



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA – UFDPa

CURSO BACHARELADO EM BIOMEDICINA

**DOENÇA FALCIFORME NO CONTEXTO DA COVID-19: IMPACTOS CLÍNICOS E
LABORATORIAIS DO MANEJO TERAPÊUTICO COM HIDROXIUREIA**

PARNAÍBA-PI

2025

BIANCA VASCONCELOS ANDRADE

DOENÇA FALCIFORME NO CONTEXTO DA COVID-19: IMPACTOS CLÍNICOS E
LABORATORIAIS DO MANEJO TERAPÊUTICO COM HIDROXIUREIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do grau de
bacharel em Biomedicina, pela Universidade
Federal Delta do Parnaíba, *Campus* Ministro
Reis Velloso.

Orientador: Prof. Dr. Giovanny Rebouças
Pinto

PARNAÍBA-PI

2025

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

A553d Andrade, Bianca Vasconcelos

Doença falciforme no contexto da covid-19: impactos clínicos e laboratoriais do manejo terapêutico com hidroxíureia [recurso eletrônico] / Bianca Vasconcelos Andrade. – 2025.

40 p.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2025.

Orientação: Prof. Dr. Giovanny Rebouças Pinto.

1. Hemoglobinopatias. 2. Infecção por SARS-CoV-2. 3. Terapia Modificadora. I. Pinto, Giovanny Rebouças. II. Título.

CDD: 616.95

BIANCA VASCONCELOS ANDRADE


**DOENÇA FALCIFORME NO CONTEXTO DA COVID-19: IMPACTOS CLÍNICOS E
LABORATÓRIAS DO MANEJO TERAPÊUTICO COM HIDROXIUREIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito obrigatório para obtenção do grau
de bacharel em Biomedicina, pela Universidade
Federal Delta do Parnaíba, *Campus* Ministro Reis
Velloso


Orientador: Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto

APROVADO EM: 30/06/2025

BANCA EXAMINADORA


Documento assinado digitalmente
 GIOVANNY REBOUCAS PINTO
Data: 16/07/2025 10:36:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Giovanni Rebouças Pinto
Orientador

Documento assinado digitalmente
 VALECIA NATALIA CARVALHO DA SILVA
Data: 16/07/2025 12:44:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Valécia Natália Carvalho da Silva

Examinador I

Documento assinado digitalmente
 IONESIO DOS SANTOS ROCHA
Data: 16/07/2025 15:14:26-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

B.Sc. Ionésio dos Santos Rocha

Examinador II

AGRADECIMENTOS

“Sei que podes fazer todas as coisas, e nenhum dos teus planos pode ser frustrado” (Jó 42:1-2). Com este versículo, agradeço a Deus, que tudo pode e, cujos planos jamais podem ser frustrados. Se cheguei até aqui, foi porque Sua mão me sustentou, guiou e abençoou em cada passo.

Agradeço à minha amada e sonhadora avó, Maria de Lourdes, que, como tantas mulheres, precisou demonstrar força desde muito jovem — uma força que atravessa gerações e permanece viva em nós. Dela descende uma geração de Marias — Maria Alzeni, Maria Aldeni, Maria Avani e Rita Albani — mulheres fortes, que me ensinaram valores, virtudes e o verdadeiro significado de resiliência. Afinal, como canta Elis “Quem traz na pele essa marca, possui a estranha mania de ter fé na vida”

Estendo meus agradecimentos a toda minha família, que esteve ao meu lado em cada passo desta jornada, oferecendo apoio incondicional, incentivo e força nos momentos mais difíceis. Cada palavra de encorajamento, cada gesto de cuidado e cada demonstração de carinho foram fundamentais para que eu seguisse firme, mesmo diante dos desafios. A todos vocês, que torceram, vibraram e acreditaram em mim... vencemos!

Ao grande amor da minha vida, minha mãe. Mulher que, mesmo sem ter tido tantas oportunidades, nunca permitiu que nenhuma porta se fechasse para mim. Nenhuma palavra seria capaz de traduzir a imensidão da minha gratidão por aquela que não apenas me deu a vida, mas também me ensinou a viver.

Aos meus amigos de longa data e de graduação, minha profunda gratidão. Obrigado por cada conversa que aliviou o peso dos dias difíceis, pelos momentos de descontração, que foram refúgios em meio às tempestades, e por celebrarem comigo cada pequena conquista dessa caminhada. Levo comigo não só lembranças, mas também a certeza de que a amizade é um dos maiores presentes que a vida me proporcionou.

Estendo meus agradecimentos a todos os profissionais e professores que contribuíram significativamente para minha formação acadêmica e pessoal. Levarei comigo não apenas o aprendizado, mas também o exemplo de ética, responsabilidade e amor pela profissão.

Agradeço imensamente ao professor Giovanny Pinto, exemplo de profissional e ser humano, que me orientou com dedicação e paciência durante essa reta final da graduação. Estendo, também, meus agradecimentos aos membros da banca, que, com olhar atento e contribuições valiosas, enriquecerão este trabalho e serão fundamentais para meu crescimento acadêmico.

Ao meu melhor amigo, confidente e parceiro de jornada, que carrega o nome de anjo, minha eterna gratidão. Você celebrou minhas conquistas, enxugou minhas lágrimas e me amou em meio aos silêncios e às tempestades.

E, por último — mas não menos importante —, agradeço a mim, que, mesmo em meio a tantas provas, cheguei até aqui de forma íntegra, sem renunciar aos meus princípios, aos meus valores e, principalmente, à essência de quem eu sou.

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19, ocasionada pelo coronavírus SARS-CoV-2, representou um desafio global para os sistemas de saúde, afetando principalmente grupos de risco, que apresentam maior propensão ao desenvolvimento de complicações mais severas associadas à doença. Entre esses grupos, destacam-se indivíduos com doença falciforme (DF), um conjunto de doenças genéticas hereditárias que, em situações adversas como hipoxia, ocasionam à polimerização da hemoglobina e à deformação das hemácias. Essa alteração compromete a oxigenação tecidual e contribui para um estado de imunossupressão, aumentando susceptibilidade desses pacientes a infecções. Apesar da escassez de informações, alguns estudos sugerem que a interação entre a infecção viral causada pelo SARS-CoV-2 e as complicações crônicas da DF possam agravar o prognóstico clínico desses pacientes, refletindo em altas taxas de mortalidade. Diante disso, torna-se essencial uma atenção especial não apenas no diagnóstico, mas, sobretudo, no acompanhamento e no tratamento desses indivíduos. Do ponto de vista farmacológico, a terapia com hidroxíureia (HU) tem se mostrado mais eficaz no tratamento da DF. Em meio ao cenário pandêmico, evidências presentes na literatura sugerem que o uso da HU pode contribuir para prevenção da progressão de complicações graves da COVID-19 em pacientes com DF. **Objetivo:** Diante à escassez de estudos, ainda não é possível afirmar qual é o papel da HU na COVID-19 em indivíduos com DF. Nesse contexto, este trabalho visa revisar a literatura científica de forma integrativa a fim de avaliar os efeitos da HU no tratamento desses pacientes, com ênfase nos impactos clínicos-laboratoriais. **Metodologia:** Trata-se de revisão integrativa, realizada nas bases de dados PubMed, MEDLINE e LILACS. A busca foi conduzida utilizando os descritores “*Sickle Cell*”, “*Sickle Cell Disease*”, “*COVID-19*”, “*SARS-CoV-2 Infection*”, “*Pandemic COVID-19*”, “*Hydroxyurea*”, abrangendo publicações no período de 2020 a 2024. **Resultados:** Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 artigos foram selecionados para compor a presente revisão. **Conclusão:** Subsequente a análises dos dados, esta revisão identificou uma heterogeneidade nas evidências disponíveis sobre o impacto da HU no curso clínico-laboratorial da COVID-19 em pacientes com DF. Embora alguns estudos indiquem que a COVID-19 pode ser um gatilho para o desenvolvimento de complicações típicas da DF, resultando em altas taxas de mortalidade, hospitalização e admissão em UTI, e que a HU possa melhorar parâmetros hematológicos e inflamatórios, ainda não há evidências conclusivas que comprovem sua efetividade na evolução da COVID-19 nesses pacientes.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias, Infecção por SARS-CoV-2, Terapia modificadora.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, posed a global challenge to healthcare systems, particularly affecting high-risk groups who are more prone to developing severe complications associated with the disease. Among these groups, individuals with sickle cell disease (SCD), a group of hereditary genetic disorders, stand out. In adverse conditions such as hypoxia, SCD leads to hemoglobin polymerization and deformation of red blood cells. These alterations impair tissue oxygenation and contribute to an immunosuppressed state, increasing patients' susceptibility to infections. Despite limited available data, some studies suggest that the interaction between the viral infection caused by SARS-CoV-2 and the chronic complications of SCD may worsen the clinical prognosis of these patients, resulting in high mortality rates. Considering this, special attention is required not only in diagnosis but especially in the monitoring and treatment of these individuals. From a pharmacological standpoint, therapy with hydroxyurea (HU) has proven to be one of the most effective treatments for SCD. Amid the pandemic scenario, evidence in the literature suggests that HU may help prevent the progression of severe COVID-19 complications in patients with SCD. **Objective:** Given the scarcity of studies, it is still not possible to assert the exact role of HU in COVID-19 outcomes among individuals with SCD. In this context, the present study aims to review scientific literature integratively to assess the effects of HU in treating these patients, with an emphasis on clinical and laboratory outcomes. **Methodology:** This is an integrative review conducted using PubMed, MEDLINE, and LILACS databases. The search was carried out using the descriptors "Sickle Cell", "Sickle Cell Disease", "COVID-19", "SARS-CoV-2 Infection", "Pandemic COVID-19", and "Hydroxyurea", covering publications from 2020 to 2024. **Results:** Following the application of inclusion and exclusion criteria, 15 articles were selected for this review. **Conclusion:** After data analysis, this review identified heterogeneity in the available evidence regarding the impact of HU on the clinical and laboratory course of COVID-19 in patients with SCD. Although some studies indicate that COVID-19 may act as a trigger for the development of typical SCD complications, resulting in high rates of mortality, hospitalization, and ICU admission, and although HU may improve hematological and inflammatory parameters, there is still no conclusive evidence confirming its effectiveness in the progression of COVID-19 in these patients.

