COVID19 e Doenças Falciformes

Belinda Pinto Simões
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Doenças Falciformes e COVID19

Brasil

- Acomete 1 em cada 1200 indivíduos
- Estima-se que tenhamos 70.000 pessoas em território nacional

Doenças Falciformes e COVID19

Brasil

- Acomete 1 em cada 1200 indivíduos
- Estima-se que tenhamos 70.000 pessoas em território nacional

  Comitê Glóbulos Vermelhos ABHH

COVID19 no Brasil

- Primeiro caso 26/02/2020

Doenças Falciformes e COVID19

Brasil

- Acomete 1 em cada 1200 indivíduos
- Estima-se que tenhamos 70.000 pessoas em território nacional

Comitê Glóbulos Vermelhos ABHH

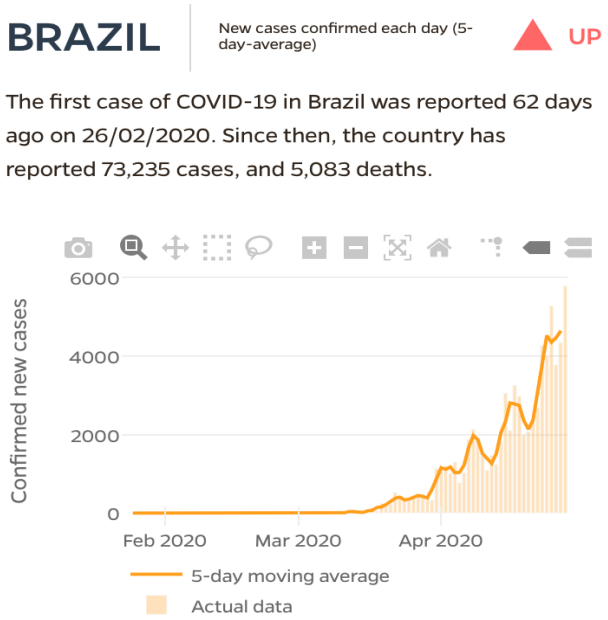
COVID19 no Brasil

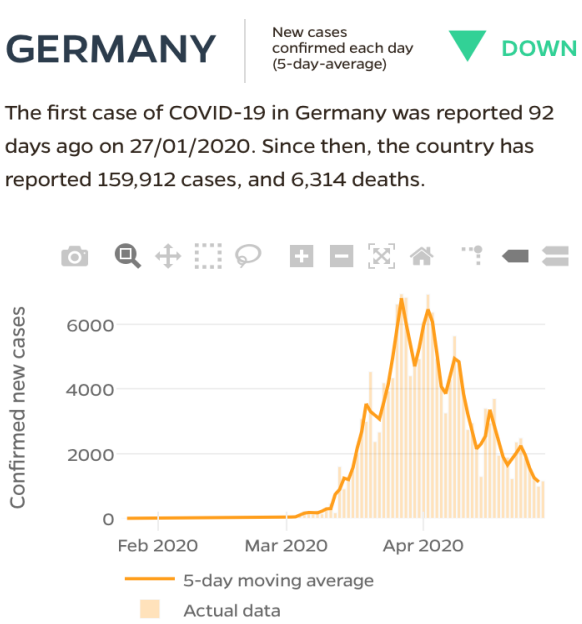
- Primeiro caso 26/02/2020

COVID19 na Alemanha

- Primeiro caso 27/01/2020

Johns Hopkins COVID19 Dashboard

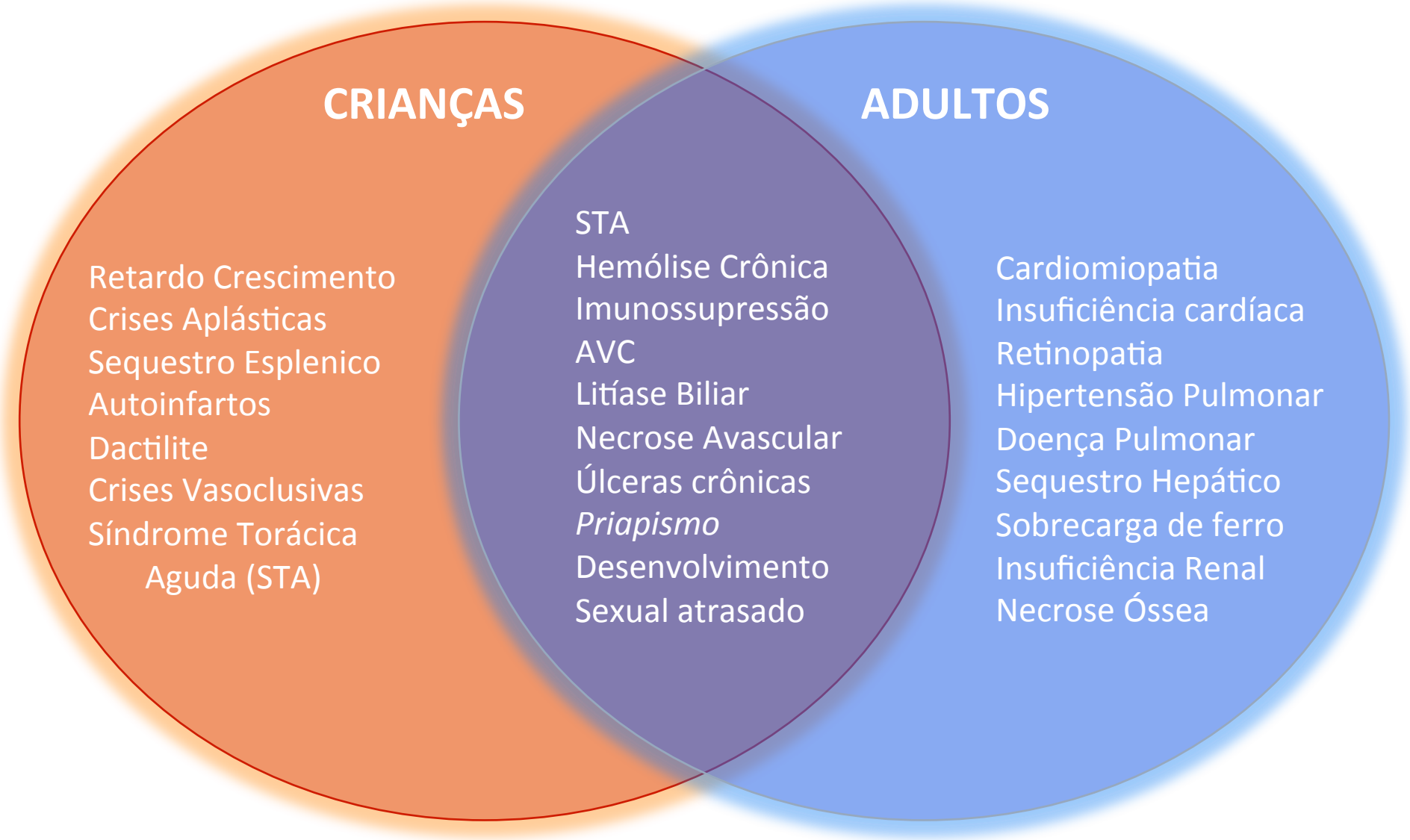




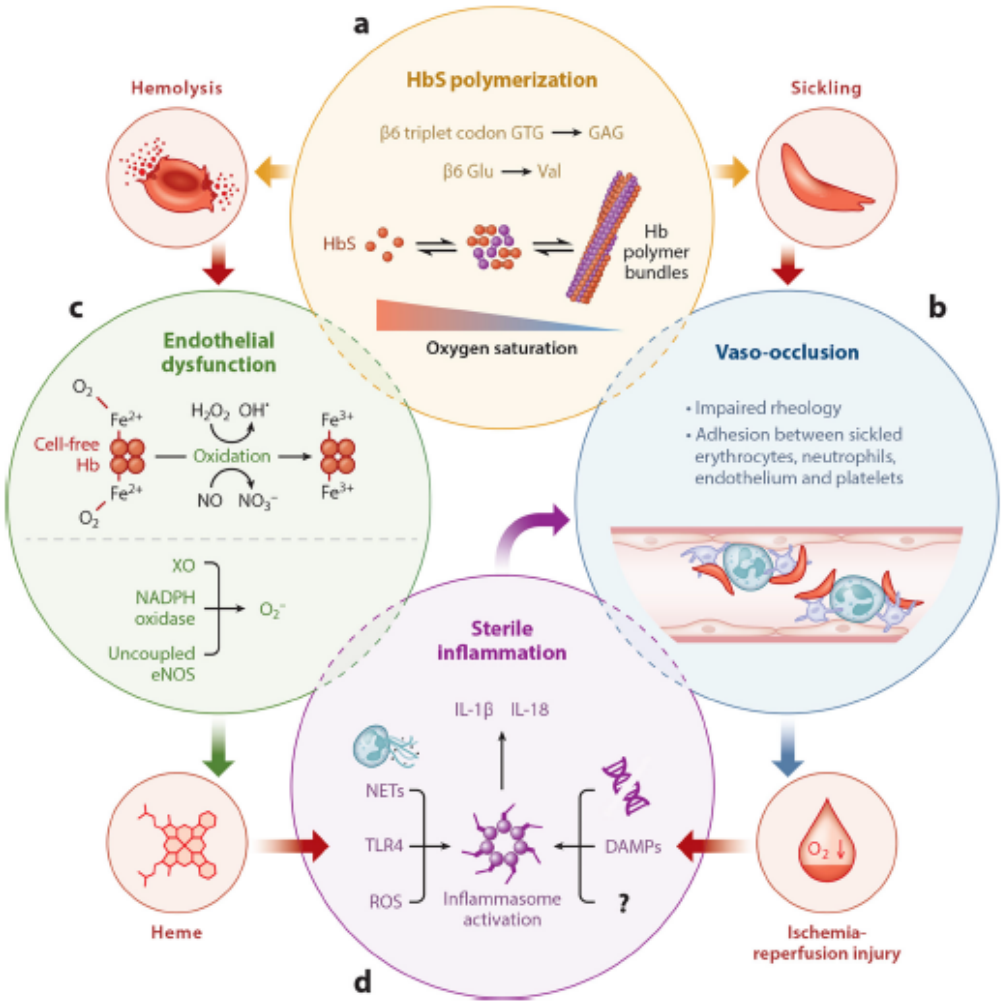
Manifestações Clínicas

- **Complicações Neurológicas**
  - Acidente Vascular Cerebral Isquemico
  - Acidente Vascular Cerebral hemorrágico
  - Aneurismas
  - Síndrome Moyamoya
  - Infarto cerebral silencioso
  - Isquemia cerebral transitória
  - Velocidade elevada no Doppler transcraniano
  - Crises epiléticas
- **Complicações oftalmológicas**
  - Glaucoma
  - Retionpatia proliferative
  - Hemorragia vítreo
  - Descolamento de retina
