Doenças hematológicas em pediatria e a COVID-19

Sandra Regina Loggetto

Coordenadora do Departamento de Hematologia e Hemoterapia do Hospital Infantil Sabará

Coordenadora do Comitê de Hematologia e Hemoterapia Pediátrica da ABHH

21 de maio de 2020

Sem conflitos de interesses

Recomendações do Comitê de Hematologia e Hemoterapia Pediátrica da ABHH
Doenças hematológicas benignas e Covid-19 (27/03/2020)

- Poucos casos da COVID-19 foram relatados em crianças;
- Poucos casos em pessoas com doenças hematológicas benignas;
- Recomendações foram feitas considerando as possíveis complicações das doenças hematológicas benignas e/ou de seu tratamento e os grupos de risco em adultos definidos pelo CDC;
- Recomendado maior cuidado com as crianças e adolescentes com doenças hematológicas em relação a precaução e cuidados médicos quando necessário.

Recomendações do CHHP ABHH - doenças hematológicas benignas e Covid-19 (27/03/2020)
https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2020/03/Hemato-benigna.-pediatria.atualizacao01.pdf

Doença falciforme – considerações em 27/03/2020 (ainda atuais)

Viroses em geral	Predispõem a STA, maior taxa de internação hospitalar e uso de ventilação mecânica.
Sars-Cov-2 / infecção respiratória	Hipóxia, desidratação ou acidose → crise dolorosa; STA → importante causa de internação e óbito; Sequestro esplênico agudo → importante causa de óbito.
Imunidade	Asplenia funcional ou esplenectomia → aumentam o risco de infecções bacterianas; Infecção viral → favorece infecção bacteriana secundária ou infecções pulmonares virais.
Hipertensão pulmonar e/ou doença renal	Fator de risco para maior gravidade.
Hidroxiureia (HU)	No caso de neutropenia → pode interferir na imunidade e agravar o quadro; Mesmo assim, não suspender a HU e manter controles necessário.
Doença neurológica (AVC)	Fator de risco para maior gravidade; Infecção respiratória + hipóxia → favorece AVC

Brasil: COVID-19 na hematologia benigna pediátrica (<18 anos)
Comunicação pessoal (20/05/2020) – 6 casos

Médico	Serviço	Cidade	Casos	Patologia
Ana Cláudia C. V. Soares	CHSP	SP	0	---
Cecília Fernandes Lorea	UFPel	Pelotas	0	---
Célia Campanaro	FMJ	Jundiai	0	----
Christiane Maria S. Pinto	Hospital Privado	SP	0	---
Isa Lyra, Caroline Burak, Ivana Leite	UFBA	Salvador	1	Falciforme
Josefina Braga, Andrea Angel	UNIFESP	SP	4	Falciforme: 3 Esferocitose: 1
Liane Daudt	UFRGS	PoA	0	---
Lisandro Lima Ribeiro	UFPr (HC)	Curitiba		
Marcos Borato Viana	UFMG	BH	0	---
Mônica Veríssimo	Centro Infantil Boldrini	Campinas	0	---
Paulo Ivo Cortez de Araujo	IPPMG	RJ	0	---
Rosana Cipolotti	UFSergipe	Aracaju	0	---
Sandra Calegare	Hospital Santa Marcelina	SP	1	Esferocitose
Sandra Loggetto, Priscila Grizante, Júlia Maimome, Janahyna Emerenciano, Thiago Vilela	Hospital Infantil Sabará	SP	0	---
Teresa Cardoso	Univ Estadual Santa Cruz	Itabuna / Ilhéus	0	---