Keywords: Hemoglobinopathies, SARS-CoV-2 Infection, Disease-Modifying Therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2 – Receptor da Enzima Conversora de Angiotensina II

AF – Anemia Falciforme

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CSEA – Crises de Sequestro Esplênico Agudo

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

DF – Doença Falciforme

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DMT – Dose Máxima Tolerada

GM-CSF – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos

HbA – Hemoglobina Normal

HbAS – Traço Falciforme

HbC – Hemoglobina C

HbF – Hemoglobina Fetal

HbS – Hemoglobina S

HbS/ β^0 – Hemoglobina S com β -talassemia Zero

HbS/ β^+ – Hemoglobina S com β -talassemia Mais

HbSC – Hemoglobina SC

HU – Hidroxiureia

ICAM-1 – Molécula de Adesão Intercelular-1

IL-2 – Interleucina 2

IL-6 – Interleucina 6

IL-7 – Interleucina 7

IL-8 – Interleucina 8

IL-10 – Interleucina 10

LDH – Lactato Desidrogenase

MstII – Enzima de Restrição MstII

NO – Óxido Nítrico

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Proteína C-Reativa

RNA – Ácido Ribonucleico

SECURE-SCD – *Registry of Patients with Sickle Cell Disease and COVID-19*

STA – Síndrome Torácica Aguda

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VCAM-1 – Molécula de Adesão Vascular-1

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 SARS-CoV-2 e a COVID-19	12
2.2 Fisiopatologia e sintomatologia da COVID-19	13
2.3 Alterações laboratoriais associados à COVID-19	15
2.4 Doença Falciforme	16
2.5 Fisiopatologia e manifestações clínicas da doença falciforme	17
2.6 Tratamento	21
2.6.1 Hidroxiureia.....	21
2.6.1.1 Hidroxiureia e COVID-19	23
3 OBJETIVOS	25
4 METODOLOGIA	26
5 RESULTADOS	27
6 DISCUSSÃO	31
7 CONCLUSÃO	37
8 REFERÊNCIAS	38

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, o governo chinês notificou a Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre o surgimento de casos de pneumonia, cuja origem era desconhecida. No entanto, foi somente em março de 2020 que a OMS declarou que a doença (COVID-19), causada por um novo tipo de coronavírus, havia se transformado em uma pandemia. O agente etiológico da infecção é um microrganismo denominado como “novo coronavírus (2019-nCoV)” identificado posteriormente como SARS-CoV-2, um vírus de RNA de fita simples. Por ser um vírus respiratório, sua transmissão ocorre pelo contato direto com pessoas infectadas, bem como pelo toque em superfícies contaminadas. O período de incubação da doença varia de 6 a 7 dias e os indivíduos infectados podem apresentar sintomas ou ser assintomáticos. Devido a fácil transmissão e propagação do vírus, a COVID-19 já foi relatada em mais de 200 países, incluindo territórios (Lima; Maia; Belo, 2020). De acordo com a OMS, em março de 2024, mais de 775 milhões de casos confirmados e mais de 7 milhões de mortes foram relatados globalmente (OMS, 2024).

Pacientes com COVID-19 podem manifestar sintomas que variam de leves a graves. Os casos leves da doença geralmente se caracterizam por sintomas como febre, tosse, perda de olfato e paladar, além de dores pelo corpo. Por outro lado, as complicações e sintomas graves estão frequentemente associados a condições médicas preexistentes, que incluem comorbidades como, hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e imunossupressão. Além disso, diversos estudos associam o mal prognóstico da doença ao aumento de leucócitos, elevação nos níveis de lactato desidrogenase, interleucina-6, proteína C-reativa, procalcitonina, D-dímero e aumento do tempo protrombina prolongado, sendo esses dois últimos indicativos de coagulopatia (Subbarao; Mahanty, 2020).

Diante do cenário pandêmico, surgiu a preocupação sobre como a COVID-19 afeta indivíduos portadores de doença falciforme, como a anemia falciforme. Em tese, pacientes com doença falciforme tendem a ser mais gravemente acometidos pela infecção por SARS-CoV-2 devido às suas condições crônicas preexistentes, o que os coloca em maior risco em comparação com a população geral (Ferreira *et al*, 2020).

A doença falciforme é um termo abrangente para definir um grupo de doenças genéticas hereditárias, que incluem a anemia falciforme (AF), HbSC, HbS/β-talassemia. A condição é causada por uma mutação pontual que resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina, levando à síntese da hemoglobina S (HbS). Em situações de hipoxia, essa alteração molecular

ocasiona a formação de polímeros de HbS que deformam a membrana das hemácias, fazendo com que adquiram o formato característico de foice. Essas células tornam-se inflexíveis, favorecendo a oclusão vascular e consequentemente danos teciduais. Devido os processos vaso-oclusivos, pacientes com doença falciforme tendem a apresentar imunossupressão, aumentando sua susceptibilidade a infecções respiratórias e complicações pulmonares, como a Síndrome Torácica Aguda (STA). Mesmo que informações sobre a associação entre a COVID-19 e as doenças falciformes ainda sejam escassas, estudos publicados em 2020 levantaram hipóteses que as crises vaso-oclusivas e/ou STA podem ser desencadeadas pela COVID-19, com risco de evolução grave e altas taxas de mortalidade (Costa; Conran; Fertrin, 2001; Kato *et al*, 2018; Santos *et al*, 2022; Sousa *et al*, 2021).

Sabe-se que a doença falciforme é uma condição crônica que, embora ainda não possua cura amplamente disponível, conta com diversas medidas preventivas e cuidados recomendados para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As orientações incluem hidratação adequada, nutrição balanceada, prevenção da exposição à baixa oxigenação, uso de antibióticos e analgésicos quando necessário, além da imunização para redução do risco de infecções. Do ponto de vista farmacológico, a terapia com hidroxiureia (HU) tem se mostrado eficaz no tratamento dessa patologia. A HU é um indutor de hemoglobina fetal, que quando aumentada auxilia na redução das complicações clínicas associadas à doença. Dessa maneira, contribui para uma melhor qualidade e expectativa de vida dos pacientes acometidos pela condição (Alexandre; Marini, 2013; Ferraz *et al*, 2021).

Em um estudo de revisão sobre tratamento da anemia falciforme durante a COVID-19, publicado por Miranda e Brito Junior (2022), foi destacado que 25 dos artigos analisados mencionam sobre a obrigatoriedade do uso contínuo da HU pelos pacientes com doença falcêmica, ou abordam sobre os efeitos dessa substância no desenvolvimento da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 nesses indivíduos. Ainda segundo o estudo, os autores sugerem que a HU poderia ajudar a prevenir a progressão de complicações graves da COVID-19, possivelmente por reduzir o quadro inflamatório e controlar as manifestações clínicas associadas à doença falciforme.

Contudo, devido à escassez de estudos, não é possível afirmar com certeza o papel da HU na COVID-19 em indivíduos com doença falciforme. Diante disso, a elaboração deste trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura para avaliar os efeitos da HU no tratamento de pacientes com doença falciforme e COVID-19, destacando seus impactos através de evidências clínico-laboratoriais.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

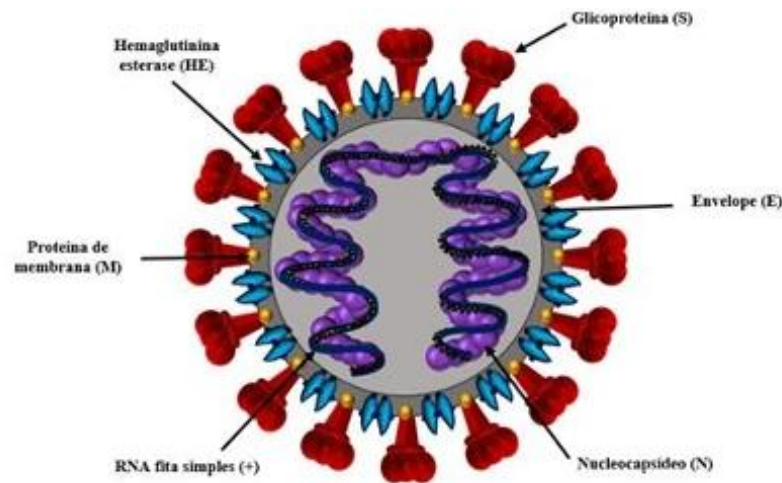
2.1 SARS-CoV-2 e a COVID-19

Em meados de março de 2020, a OMS declarou a infecção pelo coronavírus 19 (COVID-19), causada pelo vírus SARS-CoV-2, como uma pandemia; entretanto, essa doença infectocontagiosa foi descrita pela primeira vez em dezembro de 2019 na província de Hubei em Wuhan na China. Os primeiros relatos caracterizavam a doença como complicações respiratórias atípicas e agudas com rápida disseminação geográfica, sendo relatada em aproximadamente 200 países, incluindo territórios. Estima-se que em maio de 2020 a infecção por COVID-19 acometeu quase 5 milhões de pessoas e causou mais de 300.000 mortes (Ciottia *et al*, 2020; Yuki; Fujiogi; Koutsogiannaki, 2020; Souza *et al*, 2020).

O SARS-CoV-2, pertence à família *Coronaviridae* da espécie *Coronavírus*, cujo gênero pertence aos *Betacoronavírus*. Trata-se um vírus cujo partícula viral geralmente possui formato esférico, sendo envolvida por um envelope e genoma composto por molécula de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples e não segmentado (Peixoto, 2023).

