns estados do Brasil.

Estados	Proporção de Nascidos Vivos/Ano
Bahia	1: 650
Rio de Janeiro	1: 1.300
Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais e Goiás	1: 1.400
São Paulo	1: 4.000
Mato Grosso do Sul	1: 5.850
Rio Grande do Sul	1: 11.000

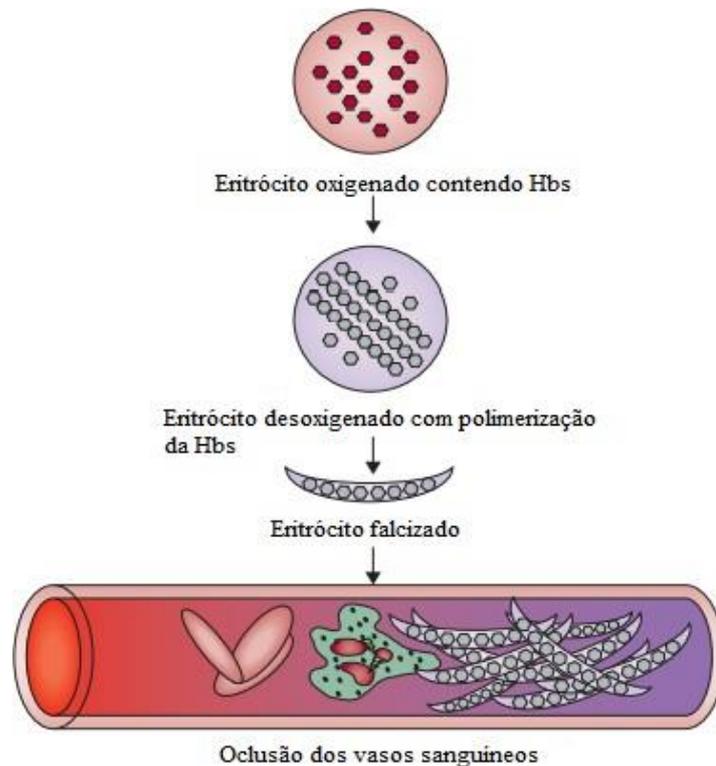
Fonte: Adaptado Ministério da Saúde

Quando o indivíduo portador é sujeito a condições de desoxigenação ou seja, quando a hemoglobina não está ligada ao oxigênio, a parte hidrofóbica que foi incorporada à hemoglobina mutante, o composto valina fica exposto e desenvolve uma reação de polimerização, onde ocorre a união de polímeros de HbS gerando fibras rígidas e longas que distorcem a membrana eritrocitária levando à falcização da hemácia (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

A polimerização da HbS relaciona-se exponencialmente com a quantidade de HbS no eritrócito, o que explica o motivo da anemia falciforme ser a condição mais grave, pois apresenta maiores concentrações intraeritrocitárias de HbS. Essa

alteração polimérica é uma reação reversível, contudo episódios recorrentes de falcização levam a alterações irreversíveis na estrutura da membrana eritrocitária, dessa forma a hemácia não retorna mais ao seu estado normal (Figura 1) (KATO et al., 2018).

FIGURA 1: Processo de polimerização na AF



Fonte adaptado de: (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010)

A falcização das hemácias não altera apenas sua forma, mas também sua funcionalidade. A reologia do sangue vai ser prejudicada, os níveis de hemólise intravascular vão aumentar e agregados de células falciformes com outros componentes sanguíneos vão ser formados levando à estase do fluxo sanguíneo, conhecido como vaso-oclusão, marca registrada da doença (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

A resposta inflamatória também é decisiva nas inúmeras complicações da doença como a autoesplenectomia, síndrome torácica aguda (STA) e acidente vascular cerebral (AVC), entretanto os exatos motivos que desencadeiam esse processo ainda não são completamente identificados (CONRAN; BELCHER, 2018).

1.2 Fisiopatologia da Anemia Falciforme

A oclusão de vasos sanguíneos é o processo fisiopatológico mais marcante da anemia falciforme responsável por crises vaso-oclusivas, interrupção do suprimento sanguíneo, queda na oxigenação e necessidade de atendimento médico de emergência nos pacientes portadores (CONRAN; BELCHER, 2018).

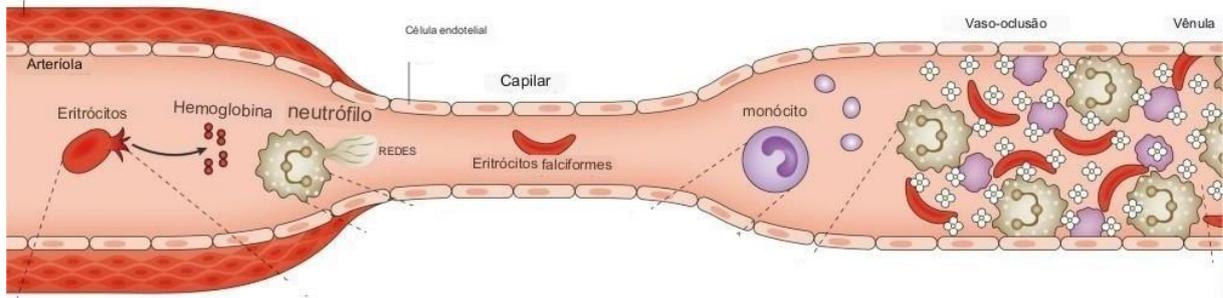
A mudança no fluxo do sangue devido ao aumento do hematócrito e da viscosidade do sangue são os responsáveis por esse evento. A falcização da membrana dos eritrócitos os torna mais adesivos devido à exposição de moléculas de adesão que, normalmente, não são expressas como a fosfadilserina (PS), se tornando até três vezes mais aderente que as hemácias normais, formando agregados com outros componentes celulares (ZAGO; PINTO, 2007).

Atrelado a isso, a interação desses eritrócitos falcizados com o endotélio vascular ativam as células endoteliais que produzem mediadores inflamatórios como IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral (FNT), levando a um estado inflamatório crônico (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

A exposição da PS e de outras moléculas de adesão também pode levar a um estado de hipercoagulabilidade induzindo a produção excessiva de trombina, ativação de plaquetas e do sistema de coagulação. Desse modo, o risco de tromboembolismo venoso em pacientes com anemia falciforme aumenta de quatro a cem vezes (ORTIZ-PRADO et al., 2020).

Há ainda a participação de leucócitos na vaso-oclusão, devido ao processo inflamatório no qual um maior número de leucócitos vai ser liberado na corrente sanguínea. Esses ligam-se a CD47, uma outra proteína de adesão expressa pelo eritrócito falciforme dando continuidade a cascata de fenômenos vaso oclusivos (DARBARI; SHEEHAN; BALLAS, 2020).

Além disso, pacientes com AF apresentam intensa hemólise. As alterações na hemácia falciforme tornam as células mais rígidas e menos deformáveis, o que as deixa mais suscetíveis a romperem na circulação gerando uma hemólise prematura e resultando em uma anemia crônica. Em resposta a isso, a medula óssea sofre uma série de estímulos e passa a liberar eritrócitos ainda imaturos na corrente sanguínea, os reticulócitos. Estas células também possuem moléculas adesivas em suas membranas o que acarreta uma piora nas interações celulares intensificando a inflamação e à vaso-oclusão (Figura 2) (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Figura 2: Processo de oclusão dos vasos na AF

Fonte adaptado de: (KATO et al., 2018)

Após a lise das hemácias ocorre a liberação de heme e hemoglobina na circulação. A hemoglobina livre provoca o consumo de óxido nítrico (NO) uma molécula que atua na vasodilatação e tem efeito anti-inflamatório. Esse processo desencadeia eventos inflamatórios e estresse oxidativo. O heme também pode ativar o receptor de reconhecimento padrão do tipo toll (TLR4) e levar à produção de citocinas oxidantes e causar inflamação e vaso-occlusão (CONRAN; BELCHER, 2018).