- **Complicações Cardíacas**
  - Cardiomegalia
  - Cardiomiopatia
  - Insuficiencia cardiaca congestive
  - Prolapso de válvula mitral
  - Hipertensao arterial
- **Complicações esplenicas**
  - Infarto esplenico agudo
  - Asplenia funcional
  - Hiperesplenismo
  - Sequestro esplenico aguda
- **Complicações Pulmonares**
  - Síndrome toráciaca aguda
  - Hipertensao pulmonary
- **Complicações hepatobiliares**
  - Colecistite
  - Colelitíase
  - Sequestro hepático
  - Colestase intrahepática
  - Hepatite viral
- **Complicações renais e genito-urinárias**
  - Insuficiencia renal aguda
  - Insuficiencia renal cronica
  - Hematúria
  - Priapismo
  - Síndrome Nefrótica/proteinúria
  - Pielonefrite
- **Complicações Musculoesqueléticas/pele**
  - Necrose avascular
  - Dactilite
  - Ulceras de pernas
  - Miosite/mionecrose/fasceite
  - Osteomielite
  - Osteopenia/osteoporose
- **Distúrbios de crescimento/ desenvolvimento**
  - Retardo crescimento

Evolução Clínica



Fisiopatologia da doença falciforme



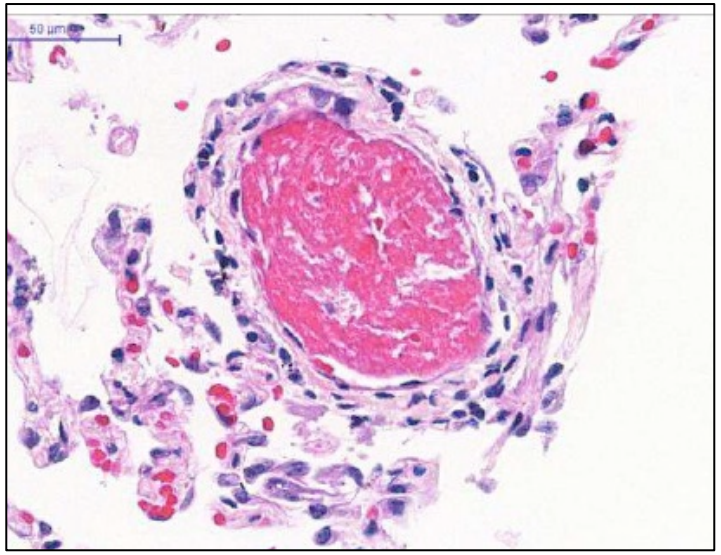
Estado Inflamatório Crônico

Ativação da coagulação

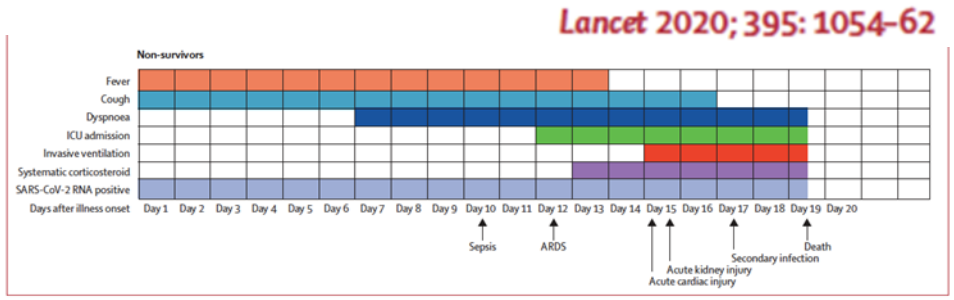
Disfunção Endotélio

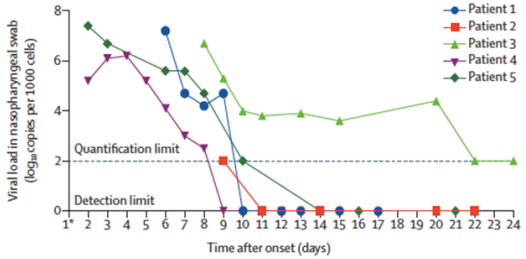
Fisiopatologia COVID-19

- Doença trombótica
  - Vários trabalhos evidenciando micro-trombos em pulmão e rins
- Doença do endotélio
- Resposta inflamatória sistêmica
  - "Cytokine storm"

