



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CAMPUS REITOR EDGARD SANTOS  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**ALEXANDRE DE OLIVEIRA GOIS**

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA DOENÇA FALCIFORME NA GRAVIDADE EM  
CASOS DE COVID-19**

**Barreiras-BA  
2022**

**ALEXANDRE DE OLIVEIRA GOIS**

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA DOENÇA FALCIFORME NA GRAVIDADE EM  
CASOS DE COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina do Centro das Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Oeste da Bahia.

**Orientadora:** Profa. Dra. Camila Almenara Cruz Pereira.

**Barreiras-BA  
2022**

## FICHA CATALOGRÁFICA

---

G616 Gois, Alexandre de Oliveira.

Análise da influência da doença falciforme na gravidade em casos de covid-19. – 2022. / Alexandre de Oliveira Gois. – 2022.

27f.

Orientador: Profa. Dra. Camila Almenara Cruz Pereira.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2022.

1. Doença Falciforme. 2. COVID-19. 3. Morbimortalidade. I. Pereira, Camila Almenara Cruz. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610


---

**Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB**

## ATA DE DEFESA PUBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO


Aos 18 dias do mês de Julho de 2022, às 19 horas, em sessão pública na sala do Google meet pelo link [meet.google.com/ioz-qfwq-qsp](https://meet.google.com/ioz-qfwq-qsp), na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora Camila Almenara Cruz Pereira e composta pelos examinadores: Renata Andrade Ávila e Jamille Souza Fernandes, o aluno Alexandre de Oliveira Gois apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: *Análise da influência da doença falciforme na gravidade em casos de COVID-19*, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Medicina.

Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Documento assinado digitalmente  
 CAMILA ALMENARA CRUZ PEREIRA  
Data: 19/07/2022 10:20:18-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>


---

Presidente da Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente  
 JAMILLE SOUZA FERNANDES  
Data: 19/07/2022 10:00:23-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Jamille Souza Fernandes

Documento assinado digitalmente  
 RENATA ANDRADE AVILA  
Data: 18/07/2022 20:31:21-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Renata Andrade Ávila

## RESUMO

A doença falciforme (DF) é uma doença hereditária do tipo autossômica recessiva caracterizada pela alteração no formato dos glóbulos vermelhos, tornando-os semelhantes a foices. Essa doença é considerada um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Há o entendimento de que as modificações cardiovasculares causadas pela DF possam causar efeito sinérgico negativo quando associadas às disfunções fisiopatológicas da COVID-19. No entanto, não se sabe se indivíduos com DF correm maior risco de gravidade da COVID-19 em comparação com a população geral. Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo analisar a relação entre doença/traço falciforme e o risco de agravamento de COVID-19. Trata-se de uma revisão sistemática na qual foram utilizadas as bases de dados Pubmed/Medline, Literatura Latino-americana e Caribenha em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Web of Science e Portal de Periódicos CAPES. Os descritores utilizados na busca foram "*sickle cell disease*" e "*COVID-19*". Foram incluídos estudos publicados nos idiomas português e inglês, entre 2020 e 2021 e que avaliaram a gravidade da COVID-19 em pacientes com DF. Foram excluídos artigos pré-impresos, estudos de revisão, relato/series de casos, estudos sem grupo de comparação, não disponibilizados na íntegra ou de forma gratuita e os que não abordassem a temática de interesse. Foram identificados 347 registros. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, sete artigos foram analisados. Os estudos avaliaram mortalidade, hospitalização, complicações relacionadas à COVID-19, tempo médio de internação, admissão em unidade de terapia intensiva, necessidade de intubação e de ventilação mecânica invasiva. Os resultados dessa revisão mostraram que pacientes com doença falciforme infectados com COVID-19 apresentaram maior risco de mortalidade, hospitalização, visitas ao serviço de emergência e complicações da COVID-19 quando comparados a indivíduos sem DF. No entanto, ainda são controversos os resultados de outros desfechos avaliados. Da mesma forma, os estudos que avaliaram os pacientes com traço falciforme ainda são inconclusivos. Ressalta-se a importância de mais estudos que avaliem os riscos associados à COVID-19 em pacientes com doença/traço falciforme.

**Palavras chave:** Doença Falciforme; COVID-19; Morbimortalidade.

## ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is an autosomal recessive hereditary disease characterized by changes in the shape of red blood cells, making them sickle-like. This disease is considered a public health problem in Brazil and worldwide. There is an understanding that the cardiovascular changes caused by SCD can cause a negative synergistic effect when associated with the pathophysiological dysfunctions of COVID-19. However, it is not known whether individuals with SCD are at a higher risk of COVID-19 severity compared to the general population. Thus, the present work aims to analyze the relationship between sickle cell disease/trait and the risk of aggravation of COVID-19. This is a systematic review in which Pubmed/Medline, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Web of Science and CAPES Journal Portal were used. The descriptors used in the search were "sickle cell disease" and "COVID-19". Studies published in Portuguese and English, between 2020 and 2021 and which evaluated the severity of COVID-19 in patients with SCD, were included. Preprinted articles, review studies, case reports/series, and studies without a comparison group, not available in full or free of charge and those that did not address the topic of interest were excluded. 347 records were identified. After applying the inclusion and exclusion criteria, seven articles were analyzed. The studies evaluated mortality, hospitalization, complications related to COVID-19, the average length of stay, admission to an intensive care unit, need for intubation and invasive mechanical ventilation. The results of this review showed that sickle cell disease patients infected with COVID-19 had a higher risk of mortality, hospitalization, emergency department visits, and COVID-19 complications when compared to individuals without SCD. However, the results of other evaluated outcomes are still controversial. Likewise, studies that evaluated patients with sickle cell trait are still inconclusive. We emphasize the importance of further studies that assess the risks associated with COVID-19 in patients with sickle cell disease/trait.