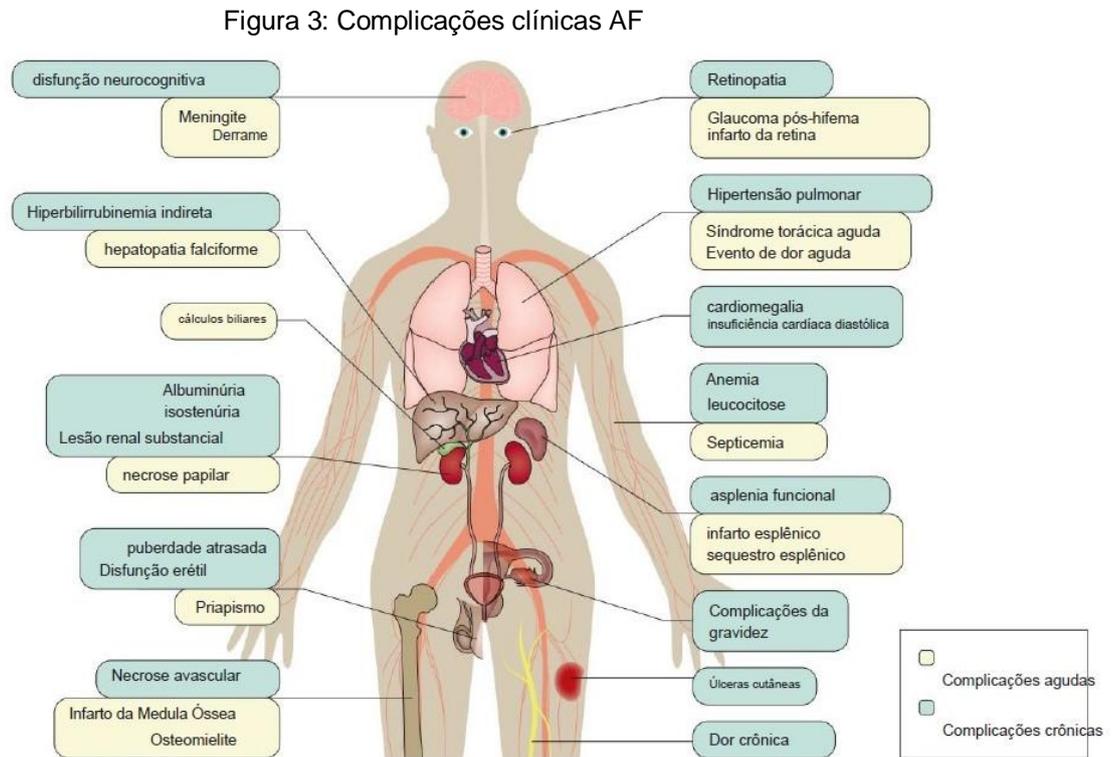
Os indivíduos com AF também apresentam maior suscetibilidade a infecções, pois sofrem de ausência completa ou parcial da função esplênica. O baço possui função essencial na remoção de microrganismos e na produção de anticorpos sendo essencial no controle de infecções. Devido as altas taxas de extração de O₂ e acidose presentes no baço, a HbS sofre desoxigenação e passa pelo processo de falcização causando vaso-occlusão e impedindo o fluxo sanguíneo.

Após múltiplos infartos teciduais, o baço torna-se incapaz de regenerar e atrofia resultando em uma autoesplenectomia. Desse modo infecções locais podem rapidamente se tornar sistêmicas (BOOTH; INUSA; OBARO, 2010). Esta é uma complicação que ocorre predominantemente em crianças, sendo a prevalência até os dois anos de idade de 58% e crescendo até 94% no quinto ano de vida dos pacientes (SEGURO PAULA et al., 2015).

1.3 Complicações Clínicas

É possível notar que tanto os processos vaso-oclusivos, como os inflamatórios e hemolíticos estão interligados e relacionados, sendo os responsáveis pelo quadro clínico apresentado por esses pacientes. Os portadores apresentam diversas manifestações clínicas, acometendo os mais variados órgãos e podendo ser agudos

ou crônicos (ZAGO; PINTO, 2007). As principais manifestações clínicas que os indivíduos com AF podem apresentar são: crise vaso-oclusivas (CVO), síndrome torácica aguda (STA), acidente vascular cerebral (AVC), úlceras de perna, entre outras (Figura 3)



A complicação mais comum e principal causa de admissão hospitalar nesses pacientes é a crise vaso-oclusiva (CVO). A oclusão dos vasos desencadeia uma isquemia tecidual, causando danos vasculares e inflamação acarretando dor aguda intensa e de início súbito. Os episódios mais comuns ocorrem na região lombar, articulações e extremidades. Alguns dos fatores de risco para CVO são hipóxia, infecções, febre, acidose, assim como baixas temperaturas e ventos fortes (DARBARI; SHEEHAN; BALLAS, 2020).

A síndrome torácica aguda (STA) é caracterizada por um estado hiper inflamatório, que é a provável causa da obstrução das vias aéreas. O aumento das moléculas de adesão existentes na hemoglobina S gera uma lesão pulmonar aguda relacionada à interação destas com o endotélio vascular, provocando desequilíbrio entre os agentes vasoconstrictores e vasodilatadores e alterando o fluxo das

hemácias com conseqüente oclusão dos vasos pulmonares levando a danos nos alvéolos pulmonares. (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Os aspectos clínicos e radiográficos são semelhantes a uma pneumonia bacteriana com febre, leucocitose, dor torácica, derrame pleural e tosse com escarro purulento. Em cerca de 35% dos casos o paciente pode apresentar exame físico normal e, em torno de 50%, radiografia do tórax inicialmente normal, sendo a tomografia computadorizada o principal método de imagem nesses pacientes. Estudos mostram que o tratamento com hidroxiuréia associa-se com uma redução de 40% dos casos de STA, em pacientes com AF. Tal a medicação é indicada para qualquer paciente que apresente pelo menos dois episódios de STA (POUGY DA COSTA PINTO; COELHO DA SILVA; POZZOBON, 2006).

A hipercoagulabilidade, embolia gordurosa e infecções frequentes também contribuem para o desenvolvimento de lesão pulmonar. A STA é a principal causa de morte entre os pacientes falciformes sendo mais frequente em crianças, porém mais grave em adultos (MOREIRA, 2007).

Complicações pulmonares são responsáveis por até 30% das mortes de adultos com AF. A hipertensão pulmonar (hTPN) também tem sido reconhecida como uma complicação respiratória cada vez mais comum, apresentando pressões pulmonares mais baixas e um risco de seis a dez vezes maior de mortalidade em pacientes adultos (BALLAS et al., 2010a).

O acidente vascular cerebral (AVC) é um dos eventos agudos da doença, podendo ser isquêmico ou hemorrágico. O maior risco do tipo isquêmico de AVC ocorre na primeira década de vida e após os 29 anos, apresentando uma taxa de incidência de 1,02% ao ano entre 2 e 5 anos de idade. Em pacientes sem prevenção primária o AVC ocorre em 7,4% dos pacientes aos 14 anos e em 11% daqueles com 20 anos de idade (BREWIN; KAYA; CHAKRAVORTY, 2017).

O doppler transcraniano (DTC) é um exame de ultrassom capaz de medir a velocidade do sangue nas principais artérias cerebrais, sendo capaz de detectar riscos de AVC. Esse exame é utilizado em crianças como método de prevenção e o acompanhamento regular diminuiu em cerca de 10 vezes o número de AVC em crianças (DEBAUN et al., 2020).

Outra complicação comum é a úlcera de membros inferiores (UMI) uma manifestação cutânea, dolorosa e de cicatrização lenta. Os episódios vaso-oclusivos causados pela obstrução do fluxo sanguíneo causam danos tecidual e uma anemia

hemolítica mais grave que estão associadas a formação de ferimentos na pele com cicatrização demorada que podem durar anos. (KATO et al., 2018).

A osteonecrose ou infarto ósseo, também acomete metade dos pacientes com anemia falciforme, afetando as articulações do quadril e ombro, é um processo progressivo e doloroso onde ocorre perda do tecido sanguíneo devido a interrupção do fluxo sanguíneo (ADESINA; NEUMAYR, 2019).