A partícula viral do SARS-CoV-2 pode medir entre 100 e 125 nm e possui em seu envelope moléculas estruturais como lipídeos, proteínas e carboidratos que são essenciais para interação entre o vírus e as células do hospedeiro (Figura 1). A apresentação do vírus em formato de coroa, que originou o nome coronavírus, é derivado das glicoproteínas *spike* (S) que se projetam do envelope para o meio externo em formato de espícula. Essas glicoproteínas auxiliam no processo de invasão do vírus e infectividade da célula hospedeira, uma vez que receptores específicos presentes na superfície de membrana destas células reconhecem as projeções espiculares da glicoproteína S, levando a fusão da partícula viral e a inserção do material genético viral na célula. Por outro lado, as proteínas M e HE estão associadas a montagem e estruturação do coronavírus, respectivamente. A proteína M atua juntamente com outras proteínas do envelope e com RNA viral para regular o tamanho e formato do vírus, além de auxiliar no processo de novas partículas durante a replicação virais. As proteínas HE por sua vez, além da associação na estruturação viral, também possuem importante relevância na patogênese viral, atuando intimamente no trato respiratório, uma vez que reconhecem o ácido sílico presente no epitélio pulmonar. Por último, as proteínas N estão associadas ao genoma viral com objetivo de protegê-lo contra danos. Essas proteínas compõem um capsídeo oco e cilíndrico que é formado por capsômeros que recobrem o material genético dando a molécula de RNA um formato helicoidal (De Cruz, Lima e Pereira, 2021).

Figura 1- Estrutura da partícula viral do SARS-CoV-2.



Fonte: De Cruz, Lima e Pereira, 2021.

2.2 Fisiopatologia e sintomatologia da COVID-19

Assim como outro vírus respiratório, a transmissão por SARS-CoV-2 pode acontecer por meio do contato direto com pessoas infectadas que apresentem sintomas comuns da doença, como tosse e espirros. Somado a isso, a propagação do vírus também acontece por meio da exposição a gotículas respiratórias expelidas por um hospedeiro infectado, além de ser transmitido através de aerossóis (BRASIL, 2025).

A transmissão do vírus da COVID-19 entre os seres humanos depende da ligação entre a glicoproteína *spike* (S) presente no envelope viral com o receptor da enzima conversora de angiotensina II (ACE2). O ACE2 é um receptor de membrana tipo I que está amplamente distribuído pelo organismo humano, sendo expresso em maior número em pneumócitos tipo II no pulmão, além de estar presente em outros órgãos como rins, trato gastrointestinal e vasos sanguíneos. O receptor ACE2 é fundamental na interação entre a partícula viral e a célula hospedeira, uma vez que permite a entrada do vírus na célula e auxilia na replicação viral. Cabe destacar que a função do ACE2 é equilibrar os níveis de angiotensina II convertendo-a em angiotensina, protegendo dessa forma, os pulmões. Sendo assim, a ligação entre o vírus SARS-CoV-2 e o ACE2 acarreta uma regulação negativa desse receptor, levando a ativação acentuada de angiotensina II, que possui características hipertensivas além de poder estimular a ativação de células do sistema imunológico, ocasionando assim, a intensa produção de citocinas inflamatórias e inflamação tecidual desordenada (Carvalho *et al*, 2020; Bezerra *et al*, 2023).

Uma vez que em contato com a célula hospedeira susceptível, a glicoproteína S do SARS-CoV-2 é ativada pela protease celular transmembrana serina 2, viabilizando dessa maneira a interação com o receptor ACE2, provocando a ligação do vírus as células pneumócitos II. Logo, a partícula viral entra na célula, libera seu material genético e rapidamente replica-se (Bezerra *et al*, 2023). Os vírions maduros resultado da replicação viral, são transportados até a periferia celular e liberados por exocitose, disseminando-se por todo organismo (Peixoto, 2023).

Quando infectado pelo vírus SARS-CoV-2, o indivíduo pode apresentar diferentes manifestações clínicas, como sintomas leves, moderados, graves e crítico, ou pode manifestar a doença de forma assintomática. Os casos assintomáticos são caracterizados por exames laboratoriais com resultado positivo para COVID-19 e ausência de sintomas. A manifestação de sintomas não específicos, tais como febre, tosse, dor de garganta, coriza, mialgia, fadiga, cefaleia estão associadas a casos leves de COVID-19; no entanto, apresentação de sintomas leves seguidos por tosse e febre persistente, prostração, hiporexia, pneumonia sem sinais ou sintomas são caracterizados como casos moderados da infecção. A manifestação grave da doença é marcada pela síndrome respiratória aguda grave, com presença de dispneia/desconforto respiratório ou saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente, em crianças, os sintomas podem incluir taquipneia, desconforto respiratório, hipoxemia, elevação de enzimas hepáticas, disfunção da coagulação entre outras alterações. Os casos mais críticos da COVID-19 estão associados ao desenvolvimento de sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, internações em UTI e demanda por suporte respiratório (Souza *et al*, 2021; BRASIL, 2025).

Muitos pacientes apresentam um estado crítico de saúde quando infectados pelo novo corona vírus. A resposta para essa manifestação está associada ao fato do vírus SARS-CoV-2 infectar as células do sistema de defesa, como monócitos, macrófagos, linfócitos e células dendríticas, que por sua vez, liberam de forma exacerbada citocinas inflamatórias como TNF α , IL2, IL7, IL10 entre outras. Essa liberação excessiva de citocinas atrai mais células de defesa para o sítio de inflamação, ocasionando dessa maneira, lesões nas células pulmonares. Tais danos causados devido ao intenso processo inflamatório modifica a estrutura dos alvéolos de tal forma a impossibilitá-los de realizarem de maneira eficiente as trocas gasosas necessárias para a oxigenação do sangue, levando à hipoxemia nos pacientes. Além disso, a elevada liberação de citocinas pode provocar a coagulação intravascular disseminada, uma vez que a

cascata de coagulação auxilia em resposta a danos teciduais e infecções, com objetivo de evitar sangramentos através da formação de coágulos, que são formados pelo recrutamento de plaquetas e disposição de fibrina. Essa complicação está associada à quadros de oclusão vascular, danos ao tecido e morte do paciente (Carvalho *et al*, 2020).

Ainda que seja considerada uma doença de caráter respiratório, a COVID-19 pode evoluir de maneira sistêmica acometendo múltiplos órgãos. Vale ressaltar que idade avançada, principalmente acima dos 60 anos, e a presença de comorbidades preexistentes são consideradas como os principais fatores de risco associados à evolução grave da COVID-19 e a maior mortalidade pela infecção (Fleury, 2020; Peixoto, 2023). Além disso, já foi descrito que a presença de condições preexistentes pode aumentar em até cinco vezes a chance de hospitalização de pacientes que venham apresentar a doença. No Brasil, as comorbidades mais frequentes associadas ao índice de óbitos por COVID-19 são cardiopatias e diabetes, seguidas por doença neurológica, doença renal e pneumopatia (Lima *et al*, 2020; Sanyaolu *et al*, 2020).

2.3 Alterações laboratoriais associados à COVID-19

Em diversas patologias, a realização de exames laboratoriais é essencial para identificação e diferenciação de qualquer agente etiológico. Durante a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, a solicitação de exames como hemograma e marcadores bioquímicos e imunológicos foram fundamentais para detecção do vírus bem como para o levantamento de informações a respeito da progressão da doença (Souza *et al*, 2023). Dentre as alterações hematológicas em pacientes com COVID-19, a linfopenia é um dos principais achados identificados no hemograma., presente em cerca de 60% dos casos de COVID-19. A causa dessa linfopenia ainda não está totalmente esclarecida, mas pode estar associada a infecção direta dos linfócitos ou indução de apoptose dos mesmos devido a liberação exacerbada de citocinas. Outra alteração hematológica observada em cerca de 50% dos casos é a leucocitose por aumento de neutrófilos, que geralmente está associada a pacientes mais graves devido o processo inflamatório intenso ou infecção bacteriana secundária. Trombocitopenia também tem sido observada em cerca de 50% dos pacientes graves (Fleury, 2020).

Com relação as provas de coagulação, outra alteração persistente foi o aumento no D-dímero, que normalmente está associado com o funcionamento da coagulação no organismo. Sabe-se que pacientes com COVID-19 podem apresentar uma predisposição a formação de coágulos (Souza *et al*, 2023).

Alterações nos marcadores bioquímicos podem estar associadas à infecção sistêmica com acometimento de determinados órgãos. Foi observado que independente do grau de severidade da doença, houve aumento nos marcadores proteína C-reativa (PCR) e procalcitonina entretanto pacientes com quadros graves de COVID-19 apresentaram níveis ainda mais elevados. Outros achados como o aumento de AST e lactato desidrogenase (LDH) foram observados em maior frequência em pacientes infectados com risco de óbito. Níveis elevados de ferritina e fibrinogênio também foram observados em pacientes com COVID-19, principalmente no início da infecção (Souza, K *et al.*, 2020; Fleury, 2020; Souza, B *et al.*, 2023).

2.4 Doença Falciforme

Considerando que indivíduos com condições clínicas preexistentes tendem a ser mais susceptíveis aos agravos da COVID-19, pessoas com hemoglobinopatias, como a anemia falciforme, inclinam-se a ser particularmente mais vulneráveis aos efeitos nocivos dessa infecção devido às complicações associadas a condição falciforme (Ferreira *et al.*, 2020).

A doença falciforme é uma condição hereditária de caráter autossômico e recessivo, caracterizada por uma alteração na estrutura dos eritrócitos, que em condições de hipóxia, assumem o formato de “foice”. Essa condição, manifesta-se em individuais homozigotos para hemoglobina S, configurando a forma mais grave. No entanto, também pode ocorrer em combinação com outras hemoglobinas atípicas, como, uma co-herança com um gene da hemoglobina C, um gene da β^+ -talassemia ou um gene da β^0 -talassemia. No continente africano, onde a doença falciforme já é descrita há séculos, estima-se que 40% da população seja portadora e a prevalência da manifestação varia entre 2 a 3% da população. Entretanto, essa hemoglobinopatia não é exclusiva da população de origem africana, no Brasil, Castro em 1933, descreveu o primeiro paciente com anemia falciforme (Costa; Conran; Fertrin, 2001; Di Nuzzo; Fonseca, 2004; Almeida; Beretta, 2017).