**Keywords:** Sickle Cell Disease; COVID-19; Morbimortality.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	6
1.1 RELAÇÃO ENTRE DOENÇA FALCIFORME E COVID-19 .....	7
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	9
<b>3 PROBLEMA</b> .....	10
<b>4 HIPÓTESE</b> .....	10
<b>5 OBJETIVO</b> .....	10
5.1 OBJETIVO GERAL.....	10
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
<b>6 METODOLOGIA</b> .....	11
6.1 TIPO DE ESTUDO .....	11
6.2 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	11
6.3 DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS .....	11
6.4 DESCRIÇÃO DA ANÁLISE DE DADOS.....	12
<b>7 RESULTADOS</b> .....	13
7.1 RESULTADOS DA COVID-19 ENTRE INDIVÍDUOS COM DOENÇA FALCIFORME .....	16
7.1.1 <i>Mortalidade</i> .....	16
7.1.2 <i>Hospitalização, tempo médio de internação e visita ao pronto socorro</i> .....	17
7.1.3 <i>Complicações relacionadas a COVID-19</i> .....	17
7.1.4 <i>Admissão em UTI, necessidade de intubação e ventilação mecânica invasiva</i> .....	18
7.2 RESULTADOS DA COVID-19 ENTRE INDIVÍDUOS COM TRAÇO FALCIFORME .....	19
<b>8 DISCUSSÃO</b> .....	22
<b>9 CONCLUSÃO</b> .....	24
REFERÊNCIAS.....	25

## 1 INTRODUÇÃO

Como é de conhecimento geral, em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan- China teve início um surto de pneumonia de causa desconhecida, sendo pouco depois identificada como um novo coronavírus (SARS-CoV-2), agente etiológico de uma síndrome respiratória aguda grave. Nos primeiros 30 dias, a China registrou 11.821 casos e 259 óbitos. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) e decretada a pandemia no dia 11 de março de 2020. Em 21 de Julho de 2022 haviam 564.126.546 casos confirmados e 6.371.354 mortes em todo o mundo relatados à OMS. Os pacientes de COVID-19 (denominação dada pela Organização Mundial da Saúde, do inglês coronavirus disease 19) podem apresentar tosse, dificuldade para respirar, dores de garganta, febre e outras manifestações clínicas. Entretanto, existem aqueles pacientes que são assintomáticos, os quais possuem importância epidemiológica, dado que são potenciais transmissores. No Brasil, os primeiros casos de infecção por SARS-CoV-2 foram confirmados no mês de fevereiro (OMS, 2020).

A fisiopatologia da COVID-19 não está totalmente esclarecida, no entanto já se conseguiu identificar que o vírus SARS-CoV-2 (sigla do inglês que significa coronavirus 2 da síndrome respiratória aguda grave) tem tropismo pelo receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) em humanos, o que sugere uma patogênese semelhante à Síndrome Respiratória Aguda Grave, vasculopatia sistêmica, hipercoagulabilidade e hipoxemia que podem causar graves sequelas ao paciente e até mesmo a morte. Uma característica estrutural particular do domínio de ligação ao receptor da glicoproteína Spike do SARS-CoV-2 (responsável pela penetração do vírus nas células hospedeiras) confere uma afinidade de ligação potencialmente maior para a ECA2 nas células hospedeiras, em comparação ao SARS-CoV. Evidências mecanicistas de outros coronavírus sugerem que o SARSCoV-2 pode fazer a downregulation do ECA2, causando um acúmulo excessivo tóxico da angiotensina-II no plasma, o que pode induzir síndrome do desconforto respiratório agudo e miocardite fulminante.(BMJ Group, 2020, p. 09)

Quanto à Doença Falciforme, é uma doença originária da África, trazida às Américas pela migração forçada de escravos e distribuída heterogeneamente no Brasil, ficando mais concentrada nas regiões Norte e Nordeste, onde a proporção de antepassados negros na população é maior, sendo, portanto, considerada um problema de saúde pública no Brasil, principalmente nessas regiões. De acordo

com o Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes (2002, p. 10), é a doença hereditária mais comum do Brasil. Ela é originada por uma mutação gênica pontual, levando à substituição de um resíduo de ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina, originando a hemoglobina S (HbS) no lugar da típica hemoglobina A (HbA).

Essa alteração na cadeia beta da hemoglobina faz com que as hemácias sejam produzidas de forma anormal, alterando seu formato côncavo, tornando-os parecidos com uma foice. Essas células têm sua membrana alterada e rompem-se mais facilmente, causando anemia. É uma doença hemolítica de caráter autossômico recessivo, presente em sujeitos homocigóticos para Hemoglobina S (HbS). Estimativas indicam que 5% a 6% da população carrega o gene da Hemoglobina S (HbS) e que a incidência da Doença falciforme fica em torno de 700 – 1000 novos casos por ano. Ela pode se manifestar de forma diferente em cada sujeito, enquanto alguns portadores apresentam apenas sintomas leves, em outros os sintomas aparecem desde a segunda metade do primeiro ano de vida (ALMEIDA; BERETTA, 2016). Quando a hemácia perde sua forma, também perde sua função; as células que possuíam duração média de 120 dias passam a ter a duração de apenas 20 dias. Válido ressaltar que as doenças cardiovasculares em pacientes com doença falciforme não são comuns, entretanto, quando detectadas são consideradas altamente graves, pois causam dores torácicas, palpitações, dispneia ao fazer atividades físicas e, em casos raros, infarto agudo do miocárdio (BARROS, *et al*, 2016).

### 1.1 RELAÇÃO ENTRE DOENÇA FALCIFORME E A COVID-19

A Doença Falciforme tem em sua fisiopatologia a polimerização da HbS, aumento da Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e das alterações de membrana. Os eritrócitos, leucócitos e plaquetas são sequestrados pelo baço e prematuramente destruídos pelo sistema monocítico fagocitário presente no órgão, causando principalmente anemia hemolítica. Além disso, as sucessivas crises vaso oclusivas, ativação endotelial e estado inflamatório causam fibrose no baço. Esse processo crônico e em maior intensidade provoca a perda de função desse órgão, refletindo diretamente de forma negativa no sistema imunológico, deixando mais vulnerável a infecções, visto que dentre suas funções o baço produz e armazena células de defesa do corpo humano (TAMOUZA, *et al*. 2002;

GALARNEAU *et al.* 2013).

O papel do SARS-CoV-2 nos sintomas clínicos e no desfecho de saúde de indivíduos com doença falciforme está associada às características da fisiopatologia das duas doenças, no qual, tanto na doença falciforme quanto na COVID-19, tem-se um estado inflamatório crônico, ativação da coagulação, disfunção do endotélio e hipoxemia. Estudos recentes na COVID-19 referem infecção e disfunção do endotélio vascular como eventos maiores que ocorrem principalmente nas vias aéreas, mas também podem estar presentes em outros órgãos (TAN *et al.*, 2020; BIKDELI *et al.*, 2020; CLAUDIO *et al.*, 2019). Essas alterações tornam os pacientes com doença falciforme uma população de risco às complicações do COVID-19.