1.4 Tratamento

Existem diversos tipos de tratamento que visam prevenir ou amenizar a gravidade dos sintomas clínicos da AF. Pacientes com quadros de dor intensa devem receber opiáceos de forma frequente e regular, por via parenteral, até o alívio da dor. A dor deve ser avaliada frequentemente para o manejo correto das medicações (STEINBERG, 2008a).

As transfusões sanguíneas contribuem para diversas complicações pois tem como objetivo aumentar a oxigenação e o transporte de oxigênio pelas hemácias, elevando os níveis de hemoglobina com morfologia e funcionalidade normais e diminuindo a quantidade da HbS, melhorando, por exemplo, as crises vaso-oclusivas. A reposição sanguínea, em caráter de urgência, por vezes, é necessária devido a uma súbita anemia severa em crianças que ocorre devido ao sequestro esplênico ou uma infecção viral (STEINBERG, 2008b).

A hidroxiureia é o medicamento mais utilizado para o tratamento da AF. Este fármaco promove a síntese de hemoglobina fetal com o intuito de reduzir a polimerização da HbS e a quantidade de eritrócitos falcizados na corrente sanguínea. Também atenua a hemólise levando a uma redução no número de reticulócitos, além de reduzir o número de granulócitos, monócitos e plaquetas circulantes. Dessa forma, a probabilidade de crises vaso-oclusivas reduz, pois diminui o número de eritrócitos falcizados que podem aderir ao endotélio vascular. É recomendada para pacientes que apresentam 3 ou mais crises de dor no período de um ano (STEINBERG, 2008a; SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Outros fármacos estão sendo testados e liberados com outros mecanismos de ação, como por exemplo, o Crizanlizumabe que se liga à P-selectina, esta é uma das moléculas de adesão expostas no eritrócito falcizado, ao inativa-la o crizanlizumabe evita dessa forma o processo vaso-oclusivo (ALI et al., 2020). O transplante de

medula óssea é a única cura conhecida para a anemia falciforme, contudo o receptor pode desenvolver toxicidade frente a medula recebida.

2 CORONAVÍRUS

O coronavírus-2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) faz parte de uma extensa família de vírus que causam doenças tanto em animais como em humanos, sendo responsável, junto com outros dois coronavírus, SARS-CoV e MERS-CoV, por causar doenças graves e fatais em humanos nas últimas décadas (ORTIZ-PRADO et al., 2020).

O SARS-CoV-2 foi detectado, pela primeira vez, em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, com os primeiros casos apresentando febre, dispneia, tosse e pneumonia de origem desconhecida, se espalhando rapidamente pelo mundo e declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia em 11 de março de 2020 (“Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde”, [s.d.]). O novo vírus foi nomeado dessa forma devido a sua extrema semelhança, em torno de 80%, com o SARS-CoV que causou uma síndrome do desconforto respiratório em 2002-2003 também na China (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Estudos mostram que comorbidades pré-existentes, como hipertensão, doença cardiovascular e diabetes, além de idade avançada (>60 anos), são fatores de risco para o desenvolvimento de formas mais graves da doença pois podem intensificar o quadro inflamatório da doença (XU et al., 2020). A transmissão ocorre por gotículas que são expelidas ao falar, espirrar ou tossir em um diâmetro de até dois metros do emissor, contato com superfícies contaminadas também pode ser uma forma de contágio. Outras formas de transmissão não são descartadas, contudo a transmissão horizontal é a principal forma de propagação (ORTIZ-PRADO et al., 2020).

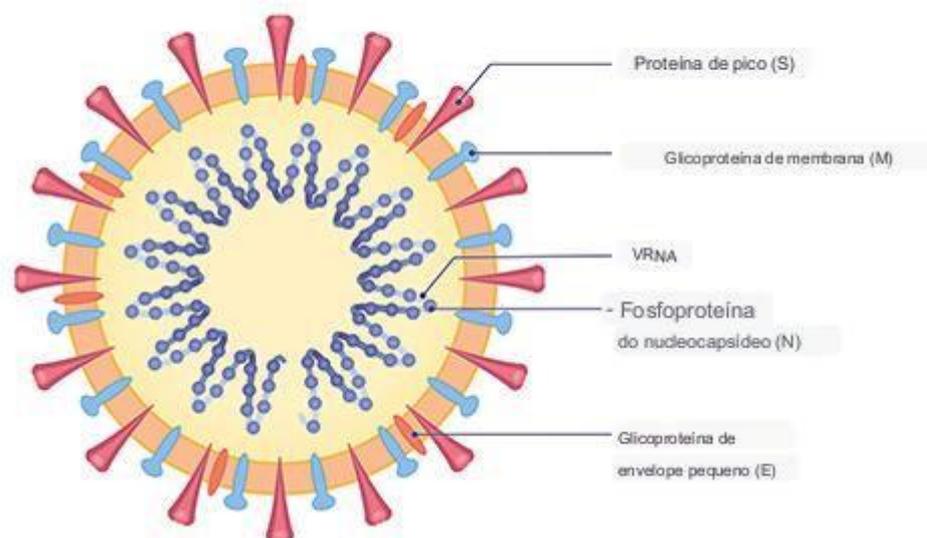
Diferentes tipos de testes de diagnóstico podem ser realizados para diagnosticar o SARS-CoV-2 como o ensaio de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) que é considerado o teste padrão-ouro por detectar a presença do vírus ainda na fase inicial de infecção, até mesmo em pessoas assintomáticas. O PCR detecta regiões do genoma viral, até o momento os genes alvo englobam as proteínas virais de membrana como a Spike. Essa técnica tem sensibilidade e

especificidade em torno de 70% a 95% (FIGUEIREDO; PAULA, 2022). Os testes sorológicos, como imunoenaios enzimáticos, ensaios de micropartículas quimioluminescentes, ensaios baseados em fluorescência e ensaios de fluxo lateral detectam os antígenos virais e os anticorpos produzidos pelo organismo contra a infecção viral. Os anticorpos produzidos pelo organismo vão variar de acordo com a fase da infecção viral, sendo o IgM produzidos no início da infecção, em média 5 dias após o início dos sintomas e o IgG produzidos mais tardiamente, a partir do décimo dia após o início dos sintomas. (FIGUEIREDO; PAULA, 2022).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de cadeia simples, positivo, envelopado que possuem um genoma variando de 26 a 32 quilobases de comprimento e pertence à família betacoronaviridae. Sua membrana viral possui uma glicoproteína Spike (S) que concede ao vírus um formato de coroa visto ao microscópio, de onde vem o nome “corona”, a glicoproteína de membrana (M) e a proteína do envelope (E) sustentam seu formato anelar (Figura 4). O período de incubação varia de 2 a 14 dias, sendo a média de 5 dias para desenvolvimento da doença e pode vir a apresentar diversos cenários em sua manifestação clínica variando de assintomático a crítico (ORTIZ-PRADO et al., 2020).