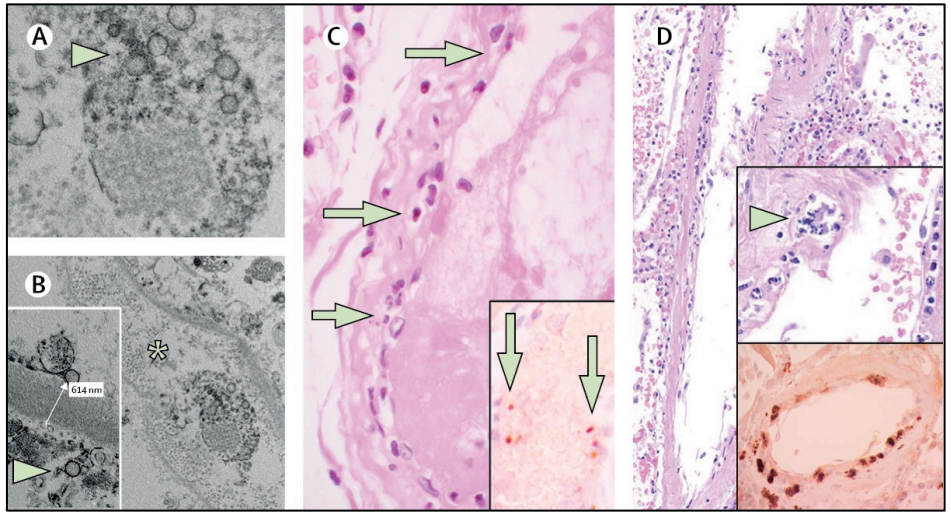


Dolhnikoff et al. JTH 2020





Lescure FX, Lancet 2020, 27 março



Varga S et al, Lancet 2020

Aspectos Clínicos

- Asplenia funcional
  - Risco aumentado para infecções bacterianas graves
- Síndrome Torácica Aguda (STA)
  - Uma das causas mais frequentes de hospitalização
- STA e pneumonia da COVID19
  - Indivíduos com DF tem alta utilização de serviços de urgência
  - STA: Comumente febre, sintomas de pneumonia que podem ter quadro clínico semelhante
    - Dados de tomografia distintos
  - Sobreposição da doença pulmonar do COVID-19 com a STA pode resultar em complicações significativas e na maior necessidade de assistência médica

Doenças Falciforme e COVID19

Relatos de casos

Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)

- **Caso 1 – Masc 24 anos**
  - Dor torácica intensa há 3 dias, sem febre, sat 97%, CT tórax imagens não características
  - PCR swab neg
  - Tratado como STA e alta
  - Retorna um dia após a alta com febre 38,9, dispneia e piora da dor. Sat O_2 93%
  - Swab PCR positivo
  - Evolução favorável, alta após 3 dias

- **Caso 1 – Fem 20 anos**
  - Crises VOC de repetição. Procurou por dor lombar. Sem outros sintomas
  - Sat 88%
  - PCR swab pos
  - CT tórax normal
  - Evoluiu sem sintomas respiratórios e teve alta após controle da dor

SARS-Cov2 pode ter sido o desencadeante da crise VOC e da STA

Nur E et al. Am J Hematology 2020

Doenças Falciforme e COVID19
Relatos de casos

Rapid and Severe Covid-19 Pneumonia with Severe Acute Chest Syndrome in a Sickle Cell Patient Successfully Treated with Tocilizumab

- Masc 45 anos
  - Comprometimento renal, cardíaco e ocular pela DF
  - Sem crises há 10 anos
  - Internado com quadro de crise VOC multifocal
  - Sem queixas típicas de COVID19 – sat 02 98%
  - Internado para controle das dores
- 1. dia internamento
  - Febre e sat 02 91%
  - Amoxa-Clavulanato
  - Cloroquina 200 mg 8/8 hs
- 2. dia internamento
  - Sat 0_2 80%
  - Anormalidades CT características
  - Máscara de venturi
  - PCR positivo
  - 1 dose Tocilizumab
- 3. dia internamento
  - Melhora significativa do quadro respiratório
- 5. dia internamento
  - Alta hospitalar

De Luna G et al. Am J Hematology 2020

Doenças Falciforme e COVID19
Relatos de casos

COVID-19 pneumonia as a cause of acute chest syndrome in an adult sickle cell patient

- Masc 21 anos
  - Dor em articulação coxo-femural esquerda em uso de Hy
  - Necrose asséptica
  - Dia 5 - febre 38,5 sem manifestações respiratórias
  - Dia 10 - tosse, nova febre, sat 02 82%
    - Inicialmente tratado como STA com melhora da saturação após transfusão
    - PCR positivo e iniciado cloroquina
  - Dia 11 – piora da dispneia, febre persistente
    - Ex-sanguineotransfusão (HbS 88% - 18%)
  - Melhora importante do quadro e alta hospitalar no dia 16

Infecções virais causas de STA
Não temos evidencias publicadas de SARS-Cov

Beerkens F et al. Am J Hematology 2020

Doenças Falciforme e COVID19

Relatos de casos

Sexo/Idade	Antecedentes	Sintomas	Internação	IOT	Exsanguineo Transfusão/Tto	Alta?
Masc 32 anos SS	Crises VOC recorrentes	Crise VOC Afebril Sat 97%	Febre, tosse CT típico	Sim	Sim Cloroquina	Sim 13 dias
Fem 37 anos SS	Crises VOC STA TVP	Crise VOC Afebril Congestão nasal	Estável	Não	Não Analgesia	Sim 8 dias
Fem 22 anos S beta thal	STA Crises VOC Asma	Dor, náusea Diarréia Febre	Estável Sat 0_2 95%	Não	Não Analgesia	Sim 4 dias
Mas 41 anos SC	Necrose avascular bilateral	Dor em articulação PCR+ uma semana atrás	Afebril Sem sintomas respiratórios	Não	Não Analgesia	Sim 4 dias

Hussain FA et al BJH 2020

Doenças Falciforme e COVID19

Relatos de casos

Sexo/Idade	Antecedentes	Sintomas	Internação	IOT	Exsanguineo Transfusão/Tto	Alta?
Masc 32 anos SS	Crises VOC recorrentes	Crise VOC Afebril	Febre, tosse CT típico	Sim	Sim Cloroquina	Sim 13 dias
Fe SS						
Fe S						
M SC	avascular bilateral	PCR+ uma semana atrás	Sem sintomas respiratórios		Analgesia	4 dias

We wonder if the background chronic inflammatory, hemolytic and anemic state in SCD might have a favorable influence in protecting this patient population from fatal COVID-19 infection.