No dia 02 de fevereiro de 2021 foi publicada a Nota Informativa Nº 2/2021-CGSH/DAET/SAES/MS, cujo assunto versava sobre a imunização de pessoas com doença falciforme, em consonância com o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a COVID-19, tendo em vista reduzir casos graves e óbitos pelo novo Coronavírus (SARS COV-2). De acordo com a referida nota, os pacientes com doença falciforme estão incluídos no grupo de alto risco para adquirir SARS-CoV-2 devido a sua baixa imunidade, resultado do hiperesplenismo funcional e vasculopatia sistêmica e já se encontram priorizados na campanha de vacinação contra a COVID-19 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Nesse sentido, os pacientes que possuem concomitantemente múltiplas morbidades, aqui especificamente, a coexistência da infecção por COVID-19 e da doença falciforme, pode ocasionar maior percentual de óbito. Portanto, a infecção por COVID-19 poderia servir de gatilho para a ocorrência de crises vaso-oclusivas (CVO) em pacientes homozigóticos para Hemoglobina S (HbS), provocando dor e o ingresso nos serviços de emergência (ROCHA, 2020).

Fica claro, portanto, que há uma real preocupação sobre os pacientes com doença falciforme por se presumir que, ao contraírem a COVID-19, apresentem risco aumentado de desenvolvimento da forma grave da doença. Nesse sentido, o presente trabalho se dará por meio de uma revisão sistêmica, e objetivará estudar a possível associação entre a doença falciforme e o risco de agravamento nos casos de Covid-19.

## 2 JUSTIFICATIVA

Estima-se que a doença falciforme afete em média 300 milhões de pessoas em todo o mundo (ROCHA, 2020). No Brasil, estudos estatísticos apontam que a Bahia é o estado com a maior prevalência dessa doença (SECRETARIA DE SAUDE, 2019). Sabe-se que a doença falciforme leva a oclusão de vasos e hipercoagulabilidade, a qual pode resultar em complicações graves e falência de múltiplos órgãos. Já a infecção pelo SARS COV-2 tem sido associada, em sua forma grave, à vasculopatia sistêmica e eventos trombóticos (ROCHA, 2020). No entanto, há conhecimento limitado sobre o risco de doença grave de COVID-19 entre indivíduos com doença falciforme e traço falciforme em comparação com aqueles que não têm doença ou traço falciforme. Suspeita-se que a infecção pelo SARS COV-2 possa servir de impulso para a ocorrência de crises vaso-oclusivas mais nocivas em pacientes portadores da HbS, provocando, além de dor em graus variáveis, lesões em órgãos nobres com maior potencial de letalidade, fazendo-se necessário atendimento médico especializado.

Desde o início da pandemia, a comunidade científica tem se debruçado exaustivamente sobre esse tema, buscando entender a doença COVID-19, incluindo formas de evitar o contágio, de redução agravos e os fatores de risco que expliquem porque alguns pacientes, ao se contaminarem, permanecem assintomáticos e outros evoluem para casos mais graves. Esse grande volume de informações nem sempre consegue chegar aos profissionais de saúde pela falta de acesso aos artigos científicos, dificuldades com a linguagem empregada e limitado tempo para leitura e interpretação. Nesse sentido, o presente trabalho se justifica por oferecer uma reunião dos dados da literatura a respeito da possível associação entre doença/traço falciforme e o risco de agravamento da COVID-19.

### **3 PROBLEMA**

O presente estudo responde ao seguinte problema de pesquisa: “Pacientes com doença falciforme podem apresentar um prognóstico pior do que pacientes sem esta doença, quando infectados pelo SARS-CoV-2?”

### **4 HIPÓTESE**

Os pacientes portadores de doença falciforme, por apresentarem maior pré-disposição a eventos vaso oclusivos, estão sujeitos a quadros mais graves de COVID-19, com conseqüente maior taxa de agravamento e mortalidade, quando acometidos pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2).

### **5 OBJETIVO**

#### **5.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar a relação entre doença/traço falciforme e o risco de agravamento da COVID-19.

#### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar o risco de hospitalização, internação em UTI e ventilação mecânica por COVID-19 em indivíduos com doença/traço falciforme.
- Determinar a influência da doença/traço falciforme na mortalidade associada à COVID-19.

## 6 MÉTODO

### 6.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática de artigos científicos sobre a gravidade da COVID-19 em pacientes com doença/traço falciforme. As seguintes bases de dados bibliográficas foram pesquisadas em maio de 2022: Pubmed/Medline, Literatura Latino-americana e Caribenha em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Web of Science e Portal de Periódicos CAPES. Na estratégia adotada para busca foi utilizado o operador booleano “AND” para as combinações dos seguintes descritores “*sickle cell disease*” e “*COVID-19*”. Além disso, uma busca manual foi realizada na lista de referências dos estudos selecionados e para inclusão de outros artigos relevantes não capturados pela busca inicial.

### 6.2 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos publicados nos idiomas português e inglês, no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2021 e que avaliaram a gravidade da COVID-19 em pacientes com doença falciforme. Foram excluídos artigos pré-impresos, que não foram publicados em periódicos revisados por pares, estudos de revisão, relato de casos, series de casos, estudos sem grupo de comparação (pacientes com COVID-19 sem doença falciforme), estudos não disponibilizados na íntegra ou de forma gratuita e estudos que não abordassem a temática de interesse.

### 6.3 DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS

Os artigos recuperados inicialmente nas bases de dados foram exportados para *Rayyan Qatar Computing Research Institute* e foram removidas as duplicatas. Em seguida, dois autores examinaram independentemente os artigos selecionados por títulos e resumos utilizando os critérios de elegibilidade e exclusão pré-estabelecidos. Após essa etapa, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para elegibilidade. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de