FIGURA 4: Estrutura viral do SARS-CoV-2 e seus componentes

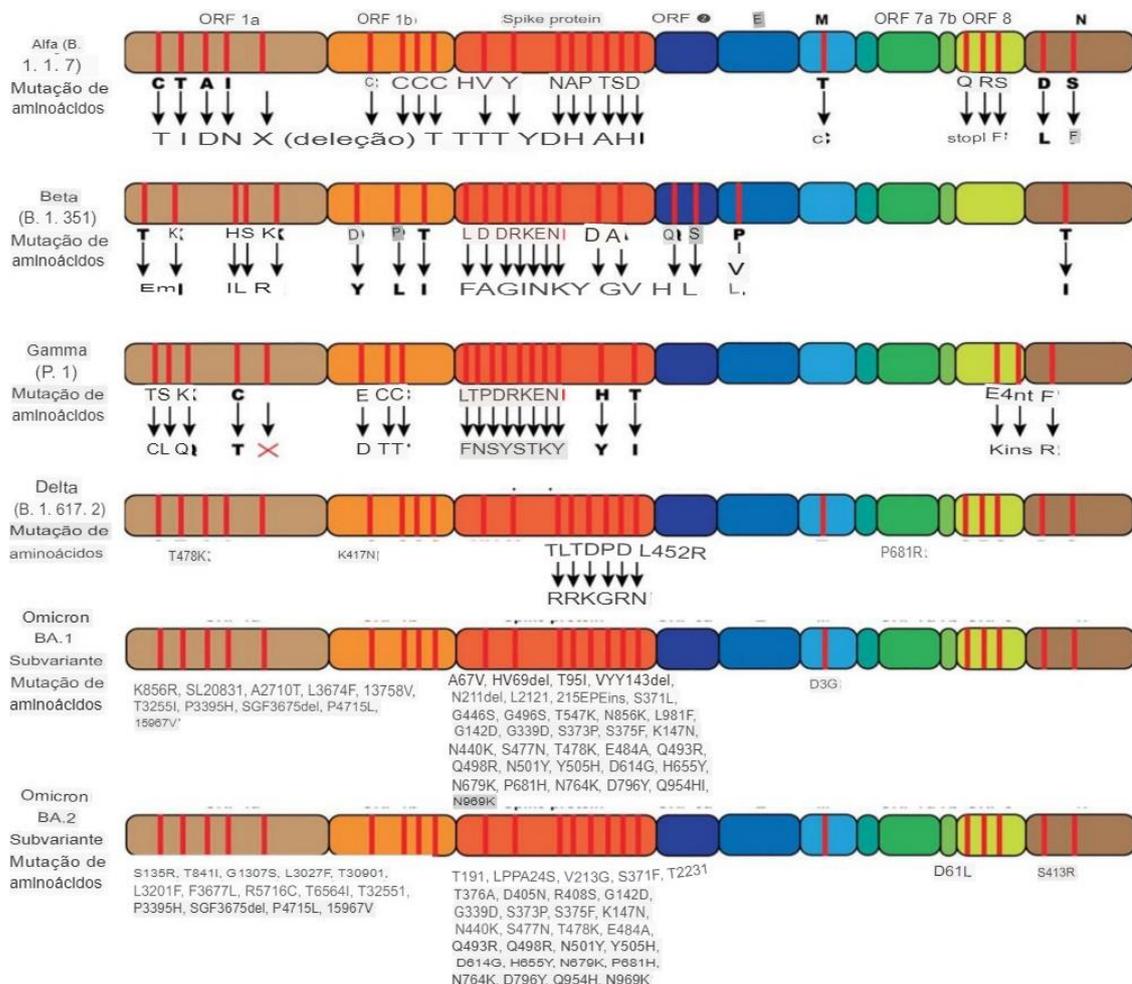
Estrutura do SARS-COV-2



Fonte adaptado de:(CHAMS et al., 2020)

Durante o ano de 2021, o SARS-CoV-2 desenvolveu diversas novas variantes, como a Alfa, Delta e Ômicron, que possuem mutações na proteína Spike que alteram as características virais. A variante Alfa ou B.1.1.7, possui oito mutações e duas deleções na proteína S, se espalhando 50% mais rápido pelo Reino Unido do que variantes anteriores e apresentando mutações que conferem maior afinidade de ligação ao receptor doo vírus na célula. A variante Delta apresenta três subtipos, apresenta mutações que afetam a resposta imune, possui maior poder de replicação e uma transmissão 60% maior que a vista na variante Alfa. A variante Ômicron também possui subtipos e apresenta ainda mais mutações que todas as anteriores, cerca de 30 mutações e 3 deleções; é mais contagiosa, suas alterações garantem uma maior afinidade de ligação viral, maior replicação e carga viral, além de induzir o escape de imunidade, o curso de infecção é mais leve, contudo apresenta mutações que podem interferir na eficácia clinica das vacinas e afetar uma população mais jovem (Figura 5) (AKKIZ, 2022).

Figura 5: Mutações Variantes SARS-COV-2



Fonte adaptado de: (AKKIZ, 2022)

O aumento do índice vacinal global assim como as medidas de saúde pública e sociais como o uso obrigatório de máscaras faciais, uso de álcool 70%, distanciamento social, foram imprescindíveis para controle e tratamento da doença e para evitar o aparecimento de novas variantes.

O Brasil conta com quatro vacinas aprovadas para uso: Coronavac, Janssen, AstraZeneca e Pfizer e a Sputnik. Duas tecnologias de vacinas são aprovadas no Brasil, a com o uso do vírus inativado e a que utiliza um vetor viral, um adenovírus de chimpanzé atenuado (SARQUIS SERPA et al., 2021).

O método que usa o SARS-CoV-2 inativado contém agentes infecciosos vivos, mas enfraquecidos que estimulam a imunidade do indivíduo. É um método amplamente conhecido que possibilitou a rápida produção das vacinas. É o método utilizado pela Coronavac. Já a AstraZeneca apresenta a tecnologia que utiliza o adenovírus de chimpanzés onde introduz um gene altamente específico nas células humanas e estimula uma resposta imune específica contra o vírus. As vacinas apresentam boa eficácia, principalmente na prevenção de casos graves, hospitalizações e óbitos. Não existem relatos de maior risco de reações adversas das vacinas (DA FONSECA LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021).

2.1 Fisiopatologia da COVID-19

Assim como todo microrganismo intracelular obrigatório, o SARS-CoV-2 precisa de uma célula hospedeira para realizar sua replicação e disseminação, a glicoproteína Spike presente na membrana viral é a responsável pela entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. A Spike (S) é uma glicoproteína estrutural transmembrana que determina o tropismo do vírus pelo seu hospedeiro e possui duas subunidades funcionais: a subunidade 1 que é responsável pela ligação da partícula viral com o receptor da célula hospedeira e a subunidade 2 tem como função a fusão das membranas virais e celular (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020).

A resposta imune contra infecções virais envolve a imunidade inata, com a ativação de citocinas pró-inflamatórias, células NK, interferons antivirais tipo I (IFNs) e se necessário a imunidade adaptativa com um ataque coordenado através de células T CD8+ e T CD4+, entretanto a resposta imune criada após a infecção pelo

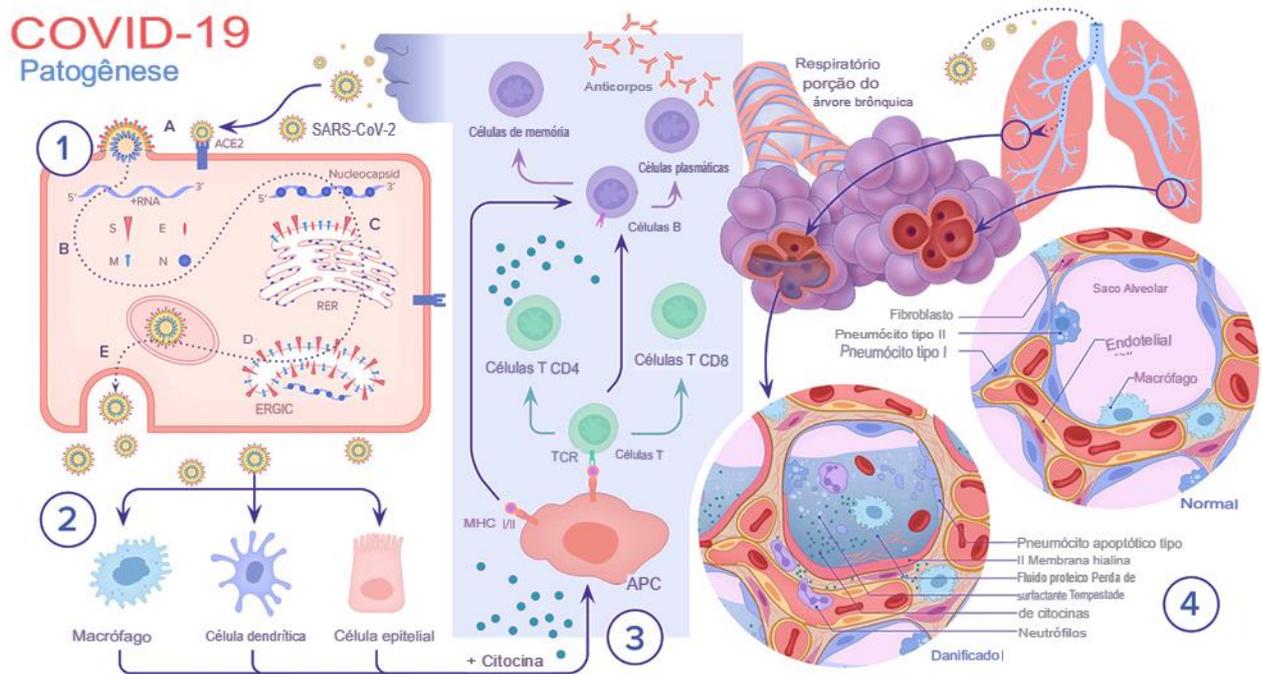
SARS-CoV-2 pode ter efeito contrário e se tornar um fator de risco para um mau prognóstico da doença devido a um processo chamado de “tempestade de citocinas”.

