








Aspectos da assistência em pacientes com Doença Falciforme no contexto da pandemia da COVID-19

Aspects of care in patients with Sickle Cell Disease in the context of the COVID-19 pandemic

Olivia Franco dos Santos¹, Thaís Sette Espósito², Rodrigo De Martin Almeida³, Augusto César Apolinário dos Santos², Jordana Alícia Silveira Lopes¹, Amanda do Carmo Gusmão³, Nathalia Noyma Sampaio Magalhães³, Daniela O.W. Rodrigues^{4*}

RESUMO

Introdução: A pandemia determinada pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2), doença intitulada COVID-19, atingiu mais de 219 países com grande agravo e impacto à saúde mundial. A infecção pelo vírus desencadeia uma resposta imune explosiva, hiperativada e descontrolada, com manifestações clínicas graves em pessoas com doenças subjacentes. A Doença falciforme (DF), uma condição genética que determina imunossupressão, coloca os pacientes em maior risco de infecções respiratórias e complicações pulmonares dentro do contexto da pandemia. **Objetivo:** Analisar o impacto da COVID-19 em portadores de DF e propor uma diretriz de atendimento a esta população. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura onde foram analisados estudos, publicados originalmente em inglês, entre março a dezembro de 2020, tendo como referência as bases de dados MedLine, SciELO e LILACS. A busca foi efetuada mediante a consulta ao MeSH com os descritores “sickle cell disease”, “covid-19” e “guideline”. Foram identificados 64 artigos a partir da frase de pesquisa. Ao aplicar os critérios de inclusão, 7 artigos foram eleitos para o estudo. **Resultados e Conclusão:** A infecção pelo novo coronavírus pode precipitar intercorrências em pacientes com DF, como crises vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda. Considerando esses dados, os autores formularam uma diretriz para orientação e cuidado aos indivíduos com DF

Palavras-chave: Doença Falciforme; Hemoglobinopatias; COVID 19.

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) Liga Acadêmica de Hematologia (HemoLiga). Juiz de Fora, Minas Gerais – Brasil.

² Centro Universitário Presidente Antônio Carlos Liga Acadêmica de Hematologia (HemoLiga). Juiz de Fora, Minas Gerais – Brasil.

³ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema) Liga Acadêmica de Hematologia (HemoLiga). Juiz de Fora, Minas Gerais – Brasil.

⁴ Fundação Hemominas e Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, Minas Gerais – Brasil.

Instituição onde o trabalho foi desenvolvido:

Fundação Hemominas. Liga Acadêmica de Hematologia (HemoLiga). Juiz de Fora, Minas Gerais – Brasil.

Fontes apoiadoras:

Não há.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesses.

*** Autor Correspondente:**

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues

E-mail: danielawerneckhemato@hotmail.com

Recebido em: 07 Março 2021.

Aprovado em: 13 Janeiro 2022.

Data de Publicação: 31 Março 2022.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e32204

ABSTRACT

Introduction: The pandemic caused by the new coronavirus (Sars-CoV-2), a disease called COVID-19, has reached more than 219 countries with great damage and impact on global health. The viral infection triggers an explosive, hyperactive and uncontrolled immune response, with severe clinical manifestations in people with underlying diseases. Sickle Cell Disease (SCD), a genetic condition that determines immunosuppression, causes patients a greater risk of respiratory infections and pulmonary complications within the context of the pandemic. **Objective:** To analyze the impact of COVID-19 in patients with SCD and propose a guideline to care for this population. **Methods:** This is a systematic literature review where studies were analyzed, originally published in English, between March and December 2020, using the MedLine, SciELO and LILACS databases as references. The search was carried out by consulting the MeSH with the descriptors "sickle cell disease", "covid-19" and "guideline". 64 articles were identified from the search phrase. When applying the inclusion criteria, 7 articles were chosen for the study. **Results and Conclusion:** The infection with the new coronavirus could cause complications in patients with SCD, such as vaso-occlusive crises and acute chest syndrome. Considering these data, the authors formulated a guideline for guidance and care for individuals with SCD.