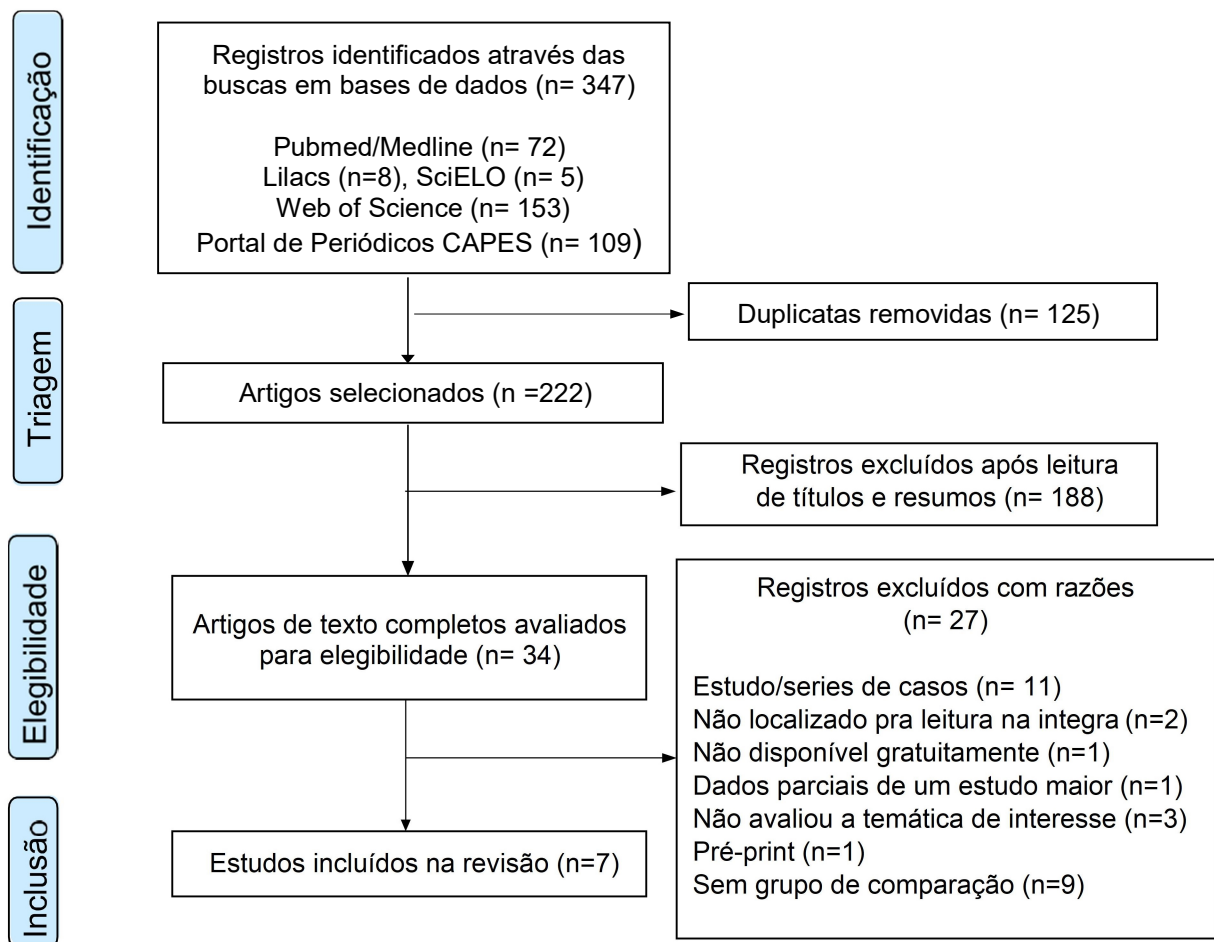
discussão. Os resultados foram resumidos usando o diagrama de fluxo PRISMA (Figura 1).

#### 6.4 DESCRIÇÃO DA ANÁLISE DE DADOS

Os dados relevantes de cada artigo elegível foram extraídos em um formulário do Microsoft® Excel 2010, contendo as seguintes informações: 1) identificação do artigo (autores, ano, país, tipo de estudo); 2) características dos participantes (número de participantes com doença/traço falciforme, grupo de comparação, faixa etária); e 3) principais resultados dos estudos (hospitalização, tempo médio de internação, complicações da COVID-19, necessidade de ventilação mecânica, admissão em Unidade de Terapia Intensiva [UTI], mortalidade, entre outros).

## 7 RESULTADOS

A busca sistemática resultou em 347 registros. A busca manual através das referências desses artigos não resultou em artigos elegíveis adicionais. Destes registros, 125 foram excluídos como duplicatas e 131 após a triagem do título e resumo. Trinta e quatro artigos de texto completo foram avaliados para elegibilidade de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Destes, 27 estudos foram excluídos, em sua maioria, por se tratarem de estudo/series de caso, não apresentarem grupo de comparação, ou não abordarem a temática de interesse. Por fim, sete artigos foram considerados apropriados e incluídos nessa revisão (Figura 1).



**Figura 1:** Diagrama de fluxo do estudo

O resumo das características gerais dos estudos incluídos nessa revisão está apresentado na Tabela 1. Com relação ao ano de publicação, três (n=3) estudos foram publicados no ano de 2020 (ABDULRAHMAN *et al.*, 2020; ARLET *et al.*, 2020; MUCALO *et al.*, 2020) e quatro (n=4) em 2021 (BOĞA *et al.*, 2021; CLIFT *et al.*, 2021; HOOGENBOOM *et al.*, 2021; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021). Os estudos incluídos foram do tipo transversal (n=2) (ABDULRAHMAN *et al.*, 2020; BOĞA *et al.*, 2021), coorte (n=1) (CLIFT *et al.*, 2021), coorte retrospectiva (n=2) (HOOGENBOOM *et al.*, 2021; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021) e prospectivo (n=1) (ARLET *et al.*, 2020). Em um (n=1) artigo não foi possível identificar o tipo de estudo (MUCALO *et al.*, 2020).

Com relação ao local de realização dos estudos, três (n=3) foram realizados nos Estados Unidos (HOOGENBOOM *et al.*, 2021; MUCALO *et al.*, 2020; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021) e os demais foram desenvolvidos em países distintos, sendo um (n=1) em cada país citado: Bahrein (ABDULRAHMAN *et al.*, 2020), França (ARLET *et al.*, 2020), Turquia (BOĞA *et al.*, 2021) e Reino Unido (CLIFT *et al.*, 2021) (Tabela 1).

Os estudos incluíram um total de 5,059 participantes com COVID-19 e doença falciforme, com variação de 6 a 5,059 casos por estudo. Três (n=3) estudos também avaliaram pacientes com COVID-19 e traço falciforme, representando 26,193 pacientes (variação de 62 a 26,193 casos por estudo) (HOOGENBOOM *et al.*, 2021; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021).

Todos os estudos apresentaram grupo de comparação sem doença falciforme e/ou traço falciforme, sendo estes: pacientes com COVID-19 (n=2) (ABDULRAHMAN *et al.*, 2020; CLIFT *et al.*, 2021), população hospitalizada com teste positivo para COVID-19 (n=1) (ARLET *et al.*, 2020), profissionais de saúde com COVID-19 (n=1) (BOĞA *et al.*, 2021; HOOGENBOOM *et al.*, 2021) e pacientes negros com COVID-19 (n=2) (MUCALO *et al.*, 2020; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021).

A população investigada nos estudos incluiu todas as faixas de idade: crianças, adolescentes, adultos e idosos, com variação de idade de 0 a maiores de 100 anos (Tabela 1).