O SARS-CoV-2 entra na célula por endocitose ou por fusão de membrana mediada por um receptor, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que tem função vasodilatadora e apresenta uma alta expressão na mucosa nasal e oral, nas vias aéreas e pulmão, o que pode servir como indicativo para a maior sensibilidade do SARS-CoV-2 pelas áreas do trato respiratório (ORTIZ-PRADO et al., 2020).

A proteína Spike se liga à ECA2 e promove a infecção viral. O RNA viral usa o maquinário da célula para traduzir suas proteínas virais e replicar seu RNA. Por meio da expressão de certas proteínas virais a liberação dos interferons (IFNs) pela imunidade inata do hospedeiro vai sofrer interferências, o que desencadeará uma maior replicação viral no interior das células. Os novos virions são embalados nas vesículas liberadas pelo Golgi e se fundem com a membrana plasmática sendo liberados por exocitose (MERAD et al., 2022).

A infecção por SARS-CoV-2 induz fatores inflamatórios que levam à ativação de macrófagos e células dendríticas estimulando a imunidade humoral e celular, resultando na produção de citocinas e anticorpos. A produção excessiva de substâncias pró-inflamatórias é conhecida como “tempestade de citocinas”, está envolvida nesse processo, entre outras, as citocinas IL-2, IL-7, IL-10 e TNF- α . O estado hiper inflamatório desses pacientes pode causar lesão pulmonar, levar ao desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório (SDR), falência múltipla dos órgãos e ocasionar o óbito (Figura 6) (DO NASCIMENTO ANTONIO et al., 2020).

Figura 6: Patogênese da COVID-19.



Adaptado (CHAMS et al., 2020)

2.2 Fatores de risco

A pré-existência de doenças crônicas, como diabetes e hipertensão podem desencadear um curso mais grave da infecção por SARS-CoV-2, pois podem intensificar o processo inflamatório. A idade é o principal fator de risco, aumentando a partir dos 5 anos (MERAD et al., 2022).

A Diabetes Mellitus (DM) é caracterizada por ser uma doença de inflamação crônica de baixo grau que pode estimular respostas imunes e inflamatórias ainda mais aumentadas nos indivíduos com DM infectados por SARS-CoV-2. A hiperglicemia presente nesses indivíduos estimula o estresse oxidativo e a liberação de citocinas, os indivíduos portadores também possuem níveis mais elevados de biomarcadores inflamatórios, como o receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel (suPAR), procalcitonina e D-dímero (VASBINDER et al., 2022).

A SuPAR é uma glicoproteína de sinalização do sistema imunológico, altamente expressa no tecido pulmonar, que difere de outros marcadores inflamatórios por não ser uma proteína de fase aguda e permanecer com níveis estáveis durante processos pró inflamatórios aumentando apenas em estímulos específicos como a infecção por um vírus de RNA. Indivíduos com DM e COVID-19 têm níveis de suPAR quatro a oito

vezes maiores do que indivíduos saudáveis refletindo na carga de inflamação do COVID-19 e indicando a causa do pior prognóstico nesses pacientes (VASBINDER et al., 2022).

Doenças cardiovasculares e hipertensão também são indicadores de mau prognóstico. O SARS-CoV-2 causa lesão ao sistema cardiovascular de diferentes formas, devido ao fato do vírus utilizar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) como receptor para sua ligação com o hospedeiro. A ECA2 é altamente expressa em tecidos pulmonares e no cardíaco exercendo funções importantes de proteção dos mesmos. Devido a ligação viral a essa proteína, tais funções são inibidas resultando em inflamação do miocárdio e insuficiência respiratória. Níveis elevados de troponina em paciente com COVID-19 estão associados a outros biomarcadores inflamatórios como D dímero, ferritina e interleucina-6 [IL-6], desencadeando em intensificação do processo inflamatório (ASKIN; TANRIVERDI; ASKIN, 2020).

Desse modo, devido ao caráter crônico, imunossupressor e de intenso processo inflamatório presente na anemia falciforme, os pacientes com essa condição podem desenvolver um curso mais grave de infecção pelo SARS-CoV-2.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Relatar informações acerca dos impactos fisiopatológicos resultantes da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com anemia falciforme

3.2 Objetivos Específicos

- Discutir os aspectos fisiopatológicos da infecção por SARS-Cov-2 em pacientes com AF;
- Descrever quais complicações estão associadas com a COVID-19 e a Anemia Falciforme;
- Discutir se pacientes com AF estão em risco aumentado de desfecho adverso frente à infecção pelo SARS-CoV-2

4 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma Revisão Bibliográfica, na qual foram utilizados dados obtidos em pesquisas realizadas nas plataformas científicas online como: PubMed, ScienceDirect e SCIELO. Esta revisão abrangeu estudos com a população adulta e pediátrica. O último acesso às plataformas foi realizado em 14/02/2023.

Como palavras-chave foram utilizados em português e no seu respectivo correspondente em inglês os seguintes descritores: “Anemia Falciforme”; “SARS-CoV-2”; “Doença Falciforme” e “Complicações Clínicas”.

Foram incluídas publicações a partir do ano de 2019, em inglês. Dos 61 trabalhos obtidos, 10 foram utilizados na construção do trabalho. Como critérios de exclusão artigos que relataram casos sem confirmação laboratorial, pacientes sem hemoglobinopatias ou estudos de caso com apenas um paciente foram retirados desta revisão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análise dos artigos, foram selecionados 10 estudos que avaliaram o impacto da COVID-19 em pacientes com doença falciforme. Na tabela 1 estão descritos os autores, título e breve descrição dos artigos.

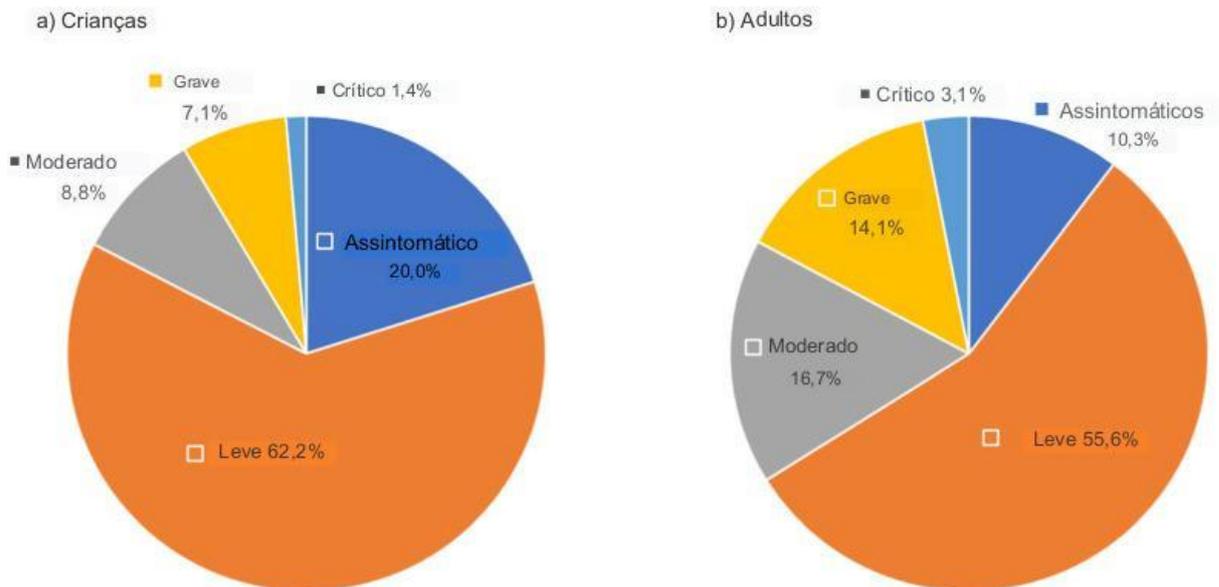
Tabela 2. Artigos sobre o impacto da COVID em pacientes com AF.