Keywords: Sickle cell disease; Hemoglobinopathies; COVID 19.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus causador da Pandemia COVID-19 atingiu mais de 219 países com quase 96 milhões de casos em janeiro de 2021, desde o primeiro relato em 2019 na China¹⁻³. As características clínicas desta doença ainda não são completamente compreendidas, no entanto, acredita-se que a manifestação grave ocorra predominantemente em adultos com idade avançada, obesidade e em indivíduos com comorbidades⁴.

Entre as características marcantes da COVID-19 estão as alterações vasculares associadas à doença. Com relação ao dano alveolar difuso na infecção, foi observada a formação de trombos de fibrina em inúmeros pacientes. Clinicamente, ocorre elevação dos níveis de dímero D e alterações cutâneas em extremidades, sugerindo microangiopatia trombótica com imunotrombose. A tempestade inflamatória decorre da lesão endotelial, coagulação intravascular difusa, liberação de citocinas e proteínas próinflamatórias com trombose de grandes e pequenos vasos associadas à falência de múltiplos órgãos⁵.

A Doença Falciforme (DF) denomina um grupo de alterações hereditárias nas hemoglobinas (Hb), é uma doença genética recessiva e multissistêmica. Morfológicamente

há mutação no sexto códon do cromossomo 11, com substituição do ácido glutâmico por valina, no gene da β -globina na cadeia da Hb, gerando a hemoglobina S (HbS). O genótipo homocigoto cursa com as manifestações mais graves e é conhecido como Anemia Falciforme (AF). A prevalência no Brasil é alta, cerca de 30.000 indivíduos em todo país, constituindo a doença hereditária monogênica mais comum. A incidência anual estimada é de 1 a cada 1.000 recém-nascidos⁶.

A fisiopatologia da doença é desencadeada pela intolerância da HbS à hipóxia, com polimerização e consequente falcização dos eritrócitos. As hemácias tornam-se inflexíveis precipitando fenômenos vaso-oclusivos e danos teciduais, com interações desordenadas entre eritrócitos, células endoteliais, leucócitos e plaquetas. Os pacientes com DF apresentam comprometimento da resposta humoral pela asplenia, alteração da opsonização e estão predispostos ao maior risco de infecções respiratórias e complicações pulmonares subsequentes, como a Síndrome Torácica Aguda (STA)^{6,7}.

Embora a vaso-oclusão seja um fenômeno complexo, a polimerização da HbS é a ocorrência fisiopatológica essencial na DF⁶. As células endoteliais são provavelmente ativadas pelo contato direto de eritrócitos falciformes, grupo

heme e Hb livres, induzidas por hipóxia. A redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) pode estimular vasoconstrição, expressão de moléculas de adesão e produção de endotelina 1. O aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial (como a proteína de adesão de células vasculares 1 (VCAM1), molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1), P-selectina, E-selectina, antígeno de superfície de leucócito CD47 e integrina $\alpha V\beta 3$), proteoglicanos de sulfato de heparina expostos e fosfatidilserina são responsáveis pela adesão de eritrócitos e leucócitos. As células endoteliais ativadas produzem mediadores inflamatórios, como interleucinas (IL) -1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF), que levam a um estado inflamatório crônico^{7,8}.

Estudos publicados em 2020 sugeriram que as crises vaso-oclusivas (CVO) e/ou STA podem ser desencadeadas pela COVID-19, com risco de evolução grave e altas taxas de letalidade^{9,10}. Embora os dados na literatura ainda sejam escassos sobre a associação da COVID-19 à DF, é necessário um cuidado especial quanto as complicações relacionadas. Os profissionais da saúde devem estar atentos às precauções a serem adotadas para reduzir a morbimortalidade da DF frente à pandemia^{11,12}.

A Fundação Hemominas (FH) é uma instituição pública de saúde, vinculada à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais e ao Ministério da Saúde, referência para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento de pacientes portadores de DF. A FH integra uma rede formada por uma Administração Central em Belo Horizonte e 22 unidades descentralizadas nas macrorregiões de Minas Gerais, considerando a missão institucional de atuar em hematologia com excelência e responsabilidade com produção de conhecimento e inovação. Nesse sentido, a FH elaborou orientações para pacientes com DF e profissionais da

atenção primária em saúde auxiliando-os no enfrentamento à COVID-19¹³.