**Tabela 1:** Características dos estudos incluídos a revisão

<b>Autor (ano)</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>País</b>	<b>Nº de participantes com DF</b>	<b>Grupo de comparação</b>	<b>Idade dos participantes</b>
<b>ABDULRAHMAN et al., 2020</b>	Transversal	Bahrein	6 Pacientes com COVID-19 e DF	696 pacientes com COVID-19	23 a 46 anos
<b>ARLET et al., 2020</b>	Prospectivo	França	83 pacientes internados com DF infectados por SARS-CoV-2	População hospitalizada (n=17,745) com teste positivo pra COVID-19	0 a 74 anos
<b>BOĞA et al., 2021</b>	Transversal	Turquia	39 pacientes com DF	121 profissionais de saúde com COVID-19	18 a 64 anos
<b>CLIFT et al., 2021</b>	Coorte	Reino Unido	5.059 pessoas com doença falciforme e 25.682 pessoas com traço falciforme	12.247,445 pessoas sem doença falciforme	0 a 100 anos
<b>HOOGENBOOM et al., 2021</b>	Coorte retrospectiva	Estados Unidos	53 pacientes com COVID-19 e com DF  62 pacientes com COVID-19 e com TF	12,544 pacientes com infecção por SARS-CoV-2	20 a 70 anos
<b>MUCALO et al., 2020</b>	Não especificado	Estados Unidos	218 pacientes negros com DF e COVID-19	11056 pacientes negros com COVID-19	0 a maiores de 80 anos
<b>SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021</b>	Coorte retrospectivo	Estados Unidos	312 casos de COVID-19 em indivíduos com DF  449 casos de COVID-19 em indivíduos com TF falciforme	45.517 pacientes negros com COVID-19 sem doença/traço falciforme.	DF 31.4 ± 16.8 anos  TF 37.7 ± 18.5 anos  Negros sem DF/TF 45,0 ± 19,7

Doença falciforme (DF). Traço falciforme (TF)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Os desfechos avaliados e os principais resultados dos estudos estão apresentados no Quadro 1. Os estudos avaliaram em sua maioria a mortalidade

(n=6) (ARLET *et al.*, 2020; BOĞA *et al.*, 2021; CLIFT *et al.*, 2021; HOOGENBOOM *et al.*, 2021; MUCALO *et al.*, 2020; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021), hospitalização (n=5) (BOĞA *et al.*, 2021; CLIFT *et al.*, 2021; MUCALO *et al.*, 2020; HOOGENBOOM *et al.*, 2021; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021) e complicações relacionadas a COVID-19 (n=3) (BOĞA *et al.*, 2021; HOOGENBOOM *et al.*, 2021; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021).

Também foram avaliados tempo médio de internação (n=2) (HOOGENBOOM *et al.*, 2021; ABDULRAHMAN *et al.*, 2020), admissão em UTI (n=2) (ARLET *et al.*, 2020; HOOGENBOOM *et al.*, 2021), necessidade de intubação (n=2) (BOĞA *et al.*, 2021) e de ventilação mecânica invasiva (n=1) (HOOGENBOOM *et al.*, 2021). Nesta revisão, os resultados dos estudos estão apresentados de acordo com os achados em pacientes com doença falciforme e traço falciforme.

## 7.1 RESULTADOS DA COVID-19 ENTRE INDIVÍDUOS COM DOENÇA FALCIFORME

### 7.1.1 Mortalidade

Arlet *et al.* (2020) observaram menor mortalidade entre indivíduos com COVID-19 e doença falciforme quando comparados à população geral infectada sem a doença falciforme (2% vs 7%). No entanto, quando avaliado por faixa etária dos pacientes com COVID-19, verificaram que 14% daqueles com doença falciforme e idade entre 45 a 69 morreram, em comparação a 5% dos pacientes sem a doença na mesma faixa etária. Boğa *et al.* (2021) observaram que dois pacientes morreram no grupo com doença falciforme (taxa de mortalidade de 5%), enquanto nenhum paciente foi a óbito no grupo de profissionais de saúde. Também Clift *et al.*, (2021) verificaram que a doença falciforme foi associada a riscos aumentados de mortalidade relacionada a COVID-19 (Razão de risco ajustada [HRa] 2,55 IC, 1,36 a 4,75)

Da mesma forma, Mucalo *et al.* (2020) mostraram que indivíduos negros com doença falciforme tiveram taxas mais altas de morte por COVID-19 (7,7 vezes mais chances) do que a população negra em geral. Além disso, observaram que a taxa de mortalidade em pacientes negros com doença falciforme foi maior na faixa etária de 50 a 64 anos (23,1%), em contraste com os picos de mortalidade observados na população geral em pacientes negros com mais de 80 anos (36,3%). Pacientes adultos jovens negros com doença falciforme com idade entre 18-34 e 34-50 anos tiveram taxa de letalidade maior que paciente negros sem doença falciforme na mesma faixa etária (3,3% vs 0,4%) e (14,9% vs 0,9%), respectivamente.

Por outro lado, Hoogenboom *et al.* (2021) observaram que a mortalidade não foi significativamente diferente entre o grupo com doença falciforme e a população geral com COVID-19. Também Singh, Brandow, Panepinto (2021) demonstraram que pacientes com doença falciforme apresentaram risco de morte em 14 dias (risco relativo ajustado [RRa] RR 1,00; IC 95% 0,4 a 2,4) e em 30 dias (RR 1,00; IC 95% 0,4 a 2,4) semelhante aos com indivíduos negros sem doença/traço falciforme.

### 7.1.2 Hospitalização, tempo médio de internação e visita ao pronto socorro

Boğa *et al.* (2021) observaram que pacientes com doença falciforme exigiram mais hospitalização do que os profissionais de saúde (26 vs 7%;  $P= 0,002$ ) após manifestarem COVID-19. Clift *et al.*, (2021) também verificaram que a doença falciforme foi associada a riscos aumentados de hospitalização relacionada a COVID-19 (HRa 4,11; IC 95% 2,98-5,66). De modo similar, Singh, Brandow, Panepinto (2021) demonstraram que pacientes com doença falciforme apresentaram maior risco de hospitalização em 14 dias (RRa 2,0; IC 95%, 1,5-2,7) e em 30 dias (RRa 2,2; IC 95%, 1,6-2,8) em comparação com indivíduos negros sem doença/traço falciforme. Mucalo *et al.* (2020), em análise estratificada por faixa etária, mostraram que 85% das hospitalizações em pacientes com COVID-19 e doença falciforme aconteceram entre os indivíduos com 18 a 49 anos, enquanto apenas 25,7% das pessoas de 18 a 49 anos na população negra geral com a infecção foram hospitalizadas.

Da mesma forma, Hoogenboom *et al.* (2021) verificaram que os pacientes com doença falciforme tiveram maior chance de serem hospitalizados (razão de chances ajustada [ORa] 7,26; IC 95% 3,75-14,08,  $P < 0,001$ ) e de visitar o departamento de emergência (ORa 3,54; IC 95% 1,62-7,73) em comparação com a população geral. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significantes entre tempo de permanência hospitalar entre os grupos avaliados. Também AbdulRahman *et al.* (2020), ao avaliarem o tempo médio de internação de pacientes com COVID-19, verificaram que pacientes com doença falciforme tiveram um tempo médio de internação semelhante quando comparados aos pacientes sem a doença falciforme e com COVID-19 (10,7 dias) ( $p= 0,11$ ).