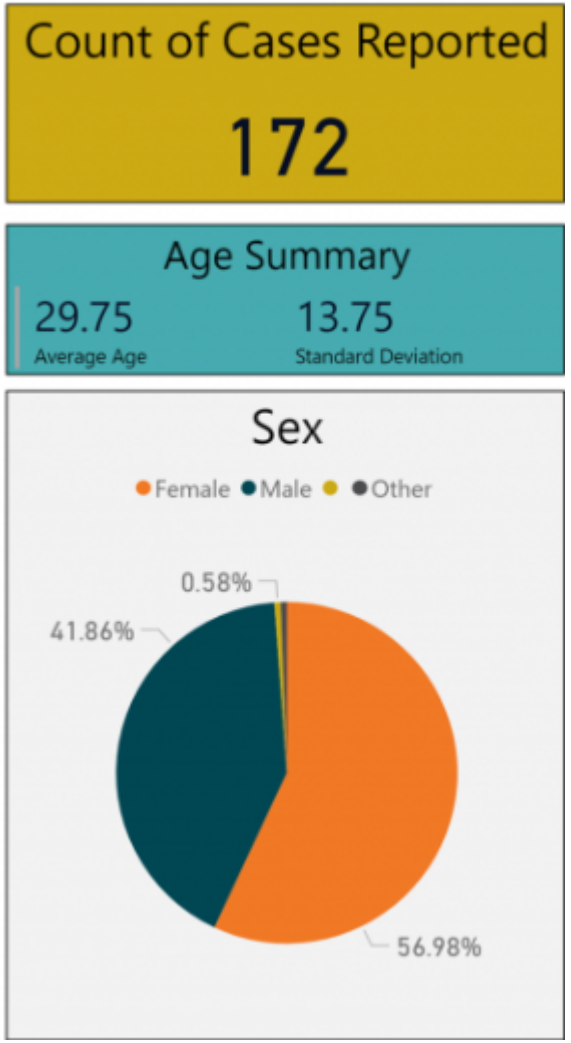
Profa Liane Esteves Daudt
UFRGS

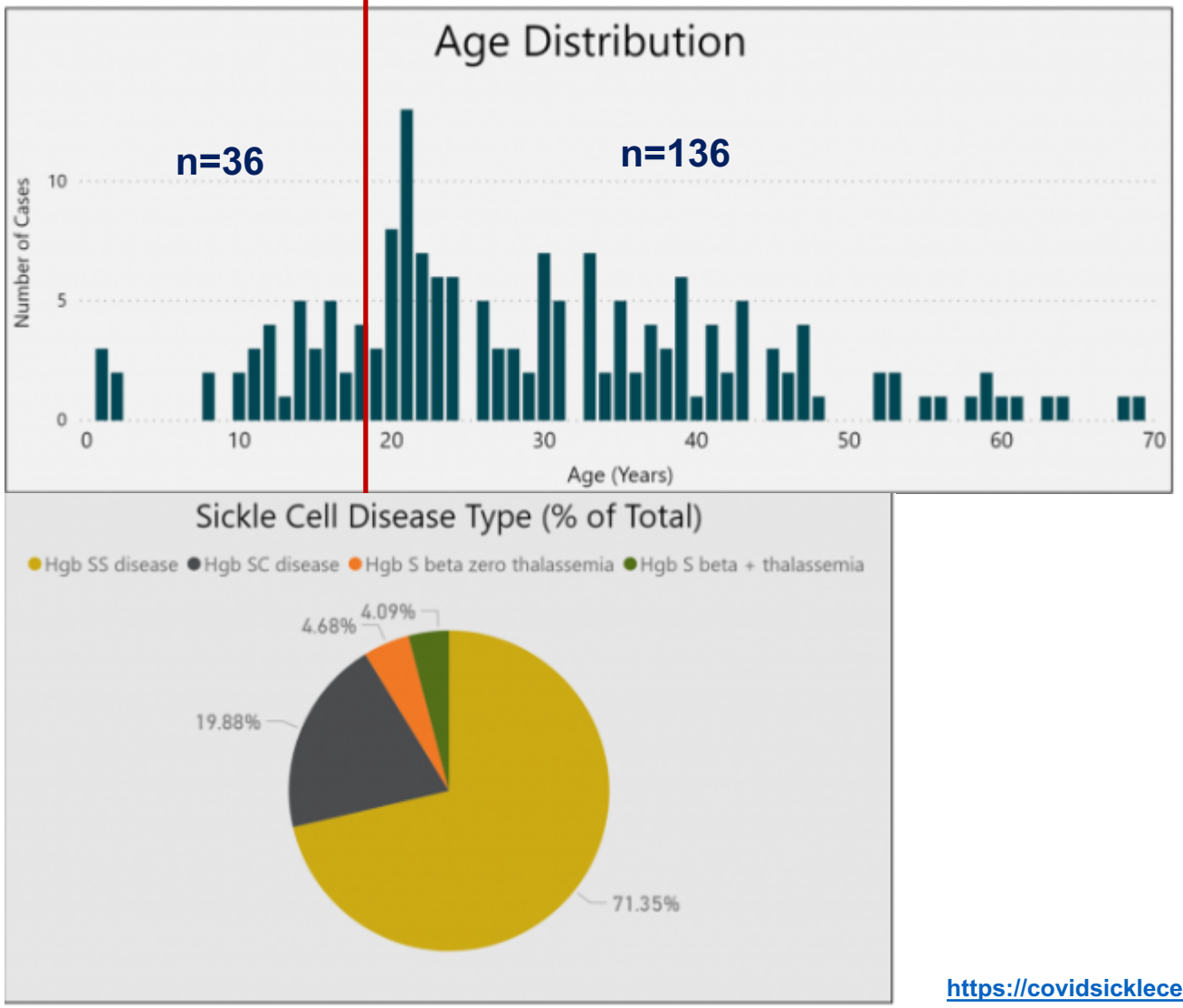
Acesse o documento em Hematologia Pediátrica > https://abhh.org.br/institucional/coletanea-covid19/