OBJETIVO

Analisar o impacto da COVID-19 em portadores de Doença Falciforme e propor uma diretriz de atendimento.

REVISÃO DA LITERATURA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura com avaliação de artigos publicados em revistas científicas, originalmente em inglês, entre março a dezembro de 2020, tendo como referência as bases de dados MedLine, SciELO e LILACS. A busca foi efetuada mediante a consulta ao Medical Subject Headings (MeSH) e no Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com os descritores “sickle cell disease”, “covid-19” e “guideline”. Foram encontrados 126 resultados, entre eles 64 repetidos. Os resumos foram separados de forma independente e analisados por dois pesquisadores. Os critérios de inclusão foram: estudos relacionando com os temas DF e COVID-19. Foram excluídos artigos que não contemplavam todos os descritores. A análise final foi realizada com sete artigos. O processo de seleção encontra-se esquematizado abaixo (Figura 1).

RESULTADOS

Foram selecionadas sete produções científicas que correlacionavam a infecção pelo coronavírus em pacientes com DF. Os autores foram concordantes com a necessidade

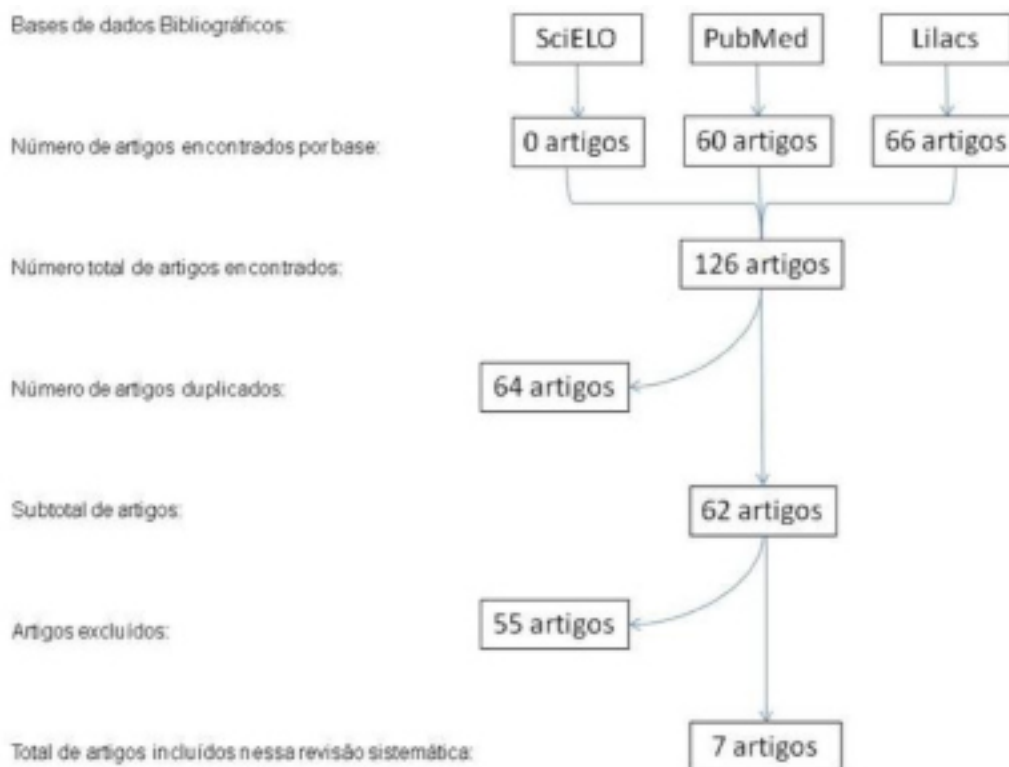


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Tabela 1 – Resultado da Revisão de Literatura Autores, 2021.