### 7.1.3 Complicações relacionadas a COVID-19

Singh, Brandow, Panepinto (2021) observaram que pacientes com doença

falciforme apresentaram maior risco de dor (RRa 3,4; IC 95%, 2,5-4,8) e pneumonia (RRa 2,4; IC 95% 1,6-3,4) em comparação com indivíduos negros sem doença/traço falciforme. Da mesma forma, Boğa *et al.* (2021) observaram que os pacientes com doença falciforme apresentaram maior probabilidade de desenvolver pneumonia leve/moderada (43 vs 5%;  $p= 0,002$ ) e apresentar tomografia computadorizada de alta resolução positiva (49 vs 15% para;  $p= 0,00001$ ). No entanto, não observaram diferenças significativa entre os grupos quanto à ocorrência de pneumonia grave (8% vs 2%,  $p=0,136$ ). Também Hoogenboom *et al.* (2021) não observaram diferenças estatísticas significantes entre lesão renal aguda e lesão hepática aguda entre os grupos com doença falciforme e a população geral ( $p=0,05$ ).

#### 7.1.4 Admissão em UTI, necessidade de intubação e ventilação mecânica invasiva

Arlet *et al.* (2020) verificaram que a prevalência de internação em UTI entre pacientes com COVID-19 e doença falciforme foi maior entre os pacientes com 45-64 e 67-74 anos quando comparado aqueles sem doença falciforme na mesma faixa etária (50% vs 36) e (100% vs 35%), respectivamente. Além disso, demonstraram menor risco de internação na UTI para adultos jovens (15–44 anos) com doença falciforme do que aqueles sem a doença (13 % vs 24%; OR 0,44; IC 95% 0,16-0,99;  $p=0,039$ ) e um risco não significativo para pacientes mais velhos (45-64 anos) com doença falciforme (50% vs 36%; OR 1,76; IC 95% 0,53-5,89;  $p=0,28$ ). Também Boğa *et al.*, 2021 observaram que pacientes com doença falciforme exigiram maior necessidade de intubação do que os profissionais de saúde (10 vs 1%,  $p=0,002$ ). No entanto, Hoogenboom *et al.* (2021) não observaram diferenças estatísticas significantes para internação em UTI e necessidade de ventilação mecânica invasiva entre os grupos com doença falciforme e a população geral ( $p>0,05$ ).

## 7.2 RESULTADOS DA COVID-19 ENTRE INDIVÍDUOS COM TRAÇO FALCIFORME

Clift *et al.* (2021) verificaram que pessoas com traço falciforme tiveram maiores riscos de hospitalização (HRa 1,38; IC 1,12-1,70) e morte (HRa 1,51; IC 1,13-2,00) relacionada a COVID-19. Por outro lado, Singh, Brandow, Panepinto (2021) não observaram diferenças significativas nas manifestações de COVID-19, hospitalizações, ou mortalidade entre indivíduos com traço falciforme e pacientes negros sem doença/traço falciforme ( $p > 0,005$ ). Hoogenboom *et al.* (2021) também não observaram diferenças significativas para internação, tempo de permanência, internação em UTI, ventilação mecânica invasiva, lesão renal aguda e lesão hepática aguda entre os pacientes com traço falciforme e a população geral ( $p > 0,005$ ). No entanto, observaram que visitas ao pronto-socorro foram menores entre os pacientes com traço falciforme (ORa 0,62; IC 95%: 0,47-0,82,  $P = 0,001$ ) quando comparado a população geral.

**Quadro 1:** Gravidade da COVID-19 em pacientes com doença falciforme e/ou traço falciforme vs sem doença/traço falciforme

<b>Autor, ano</b>	<b>Hospitalização</b>	<b>Admissão em UTI</b>	<b>Mortalidade</b>	<b>Outras informações</b>
ABDULRA HMAN <i>et al.</i> , 2020	Pacientes com DF: Tempo médio de internação semelhante (10,7 dias) ( $p = 0,11$ ).			
ARLET <i>et al.</i> , 2020		<p>Pacientes com DF:            Todas as faixas etárias (20% vs 34%);            0-14 anos: (17% vs 29%);            15-44 anos (13% vs 24%);            45-64 anos (50% vs 36%);            65-74 anos (100% vs 35%)</p> <p>Pacientes com 15-44 anos apresentaram menor risco (OR 0,44, IC 95% 0,16-0,99; <math>p=0,039</math>) de admissão em UTI;            45-64 anos: não significativo (OR 1,76; IC 95% 0,53-5,89; <math>p=0,28</math>).</p>	<p>Pacientes com DF:            Todas as faixas etárias (2% vs 7%);            0-14 anos (0,0% vs &lt;1,0%);            15-44 anos (0,0% vs 1,0%);            45-64 anos (14% vs 5%);            65-74 anos (0% vs 12%)</p>	
BOGA <i>et al.</i> , 2021	Pacientes com DF: Maior prevalência de internação (26 vs 7%; $p= 0,002$ )		Pacientes com DF: Maior taxa (5% vs 0 óbito)	Pacientes com DF: Desenvolveram mais pneumonia leve/moderada (43 vs 5%; $p= 0,002$ ). Maior necessidade de intubação (10 vs 1%; $p= 0,003$ )
CLIFT <i>et al.</i> , 2021	Pacientes com DF: Maior risco (HR, 4,11; IC 95% 2,98 a 5,66). Pacientes com TF: maior risco (HR, 1,38; IC 95% 1,12 a 1,70)		<p>Pacientes com DF: Maior risco (HR, 2,55; IC, 1,36 a 4,75).            Pacientes com TF: Maior risco (HR, 1,51; IC 95%, 1,13 a 2,00).</p>	