INÍCIO 25/03/2020
UPDATE 15/05/2020

Panepinto JA, Brandow AM, Singh A.
Pediatric Hematology, Medical College of Wisconsin

Brasil, Canadá, EUA, Grécia, Omã, Suíça





https://covidsicklecell.org/updates-data/

INÍCIO 25/03/2020
UPDATE 15/05/2020

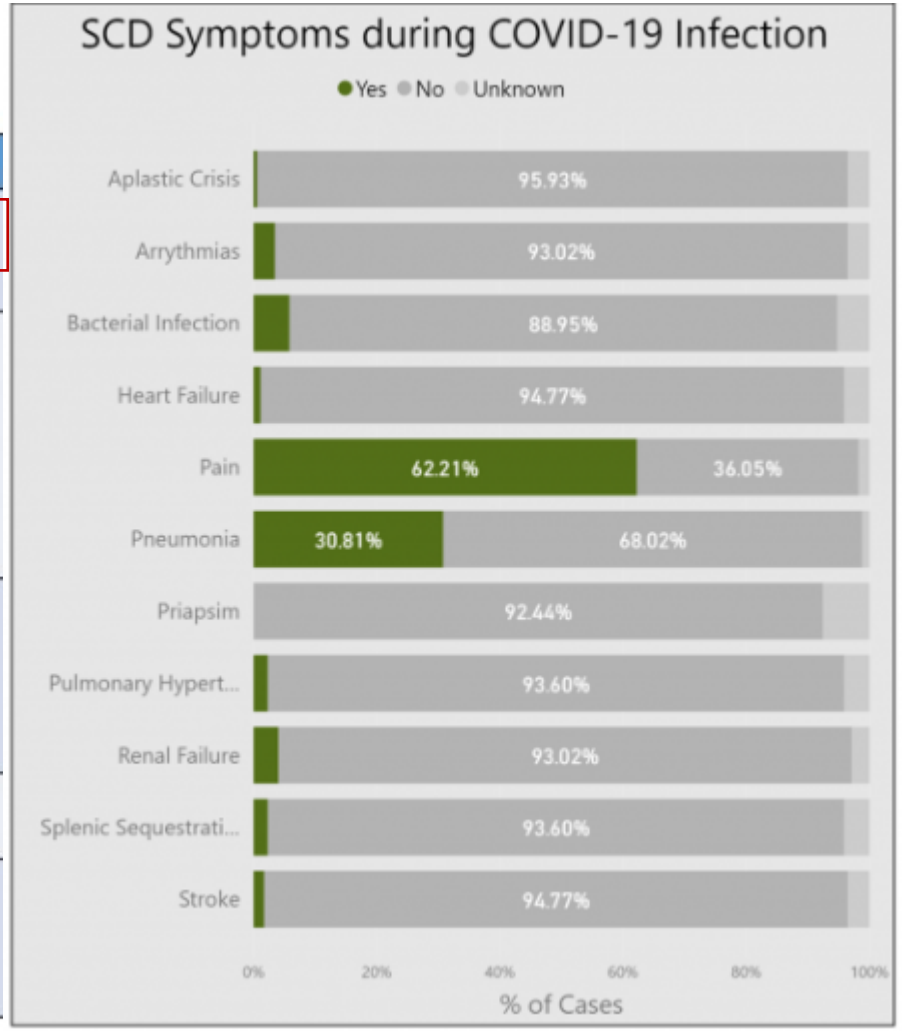
SECURE-SCD REGISTRY
Surveillance Epidemiology of Coronavirus (COVID-19) Under Research Exclusion

Panepinto JA, Brandow AM, Singh A.
Pediatric Hematology, Medical College of Wisconsin