| Autor e ano | Objetivo | Resultados |
|--|--|--|
| Chowdhury SF et al. (2020) ¹⁴ | Apontar medidas importantes no cuidado a pacientes com hemoglobinopatias durante a pandemia por COVID-19. | As pessoas com DF devem evitar ao máximo sair de casa e contato com indivíduos apresentando sintomas respiratórios ou febre. Pacientes com DF e sintomas respiratórios ou CVO devem fazer radiografia de tórax . Hospitalizar casos de STA para terapia intensiva. |
| Taher AT et al. (2020) ¹⁵ | Recomendações para a atenção ao paciente com hemoglobinopatias e COVID-19. | A STA pode ser desencadeada por COVID-19. A infecção por coronavírus pode causar: hipoxemia, desidratação, acidose metabólica, CVO e STA. Os médicos devem reconhecer os sinais de STA rapidamente progressiva, incluindo falência de múltiplos órgãos, disfunção hepática, trombocitopenia e lesão renal aguda. |
| Appiah-Kubi A et al. (2020) ¹⁶ | Descrever as variadas apresentações e desfechos em crianças e adultos jovens com DF e Covid-19. | Em pacientes com DF e COVID-19, com febre, tosse, agravamento da anemia, evidência de hipóxia e/ou alterações na imagem pulmonar, há recomendação para transfusões sanguíneas agressivas ou de troca precoce. |
| Nickel RS et al. (2020) ¹⁷ | Avaliar a utilização de uma dose de hidroxiureia e a transfusão regular para prevenção de complicações na DF. | Nas crianças com DF que recebem regularmente terapia transfusional de sangue para prevenção primária ou secundária de AVC, em áreas que podem ter uma deficiência de suprimento de sangue devido a pandemia, uma dose baixa de hidroxiureia é recomendada. |
| Morrone KA et al. (2020) ¹⁸ | Mostrar as anormalidades radiográficas, curso clínico e estratégias de tratamento, em crianças com DF infectadas por Sars-CoV-2. | O benefício terapêutico da hidroxiureia pode estar relacionado à menor contagem absoluta de monócitos, redução de citocinas inflamatórias e diminuição dos marcadores adesivos endoteliais, o que pode favorecer o tratamento de pessoas com DF infectadas por Covid-19. |
| Arlet JB et al. (2020) ⁹ | Avaliar o risco de admissão na Unidade de terapia intensiva de pacientes com AF infectados por Sars-CoV-2. | Pacientes com mais idade e com DF são considerados vulneráveis ao Sars-CoV-2 e devem seguir as diretrizes de seus respectivos países para evitar a exposição ao vírus. A monitorização deve ser feita de perto caso ocorra hospitalização em função do COVID-19. |
| Balanchivadze Net al. (2020) ¹⁹ | Avaliar série de casos mostrando as principais complicações de pacientes com DF infectados por Sars-CoV-2. | Clinica especializada em DF com orientação bem estabelecida para pacientes com COVID-19, incluindo pronto atendimento ambulatorial de crises dolorosas e doenças virais leves, hidratação intravenosa baseada em sala de infusão e controle da dor. |

aumentada de cuidado às pessoas com desordens hematológicas frente ao risco de agravamento da condição clínica subjacente, a descrição encontra-se na Tabela 1.

As diretrizes de tratamento, cuidado e atenção propostas pelos autores nos artigos selecionados estão relacionadas na Tabela 2:

DISCUSSÃO

O novo coronavírus, um vírus RNA, da família Coronaviridae, deflagrou uma crise sanitária mundial a partir de dezembro de 2019 com desfechos devastadores e alta mortalidade nas populações com doenças subjacentes²⁰. A COVID-19 está associada a um amplo espectro de

síndromes respiratórias clínicas, desde sintomas leves das vias aéreas superiores até pneumonia viral progressiva com risco de vida. Estudos confirmaram maior letalidade relacionada a faixa etária acima de 60 anos, obesidade, sexo masculino e presença de comorbidades (cardiovasculares, metabólicas e imunossupressão)⁹.

Clinicamente, os pacientes com COVID-19 grave apresentam dispneia, hipoxemia progressiva e frequentemente necessitam receber suporte ventilatório mecânico. Radiologicamente, as lesões de opacidades em vidro fosco pulmonares, evidenciadas na tomografia computadorizada do tórax são o achado mais comum e precoce, somadas aos espessamentos dos septos, derrame pleural e consolidações. Nas formas severas, a deterioração

Tabela 2: DF X COVID 19: Diretrizes para Enfretamento Autores, 2021.