Hussain FA et al BJH 2020

Estudos Clínicos

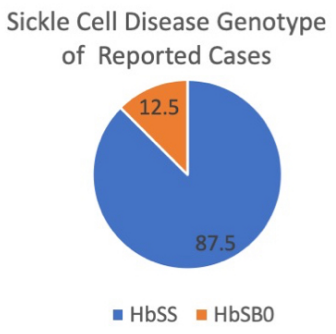
- Não há estudos específicos
- Registros internacionais em andamento

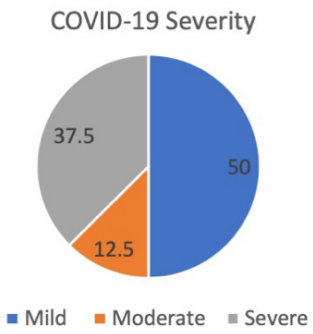
Registro Internacional de COVID19 e DF

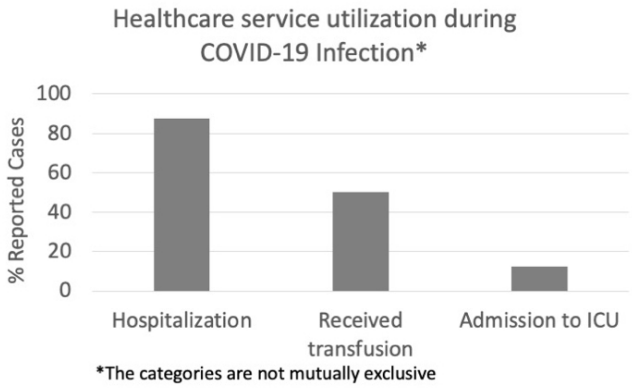
Update: March 27, 2020

COVID-19 Sickle cell registry

- Date: March 27, 2020
- #Cases: 8 #Deaths: 0
- Age, Mean (SD): 30 (8.3) years Gender: 62.5% Females



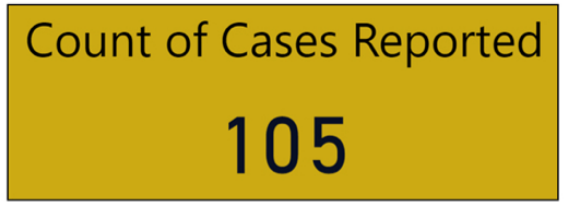


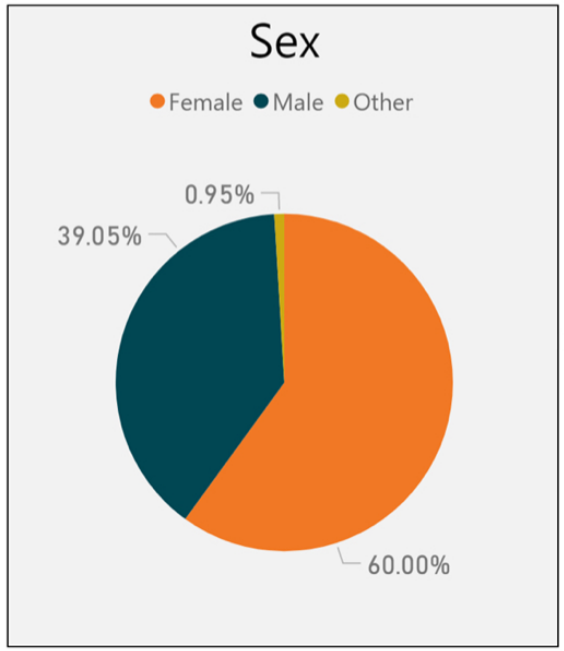


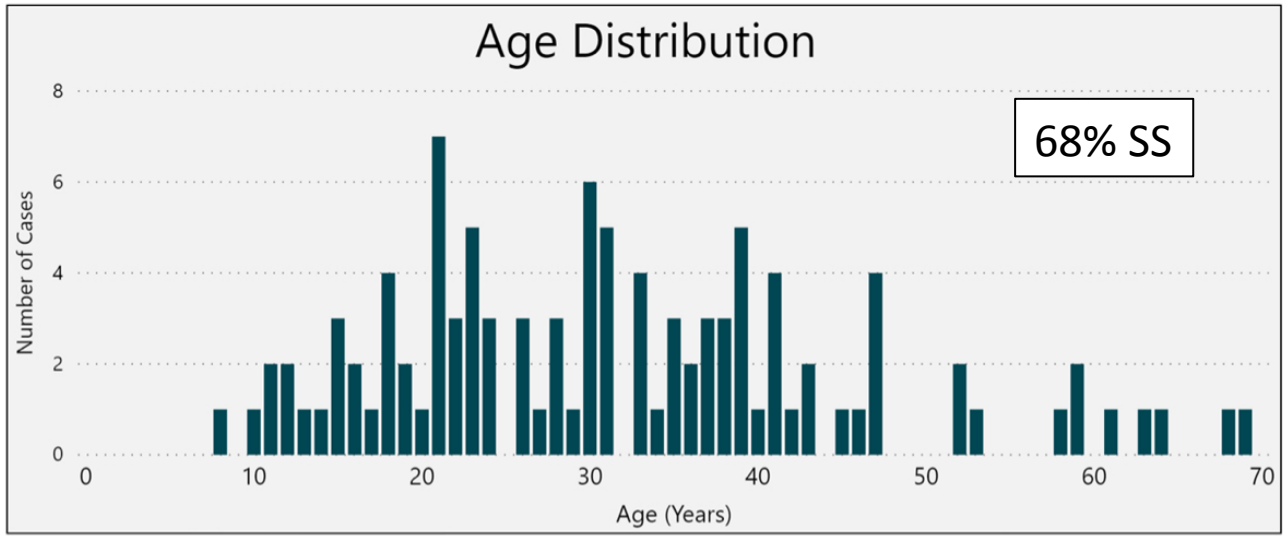
- Length of stay among hospitalized patients, mean (SD): 7.4 (6.7) days