A doença falciforme é descrita como uma síndrome oriunda da África, devido sua alta incidência na raça negra; entretanto em países com diferentes origens raciais e alto grau de miscigenação, como o Brasil, essa enfermidade tende a ter um índice de prevalência significativo, afetando cerca de 3.500 crianças por ano ou 1 a cada 1000 nascidos vivos. A anemia falciforme, por exemplo, é a hemoglobinopatia genética mais prevalente no território brasileiro podendo acometer de 0,1% a 0,3% da população afrodescendente brasileira. Dentre os estados brasileiros com maior incidência desta hemoglobinopatia está a Bahia com proporção

de 1 a cada 650 nascidos vivos, seguido pelo Rio de Janeiro, com incidência de 1 a cada 1300 nascidos vivos (Mousinho-Ribeiro *et al*, 2008; Miranda; Matalobos, 2021).

Responsáveis pelo transporte de oxigênio nos vasos sanguíneos, as hemácias têm sua função prejudicada devido à mutação da hemoglobina presente nelas. Tal alteração molecular causa a falcização das hemácias que assumem o formato falciforme, um fenômeno típico da doença falciforme, que além de causar anemia hemolítica crônica no portador, também pode ser responsável pela obstrução dos vasos sanguíneos, podendo desencadear crises de dor, infarto e necrose em vários órgãos. Devido os altos índices de hemoglobina fetal após o nascimento, as manifestações clínicas da doença normalmente aparecem a partir dos primeiros seis meses de vida e prolongam-se durante toda a vida do portador. No Brasil, a taxa de mortalidade de crianças menores de nove anos e menores de cinco anos é de 37,5% e de 25 a 30%, respectivamente. Devido as altas proporções de óbitos em portadores pediátricos, houve a inclusão obrigatória de pesquisas de hemoglobinopatias no exame de triagem neonatal (teste do pezinho) para o diagnóstico precoce desses pacientes, seguido pela introdução de medidas profiláticas adequadas e acompanhamento ambulatorial contínuo (Di Nuzzo; Fonseca, 2004; Mousinho-Ribeiro *et al*, 2008; Miranda; Matalobos, 2021).

2.5 Fisiopatologia e manifestações clínicas da doença falciforme

O termo “doença falciforme” refere-se a um grupo de condições genéticas nas quais a falcização das hemácias conduz a manifestações clínicas significativas. A forma mais severa ocorre em indivíduos homozigotos para a hemoglobina S (HbSS), conhecida como anemia falciforme. No entanto, a doença também pode se manifestar em formas compostas heterozigotas, resultante das interações da HbS com outras variantes, por exemplo: S β -talassemia (S/ β^+ ou S/ β^0) e hemoglobinopatia SC (HbSC). Essa patologia genética é causada por uma mutação de ponto no códon 6 do gene que codifica a cadeia β da globina, ocasionando a substituição de uma adenina (A) por uma timina (T) (GAC \rightarrow GTC). Essa modificação é responsável pela troca do ácido glutâmico (Glu) pela valina (Val) na posição 6 da cadeia β (β 6Glu \rightarrow Val) resultando dessa forma, na polimerização das moléculas da hemoglobina irregular (HbS) em estado de hipoxia; entretanto quando está ligada a uma molécula de oxigênio, a hemoglobina S possui estrutura semelhante à da hemoglobina normal (HbA), exceto pela substituição do aminoácido. A típica alteração na conformação do eritrócito, dando a essa célula o aspecto de “foice”, é ocasionado pela polimerização da hemoglobina S, evento

essencial na patogenia da doença falciforme. Vale ressaltar que indivíduos heterozigotos para o gene da hemoglobina S geralmente não apresentam as manifestações clínicas típicas da doença, devido a HbA apresentar pouca participação na formação do polímero responsável pela falcização das hemácias. Além disso, portadores desse distúrbio genético que possuem elevados níveis de hemoglobina fetal (HbF) têm a redução da sintomatologia clínica devido a inibição da polimerização pela Hb fetal (Costa; Conran; Fertrin, 2001).

Pacientes com traço falciforme (HbAS) não apresentam alterações hematológicas e em condições normais, os processos vaso-oclusivos são inexistentes, reduzindo significativamente a mortalidade e doenças associadas, por essa razão não são classificados como portadores de uma doença falciforme, mas sim de uma síndrome falciforme. Esses indivíduos herdaram geneticamente o gene da globina β^S proveniente de um dos pais juntamente com o gene da globina β^A derivado do outro. Nesse caso, esses pacientes possuem ambas as hemoglobinas (A e S); entretanto os níveis de HbA sempre são mais elevados que os níveis de HbS, dessa forma, pacientes heterozigotos possuem hemácias de meia-vida fisiologicamente normais e o processo de falcização dessas células só ocorre em casos de infecções, anestesia geral, exposição a grandes altitudes, excesso de esforço físico e vôo em avião não-pressurizado (Manfredini *et al*, 2007; Sousa *et al*, 2021).

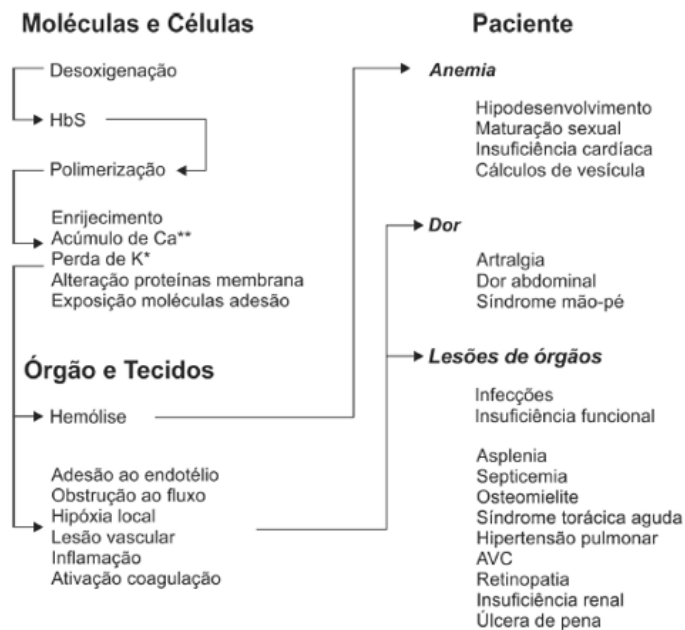
Em contrapartida, pacientes com genótipo (HbSS) possuem a anemia falciforme, ou também denominada como drepanocitose, caracterizada pela predominância e homozigose da HbS. Por essa razão, a manifestação clínica são mais graves na anemia falciforme (HbSS) e nas formas de doença falciforme relacionadas à β^0 -talassemia (HbS/ β^0), principalmente, quando os níveis de HbF estão reduzidos. Os casos de β^+ -talassemia (HbS/ β^+) tendem a manifestar quadros clínicos mais brandos, devido a produção residual da HbA, que embora seja sintetizada em menor proporção que a HbS, é suficiente para inibir parcialmente a polimerização da HbS. Já os quadros de hemoglobinopatia SC (HbSC) tendem a apresentar gravidade intermediária nos sinais e sintomas, uma vez que a hemoglobina C (HbC) pode participar, de maneira reduzida, da polimerização da HbS, resultando assim em manifestações menos intensas do que na HbSS, embora mais expressivas do que nas formas mais leves da doença (Manfredini *et al*, 2007; Sousa *et al*, 2021).

O diagnóstico dessa condição genética pode ser feito através do estudo do DNA do portador, com técnicas de biologia molecular, uma vez que a mutação de ponto no códon 6 do gene que codifica a cadeia β globina elimina um sítio de reconhecimento da enzima MstII, que

é uma endonuclease de restrição. Essa enzima reconhece uma sequência específica de nucleotídeos no DNA (5'-A/CGT-3') e a corta em um ponto específico (Manfredini *et al*, 2007).

As manifestações clínicas da doença falciforme são diversas e resultam principalmente do processo de oclusão vascular, com a anemia desempenhando um papel menor na sua origem (Figura 2). O fenômeno conhecido como vaso-oclusão acontece principalmente na microcirculação, podendo se estender a grandes artérias, especialmente nos pulmões e no cérebro. A vaso-oclusão é processo complexo, envolvendo interações entre hemácias, leucócitos ativados, células endoteliais, plaquetas e proteínas plasmáticas. Sabe-se que a constante falcização das hemácias S, que afeta a membrana dos eritrócitos, aliada à liberação de hemoglobina intravascular devido à hemólise, pode resultar em danos às células endoteliais que recobrem a parede dos vasos sanguíneos. Como consequência, a ativação das células endoteliais ocasiona na expressão de moléculas de adesão, como VCAM-1 (molécula de adesão vascular-1), ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1) e E-selectina na superfície e na produção de citocinas e quimiocinas, como IL-8, IL-6 e GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos), além disso, este endotélio ativado promove a intensa liberação de fatores pro-coagulantes e fatores vasoconstritores potentes. Em decorrência disso, se produz uma resposta inflamatória vascular, com adesão de leucócitos e hemácias à parede dos vasos. Associado a esse processo, ocorre o consumo de óxido nítrico (NO), um gás produzido pelas células endoteliais e responsável pela regulação do tônus vasomotor, que é capturado pela hemoglobina livre liberada na circulação após a hemólise das hemácias. A redução na biodisponibilidade de NO inibe a vasodilatação dependente desse gás na vasculatura, favorecendo a vasoconstrição. Os mecanismos mencionados, juntamente com o estresse oxidativo causado principalmente pelos danos resultantes de isquemia-reperfusão nos vasos sanguíneos devido à interrupção e subsequente restabelecimento do fluxo sanguíneo, podem levar, em alguns casos, à redução do fluxo sanguíneo e, por fim, à vaso-oclusão (Costa; Conran; Fertrin, 2001).