DIRETRIZES PARA O CUIDADO DE PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19

1. Isolamento social: os pacientes devem evitar contato com pessoas que estejam com sintomas respiratórios ou febre;
 2. Autocuidado: lavar as mãos, utilizar álcool em gel e máscaras, manter hidratação adequada;
 3. Manter medicamentos de controle como ácido fólico, penicilina V, hidroxiureia e analgésicos;
 4. Os pacientes adultos, adolescentes e crianças com 5 anos ou menos devem receber as vacinas preconizadas conforme recomendado pelo Programa Nacional de Imunização;
 5. Procurar a emergência na vigência de febre ou sintomas respiratórios (dificuldade em respirar, tosse persistente e sangramento da asa nasal);
 6. Inclusão de unidade de pronto-atendimento ambulatorial preparada para casos de crises dolorosas e doenças virais leves;
 7. Pacientes com Doença Falciforme (DF) e sintomas respiratórios ou crises vaso-oclusivas devem ser submetidos a radiografia de tórax;
 8. A Síndrome Torácica Aguda (STA), complicação grave da DF, pode ser desencadeada por infecções respiratórias, incluindo COVID-19. A infecção por coronavírus pode levar ainda à hipoxemia, desidratação e acidose metabólica, causando crises vaso-oclusivas. Portanto, os médicos devem reconhecer os sinais de STA rapidamente progressiva, incluindo falência de múltiplos órgãos, disfunção hepática, trombocitopenia e lesão renal aguda. Os pacientes com STA devem ser hospitalizados e monitorizados em terapia intensiva;
 9. Em pacientes com DF com diagnóstico de COVID-19, com persistência de febre e tosse, agravamento da anemia, evidência de hipóxia e/ou alterações na imagem pulmonar, há recomendação para transfusões sanguíneas agressivas ou de troca precoce;
 10. Considerando pacientes pediátricos com DF, para aqueles que recebem terapia transfusional de sangue regular para prevenção primária ou secundária de AVC em áreas que podem ter uma deficiência de suprimento de sangue devido a pandemia, uma dose reduzida de hidroxiureia é recomendada;
 11. Entre os pacientes com mais idade a monitorização deverá ser mais intensa, sendo considerados vulneráveis;
 12. Estimular a vacinação contra o Sars-coV-2 para prevenção de complicações nesse grupo, já previsto da Fase 3 do Programa Nacional de Imunização;
 13. Em caso de dúvidas quanto às características dos pacientes com DF, a Fundação Hemominas está à disposição para discutir os casos por meio de uma central de atendimento e plantão 24 horas por dia, contatos disponibilizados através do site (<http://www.hemominas.mg.gov.br/doacao-e-atendimento-ambulatorial/atendimento-ambulatorial/tipos-de-atendimento/601-pacientes-com-hemoglobinopatias>).
-

clínica costuma ser rápida e, em grande parte, a evolução desfavorável da doença é decorrente da hiperinflamação sistêmica e das imunotromboses²⁰.

A DF é o termo geral que descreve um grupo hereditário de doenças caracterizadas pela presença de Hb anormal, causada por uma mutação genética pontual com substituição nucleotídica, que resulta na HbS. Em condições de desoxigenação, a hemácia anormal pode polimerizar e fazer com que os eritrócitos assumam a forma conhecida como crescente ou falciforme^{6,7}.

A falcização das hemácias em situações de hipóxia leva à hemólise, ocorrendo isquemia e infarto de órgãos-alvo, como cérebro, olhos, coração, rins, fígado e pulmões. As complicações pulmonares são importantes causas de

mortalidade, sendo as principais a STA, a Embolia Pulmonar, a Hipertensão Pulmonar e a Asma. A STA é a manifestação pulmonar mais frequente com alto risco de insuficiência respiratória, podendo requerer ventilação mecânica^{7,8}.