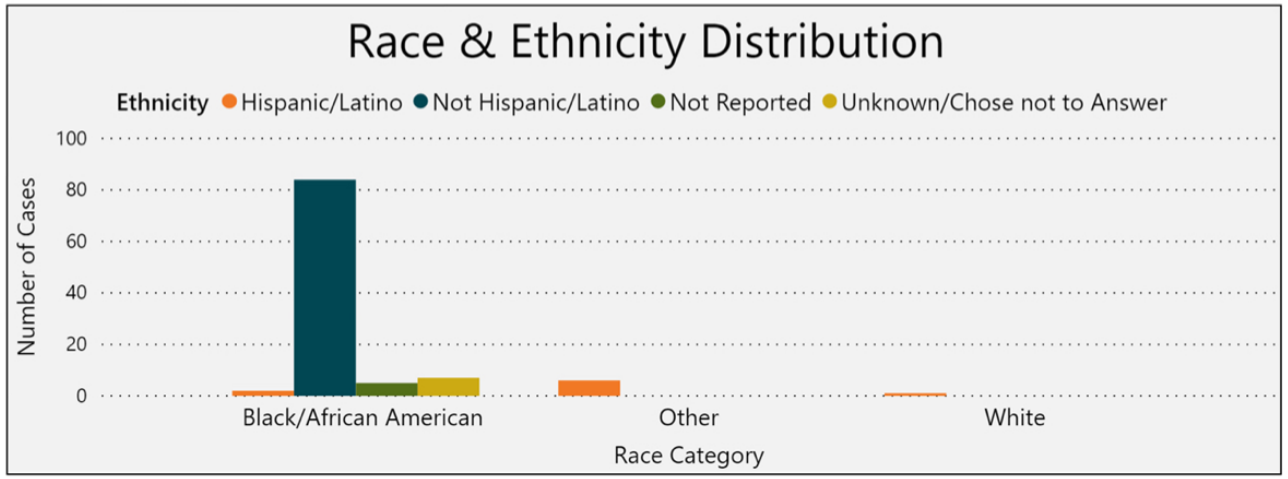
covidsicklecell.org

Registro Internacional de COVID19 e DF





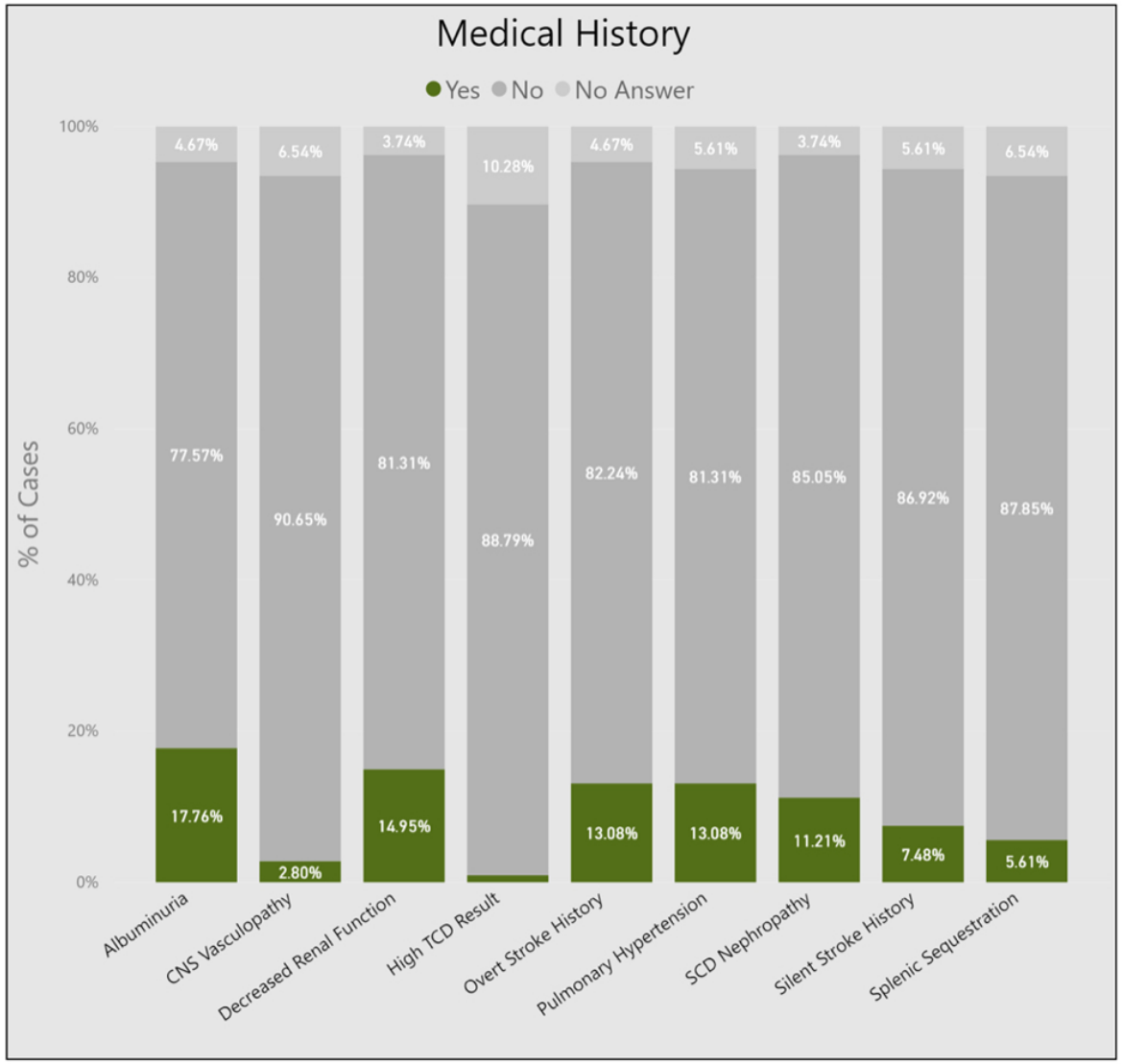


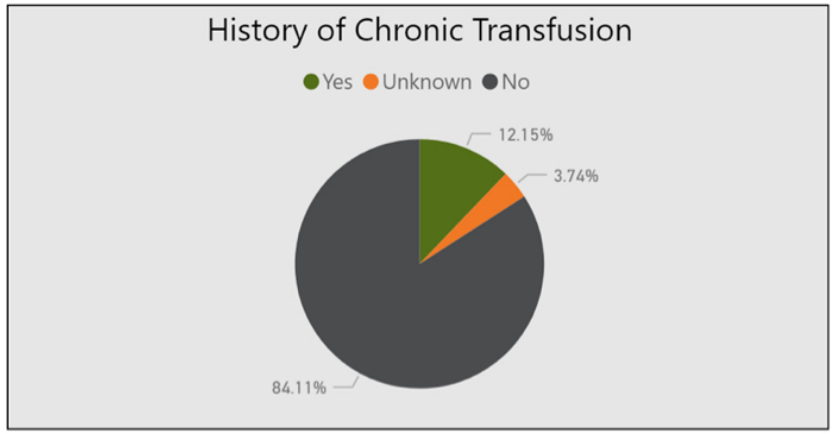


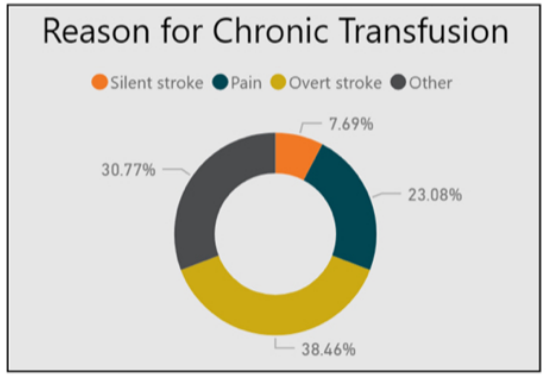
24.04.2020

covidsicklecell.org

Registro Internacional de COVID19 e DF







Weeks Since Last Transfusion (Avg)