Pediatric and Adult Characteristics

		Patients age <19 (N=36)	Patients age ≥ 19 (N=134)
Home medications*	Hydroxyurea	22 (61.1%)	72 (53.7%)
	NSAIDS	22 (61.1%)	26 (19.4%)
	Transfusion before COVID-19	4 (11.1%)	16 (11.9%)
Medical history and comorbidities*	Pain hospitalizations in the last 3 years (≥3 episodes)	14 (38.9%)	77 (57.5%)
	Acute chest syndrome	14 (38.9%)	40 (29.9%)
	Overt stroke	2 (5.6%)	21 (15.7%)
	Silent stroke	5 (13.9%)	5 (3.7%)
	Asthma or COPD	8 (22.2%)	28 (20.9%)
	Diabetes	0	10 ((7.5%)
COVID-19 severity	Asymptomatic	2 (5.6%)	4 (3.0%)
	Mild	21 (58.3%)	73 (54.5%)
	Moderate	6 (16.7%)	25 (18.7 %)
	Severe	5 (13.9%)	25 (18.7%)
	Critical	2 (5.6%)	7 (5.2%)
Symptoms during COVID-19 infection*	Pneumonia	12 (33.3%)	41 (30.6%)
	Pain	21 (58.3%)	86 (61.2%)
Healthcare utilization*	Hospitalization	22 (61.1%)	99 (73.9%)
	Ventilator	2 (5.6%)	7 (5.2%)
	Transfusion during COVID-19	13 (36.1%)	58 (43.3%)
	ICU	4 (11.1%)	16 (11.9%)

*not mutually exclusive



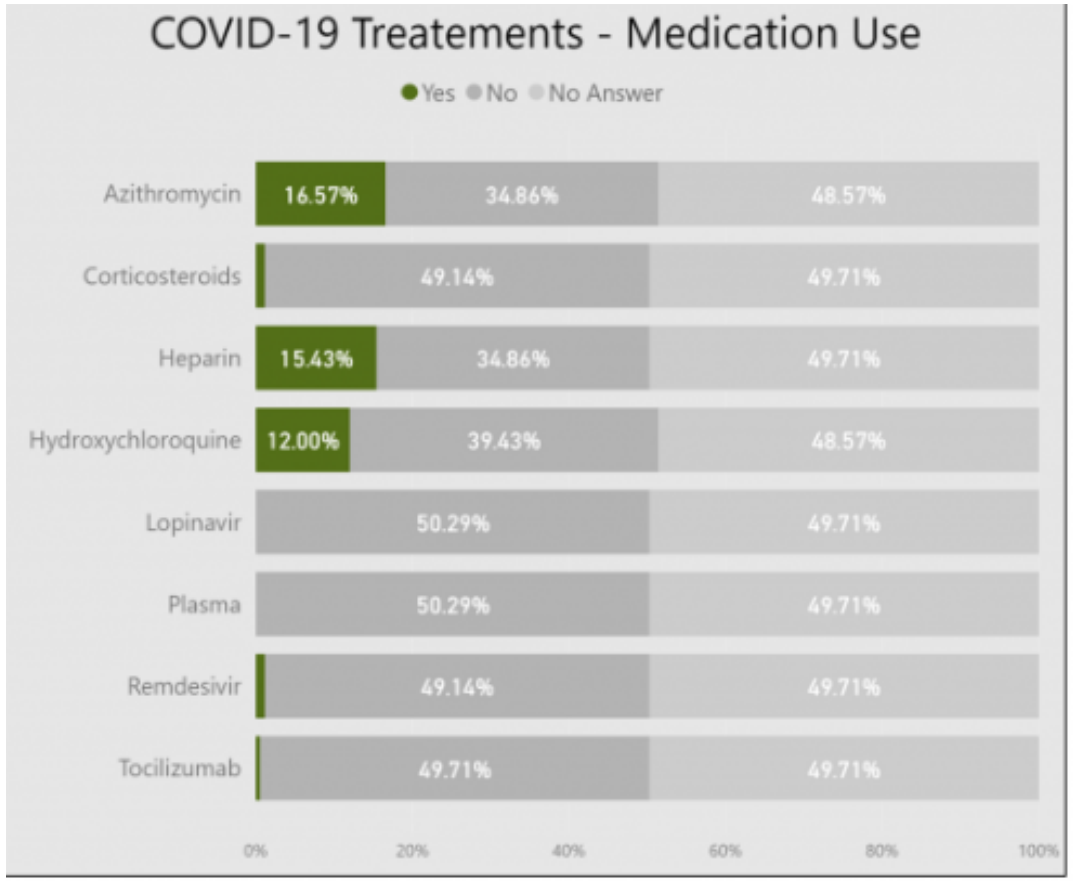
Mediana de internação: 7,03 dias

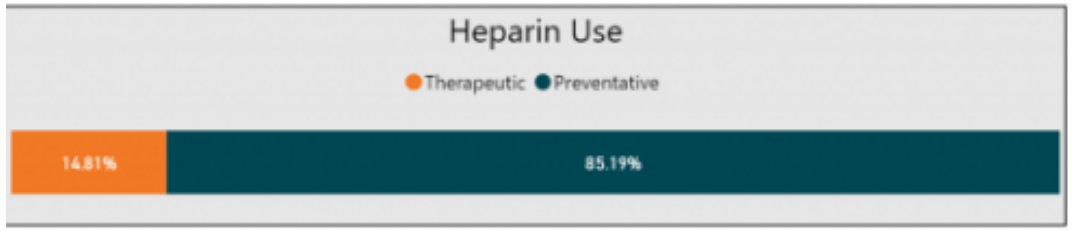
https://covidsicklecell.org/updates-data/