Figura 2- Relação entre fenômenos fisiopatológicos e manifestações clínicas na doença falciforme



Fonte: Adaptado (Brito, 2013)

Devido ao fenômeno de oclusão vascular, ocorre a obstrução da circulação sanguínea nos microcapilares e nas artérias. Como resultado dessa interrupção no sistema vascular, pode ocorrer hipóxia e infarto tecidual. A forma crônica da doença falciforme é caracterizada por episódios recorrentes de vaso-oclusão, que levam ao aumento da viscosidade sanguínea e à redução do fluxo. Consequentemente, há uma diminuição na oxigenação do sangue, o que pode favorecer o aumento dos danos teciduais. Além disso, essa fase da doença é marcada pelo aumento de hemácias S falcizadas com baixas concentrações de hemoglobina e pela intensa fagocitose desses eritrócitos atípicos. Outro impacto comum da fase crônica é o estabelecimento do quadro de anemia decorrente da redução da hemoglobina devido a constante hemólise das hemácias circulantes. A lise excessiva dos eritrócitos provoca as Crises de Sequestro Esplênico Agudo (CSEA), caracterizadas pela hipertrofia do baço devido ao acúmulo de hemácias no órgão (Alexandre; Marini, 2013; Almeida; Beretta, 2016).

Uma das complicações frequentes em pacientes com doença falciforme é a imunossupressão, que ocorre devido à vaso-oclusão ou à hipertrofia do baço, podendo resultar em sequelas e até na perda da função desse órgão, responsável pela produção principal das células de defesa. Com o estabelecimento da imunossupressão, o paciente fica susceptível a quadros infecciosos recorrentes. Outra manifestação clínica frequente em pacientes com DF é

a STA, resultante da oclusão vascular nos pulmões, sendo a segunda principal causa de óbitos entre esses pacientes. Além disso, os episódios contínuos de vaso-oclusão estão relacionados à hipercoagulabilidade, causada pela ativação intensa das células endoteliais e das plaquetas. Como resultado, pacientes com doença falciforme apresentam níveis elevados de marcadores de ativação plaquetária, trombina e células endoteliais, como D-dímero, trombina-antitrombina, fator tecidual, fator de von Willebrand e fator ativador de plaquetas, entre outros (Alexandre; Marini, 2013; Costa; Conran; Fertrin, 2001).

2.6 Tratamento

A doença falciforme é uma patologia para a qual ainda não há cura definitiva amplamente disponível, embora o transplante de medula óssea seja uma opção terapêutica potencialmente curativa para alguns pacientes. Apesar da ausência de tratamentos específicos para pacientes com DF, o diagnóstico precoce, aliado a cuidados médicos adequados e medidas preventivas, pode ajudar a reduzir as complicações da anemia crônica, as crises de falcização e a vulnerabilidade a infecções. Dentre as medidas profiláticas fundamentais no manejo terapêutico desses pacientes, destacam-se: a imunização preventiva, a hidratação, considerando que esses pacientes são mais suscetíveis à desidratação devido à dificuldade de reter urina, o que pode favorecer crises vaso-oclusivas causadas pela desidratação e hemoconcentração, e o uso profilático de antibióticos, para reduzir os riscos de infecções bacterianas, diminuindo assim a morbidade e a mortalidade infantil. No entanto, em casos de complicações agudas associadas à anemia que possam resultar em problemas cardiorrespiratórios, lesões neurológicas graves, STA, e em situações de gestação, procedimento cirúrgico e septicemia, é indicada a realização de transfusão sanguínea. No entanto, as transfusões de sangue devem ser evitadas como tratamento de rotina (Batista, Andrade; 2005; Sousa *et al*, 2021).

2.6.1 Hidroxiureia

Desde a década de 1950, diversos estudos têm mostrado que pacientes com DF que apresentam níveis elevados de HbF tendem a apresentar sintomas menos graves da doença. Isso ocorre porque a HbF age inibindo a polimerização da HbS em condições de hipoxia, o que previne a falcização das hemácias, a anemia hemolítica crônica, os episódios de vaso-oclusão e o dano a múltiplos órgãos, resultando em uma melhora na expectativa e na qualidade de vida

dos indivíduos com DF. Assim, foram desenvolvidas abordagens terapêuticas para prevenir as complicações decorrentes da doença falciforme, utilizando indutores de HbF, como agentes citotóxicos, sendo a HU um dos principais destaques (Mousinho-Ribeiro *et al*, 2008; Santos; Chin, 2012).

Em 1998, a HU passou a ser utilizada no tratamento de pacientes com anemia falciforme, tornando-se o primeiro fármaco a prevenir complicações clínicas dessa condição, além de melhorar significativamente a qualidade de vida e a expectativa de vida dos pacientes (Cançado *et al*, 2009).

A HU é caracterizada por ser um pó branco, inodoro, higroscópico, altamente solúvel em água e com facilidade de disseminação pelos fluidos corporais. Além disso, a HU pertence a uma classe de compostos conhecidos como ácidos hidroxâmicos, os quais possuem uma grande capacidade de se ligar a metais pesados, inativando, assim, diversas enzimas essenciais ao funcionamento celular. Entre os efeitos citotóxicos resultantes dessa ligação, destaca-se a inibição seletiva da ribonucleotídeo difosfato redutase, uma enzima crucial para a conversão de ribonucleotídeos difosfatados em desoxirribonucleotídeos difosfatados. Com isso, a HU impede a progressão das células da fase G1 para a fase S do ciclo celular. Esse efeito tem um impacto direto no curso da doença falciforme, uma vez que reduz a síntese de hemácias com Hb S, que se originam de precursores com alta taxa de divisão celular. Isso favorece a produção de hemácias com elevados níveis de HbF, originadas de progenitores que se dividem de maneira mais lenta. Outro benefício do fármaco é o aumento nos níveis de óxido nítrico, o que contribui para a diminuição de sintomas menos severos nos pacientes. Isso ocorre porque o óxido nítrico ajuda a reduzir a expressão de moléculas de adesão ao endotélio vascular e inibe a agregação de plaquetas, mantendo o equilíbrio homeostático vascular e auxiliando na prevenção de fenômenos de oclusão vascular. (Santos; Chin, 2012; Bispo, 2013).

Administrada por via oral e metabolizada no fígado, a HU é rapidamente absorvida, alcançando o nível plasmático máximo entre 20 e 60 minutos após a administração. A meia-vida plasmática do fármaco varia de 3 a 4 horas, e aproximadamente 80% da substância é excretada pelo sistema renal. A dose inicial recomendada é de 15 mg (miligrama) por kg (quilo) de peso corporal, administrada uma vez ao dia, com acompanhamento laboratorial quinzenal, por meio de hemograma, para monitorar a contagem de leucócitos e plaquetas. A dose pode ser aumentada gradualmente com o objetivo de atingir a dose máxima tolerada (DMT), visando uma melhora clínica e laboratorial da doença, sem causar episódios de toxicidade hematológica,

hepática, renal ou gastrointestinal. A DMT não deve ultrapassar 35 mg por kg de peso corporal por dia (Cançado *et al*, 2009).

Apesar de todos os benefícios mencionados sobre o uso da HU, esse fármaco não é indicado para todos os pacientes, uma vez que o uso crônico pode diminuir sua eficácia ao longo do tempo, exigindo o aumento gradual das doses, o que eleva o risco de toxicidade. É importante ressaltar que, assim como qualquer medicamento, a HU pode causar efeitos adversos, como lesões ulcerativas nos membros inferiores e mielossupressão, sendo esta última a mais comum, frequentemente associada a episódios de neutropenia. (Santos; Chin, 2012; Bispo, 2013).

2.6.1.1 Hidroxiureia e COVID-19

A HU, conhecida por ser comumente utilizada como terapia modificadora em doenças falciformes, como a anemia falciforme, passou a ser investigada durante a pandemia por COVID-19 devido seu potencial efeito imunomodulador e à possível contribuição dessa medicação no curso clínico da infecção. A HU não é um medicamento comumente usados em protocolos de tratamento da COVID-19, no entanto o aumento resultante na hemoglobina fetal levou os profissionais da saúde a adicionarem esse medicamento no tratamento da infecção. Esse aumento da HbF nos eritrócitos resulta em maior afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, demonstrando potencial para beneficiar nas trocas gasosas e auxiliar na manutenção de níveis adequados de oxigênio. Dessa maneira, pacientes com quadros de hipoxemia podem se beneficiar dos efeitos do aumento da HbF sobre a pressão parcial de oxigênio, contribuindo para uma melhora na oxigenação tecidual e, conseqüentemente, no prognóstico clínico desses pacientes. (Foster *et al*, 2021).

Há na literatura científica estudos que descrevem os efeitos do tratamento com o protocolo com HU em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Uma das principais causas de mortalidade e morbidade associadas à infecção é a síndrome de liberação de citocinas. Nesse contexto, alguns autores relatam que a HU possui ação imunomoduladora, sendo potencialmente capaz de atuar no controle dos níveis circulantes de citocinas devido às suas capacidades anti-inflamatórias. Essa ação pode reduzir os níveis de D-dímero, o que, por sua vez, diminui o risco de eventos trombóticos, como embolia pulmonar, em pacientes com COVID-19. Além disso, o uso potencial da HU tem sido associado a melhores desfechos clínicos, incluindo progressiva redução da necessidade de suporte ventilatório, melhora na deglutição,

mobilidade e cognição. Observou-se também uma taxa de mortalidade extremamente baixa entre os pacientes que utilizaram HU (Foster *et al.*, 2021, 2023).