3

Other reasons for chronic transfusions

End Stage Renal Disease associated with cystic kidneys

End-stage renal disease on HD

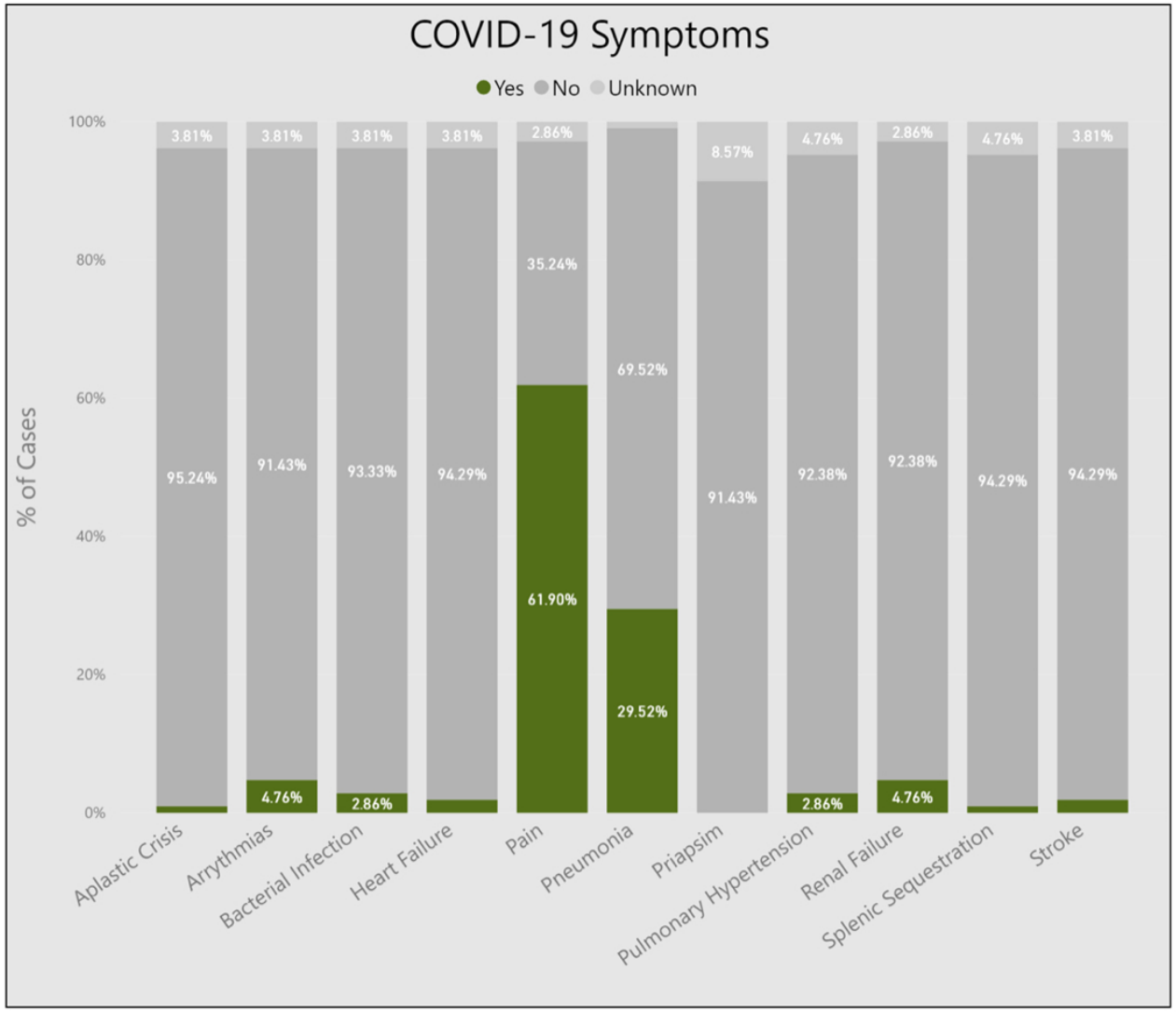
Leg ulcers

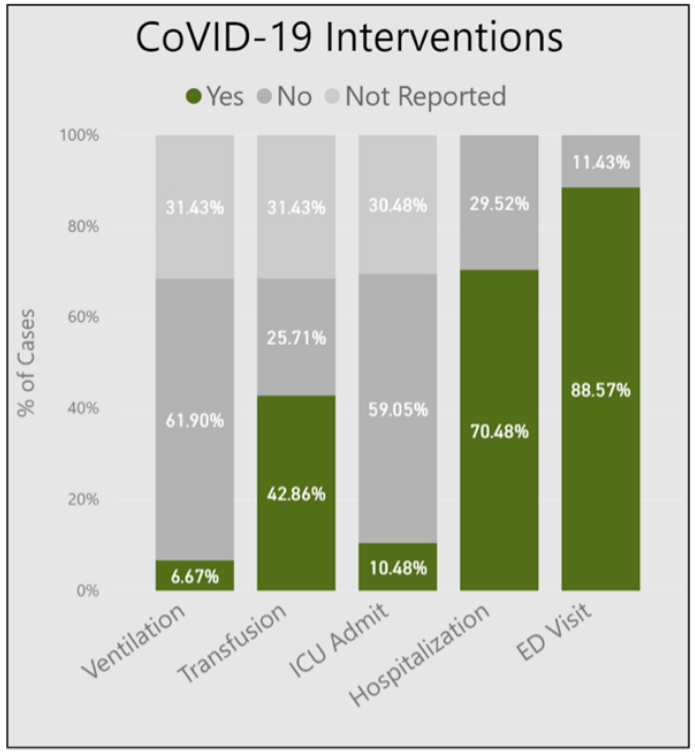
Pregnancy

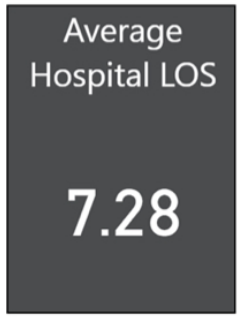
24.04.2020

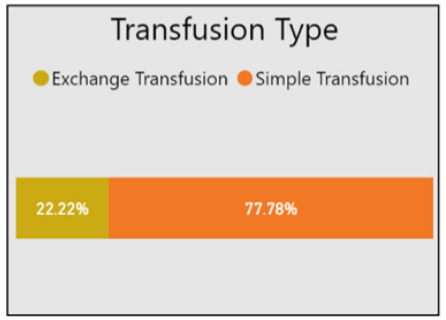
covidsicklecell.org

Registro Internacional de COVID19 e DF





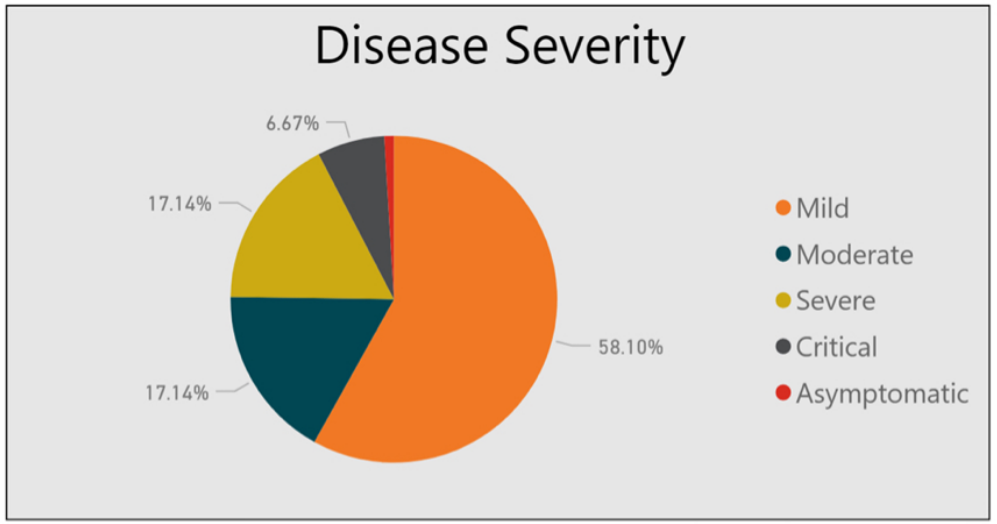


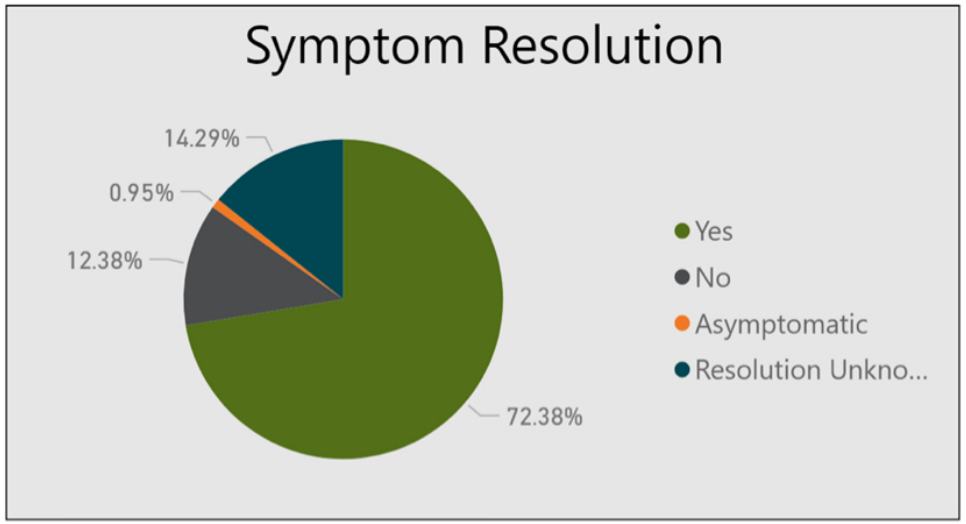


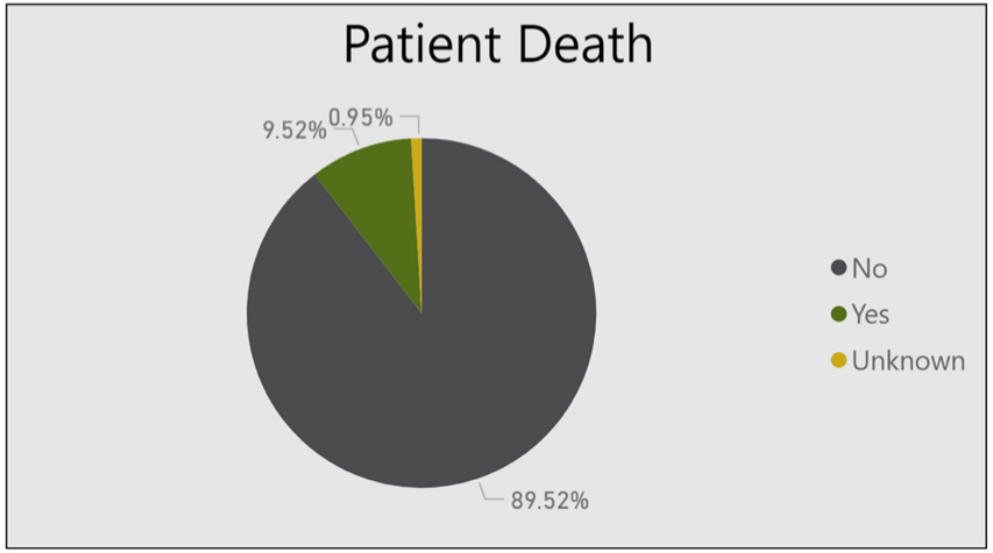
24.04.2020

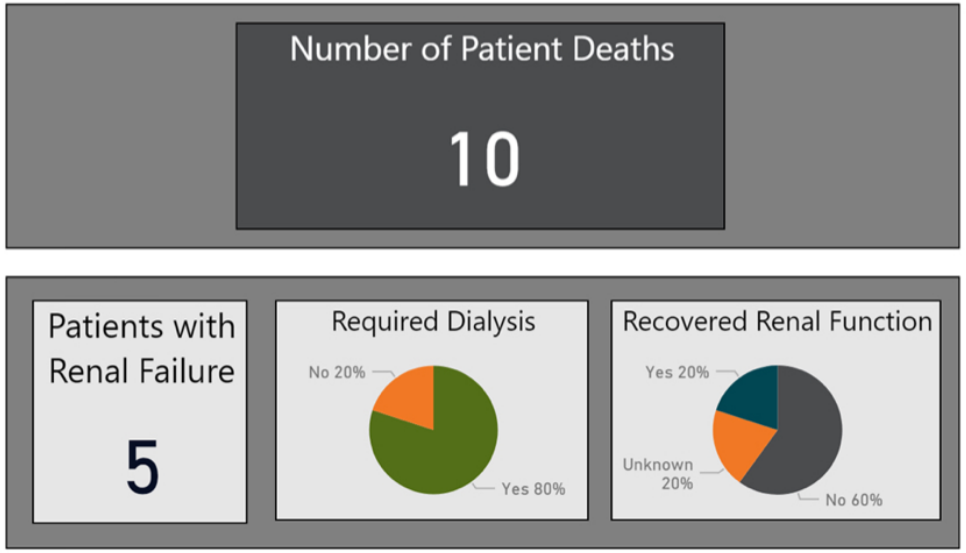
covidsicklecell.org

Registro Internacional de COVID19 e DF









24.04.2020

covidsicklecell.org

Recomendações

- ABHH
- American Society of Hematology
- Sociedade Britânica de Hematologia
- Sociedade Alemã de Onco-Hematologia

Recomendações Gerais

- STA e pneumonia da COVID19
  - Existe uma preocupação significativa de que a sobreposição da doença pulmonar do COVID-19 com a STA possa resultar em complicações significativas e na maior utilização dos serviços de urgência
  - Indivíduos com DF tem alta utilização de serviços de urgência
  - Comumente febre, sintomas de pneumonia que podem ter quadro clínico semelhante
    - Dados de tomografia distintos

Recomendações Gerais

ABHH
Sickle Cell Association of America
American Society of Hematology
British Society of Hematology

- Garanta que seu paciente tenha um termômetro!!
- Garanta quantidade de medicamentos por tempos mais prolongados