INÍCIO 25/03/2020
UPDATE 15/05/2020

SECURE-SCD REGISTRY
Surveillance Epidemiology of Coronavirus (COVID-19) Under Research Exclusion

Panepinto JA, Brandow AM, Singh A.
Pediatric Hematology, Medical College of Wisconsin





14 óbitos
(1 com < 19 anos)

https://covidsicklecell.org/updates-data/

Slide da Dra Belinda Simões - COVID19 e Doenças Falciformes
Webinar ABHH 07/05/2020

Doenças Falciforme e COVID19

Relatos de casos

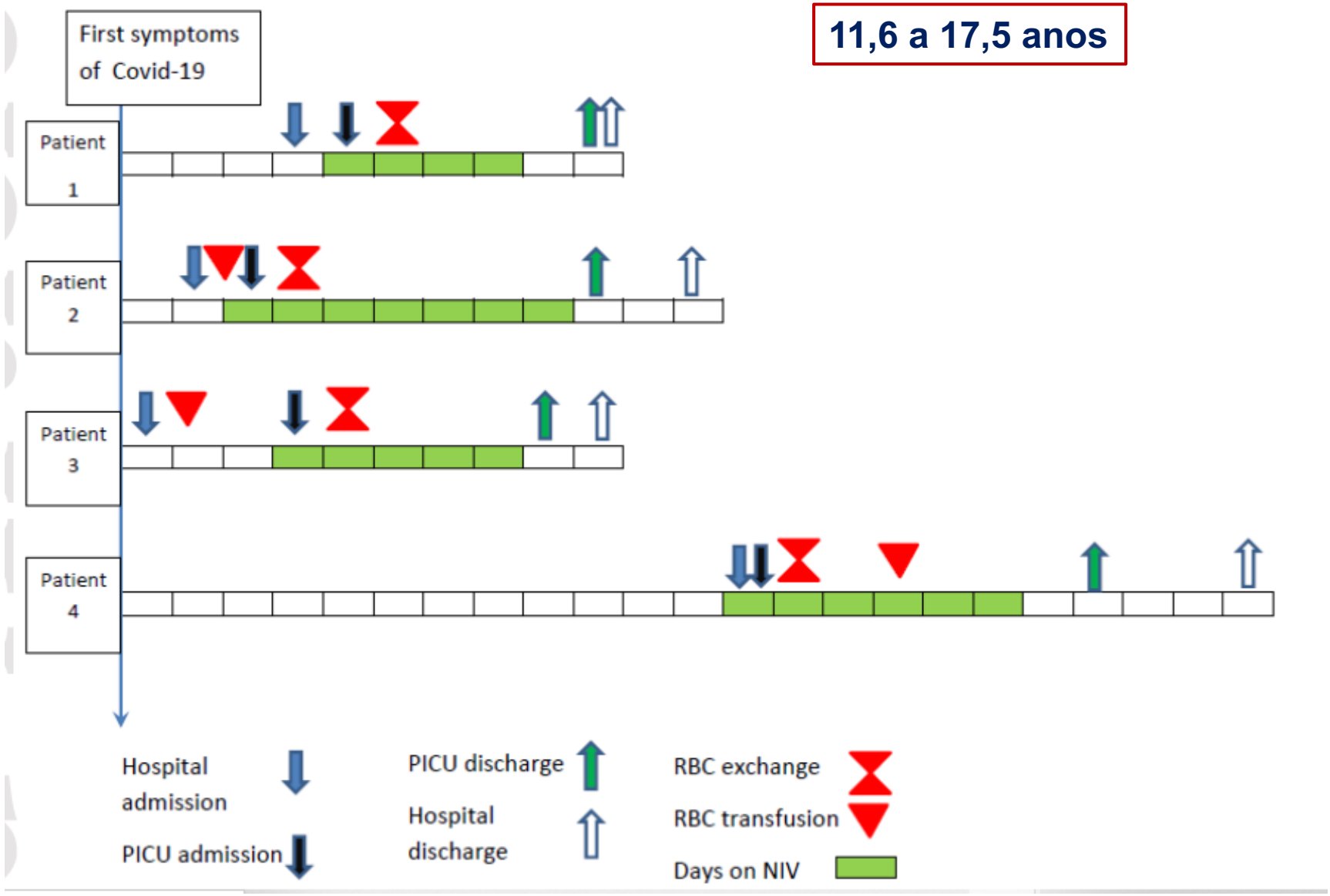
Sexo/Idade	Antecedentes	Sintomas	Internação	IOT	Exsanguineo Transfusão/Tto	Alta?
Masc 32 anos SS	Crises VOC recorrentes	Crise VOC Afebril	Febre, tosse CT típico	Sim	Sim Cloroquina	Sim 13 dias
Fe SS						
Fe S						
M SC	avascular bilateral	PCR+ uma semana atrás	Sem sintomas respiratórios		Analgesia	4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