Um estudo liderado por Lykhmus *et al.* (2023) apresentaram evidências de que a HU interage com o receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, o qual está expresso na membrana plástica e mitocondrial das células, desempenhando papéis essenciais na regulação e sobrevivência celular, na ativação imunológica e na produção de citocinas. Recentemente foi descoberto que o receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ pode interagir com a proteína *spike* do SARS-CoV-2 através de fragmentos lipídicos. Os autores sugerem que a interação entre esse receptor e a HU pode gerar efeitos benéficos na infecção por SARS-CoV-2, ao impedir a entrada do vírus nas células e promover ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Outro estudo, conduzido por Sagulkod *et al.* (2022) identificaram a HU como parte integrante de um grupo de fármacos capazes de interagir com proteínas-chaves envolvidas na fisiopatologia da COVID-19 grave, sugerindo seu potencial terapêutico no tratamento da doença.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão de literatura para avaliar o impacto da HU no manejo terapêutico de pacientes com doença falciforme infectados pelo vírus da COVID-19 (SARS-CoV-2), destacando seus efeitos através de evidências clínico-laboratoriais.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar os efeitos da HU sobre parâmetros clínicos e laboratoriais, em pacientes com doença falciforme durante a infecção por COVID-19;
- Analisar o desempenho ou implicações da HU no controle da evolução clínica de pacientes com doença falciforme e COVID-19;
- Reunir e integrar informações que possam auxiliar na conduta terapêutica de pacientes com doença falciforme infectados pelo SARS-CoV-2.

4. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, cujo objetivo é reunir informações relevantes sobre o impacto da HU no controle da COVID-19 em pacientes com doença falciforme infectados pelos vírus SARS-CoV-2, através da análise de estudos desenvolvidos com diferentes metodologias. Para alcançar o objetivo proposto, foi realizada uma busca bibliográfica em bases de dados nacionais e internacionais, são elas: *National Library of Medicine* (PubMed), MEDLINE e LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca bibliográfica apresentou estudos que relacionou o tratamento com HU e os seus efeitos sobre parâmetros clínicos-laboratoriais, incluindo marcadores hematológicos e bioquímicos, em pacientes com doença falciforme e COVID-19. Para realização da seleção, os estudos tiveram que responder à pergunta norteadora sobre “De que forma a HU pode influenciar na evolução da COVID-19 em pacientes com doença falciforme?”

Para a realização da pesquisa, serão utilizados os seguintes descritores: “*Sickle Cell Disease*” AND “*COVID-19*” OR “*SARS-CoV-2 Infection*” OR “*Pandemic COVID-19*” AND “*Hydroxyurea*”, previamente selecionados por meio da plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH). Além dos descritores, foi empregado os operadores booleanos “AND” e “OR” com o objetivo de refinar a busca, garantindo a intersecção dos termos e, consequentemente, a recuperação de estudos que abordem, simultaneamente, doença falciforme, infecção por SARS-CoV-2 e o uso de hidroxíureia.

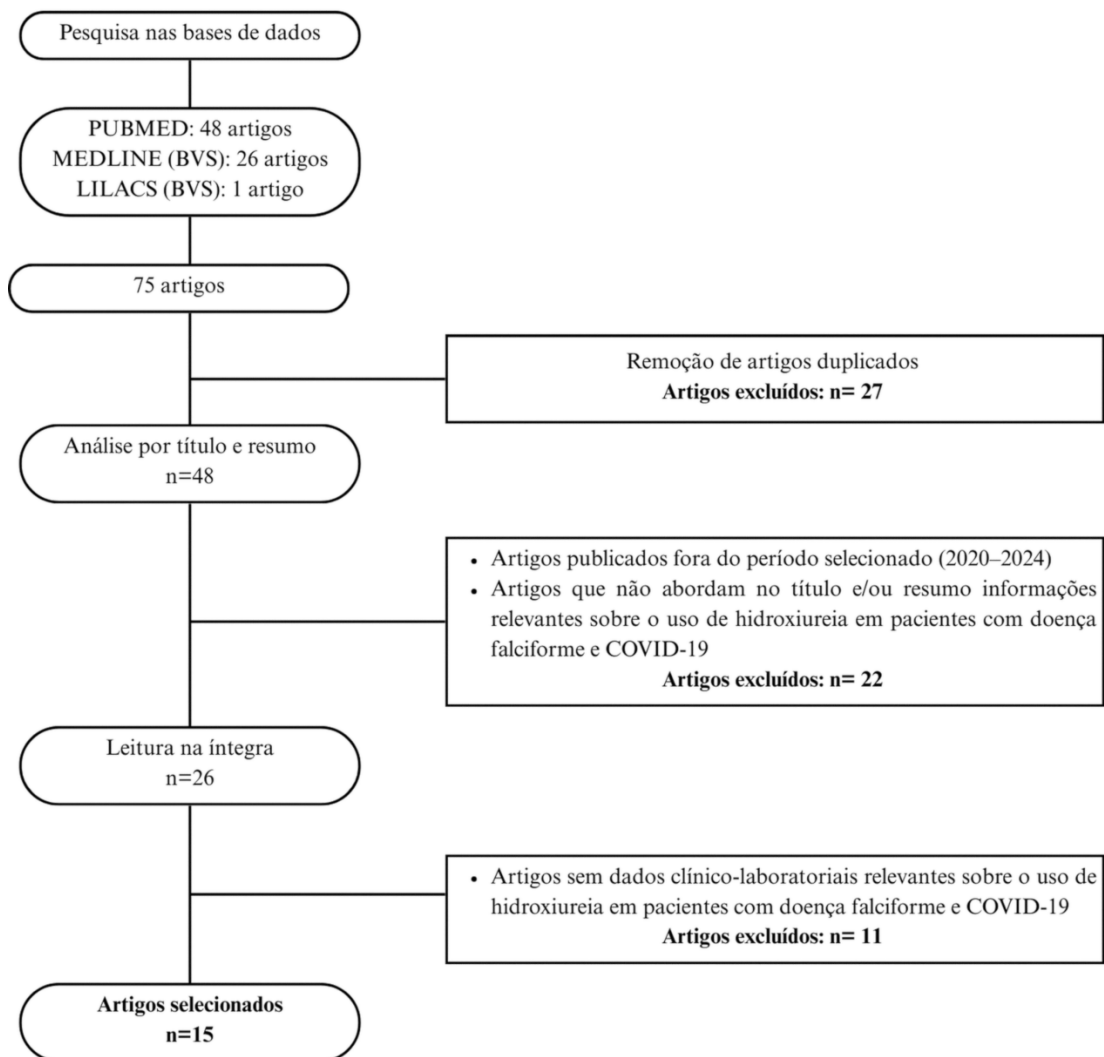
Além do descrito acima, a seleção das publicações que compõem este trabalho seguiu os seguintes critérios de inclusão: artigos que apresentaram informações relevantes sobre o uso de HU em pacientes com doença falciforme e COVID-19, e seus efeitos no desenvolvimento clínico da infecção, por meio de evidências clínico- laboratoriais. Além disso, foram inclusos artigos que apresentaram o texto completo em português, inglês ou espanhol publicados entre os anos de 2020 e 2024. Por outro lado, os critérios de exclusão que foram utilizados são: artigos que não contém as informações relevantes já citadas, publicações que poderão aparecer nas bases de dados selecionadas em duplicata ou triplicata.

Por fim, para a elegibilidade dos estudos que compõem este projeto foi lido e analisado o título, resumo e texto de cada um dos artigos pré-selecionados para que houvesse a confirmação da relevância desses a respeito do tema que foi abordado neste trabalho.

5. RESULTADOS

Após a elaboração da pergunta norteadora cujo objetivo foi compreender o uso da HU e seus efeitos clínicos-laboratoriais na progressão da COVID-19 em paciente com doença falciforme, iniciou-se a busca por evidências científicas relevantes através da análise de artigos (literatura científica). Posteriormente à escolha dos descritores selecionados e à construção dos critérios metodológicos da presente pesquisa, houve a seleção das bases de dados para amostragem na literatura, sendo elas PubMed, Medline e Lilacs. Foram encontrados um total de 75 artigos, sendo 48 artigos encontrados na base de dados PubMed, 26 artigos na base de dados Medline e 1 artigo na base Lilacs.

Figura 3- Processo de seleção para estruturação da revisão



Fonte: Autoria própria, 2025.

Após a aplicação da metodologia estabelecida, os artigos identificados foram analisados quanto à duplicidade entre as bases de dados selecionadas, resultando na exclusão de 27 estudos repetidos. Posteriormente, procedeu-se à análise criteriosa do título e/ou resumo dos 48 artigos restantes, sendo descartados 22 trabalhos devido à ausência de informações relevantes acerca do uso de HU em pacientes com doença falciforme e COVID-19. Os 26 estudos remanescentes foram lidos na íntegra, e, ao final dessa etapa, 11 artigos foram descartados por não abordarem aspectos relacionados ao tratamento com HU e os seus efeitos sobre parâmetros clínicos-laboratoriais em pacientes com DF e COVID-19. Dessa maneira, 15 artigos foram selecionados para compor a presente revisão (Tabela 1).

Tabela 1: Identificação, objetivo, tipo de estudo e percentual de pacientes em uso da HU nos estudos incluídos na revisão.