- Reforce a aderência às medicações prescritas
- Encoraje o tratamento de crises álgicas em casa
- Distribua recomendações por escrito!
  - Em meio a tantas informações distribuídas nas redes sociais é importante o paciente saber o que deve fazer e com quem poderá entrar em contato em caso de dúvidas!

Recomendações ABHH

Considerações sobre uso de determinados medicamentos na Doença Falciforme em tempos de COVID-19

- **Hidroxiurea**
  - Não interromper seu uso!
- **Medicamentos estimulantes da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)**
  - Medicamentos que se enquadram nesta categoria:
    - **Tiazolidinedionas** (Diabetes)
    - Pioglitazona (Diabetes)
    - Ibuprofeno
    - **Inibidores da ECA:** captopril, enalapril,ramipril
    - **Bloqueadores de receptores da angiotensina:** losartana, valsartana

Recomendações ABHH

- **Recomendações para indivíduos SEM suspeita de coronavirus:**
  - **Pacientes com Doença Falciforme devem fazer isolamento social estrito**.
    - As saídas devem ser apenas para coletas de exames e idas a médicos que não possam ser postergadas.
  - Os médicos devem prover a estes indivíduos, quando solicitado, documento que comprove a necessidade de isolamento social para respaldar o isolamento principalmente em atividades aonde o trabalho remoto possa ser realizado.
  - Moradores do mesmo domicílio ao chegarem à casa devem trocar de roupa, tomar banho
  - **Lavagem das mãos várias vezes ao dia** ou uso de álcool gel nas mãos até o punho.