HOOGENB OOM <i>et al.</i> , 2021	Pacientes com DF: maior risco (OR = 7,26, 95% IC = 3,75 a 14,08, p <0,001).  Pacientes com TF: Risco semelhante.		Pacientes com DF: taxa de mortalidade semelhante Pacientes com TF: taxa de mortalidade semelhante	Pacientes com DF: Maior chance de visitar o atendimento de emergência (ORa 3,54; IC 95% 1,62- 7,73, p = 0,001). Pacientes com TF: menor chance de visitar o atendimento de emergencial (ORa 0,62, IC 95% 0,47-0,82, p = 0,001).
MUCALO e <i>t al.</i> , 2020	Pacientes com DF: Maior taxa geral de hospitalização para pacientes com 18-49 anos (85% vs 25,7%) 50-64 anos (11,5% vs 32,7%); ≥80 anos (3,5% vs 41,5%)		Pacientes com DF: Maior taxa de mortalidade: 0-17 anos (1,6% vs 0,0%); 18-34 anos (3,3% vs 0,4%), 35-49 anos (14,9% vs 0,9%), 50-64 anos (23,1 vs 3,6%), 65-79 anos (25% vs 17,1%), ≥80 anos (0,0% vs 36,3%) (7,7 vezes mais chances de morte)	
SINGH, BRANDO, PANEPINT O, 2021	Pacientes com DF: Maior risco de hospitalização em 14 (RRa 2,0; IC 95%, 1,5- 2,7) e em 30 dias (RRa 2,2; IC 95%, 1,6-2,8)  Pacientes com TF: Risco semelhante de hospitalização em 14 (14,3% vs 18,3%) e 30 dias (17,6% vs 19,3%).		Pacientes com DF: Risco de morte semelhante em 14 dias (RRa 1,00; IC 95% 0,4 a 2,4) e 30 dias (RRa 1,00; IC 95% 0,4 a 2,4) Pacientes com TF: risco semelhante em 14 (2,2% vs 1,7%) e 30 dias (2,2% vs 2,5%).	Pacientes com DF: Maior risco de dor (RRa 3,4; IC 95%, 2,5-4,8) e pneumonia (RRa 2,4; IC 95%, 1,6-3,4) Pacientes com TF: risco semelhante de dor (16,9% vs 12,5%) e pneumonia (9,1% vs 12,8%)

Doença falciforme (DF), Traço falciforme (TF), Unidade de terapia intensiva (UTI), Razão de risco (HR), razão de chance (OR), Risco relativo (RR), Intervalo de confiança (IC). Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

## 8 DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nessa revisão, em sua maioria, mostraram que pacientes com doença falciforme e com COVID-19 apresentaram maior risco de mortalidade, hospitalização, visitas ao serviço de emergência e complicações da COVID-19 quando comparados a indivíduos sem doença falciforme. No entanto, os resultados são menos consistentes com relação ao tempo médio de internação, admissão em UTI, necessidade de intubação e necessidade ventilação mecânica invasiva entre os pacientes com doença falciforme, apesar da DF reduzir a taxa de oxigenação do sangue.

Com relação aos pacientes com traço falciforme os estudos ainda são inconclusivos. Embora um estudo tenha mostrado que o traço falciforme foi associado a riscos aumentados para hospitalização e mortalidade relacionada à COVID-19 (CLIFT *et al.*, 2021), outros mostraram que pacientes com traço falciforme apresentam risco semelhante a paciente sem o traço falciforme com relação a mortalidade, hospitalização, tempo de internação, manifestações da COVID-19, admissão em UTI e necessidade de ventilação mecânica invasiva (HOOGENBOOM *et al.*, 2021; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021). Esses achados podem estar relacionados ao fato o traço falciforme é em grande parte uma doença assintomática (SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021).

Os estudos dessa revisão mostraram que a mortalidade por COVID-19, hospitalização e admissão em UTI foi maior entre os pacientes com doença falciforme mais velhos (ARLET *et al.*, 2020; MUCALO *et al.*, 2020). Esses resultados podem ser explicados pelas comorbidades que tendem a aumentar quando os pacientes com doença falciforme se tornam mais velhos. Por outro lado, a COVID-19 apresenta curso clínico leve em crianças com doença falciforme e uma apresentação clínica leve a moderada de COVID-19 em adultos jovens com doença falciforme (ARLET *et al.*, 2020; MUCALO *et al.*, 2020). Mucalo *et al.* (2020) demonstraram que pacientes com DF com 50 a 64 anos apresentaram maior taxa de mortalidade que a população sem DF na mesma faixa etária. Esse resultado pode estar relacionado ao fato que, os pacientes com DF apresentam mais comorbidades, incluindo lesões em órgão alvo, do que a população geral (HOOGENBOOM *et al.*, 2021).

Ressalta-se que os resultados dos estudos incluídos nessa revisão devem ser interpretados com cautela devido ao reduzido tamanho amostral, em alguns artigos, e à falta de poder estatístico para detectar diferenças entre os grupos avaliados (ABDULRAHMAN *et al.*, 2020; ARLET *et al.*, 2020; BOĞA *et al.*, 2021);

classificado incorreta ou subnotificação do traço falciforme; desconhecimento do traço falciforme pelo paciente (CLIFT *et al.*, 2021; HOOGENBOOM *et al.*, 2021; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021); não testagem do traço falciforme devido à natureza retrospectiva de alguns estudos (HOOGENBOOM *et al.*, 2021; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021); e a realização do estudo em ambiente hospitalar o que limita a generalização dos resultados encontrados (BOĞA *et al.*, 2021; ARLET *et al.*, 2020).

Por outro lado, vale destacar que todos os estudos incluídos nessa revisão, embora com suas limitações, apresentam como ponto forte a utilização de um grupo de comparação, sem a doença ou traço falciforme. Além disso, alguns estudos usaram uma grande amostra (CLIFT *et al.*, 2021; HOOGENBOOM *et al.*, 2021; MUCALO *et al.*, 2020; SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021) e ajustaram suas análises por correspondência de escore de propensão, tornando seus grupos mais comparáveis (SINGH, BRANDOW, PANEPINTO, 2021; HOOGENBOOM *et al.*, 2021).

Os resultados desses estudos reforçam a importância do monitoramento de dados e informações sobre a condição de saúde de pacientes com doença falciforme infectados com o novo coronavírus no Brasil, com o propósito de contribuir na elaboração de políticas públicas direcionadas a essa população. Além disso, ressalta-se a importância da vacina contra COVID-19 em pacientes com doença falciforme para prevenir a infecção pelo SARS-CoV-2 e reduzir casos graves da doença. Ademais, o reconhecimento precoce dos sintomas do COVID-19 e os testes apropriados são particularmente importantes para essa população de indivíduos, para que o tratamento possa ser iniciado imediatamente.

## 9 CONCLUSÃO

Os resultados dessa revisão mostraram que ainda são controversos os achados de gravidade da COVID-19 em pacientes com doença e traço falciforme. Parece existir um risco maior de mortalidade, hospitalização, visitas ao serviço de emergência e complicações da COVID-19 em pacientes com doença falciforme quando comparados a indivíduos sem doença falciforme. No entanto, os resultados para outros desfechos são menos consistentes. Da mesma forma, os estudos que avaliaram os pacientes com traço falciforme ainda são inconclusivos.