Os pacientes com DF apresentam risco aumentado de complicações da COVID-19, devido às condições clínicas da doença de base que apresentam grande repercussão no sistema imune. Além de morbidades específicas relacionadas a esse vírus, a COVID-19, nesse grupo de indivíduos, pode precipitar e desencadear CVO e STA com alta morbimortalidade. O status pró-trombótico é uma condição clínica que merece destaque nessa população, devido a redução do óxido nítrico, liberação de citocinas, ativação plaquetária e disfunção endotelial associada à hemólise⁸.

Chowdhury SF, *et al.*, concluíram que na existência de sintomas respiratórios ou CVO, os pacientes com DF infectados pelo Sars-coV-2 devem ser submetidos a radiografia de tórax, para a rápida adoção do tratamento correto e monitoração¹⁴. Taher AT, *et al.*, descreveram também a possibilidade da STA ser desencadeada por COVID-19, com possibilidade de piora da hipoxemia, desidratação, acidose metabólica e CVO¹⁵. Os autores supracitados enfatizaram a necessidade do reconhecimento precoce pela equipe de saúde dos sinais de STA rapidamente progressiva, com falência de múltiplos órgãos, disfunção hepática, trombocitopenia e lesão renal aguda.

Appiah-Kubi A, *et al.* 2020, evidenciaram que a transfusão simples, seguida de ex-sanguíneotransfusão em pacientes com DF que necessitaram de suporte respiratório na UTI, teve impacto positivo no curso clínico da COVID-19. A terapia medicamentosa incluindo Hidroxicloroquina, Anakinra e Remdesivir foi usada e bem tolerada, com sucesso em indivíduos com marcadores inflamatórios elevados¹⁶. Balanchivadze N, *et al.* 2020, relataram que a baixa incidência de infectados com o coronavírus e evolução com sintomas leves em pacientes falcêmicos decorreram do distanciamento social, implementado precocemente no estado de Michigan, Estados Unidos e da inclusão de pronto atendimento ambulatorial de crises dolorosas e outras doenças virais leves, com hidratação intravenosa em salas de infusão e analgesia eficaz¹⁹.

Nickel RS, *et al.* 2020, realizaram um ensaio clínico de braço único utilizando hidroxiuréia com dose escalonada e transfusões regulares para prevenir complicações da AF. O grupo estudou e recomendou o uso de posologia reduzida de hidroxiuréia nas crianças com DF em programa de transfusão crônica para prevenção primária ou secundária de Acidente Vascular Cerebral, considerando o impacto da pandemia no desabastecimento e redução dos estoques de hemocomponentes nos bancos de sangue¹⁷.

Morrone KA, *et al.* 2020, conduziram um estudo comparando crianças com COVID-19 que desenvolveram STA e crianças infectadas pelo mesmo vírus, mas sem ocorrência de STA. Os autores observaram que o uso de hidroxiuréia reduziu o número e gravidade da STA, bem como a necessidade de transfusões¹⁸.

O estudo conduzido por Arlet JB, *et al.* 2020, observou que a COVID-19, não apresentou risco aumentado de morbidade ou mortalidade em pessoas com DF, cabe ressaltar que a maioria dos pacientes tinham idade inferior a 45 anos. Os pesquisadores sugeriram que pacientes com idade acima de 45 anos devem ser monitorados rigorosamente em caso de hospitalização⁹.

Em relação aos imunobiológicos, a recomendação é de promover a vacinação anti-pneumocócica no público infantil, de acordo com as normas dos Programas de Imunização preconizadas de cada país²¹. Com a implementação da aplicação das vacinas contra o coronavírus, as pessoas com DF deverão ser estimuladas e terem acesso prioritário, visando minimizar os agravos da COVID-19 na DF^{22,23}.

É necessário uma maior compreensão sobre o impacto da pandemia relacionado a DF, para isso a comunidade científica idealizou um banco de dados com o objetivo de agregar conhecimento para melhor gerenciamento destes pacientes através da análise do genótipo, complicações clínicas, manejo terapêutico e atenção à saúde (<https://covidickslecell.org>)¹⁷.