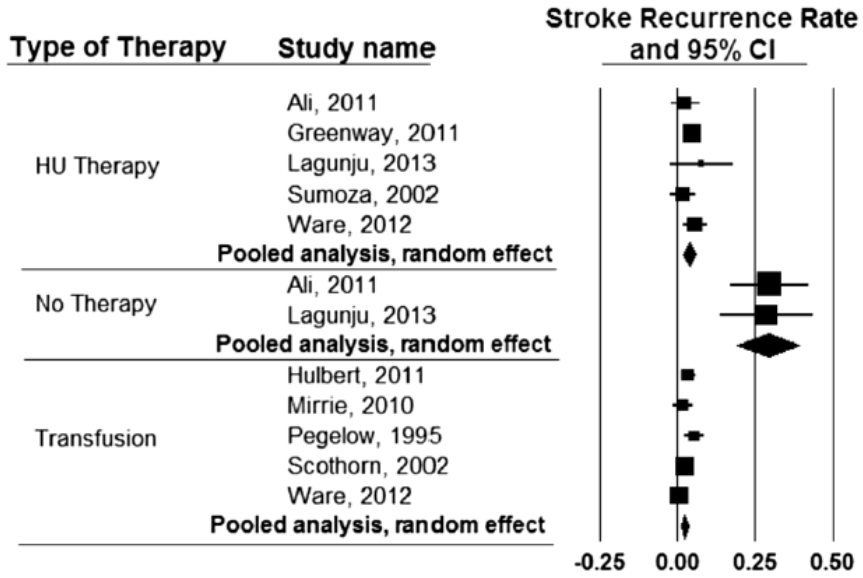
DF e comprometimento neurológico

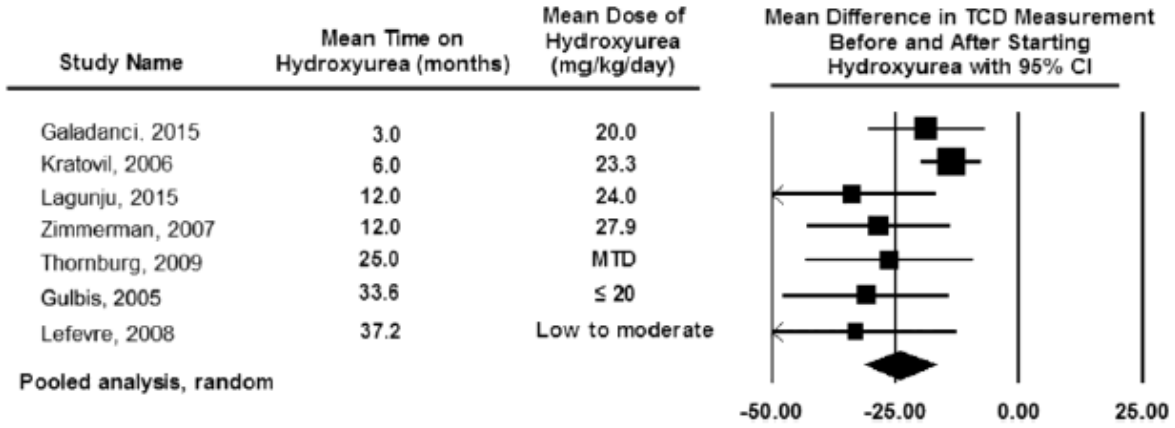
- Estoques de sangue baixos, risco de falta de sangue
- Pacientes em regime de transfusão por complicações neurológicas
  - Prevenção primária e secundária

De Baun M, Blood 2020

DF e comprometimento neurológico

- Estoques de sangue baixos, risco de falta de sangue
- Pacientes em regime de transfusão por complicações neurológicas
  - Prevenção primária e secundária





De Baun M, Blood 2020

DF e comprometimento neurológico

- Estoques de sangue baixos, risco de falta de sangue
- Pacientes em regime de transfusão por complicações neurológicas
  - Prevenção primária e secundária
    - Iniciar uso de hidroxiurea em baixas doses 10 mg/kg/dia
    - Decisão individualizada se deve ou não aumentar a dose
  - Vantagens
    - Baixo risco mielossupressão – menor necessidade controle hemograma
    - Reduzir o tempo até ter o efeito da hidroxiurea no caso de faltar sangue (8-12 semanas)
    - Dados iniciais sugerem que baixas doses de hidroxiurea reduzem a incidência de crises vasoclusivas e STA em crianças e adultos
  - Desvantagens
    - Apenas o tempo de explicar o risco benefício ao paciente e o tempo para pegar a medicação

De Baun M, Blood 2020

Recomendações Michael de Baun

- Algo que você nos orientaria?
  - Estamos trablhando árduamente para não termos crianças ou adultos com COVID19
  - Mudamos praticamente todo atendimento para telemedicina para todos adultos e crianças com DF
    - Mais de 500 telefonemas feitos
    - Enviamos uma carta e estamos preparando outra
  - Estamos vendo os pacientes apenas em caso de estarem com alguma alteração aguda ou necessitarem de transfusão

Recomendações Michael de Baun

- Algo que você nos orientaria?
  - Estamos trablhando arduamente para não termos crianças ou adultos com COVID19
  - Mudamos praticamente todo atendimento para telemedicina para todos adultos e crianças com DF
    - Mais de 500 telefonemas feitos
    - Enviamos uma carta e estamos preparando outra
  - Estamos vendo os pacientes apenas em caso de estarem com alguma alteração aguda ou necessitarem de transfusão
  - **Essa será nossa estratégia até provavelmente a primavera de 2021.**

Conclusão

- Ainda sabemos muito pouco da própria COVID19
- Poucos dados ainda do impacto do COVID19 em portadores de doenças falciformes
- Recomendações de distanciamento social devem ser rigorosamente seguidos por todos!
- Recomendações foram elaboradas por várias sociedades e serão sempre atualizadas. Se informe!

Recomendações Publicadas

- Links importantes
  - https://abhh.org.br/institucional/coletanea-covid19/
  - https://www.sicklecellsociety.org/coronavirus-and-scd/
  - https://www.sicklecelldisease.org/files/sites/181/2020/03/4.23.20-MARAC-SCDAA-PROVIDER-ADVISORY-4-23-2020.pdf
  - https://hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation
  - https://thalassaemia.org.cy/
  - https://b-s-h.org.uk/media/18244/hbp-hccs-response-to-covid-v9-200420.pdf

COVID19 e doenças falciforme Brasil

- Rio de Janeiro – 1 caso – evolução favorável leve
- Ribeirão Preto – 0
- Belo Horizonte – 0
- Salvador – 1 caso em acompanhamento estável com alterações de tomografia típicas

Agradecimentos

- Dra Ana Cristina Silva Pinto – Ribeirão Preto
- Dr. Marcos Borato Viana – Belo Horizonte
- Dra. Clarisse Lobo – Rio de Janeiro
- Dr. Victor Lisboa – Salvador
- Dra. Luciene – Salvador
- Dr. Michael de Baun – Nashville
- Dra. Jane Hankins – Memphis