Pacientes com SCD e COVID-19: evolução (retrospectivo, França)

11,6 a 17,5 anos



Heilbronner C. Br J Haematol. 2020 May 18. doi: 10.1111/bjh.16802.

Talassemias – considerações em 27/03/2020 (ainda atuais)

Sobrecarga de ferro	Quelação de ferro inadequada → depósito de ferro no coração, fígado e pâncreas → cardiopatia, hepatopatia, diabetes mellitus; Fatores de risco para maior gravidade.
Esplenectomia	Maior risco de infecções bacterianas; Infecção viral → favorece infecção bacteriana secundária ou infecções pulmonares virais.

Doença falciforme e Talassemias – novas considerações

TIF para OMS: The inclusion of patients with Haemoglobin Disorders - thalassaemia and Sickle Cell Disease (SCD) – amongst the high risk/vulnerable groups of patients

Hipercoagulabilidade (TNDT, adultos)[2]	Não se observou eventos tromboembólicos, mas recomenda-se anticoagulação profilática na COVID-19 grave
Quelação de ferro[2]	Parar nos casos graves da COVID-19
Luspatercept (TDT, adultos)[2]	Agente maturador da eritropoiese Não aprovado no Brasil
Hemoglobinopatias[1]	**Não estão associadas a problemas respiratórios**; Os fatores de risco para a COVID-19 são as complicações cardíacas, pulmonares, imunológicas, diabetes, hipertensão pulmonar, redução da função renal e/ou hepática da hemoglobinopatia

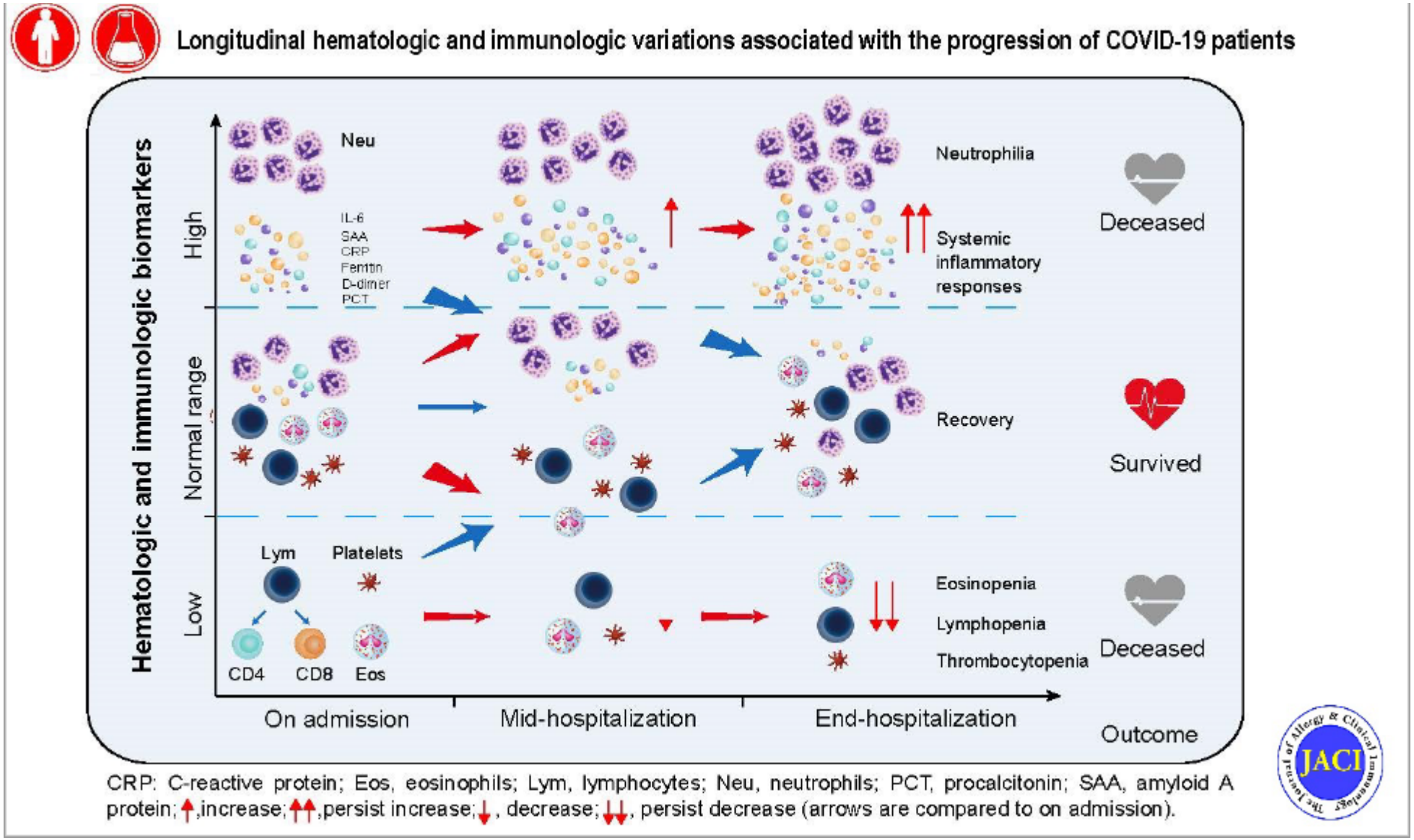
1 Corrons JLV. Acta Biomed. 2020 May 11;91(2):216-217
2 Taher AT, 2020 Am J Hematol. doi:10.1002/ajh.25857