Autor e Ano	Objetivo	Tipo de Estudo	% Pop. com DF e COVID-19 em uso de HU
Morrone <i>et al.</i> (2020)	Relatar casos de crianças com DF infectadas por SARS-CoV-2 que desenvolveram STA e comparar com aqueles que não desenvolveram, para identificar fatores associados à complicação	Subanálise de um estudo de coorte prospectivo	Pacientes pediátricos (n=8): 37,5% em uso de HU e 62,5% sem uso.
Mucalo <i>et al.</i> (2021)	Identificar fatores associados à hospitalização e à ocorrência de COVID-19 grave em crianças e adultos com DF infectados por SARS-CoV-2	Estudo retrospectivo com análise de dados do SECURE-SCD	Crianças (n=364): 55,8% em uso de HU; Adultos (n=386): 49,5% em uso de HU.
Minniti <i>et al.</i> (2021)	Identificar preditores clínicos e laboratoriais associados a pior prognóstico em pacientes com DF e COVID-19	Estudo de coorte prospectivo	Pacientes (n=66): 53% receberam algum tipo de terapia, sendo 42% (n=28) em uso de HU.
Hoogenboom <i>et al.</i> (2021)	Avaliar os desfechos clínicos em pacientes com DF e traço falciforme infectados por SARS-CoV-2, comparando com a população geral	Revisão Integrativa	32% dos pacientes com DF e COVID-19 faziam uso de HU (41 de 129 indivíduos)
	Avaliar a susceptibilidade de pacientes com DF à infecção	Revisão Sistemática com	Artigos: 50% das crianças e 41,8% dos

Sayad <i>et al.</i> (2021)	por SARS-CoV-2 e a gravidade da COVID-19 nesses indivíduos	análise de dados do SECURE-SCD	adultos em tratamento com HU; SECURE-SCD: 55,6% das crianças e 49,5% dos adultos em uso de HU.
Yurtsever <i>et al.</i> (2021)	Identificar os fatores prognósticos clínicos e laboratoriais associados à gravidade da COVID-19 em pacientes com DF	Estudo de Coorte Retrospectivo	Pacientes internados (n=32): na UTI (n=6), 25% dos adultos e 50% das crianças usavam HU; no piso (n=26), 74% dos adultos e 57% das crianças usavam HU; no ambulatório (n=8), nenhum adulto e 50% das crianças usavam HU.
Mawalla <i>et al.</i> (2022)	Apresentar o relato de um paciente adulto com DF, sem uso prévio de hidroxíureia, infectado por SARS-CoV-2 que evoluiu com STA em contexto de recursos limitados	Relato de caso	Paciente adulto, 30 anos, nunca usou HU, tomava ácido fólico; manteve ácido fólico, iniciou HU para prevenir crises vaso-oclusivas e recebeu duas transfusões de concentrado de hemácias.
Al-Ansari <i>et al.</i> (2022)	Avaliar o impacto clínico da COVID-19 em pacientes adultos com DF internados em centro terciário na Arábia Saudita, focando em morbidade, gravidade da doença e mortalidade	Estudo Observacional Retrospectivo	Pacientes (n=10): 30% mantiveram uso de HU; 70% não usavam HU por alergia ou recusa prévia.
Cai <i>et al.</i> (2022)	Identificar os fatores de risco e proteção para infecção grave por COVID-19 em pacientes com DF	Estudo de caso retrospectivo	Pacientes (n=30): 85% dos com COVID leve usavam HU; 60% dos com COVID grave usavam HU.
Martin <i>et al.</i> (2023)	Avaliar os desfechos clínicos da infecção por COVID-19 em crianças e adolescentes DF atendidos em hospital pediátrico terciário	Estudo de coorte prospectivo, observacional e unicêntrico	Pacientes pediátricos (n=55): 65% estavam em tratamento com HU.
Pereira <i>et al.</i> (2023)	Integrar e analisar as evidências científicas disponíveis sobre o impacto	Revisão Integrativa	Dos 90 estudos analisados, 13 (cerca de 14,4%) abordam o uso crônico de terapias modificadoras da DF,

	da infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos com DF		como a HU, em pacientes com COVID-19 e DF
Feit <i>et al.</i> (2023)	Avaliar os desfechos clínicos de longo prazo e o padrão de utilização dos serviços de saúde em pacientes com DF após infecção por COVID-19, com acompanhamento de 2,5 anos.	Estudo de coorte retrospectivo	Grupo COVID+ (n=178): 44,4% em uso de HU; Grupo COVID- (n=356): 48,3% em uso de HU.
Devarashetty <i>et al.</i> (2023)	Descrever as características clínicas, evolução e desfechos da infecção por COVID-19 em pacientes DF atendidos em um único centro.	Estudo observacional retrospectivo	Pacientes (n=51) 72% estavam em uso de HU
Shahin <i>et al.</i> (2024)	Investigar se crianças com DF apresentam menor risco de desenvolver formas graves de COVID-19 em comparação com crianças sem DF	Estudo observacional retrospectivo	Pacientes pediátricos (n=76): 100% em uso de HU.
Clarke <i>et al.</i> (2024)	Comparar o tempo de internação hospitalar, taxas de readmissão e mortalidade entre pacientes com DF hospitalizados com COVID-19 e sem DF	Estudo de coorte retrospectivo	Grupo 1 (DF sem COVID-19, n=95): 43% usavam HU; Grupo 2 (DF com COVID-19, n=73): 48% usavam HU.

DF, Doença Falciforme; HU, Hidroxiureia; STA, Síndrome Torácica Aguda; SECURE-SC, *registry of patients with sickle cell disease and COVID-19*; COVID-19, *coronavirus disease 2019*.

Fonte: Autoria própria, 2025.

6. DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos nessa revisão demonstra que a COVID-19 em pacientes com doença falciforme apresentou manifestações clínicas que variaram desde formas assintomáticas a formas leves, moderadas e, em uma pequena parcela, quadros críticos (Morrone *et al.*, 2020; Mucalo *et al.*, 2021; Hoogenboom *et al.*, 2021; Sayad *et al.*, 2021; Yurtsever *et al.*, 2021; Mawalla *et al.*, 2022; Martin *et al.*, 2023). Os casos assintomáticos ou com sintomas brandos estão associados a infecções leves ou moderadas, nas quais as manifestações clínicas mais frequentemente relatadas incluíram tosse, febre, dispneia e perda de paladar ou olfato (Cai *et al.*, 2022). De forma semelhante, Shahin *et al.* (2024) relataram que, entre os sintomas mais comuns da infecção pelo SARS-CoV-2 destacam-se também vômitos e mal-estar. Em contrapartida, os casos graves foram relacionados a manifestações como hipoxia, mialgia, dor óssea e STA. Entre os estudos analisados, Al-Ansari *et al.* (2022) observaram que em 40% dos casos mais severos, houve a necessidade de suporte de oxigênio para manter a saturação adequada. Tais achados aparecem não diferirem significativamente das manifestações observadas na população em geral. No entanto, embora o curso clínico da COVID-19 evolua de forma favorável em pacientes com DF, há uma parcela desses indivíduos que tendem ser mais vulnerais a complicações mais severas.

Apesar da escassez de dados sobre o assunto, parte da literatura disponível aponta uma associação entre a forma mais crítica da COVID-19 em pacientes com DF e taxas elevadas de admissões em UTI, intubação, necessidade de oxigênio, hospitalização e mortalidade. Minniti *et al.* (2021) relataram uma alta gravidade clínica nesses pacientes, destacando que 75% foram hospitalizados e taxa de mortalidade alcançou 10,6%, valor superior ao observado na população geral. Achados semelhantes foram descritos por Hoogenboom *et al.* (2021) e Devarashetty *et al.* (2023) os quais observaram que, embora a maioria dos pacientes apresentassem sintomas leves, o risco de hospitalização e óbito era significativamente maior em pacientes com DF e COVID-19. Além disso, em manifestações clínicas mais severas entre adultos, houve a necessidade de intubação (Yurtsever *et al.*, 2021).

Contrapondo esses achados, Clarke *et al.* (2024) apontaram que não houve aumento nas taxas de hospitalização, admissão em UTI e mortalidade de paciente com doença falciforme e COVID-19 quando comparados à população geral. Reforçando essa perspectiva, Feit *et al.* (2023) constataram que os desfechos clínicos de longo prazo não foram piores em pacientes com DF que contraíram COVID-19, em comparação àqueles que não foram infectados. No

entanto, não se pode descartar a hipótese de que a infecção por SARS-CoV-2 possa atuar como gatilho para complicações típicas da DF, como STA e crises vaso-oclusivas (Pereira *et al*, 2023).

De acordo com a literatura geral, devido tanto a fisiopatologia da DF quanto da COVID-19 envolverem um quadro inflamatório crônico com ativação da coagulação e disfunção endotelial, há uma preocupação significativa de que a combinação da infecção pulmonar causada pelo SARS-CoV-2 com a STA, uma das principais complicações em pacientes com DF, possa resultar em desfechos clínicos mais graves (Martins *et al*, 2020). Como descrito anteriormente, o estudo de Minniti *et al.* (2021) revelou um elevado grau de gravidade em pacientes com DF e COVID-19, destacando que a dor vaso-oclusiva e a STA estiveram presentes em 60% dos pacientes internados e em todos os óbitos. Reforçando esse cenário, Mawalla *et al.* (2022) relataram um caso clínico de STA em um paciente com DF infectado pelo SARS-CoV-2, no qual foram observadas complicações respiratórias, incluindo dispneia, desidratação e leve derrame pleural. Além disso, outros sintomas como hipoxemia, opacidade pulmonares e outras alterações mais graves podem culminar na necessidade de hospitalização e tratamento intensivo (Morrone *et al*, 2020).

No caso de pacientes pediátricos com DF, observa-se uma tendência de manifestações clínicas mais brandas da infecção por SARS-CoV-2 em comparação com adultos. Esse padrão foi observado por Mucalo *et al* (2021), Yurtsever *et al* (2021) e Martin *et al.* (2023) que descreveram a prevalência de quadros assintomáticos, leves ou moderados nesses pacientes. Em contrapartida, cabe ressaltar que foi relatado uma taxa relativamente alta de admissão em UTI entre pacientes pediátricos, quando comparados à população geral (Sayad *et al*, 2021).