(MUCALO; BRANDOW; SINGH, 2022)	A perspective on the sickle cell disease international COVID-19 registry	Coleta dados sobre casos de COVID-19 entre indivíduos com doença falciforme a partir do SECURE-SCD
(MUCALO et al., 2021)	Comorbidities are risk factors for hospitalization and serious COVID-19 illness in children and adults with sickle cell disease	Histórico de crises de dor como um fator de risco para hospitalização de crianças e adultos.
(BERNIT et al., 2022)	Sickle cell disease patients with COVID-19 in Guadeloupe: Surprisingly favorable outcomes	Dados de 38 pacientes adultos com DF e fatores de risco associados à hospitalização, gravidade e mortalidade devido à infecção por COVID-19
(PAYNE et al., 2022)	COVID-19 and Sickle Cell Disease–Related Deaths Reported in the United States	Investiga mudanças na mortalidade relacionadas à DF antes e durante a pandemia de COVID-19

(HOOGENBOOM et al., 2021)	Individuals with sickle cell disease and sickle cell trait demonstrate no increase in mortality or critical illness from COVID-19 - a fifteen hospital observational study in the Bronx, New York	Examinar os resultados clínicos de pacientes com DF e COVID-19 em mais de dez hospitais de Nova York
(CLARKE et al., 2022)	Catastrophic Neurological Complications in 2 Patients With Sickle Cell Disease and COVID-19	Descrição de dois pacientes com DF que desenvolveram sequelas neurológicas graves após a infecção por SARS-CoV-2, levando a edema cerebral e morte.
(HEYMAN et al., 2022)	COVID-19 infection and pain in adolescents with sickle cell disease: A case series	Discussão de casos de cinco adolescentes com DF que desenvolveram graves complicações após serem infectados com COVID-19
(CAI; CHEN-GOODSPEED; IDOWU, 2022)	Risk and protective factors for severe COVID-19 infection in a cohort of patients with sickle cell disease	Análise de 30 pacientes com DF e COVID-19 e uma correlação entre o uso de hidroxiureia para cursos mais leves da infecção e mais graves entre aqueles com histórico de STA
(YURTSEVER et al., 2021)	Prognostic factors associated with COVID-19 related severity in sickle cell disease	Aumento do risco de infecção grave por COVID-19 em pacientes com DF e uso de hidroxiureia como tratamento preventivo
(ALI; HATIM; YASSIN, 2022)	SARS-CoV-2 omicron variant may present with severe sickle cell painful crisis: A report of two cases	Desenvolvimento de novas variantes, como a Omicron, e seu impacto potencial na gravidade da anemia falciforme

MUCALO et al., e colaboradores (2022) apresentam dados de um formulário online amplamente divulgado e disponibilizado denominado *Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Sickle Cell Disease* (SECURE-SCD - www.covidsicklecell.org) que coleta dados sobre casos de COVID-19 entre indivíduos com doença falciforme. O formulário foi criado com o objetivo de compreender o impacto da COVID-19 em várias doenças crônicas e identificar comorbidades que acometem os pacientes com DF em maior risco. Os dados de 1.045 casos notificados foram analisados ao longo de um período de dois anos. A maioria dos indivíduos apresentou sintomas leves e apresentou crises de dor como o sintoma mais comum relacionado à DF e à COVID-19 (Figura 8) (MUCALO; BRANDOW; SINGH, 2022).

Figura 8: Curso clínico da infecção pelos pacientes em estudo.

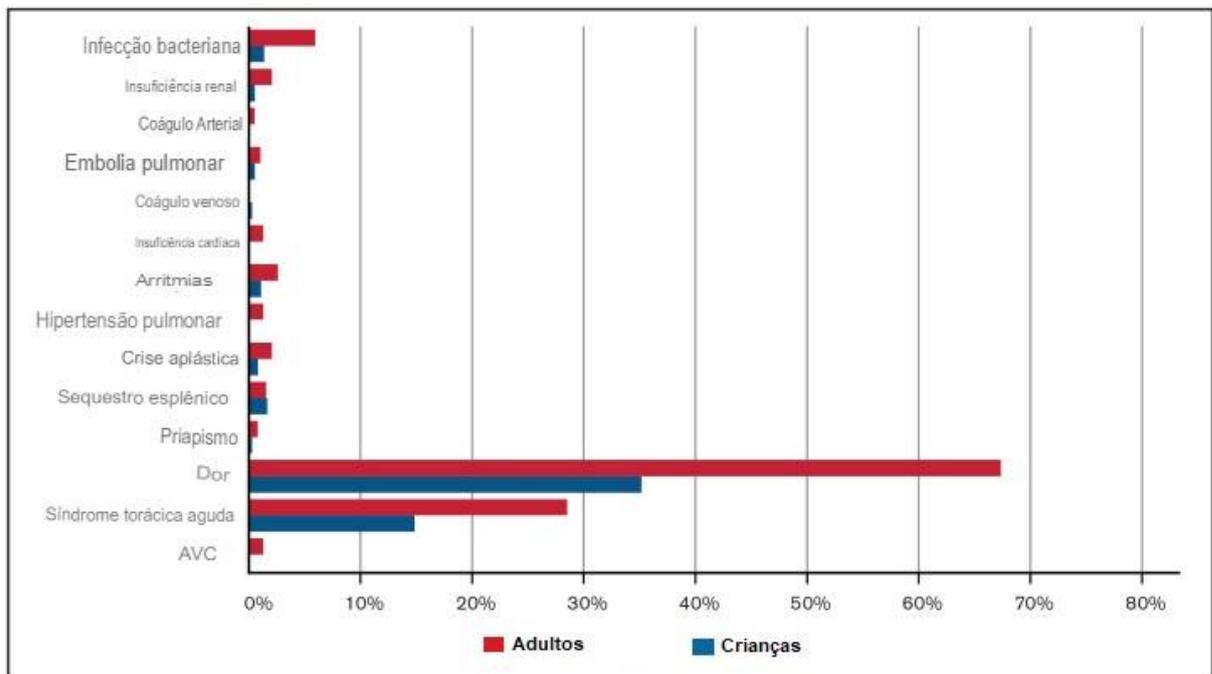


Fonte adaptado de: (MUCALO; BRANDOW; SINGH, 2022).

MUCALO et al., (2021) em mais um estudo acerca dessa relação entre a Doença Falciforme e a COVID-19, teve como objetivo identificar fatores associados à hospitalização e à doença grave de COVID-19 em crianças e adultos. O estudo usou dados do registro internacional SECURE-SCD, já citado anteriormente, para coletar informações sobre pacientes com DF que também tinham a infecção por SARS-CoV-2. Com base na análise de 750 casos relatados, os pesquisadores descobriram que a presença de histórico de dor é um fator de risco para hospitalização. Dados mostraram

que crianças e adultos apresentaram maior probabilidade de serem hospitalizados se tivessem comorbidades cardíacas/pulmonares, sendo 3,09 vezes maior em crianças e 1,94 vezes maior em adultos que apresentavam histórico de dor. Além disso, a hidroxiureia não teve efeito nas taxas de hospitalização nem nos níveis de gravidade, mas reduziu o risco de apresentar dor entre pacientes adultos infectados pelo SARS-CoV-2 (Figura 7) (MUCALO et al., 2021).