COVID-19 como doença hematológica secundária a ataque dos glóbulos vermelhos (SEM EVIDÊNCIA CIENTÍFICA)

Utilizou modelo de Hb homológo à Hb humana com tecnologia de computador	
Hipótese	O vírus SARS-CoV-2 “ataca” a hemoglobina, libera ferro e causa lesão nos pulmões
Insuficiência respiratória	Pela falta de O_2, impedindo as trocas gasosas nos pulmões e levando a isquemia / necrose dos pulmões; E não pela ação direta do vírus nos tecidos.
Anemia	Anemia não é hemolítica Pode ocorrer nos casos graves por inflamação com supressão da medula óssea e por espoliação pelas coletas de sangue – como qualquer outra infecção
Neutropenia	Mais comum é linfopenia (comum em infecções virais)
Aumento VHS, PCR, albumina e DHL	Isso ocorre em todos os processos inflamatórios Na COVID-19 o importante é o PCR

Wenzhong Liu, Hualan Li. 2020
Cançado R. ABHH Comentário sobre o estudo, 2020
Fertrin K. Abrasta, Comentário sobre o estudo, 2020

China
n=548, na admissão:
345 leve/moderado
155 grave
48 crítico



Conclusão: Alterações hematológicas e imunológicas associadas com a gravidade e a progressão da COVID-19. Mudanças nesses parâmetros podem predizer a evolução

Chen R. J Allergy Clin Immunol. 2020 May 11. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.003.

COVID-19 como doença hematológica secundária a ataque dos glóbulos vermelhos (SEM EVIDÊNCIA CIENTÍFICA)

Aumento da ferritina	Porque liga-se aos átomos de ferro para reduzir o dano: não é verdade. Quem se liga aos átomos de ferro livre é a transferrina; Ferritina aumenta por ser proteína de fase aguda (inflamação/infecção)
Quanto > carga viral, > Alteração Hb	Sem comprovação científica Não há evidência de que o vírus invada o glóbulo vermelho. Não há descrição de um outro receptor para o SARS-CoV-2 na hemácia Não há evidência de que a hemácias expresse o receptor ACE2.
Conclusão do estudo: a infecção pelo Covid-19 é uma doença hematológica com complicações pulmonares: **NÃO!!!!**	

Wenzhong Liu, Hualan Li. 2020
Cançado R. ABHH Comentário sobre o estudo, 2020
Fertrin K. Abrasta, Comentário sobre o estudo, 2020

Trombocitopenia imune, anemia hemolítica autoimune – considerações em 27/03/2020 (ainda atuais)

Esplenectomia	Maior risco de infecções bacterianas; Infecção viral → favorece infecção bacteriana secundária ou infecções pulmonares virais.
Uso de corticoide ou outros imunossupressores	Comprometimento da imunidade → pode levar a doença mais grave
Todas as precauções para evitar a contaminação	As infecções virais podem reagudizar ou agravar a doença de base

Aplasia de medula óssea, hipoplasia de medula óssea, neutropenias congênitas, neutropenias adquiridas – considerações em 27/03/2020 (ainda atuais)

Neutropenia	Diminuição da imunidade, favorecendo doença mais grave. Maior risco de infecções pulmonares.
Uso de corticoide ou outros imunossupressores	Comprometimento da imunidade → pode levar a doença mais grave

Tromboses... Dr Leonardo Brandão!