CONCLUSÃO

Os autores e pesquisadores participantes da Liga Acadêmica de Hematologia da Fundação Hemominas buscaram por meio dessas ações estratégicas, minimizar o impacto do COVID-19 no bem-estar dos pacientes com DF, com disseminação de informação e conhecimento através das redes sociais e presencialmente nos ambulatórios da FH.

REFERÊNCIAS

- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 March 28; Vol 395.
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins [Internet]. Cited 2021 Jan 22. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/>.
- Shibo J, Shuai X, Tianlei Y, Lu L. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cell Mol Immunol*. 2020 May 17:554.
- Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 March 28; 69:382-386.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9; 383(2):120-128.
- Steinberg MH. Management of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 1999 Apr 1; 340:1021-1030.
- Hussain FA, Njoku FU, Saraf SL, Molokie RE, Gordeuk VR, Han J. COVID-19 Infection in Patients with Sickle Cell Disease. *Br j Haematol*. 2020 Jun;189:851-852.
- Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, Smith WR, Panepinto JA, Weatherall DJ, Costa FF, Vichinsky EP. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 15; 4:180104.
- Arlet JB, Luna G, Khimoud D, Odièvre MH, Montalembert M, Joseph L, Chantalat-Auger C, Flamarion E, Bartolucci P, Lionnet F, Monnier S, Guillaumat C, Santin A. Prognosis of patients with sickle cell disease and COVID-19: a French experience. *Lancet Haematol*. 2020 Sep; 20:S2352-3026.
- Panepinto JA, Brandow A, Mucalo L, Yusuf F, Singh A, Taylor B, Woods K, Payne AB, Peacock G, Schieve LA. Coronavirus Disease among Persons with Sickle Cell Disease. *Emerging Infectious Diseases*. 2020 Oct; 26,10.
- 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 Jun;95(6):725-7262020.
- ABHH cumpre papel de informar a especialidade e informa sobre decisão do CGSH. [Internet]. Cited 2021 Jan 22. Available from: <https://abhh.org.br/noticia/apos-decisao-do-stf-anvisa-revoga-restricao-a-doacao-de-sangue-por-hshs/>

13. <http://www.hemominas.mg.gov.br/doacao-e-atendimento-ambulatorial/atendimento-ambulatorial/tipos-de-atendimento/601-pacientes-com-hemoglobinopatias> acessada em 17 de Janeiro de 2021.
14. Chowdhury SF, Anwar S. Management of Hemoglobin Disorders During the COVID-19 Pandemic. *Front Med.* 2000 Jun;7:306.
15. 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 recommendation. *Am J Hematol.* 2020 May 20; 95(8):E208-E210.
16. Appiah-Kubi A, Acharya S, Fein Levy C. 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 Aug;190(4):e221-e224.
17. Nickel RS, Margulies S, Frazer B, Luban N, Webb J. Combination dose-escalated hydroxyurea and transfusion: an approach to conserve blood during the COVID-19 pandemic. *Blood.* 2020 May 27;135:2320-2322.
18. Morrone KA, Strumph K, Liszewski MJ, Jackson J, Rinke ML, Silver EJ, Minniti C, Davila J, Mitchell WB, Manwani D. Acute chest syndrome in the setting of SARS-COV-2 infections-A case series at an urban medical center in the Bronx. *Pediatr Blood Cancer.* 2020. Nov;67(11):e28579.
19. Balanchivadze N, Kudirka AA, Askar S, Almadhoun K, Kuriakose P, Fadel R, Dabak V. Impact of COVID-19 Infection on 24 Patients with Sickle Cell Disease. *One Center Urban Experience.* 2020. Jul. 44(4): 284-289.
20. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, Kronbichler A, Shin JI. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021. Jan 1:11(1):316-329.
21. COVID-19: 8 recommendations for sickle cell patients. Sickle Cell Association of Quebec. Cited 2021 Jan 24. Available from: anemie-falciforme.org
22. Moradi L. Sickle Cell Disease and COVID-19. *J Arch Mil Med.* 2020. 8(2):e109727.
23. MARAC Advisory Statement: COVID-19 Vaccines. Cited 2021 Jan 22. Available from: <https://www.sicklecelldisease.org/2020/12/15/marac-advisory-statement-covid-19-vaccines/>