Figura 7: Sintomas comuns observados na população de pacientes com AF e COVID.



Fonte: Adaptado de (MUCALO et al., 2021).

Bernit et al., (2022) fornece informações sobre os resultados e fatores de risco associados à infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doença falciforme (DF) em um centro de referência de Guadalupe na França. Quase metade dos pacientes do estudo (44,7%) precisou de hospitalização, porque desenvolveram síndrome torácica aguda (STA). Bernit destaca que, apesar de ser um grupo de alto risco, pacientes com DF podem ter resultados satisfatórios quando infectados pelo SARS-CoV-2. O bom estado de saúde dos pacientes pode estar relacionado à baixa taxa de prevalência de comorbidades nesses pacientes. No geral, apesar de serem considerados indivíduos de alto risco durante pandemias como a Covid-19, pessoas que sofrem de anemia falciforme ainda podem se recuperar bem se os cuidados adequados forem tomados

em tempo hábil, de acordo com as diretrizes fornecidas pelos profissionais de saúde (BERNIT et al., 2022).

De acordo com PAYNE et al., (2022) podemos concluir que a doença falciforme afeta um número significativo de pessoas nos Estados Unidos sendo mais prevalente entre indivíduos negros/afro-americanos. Seu estudo teve como objetivo investigar as mudanças na mortalidade relacionadas à DF antes e durante a pandemia de COVID-19. Usou-se dados presentes em arquivos datados entre os anos de 2014 a 2019, onde foi feita uma estimativa das taxas de mortalidade ajustadas por idade relacionadas à DF antes do período pandêmico. No ano de 2020, durante a pandemia de COVID-19, houve 1.023 mortes relacionadas a DF nos EUA; desses casos, 86 deles, cerca de oito por cento estava associada com o COVID-19, cerca de 12% maior que os casos relatados em 2019. Desse modo confirmou-se um aumento da mortalidade de pacientes portadores de DF durante a pandemia, sendo os óbitos mais frequentes entre as idades de 25-59 anos. No entanto, o COVID-19 não explica completamente a discrepância entre os valores, indicando a possibilidade de subcontagem de casos e óbitos por efeitos indiretos da pandemia, como por exemplo o medo de deslocar-se até os serviços médicos (PAYNE et al., 2022).

Com base no artigo de pesquisa de HOOGENBOOM et al., (2021) um maior número de visitas ao hospital entre os portadores de doença falciforme provavelmente foram associadas a crises de dor ou à síndrome torácica aguda desencadeada pela COVID-19. O estudo comparou os resultados de pacientes com doença falciforme e traço falciforme analisando-os com base na idade, sexo, raça/etnia, comorbidade etc., mas não encontrou considerações importantes nos resultados relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2. Em síntese, no grupo de pacientes analisados não houve maiores preocupações no desenvolver dos quadros clínicos embora as taxas de hospitalização desses indivíduos durante a pandemia tenham apresentado um aumento. O estudo não apresenta dados sobre a possível capacidade do SARS-CoV-2 ter agido como gatilho no aumento dessas complicações clínicas (HOOGENBOOM et al., 2021).

CLARKE et al., (2022) descreve o caso de dois pacientes com doença falciforme admitidos no serviço de emergência por ocasião de ocorrência de crise vaso-oclusiva. No decorrer do internamento hospitalar, o diagnóstico de COVID-19 foi confirmado. O quadro clínico de ambos os pacientes se deteriorou e culminou por fim com edema cerebral, hérnia e morte. Dessa forma, evidências apontam que a infecção por SARS-

CoV-2 em pacientes com AF pode tanto desencadear crises vaso-oclusivas, quanto favorecer quadros neurológicos severos (CLARKE et al., 2022).

Por sua vez, HEYMAN et al., (2022) discute cinco casos de adolescentes com doença falciforme que desenvolveram circunstâncias complexas de crises de dor após serem infectados com SARS-CoV-2. As condições de dor incluíram aumento da frequência de consultas médicas ou internações. As dores acarretaram em aumento do uso de fármacos, além disso, intervenções não farmacológicas, como respiração diafragmática e terapia cognitivo-comportamental (TCC), também foram utilizadas para auxílio do tratamento desses pacientes. Em conclusão, adolescentes que sofrem de doença falciforme podem ter complicações graves relacionadas à sua condição preexistente se contraírem SARS-CoV-2 com aumento na gravidade, frequência e/ou complexidade em relação aos sintomas existentes (HEYMAN et al., 2022).

Um grupo com 30 pacientes portadores de doença falciforme que testaram positivo para COVID-19 foram analisados por CAI et al; e colaboradores (2022), e foi descoberto que os pacientes que receberam hidroxiureia antes da infecção tinham um curso mais leve da doença do que aqueles que não a receberam. A STA parece estar associada a infecções com cursos mais graves de COVID-19 entre os pacientes estudados. Com base nessas descobertas, o autor recomenda que os profissionais considerem iniciar ou manter o uso de hidroxiureia em todos os pacientes qualificados e aconselhar precauções extras para os indivíduos que apresentam histórico com STA. O monitoramento rigoroso durante a hospitalização também pode ser necessário (CAI; CHEN-GOODSPEED; IDOWU, 2022).

YURTSEVER et al., (2021) conclui que a doença falciforme pode aumentar o risco de infecção grave por SARS-CoV-2. O estudo analisou dados de pacientes com DF diagnosticados com COVID-19 no sistema Northwell Health entre 1º de março e 31 de dezembro de 2020. As taxas de hospitalização dos indivíduos portadores de DF foram altas em comparação com a população geral infectada pelo SARS-CoV-2 e o uso de hidroxiureia foi associado à diminuição do risco de hospitalização. Com base em sua análise, YURTSEVER sugere o uso de hidroxiureia como uma medida preventiva contra a hospitalização devido à COVID-19, pois isso pode ajudar a aumentar os níveis de hemoglobina e reduzir potencialmente a contagem de neutrófilos (YURTSEVER et al., 2021).

Por fim, ALI et al., (2022) e colaboradores sugerem que a variante Omicron do SARS-CoV-2 pode causar grave crise de falcização em pacientes com anemia

falciforme que já foram vacinados para COVID-19, levando à hospitalização dos mesmos. Esse fato é diferente da população em geral, onde a Omicron geralmente causa sintomas mais leves e não requer internação hospitalar. No entanto mais estudos em grande escala são necessários para uma melhor compreensão de como a variante afeta indivíduos com doença falciforme, pois no artigo são relatados apenas dois casos. No geral, a pesquisa destaca a importância de monitorar novas variantes à medida que elas surgem e estudar seus efeitos em populações vulneráveis, como aquelas com condições médicas pré-existentes, como anemia falciforme (ALI; HATIM; YASSIN, 2022).

Com isso, através dos dados e informações obtidas dessa revisão da literatura acerca dos desfechos da infecção pelos SARS-CoV-2 em pacientes com AF, foi possível perceber que ambas são doenças de caráter inflamatório com processos fisiopatológicos convergentes. Apesar do conhecimento significativo sobre os resultados da correlação entre as doenças muitas questões ainda necessitam de investigação adicional. O uso de hidroxiureia foi relatado de forma divergente entre os estudos, apresentando redução dos sintomas clínicos em alguns e pouca relevância em outros.

Logo, a COVID-19 pode atuar como um gatilho para diversas complicações da AF, aumentando o risco de o portador sofrer com complicações da doença. Contudo, apesar do conhecimento significativo sobre os resultados da correlação entre as doenças muitas questões ainda necessitam de investigação adicional.

Ademais, em grande parte dos estudos, os autores demonstraram a existência de uma maior susceptibilidade de alguns pacientes com AF a cursos mais severos da doença por SARS-CoV-2, com taxas de hospitalização, mortalidade e infecção elevadas, contudo, outros autores relatam um curso clínico leve e sem agravos não havendo medidas avaliativas que indiquem quais pacientes apresentarão o quadro grave da infecção. Assim, é possível que outros fatores individuais como estilo de vida, aderência a vacinação e fatores genéticos adicionais possam também influenciar no risco de desfecho adverso entre pacientes com AF frente a COVID-19.