A doença falciforme é uma das doenças hematológicas genéticas e hereditárias mais prevalentes no mundo. Devido aos aspectos fisiopatológicos dessa doença, esses pacientes se tornam um grupo vulnerável à infecção pela COVID-19 e necessitam de maior atenção. Embora exista uma literatura ampla descrevendo os resultados da COVID-19 em pacientes com doença falciforme, a mesma é principalmente limitada a relatos/séries de casos e estudos sem grupo comparativo. Dessa forma, ressalta-se a necessidade de mais estudos, com número maior de participantes e com grupo de comparação, para produzir conclusões mais definitivas sobre o tema.

## REFERÊNCIAS

- ABDULRAHMAN, Abdulkarim *et al.* COVID-19 and sickle cell disease in Bahrain. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 101, p. 14-16, 2020.
- ALMEIDA, Renata Araujo de; BERETTA, Ana Laura Remédio Zeni. **Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura**. 2016. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/anemia-falciforme-e-abordagem-laboratorial-uma-breve-revisao-de-literatura/>. Acesso em: 22 jul. 2021.
- ANVISA. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes**. Brasília, 2002. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2021.
- ARLET, Jean-Benoît *et al.* Prognosis of patients with sickle cell disease and COVID-19: a French experience. **The Lancet Haematology**, v. 7, n. 9, p. e632-e634, 2020.
- BARROS, Alcía Virgínia Teles de *et al.* **Alterações cardiovasculares em pacientes com anemia falciforme**. 2016. In: Anais da VII Mostra de Pesquisa em Ciência e Tecnologia DeVry Brasil. Disponível em: <https://www.even3.com.br/anais/viimostradevry/29662-ALTERACOES-CARDIOVASCULARES-EM-PACIENTES-COM-ANEMIA-FALCIFORME>. Acesso em: 20 abr. 2022.
- BIKDELI, B.; MADHAVAN, M.V.; JIMENEZ, D.; CHUICH, T.; DREYFULS, I.; DRIGGIN, E. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. **J Am Coll Cardiol**, v. 75, n.23, p. 2950-73, 2020.
- BMJ GROUP. **Doença do Coronavírus 2019(COVID-19)**. 2020. Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/2020/06/BMJ-22-6-20.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2021.
- BOĞA, Can *et al.* Comparison of the clinical course of COVID-19 infection in sickle cell disease patients with healthcare professionals. **Annals of Hematology**, v. 100, n. 9, p. 2195-2202, 2021.
- CHAKRABORTY, C.; SHARMA, A.R.; SHARMA, G.; BHATTACHARYA, M., LEE, S.S. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, v. 24, n.7, p. 4016-26, 2020.
- CLIFT, Ashley Kieran *et al.* Sickle cell disorders and severe COVID-19 outcomes: a cohort study. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 9, p. 1483-1487, 2021.
- GALARNEAU, Geneviève *et al.* Estudo de associação centrado no gene da síndrome torácica aguda e crise dolorosa em pacientes com doença falciforme. **Sangue, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 122, n. 3, pág. 434-442, 2013
- HAZIN-COSTA, M.F *et al.* COVID-19 e Doença Falciforme: um desafiador dilema em uma doença antiga. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**; v. 21, Supl. 1, p. S315-S317, 2021.

HOOGENBOOM, W.S.; FLEYSHER, R.; SOBY, S.; MIRHAJI, P.; MITCHELL, W.B.; MORRONE, K.A.; MANWANI, D. DUONG, T.Q. 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 3014-3016, 2021.

HOOGENBOOM, Wouter 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, 2021.

JESUS, G.K.G. ARAÚJO, L.T; SILVA, M.B. Aumento dos fatores de risco e suscetibilidade para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos em indivíduos portadores de doença falciforme infectados pela Covid-19: uma revisão integrativa. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 20, n. 1, p. 125-130, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Nota Informativa Nº 2**. 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/05/ni-no-2\\_2021-imunizacao-de-pessoas-com-doenca-falciforme\\_covid-19.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/05/ni-no-2_2021-imunizacao-de-pessoas-com-doenca-falciforme_covid-19.pdf). Acesso em: 06 ago. 2021.

MUCALO, Lana *et al.* Hospitalization and case fatality in individuals with sickle cell disease and COVID-19 infection. **Blood**, v. 136, p. 7-8, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO Director-General's opening remark at the media briefing on COVID-19** - 11 March 2020. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>. Acesso em: 10 ago. 2021

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard** - 22 July 2022. 2020. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 22 jul. 2022

OUALHA, M.; BENDAVID, M.; BERTELOOT, L.; *et al.* **Severe and fatal forms of COVID-19 in children. Archives de pediatrie**: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie, v. 27, n. 5, p. 235–238, 2020. Acesso em: 18 fev. 2022.

PAGE, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I. HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D. *et al.* A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

ROCHA, F.G.F.; CAMPOS, A.L.J.F.; TEIXEIRA, M.R.F.; VANDERLEI, M.G.; BOTELHO, L.F.B. **INFECÇÃO POR COVID-19 E ANEMIA FALCIFORME**: uma revisão de literatura. **Hematology, Transfusion And Cell Therapy**, [S.L.], v. 42, p. 540, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.912>. Acesso em: 06 ago. 2021.

SECRETARIA DE SAUDE. **Estado com maior incidência de Anemia Falciforme, Bahia ganhará centro especializado**. 2019. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/2019/11/20/estado-com-maior-incidencia-de-anemia-falciforme-bahia-ganhara-centro-especializado/>. Acesso em: 11 ago. 2021.

SINGH, A.; BRANDOW, A.M.; PANEPINTO, J.A. Singh A, Brandow AM, Panepinto JA. COVID-19 in individuals with sickle cell disease/trait compared with other Black individuals. **Blood Adv**. v. 5, n. 7, p. 1915-1921, 2021.

SINGH, Ashima; BRANDOW, Amanda M.; PANEPINTO, Julie A. COVID-19 in individuals with sickle cell disease/trait compared with other Black individuals. **Blood Advances**, v. 5, n. 7, p. 1915-1921, 2021.

TAMOUZA, Ryad *et al.* Infectious complications in sickle cell disease are influenced by HLA class II alleles. **Human immunology**, v. 63, n. 3, p. 194-199, 2002.

TAN, C. W., LOW, J., WONG, W. H., CHUA, Y. Y., GOH, S. L., & NG, H. J. (2020). Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *American journal of hematology*, 95(7), E156–E158. <https://doi.org/10.1002/ajh.25822>. Acesso em 22 abr. 2022.

WOOLF, S.H.; CHAPMAN, D.A.; SABO, R.T.; WEINBERGER, D.M.; HILL, L.; TAYLOR, D.D.H. Excessive deaths from COVID-19 and other causes, March to July 2020. **JAMA**, v. 324, n. 15, p. 1562 – 1564, 2020.