Deficiência de G6PD

- A relação entre deficiência de G6PD e infecção por COVID-19 é desconhecida
- Infecções virais: podem levar a produção de ROS (espécies reativas de oxigênio) e RNS (espécies reativas de nitrogênio, prejudicando o metabolismo da enzima antioxidante glutationa → desequilíbrio redox.
- Diminuição da enzima G6PD → aumento do estresse oxidativo, prejudicando o equilíbrio redox.
- Portanto, na deficiência de G6PD o desequilíbrio redox ocorre nos eritrócitos, levando à hemólise e danos aos tecidos.
- Autor sugere considerar para avaliação de risco da pandemia de COVID-19.

Obs:[1] cloroquina causa hemólise na deficiência de G6PD

Aydemir D. Pathog Glob Health. 2020 May;114(3):109-110
1. Kassi EN, J Cell Mol Med. 2020 May;24(9):4913-4914.

Recomendações do CHHP da ABHH aos pacientes

Orientações habituais de higiene e isolamento social	
Suspeita	Pedir o PCR para Sars-Cov-2 e outros vírus respiratórios
Doença falciforme	Na confirmação da infecção pelo Sars-Cov-2 ou raio X de tórax sugestivo de STA, internar em UTI; Iniciar protocolo específico para o tratamento da COVID-19 e/ou da STA (incluindo sangria, transfusão, antibióticos).

Recomendações do CHHP ABHH - doenças hematológicas benignas e Covid-19 (27/03/2020)
https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2020/03/Hemato-benigna.-pediatria.atualizacao01.pdf

Recomendações para o acompanhamento ambulatorial e tratamento dos pacientes com doenças hematológicas benignas

Situações	Recomendações
Todas	1. Manter os controles clínicos e laboratoriais necessários. 2. Passar em consulta com apenas um acompanhante
Transfusão crônica de hemácias	1. Não deve ser reduzida nos casos de doença falciforme (manter HbS < 30%-50% conforme o caso) 2. TDT manter Hb pré-transfusão entre 9,5-10 g/dL 3. Não há evidências de que o Sars-Cov-2 seja transmitido pelo sangue
Doação de sangue	1. Orientar e estimular a população para continuar doando sangue 2. ABHH
Medicamentos da farmácia de alto custo	1. Deixar o formulário do LME e receitas para 6 meses de tratamento
Hidroxiureia	1. Não suspender, exceto nas situações já previstas, pois sua suspensão leva ao retorno dos sintomas e possíveis internações 2. A crise dolorosa é um motivo comum de ida ao pronto socorro, aumentando o risco de contaminação pelo Sars-Cov-2. 3. Pacientes virgens de tratamento com indicação de HU: considerar o risco-benefício de iniciar a HU e fazer os controles habituais no ambulatório, evitando assim idas ao pronto socorro.

Recomendações do CHHP ABHH - doenças hematológicas benignas e Covid-19 (27/03/2020)
https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2020/03/Hemato-benigna.-pediatria.atualizacao01.pdf

Recomendações para o acompanhamento ambulatorial e tratamento dos pacientes com doenças hematológicas benignas

Situações	Recomendações
Anti-inflamatórios não hormonais (AINH)	1. Poucos relatos sobre o impacto negativo na evolução da COVID-19. 2. EMA, OMS, UK, Austrália: não proíbem o uso de AINH quando clinicamente indicado, incluindo ibuprofeno.
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)	1. Impacto negativo não foi confirmado. 2. Pode usar quando houver indicação
Orientações específicas de cada hemopatia benigna	1. Procurar o pronto socorro: - Febre (doença falciforme, aplasias, neutropenias, esplenectomizados) - Crise dolorosa não responsiva ao tratamento domiciliar (doença falciforme) - Sangramentos (trombocitopenia imune, aplasias) - Palidez sintomática (sequestro esplênico, anemias hereditárias ou adquiridas)
Adiar consultas	1. Quando paciente estável, sem intercorrências e sem necessidade imediata de controle 2. Sempre após conversar com o responsável por contato telefônico

Recomendações do CHHP ABHH - doenças hematológicas benignas e Covid-19 (27/03/2020)
https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2020/03/Hemato-benigna.-pediatria.atualizacao01.pdf

Conclusões

- Poucos dados em crianças e adolescentes com doenças hematológicas benignas
- Ainda temos muito para aprender!
- Atualização constante! As informações mudam ou são adquiridas diariamente
- Investir em estudos multicêntricos
- Manter o distanciamento social
- Trabalhar baseado em evidências científicas!

Obrigada pela atenção!

loggetto.sr@hotmail.com