Dessa forma, pacientes portadores de anemia falciforme podem apresentar variações no prognóstico da infecção por COVID-19, havendo a necessidade de estudos mais rigorosos sobre a correlação dos processos fisiopatológicos de ambas as doenças para que se possa designar o melhor tipo de conduta de acordo com cada indivíduo.

6 CONCLUSÃO

Através dessa revisão de literatura conclui-se que não é possível afirmar que a COVID-19 é realmente um fator de risco para a AF pois há a necessidade de estudos mais aprofundados com populações maiores, controles adequados e mais rigorosos de dados e achados laboratoriais bem descritos.

REFERÊNCIAS

- ADESINA, O. O.; NEUMAYR, L. D. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update on risk factors, diagnosis, and management. **Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, v. 2019, n. 1, p. 351–358, 6 dez. 2019.
- AKKIZ, H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 1508, 20 maio 2022.
- ALI, E.; HATIM, A.; YASSIN, M. SARS-CoV-2 omicron variant may present with severe sickle cell painful crisis: A report of two cases. **Clinical Case Reports**, v. 10, n. 6, p. e05934, 1 jun. 2022.
- ALI, M. A. et al. Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials. **Experimental Hematology**, v. 92, p. 11- 18.e1, 1 dez. 2020.
- ASKIN, L.; TANRIVERDI, O.; ASKIN, H. S. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 817–822, 1 jun. 2020.
- BALLAS, S. K. et al. Definitions of the Phenotypic Manifestations of Sickle Cell Disease. **American journal of hematology**, v. 85, n. 1, p. 6, jan. 2010a.
- BALLAS, S. K. et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 85, n. 1, p. 6–13, 1 jan. 2010b.
- BERNIT, E. et al. Sickle cell disease patients with COVID-19 in Guadeloupe: Surprisingly favorable outcomes. **EJHaem**, v. 3, n. 3, p. 636–643, ago. 2022.
- BOOTH, C.; INUSA, B.; OBARO, S. K. Infection in sickle cell disease: A review. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. e2–e12, 1 jan. 2010.
- BRASIL, M. DA S. Doença Falciforme. [s.d.].
- BREWIN, J.; KAYA, B.; CHAKRAVORTY, S. How I manage sickle cell patients with high transcranial doppler results. **British Journal of Haematology**, v. 179, n. 3, p. 377–388, 1 nov. 2017.
- CAI, J.; CHEN-GOODSPEED, A.; IDOWU, M. Risk and protective factors for severe COVID-19 infection in a cohort of patients with sickle cell disease. **Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research**, v. 70, n. 5, 2022.
- CHAMS, N. et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p. 383, 29 jul. 2020.
- CLARKE, K. et al. Catastrophic Neurological Complications in 2 Patients With Sickle Cell Disease and COVID-19. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, v. 10, 2022.

CONRAN, N.; BELCHER, J. D. Inflammation in Sickle Cell Disease. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 68, n. 2–3, p. 263, 2018.

DA FONSECA LIMA, E. J.; ALMEIDA, A. M.; KFOURI, R. DE Á. Vacinas para COVID-19 - o estado da arte. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 13–19, 24 fev. 2021.

DARBARI, D. S.; SHEEHAN, V. A.; BALLAS, S. K. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. **European journal of haematology**, v. 105, n. 3, p. 237–246, 1 set. 2020.

DEBAUN, M. R. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. **Blood Advances**, v. 4, n. 8, p. 1554–1588, 28 abr. 2020.

DO NASCIMENTO ANTONIO, M. V. et al. Vista do Tempestade de citocinas na COVID-19. **ULAKES Journal of Medicine**, v. 1, p. 31–40, 2020.

FERREIRA, H. H. F. et al. SUSCETIBILIDADE PARA FORMA SEVERA DA COVID-19 NA DOENÇA FALCIFORME: PREOCUPAÇÃO DE ALTO RISCO? **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 57, nov. 2020.

FIGUEIREDO, S. A.; PAULA, F. B. DE A. Diagnosis of COVID-19 in clinical analysis laboratories. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e49511125286–e49511125286, 13 jan. 2022.

HEYMAN, H. M. et al. COVID-19 infection and pain in adolescents with sickle cell disease: A case series. **eJHaem**, v. 3, n. 4, p. 1310–1315, 1 nov. 2022.

Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 11 mar. 2023.

HOOGENBOOM, W. S. et al. Individuals with sickle cell disease and sickle cell trait demonstrate no increase in mortality or critical illness from COVID-19 - a fifteen hospital observational study in the Bronx, New York. **Haematologica**, v. 106, n. 11, p. 3014, 11 nov. 2021.

KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. **Nature Publishing Group**, v. 4, 2018.

LEE, J. X. et al. COVID-19 and Hemoglobinopathies: A Systematic Review of Clinical Presentations, Investigations, and Outcomes. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 1848, 13 out. 2021.

MERAD, M. et al. The immunology and immunopathology of COVID-19. **Science**, v. 375, n. 6585, p. 1122–1127, 11 mar. 2022.

MOREIRA, G. A. Repercussões respiratórias da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 3, p. xviii–xx, maio 2007.

MUCALO, L. et al. Comorbidities are risk factors for hospitalization and serious COVID-19 illness in children and adults with sickle cell disease. **Blood Advances**, v.

5, n. 13, p. 2717–2724, 13 jul. 2021.

MUCALO, L.; BRANDOW, A. M.; SINGH, A. A perspective on the sickle cell disease international COVID-19 registry. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 35, n. 3, p. 101385, 1 set. 2022.

ORTIZ-PRADO, E. et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 98, n. 1, p. 115094, 1 set. 2020.

PAYNE, A. B. et al. COVID-19 and Sickle Cell Disease–Related Deaths Reported in the United States. **Public Health Reports**, v. 137, n. 2, p. 234, 1 mar. 2022.

POUGY DA COSTA PINTO, F.; COELHO DA SILVA, H.; POZZOBON, C. R. Síndrome torácica aguda grave com evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo. Acute chest syndrome with evolution to acute respiratory distress syndrome. v. 15, n. 2, p. 117–120, 2006.

REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **Lancet (London, England)**, v. 376, n. 9757, p. 2018–2031, 2010.

SARQUIS SERPA, F. et al. Alergia ocupacional View project Publications of Asthma Department of Brazillian Society of Allergy and Immunology View project. 2021.

SEGURO PAULA, F. et al. CRISE DE RETENÇÃO ESPLÉNICA MAJOR NUM ADULTO COM DREPANOCITOSE MAJOR ACUTE SPLENIC SEQUESTRATION CRISIS IN AN ADULT PATIENT WITH SICKLE-CELL DISEASE. **Rev Clin Hosp Prof Dr Fernando Fonseca**, v. 3, n. 2, p. 23–26, 2015.

STEINBERG, M. H. Sickle Cell Anemia, the First Molecular Disease: Overview of Molecular Etiology, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. **The Scientific World Journal**, v. 8, p. 1295, 25 dez. 2008a.

STEINBERG, M. H. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. **TheScientificWorldJournal**, v. 8, p. 1295–1324, 25 dez. 2008b.

SUNDD, P.; GLADWIN, M. T.; NOVELLI, E. M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual review of pathology**, v. 14, p. 263, 1 jan. 2019.

VASBINDER, A. et al. Inflammation, Hyperglycemia, and Adverse Outcomes in Individuals With Diabetes Mellitus Hospitalized for COVID-19. **Diabetes Care**, v. 45, n. 3, p. 692–700, 1 mar. 2022.

XU, X. W. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. **BMJ**, v. 368, 19 fev. 2020.

YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical Immunology**, v. 215, p. 108427, 1 jun. 2020.

YURTSEVER, N. et al. Prognostic factors associated with COVID-19 related severity in sickle cell disease. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 92, p. 102627, 1 dez. 2021.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 207–214, jul. 2007.