Embora diversos estudos evidenciem os benefícios clínicos da HU, como terapia modificadora da DF, a adesão do medicamento ainda representa um desafio significativo entre os indivíduos com doença falciforme. O estudo conduzido por Mucalo *et al.* (2021) identificou que 55,8% crianças (n=364) e 49,5% dos adultos (n=386) faziam uso da HU. Essa tendência de maior adesão entre crianças também foi evidenciada por Sayad *et al.* (2021), no qual a revisão dos artigos selecionados pelos autores indicou que 50% das crianças e 41,85 dos adultos usavam a HU como terapia modificadora, enquanto os dados obtidos pelo SECURE-SCD apontam 55,6% das crianças e 49,5% dos adultos aderiam ao tratamento. Essa variação de adesão da HU também foi observada em diferentes cenários hospitalares. Yurtsever *et al.* (2021) identificaram que entre os pacientes internados na UTI (n=6), apenas 25% dos adultos faziam uso da medicação, enquanto 50% das crianças estavam em tratamento. No cenário ambulatorial (n=8) foi observado que nenhum dos adultos faziam uso de HU, contrastando com 50% de adesão

entre os pacientes pediátricos. Por outro lado, adesão da HU em pacientes internados em enfermaria (n=26) parece ser mais significativa pois 74% dos adultos e 57% das crianças afirmaram fazer uso da terapia modificadora.

De forma geral, os dados apresentados sugerem a adesão à HU como terapia modificadora tende a ser ligeiramente maior entre crianças do que entre adultos. Dados complementares, oriundos de estudos não integrados na presente revisão, reforçam que essa heterogeneidade na adesão da HU pode refletir à falta de informação, tanto pelos pacientes quanto pelos profissionais de saúde, e o receio de efeitos colaterais da medicação, sendo este último o fator de mais influente na má adesão. Além disso, obstáculos como a dificuldade de acesso ao medicamento também têm sido relados na literatura (Asato *et al*, 2024; Aguiar *et al*, 2022).

No estudo de Morrone *et al.* (2020), foi observado que, entre os oitos paciente pediátricos incluídos na amostra, 37,5 % faziam uso de HU, e nenhum desses pacientes em tratamento com o medicamento desenvolveu STA em decorrência da infecção por COVID-19, sugerindo dessa maneira, um possível efeito protetor da medicação frente às complicações respiratórias causadas pela infecção. De forma complementar, Cai *et al.* (2022) relataram que o uso de HU esteve associado a uma menor incidência de crises vaso-oclusivas, STA e outras complicações típicas da DF, além de aparentemente diminuir a gravidade da infecção por COVID-19 nesses pacientes.

Mucalo *et al.* (2021), por sua vez, realizaram um estudo envolvendo tanto crianças quanto adultos e identificaram que o uso da HU pode reduzir o risco de dor durante o curso da COVID-19 em adultos. No entanto, não foram observadas diferenças em relação à gravidade da doença ou à necessidade de hospitalização entre usuários e não usuários da medicação.

Em contrapartida, Minniti *et al.* (2021) relataram que nenhum dos pacientes que evoluíram à óbito fazia uso de HU ou outras terapias modificadoras da doença. Além disso, pacientes que utilizavam HU apresentaram menor necessidade de hospitalização e menores taxas de complicações graves, sugerindo assim, um efeito protetor significativo da HU contra a mortalidade em pacientes com doença falciforme e COVID-19. Esse mesmo padrão foi observado por Hoogenboom *et al.* (2021) e Sayad *et al.* (2021), os quais observaram que o uso da HU em pacientes com DF acometidos pela COVID-19 pode ser benéfico na morbidade e mortalidade, principalmente quando comparados àqueles que não faziam uso da medicação.

Yurtsever *et al.* (2021) analisaram o uso de HU em diferentes cenários hospitalares, abrangendo pacientes pediátricos e adultos, e observaram não apenas uma heterogeneidade na adesão da medicação, como também uma redução de 17% nas chances de admissão na UTI entre os usuários de HU. Em crianças o uso da medicação foi associado a uma menor probabilidade de hospitalização quando comparados àqueles que não faziam uso de HU (79% vs 50%) (Martin *et al.*, 2023). Reforçando essa evidência, Shahin *et al.* (2024) desatacaram o papel fundamental da HU em sua amostra, composta por pacientes pediátricos que faziam uso regular da medicação. Os autores ressaltam que, até o momento da coleta dos dados, os pacientes ainda não haviam sido vacinados contra a COVID-19, o que reforça a hipótese de que os efeitos benéficos da HU aumentam a possibilidade da sua ação protetora contra desfechos clínicos graves em indivíduos com DF.

Em contraste com os achados anteriormente descritos, alguns estudos não identificaram diferenças significativas nas taxas de hospitalização, mortalidade, admissão em UTI e ocorrência de complicações graves durante o curso da COVID-19 entre os pacientes com DF em tratamento com HU e aqueles que não faziam uso da medicação. Essa divergência de resultados também foi destacada na revisão publicada por Pereira *et al.* (2023), na qual os autores relatam a existência de estudos relacionam o uso de HU a melhores desfechos clínicos em pacientes com anemia falciforme e COVID-19, ao mesmo tempo em que reconhecem publicações que não observaram benefícios clínicos significativos entre usuários e não usuários da medicação.

Embora tenha identificado uma redução do risco de dor durante a COVID-19 entre usuários de HU, Mucalo *et al.* (2021) ressaltaram que não foram encontradas diferenças quanto à gravidade da doença ou à necessidade de hospitalização em pacientes que estavam tomando a medicação em comparação àqueles que não estavam. Estudos posteriores demonstraram uma tendência semelhante, sem evidências de impacto clínico relevante da HU sobre os desfechos da infecção em pacientes com DF (Feit *et al.*, 2023; Clarke *et al.*, 2024).

No relato de caso apresentado por Mawalla *et al.* (2022), os autores descreveram um paciente que não fazia uso prévio de HU, cuja introdução visava reduzir eventos vaso-oclusivos futuros. No entanto, o relato reconhece que o papel específico da HU na prevenção de complicações relacionadas à COVID-19 ainda não está totalmente estabelecido.

Embora defendam a hipótese que a HU possa influenciar positivamente o prognóstico de pacientes com DF, Al-Ansari *et al.* (2022) não observaram diferenças significativas nos

desfechos clínicos ou na necessidade de intubação entre os pacientes que faziam uso da medicação e aqueles que não faziam. Além disso, os autores relatam que 65% dos pacientes em uso de HU apresentaram maior tempo de internação hospitalar; contudo, essa diferença não foi estatisticamente significativa devido o número limitado de casos. De forma semelhante, Devarashetty *et al.* (2023) relatam que 72% dos pacientes de sua coorte estavam em uso de HU, o que poderia sugerir parcialmente um efeito benéfico da medicação, dado a baixa taxa de mortalidade observada. No entanto, os autores destacam que ambos os óbitos registrados por complicações relacionadas à COVID-19 ocorreram em pacientes que estavam fazendo uso de HU e recebendo transfusões. Diante desses achados, concluíram que o uso de terapias modificadoras da DF, como HU, não demonstrou impacto na melhora dos desfechos clínicos relacionados a infecção por SARS-CoV-2.

A análise dos artigos selecionado nesta revisão permite identificar as conclusões dos autores quanto o uso da HU em portadores de DF acometidos pela COVID-19. É possível observar que há uma heterogeneidade nas interpretações dos pesquisadores quanto à eficácia e os benefícios dessa terapia à doença. Embora o mecanismo de ação da HU frente a infecções virais ainda não esteja completamente elucidado, seu uso contínuo foi associado à possibilidade de desfechos clínicos mais favoráveis em pacientes com DF infectados pelo SARS-CoV-2, incluindo menores taxas de hospitalização, mortalidade, admissão em UTI e ocorrência de complicações graves, como STA.

A análise das variações nos indicadores laboratoriais em pacientes com DF infectados pelo SARS-Cov-2 revelou achados frequentes como anemia, reticulocitose, aumento de monócitos, leucocitose com predomínio de neutrófilos e diminuição de linfócitos, resultando em um aumento na razão neutrófilo/linfócito (Morrone *et al.*, 2020; Minniti *et al.*, 2021; Mawalla *et al.*, 2022). Além dessas alterações hematológicas, também foram identificados níveis elevados de bilirrubina total e indireta, LDH, PCR, D-dímero e enzimas hepáticas, como as transaminases AST e ALT (Hoogenboom *et al.*, 2021; Al-Ansari *et al.*, 2022; Martin *et al.*, 2023; Shahin *et al.*, 2024).

Esses achados laboratoriais, de modo geral, não diferem significativamente daqueles observados na população geral com COVID-19. Estudos não inclusos nessa revisão apontam que as principais alterações laboratoriais em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 incluem o aumento de leucócitos e neutrófilos, das enzimas hepáticas ALT e AST, LDH, PCR, D-dímero, bilirrubina, creatinina, além da diminuição nos níveis de linfócitos e albumina (Ciaccio; Agnello, 2020; Lippi e Plebani, 2020). No entanto, nos estudos realizados por Feit *et al.* (2023)

e Clarke *et al.* (2024) comparando pacientes com doença falciforme com e sem COVID-19 não foram identificadas diferenças significativas nos parâmetros laboratoriais entre os grupos.

Embora ainda não haja um consenso quanto à sua capacidade de prever desfechos positivos associados à COVID-19, a revisão publicada por Sayad *et al.* (2021) destaca que a HU possui efeitos anti-inflamatórios que inclui a redução de citocinas pró-inflamatórias, D-dímero e a contagem de monócitos em pacientes com DF. Tais efeitos podem ser eficazes contra a COVID-19 nesses pacientes, especialmente na prevenção de lesão pulmonar associada à tempestade de citocinas. Por outro lado, Martin *et al.* (2023) relataram resultados diferentes, ao não identificarem diferenças significativas entre usuários e não usuários de HU em parâmetros laboratoriais como hemograma, exames de coagulação e marcadores inflamatórios, sugerindo que os efeitos imunomoduladores da medicação podem não ser uniformemente observados em todos os contextos clínicos.

De maneira geral, os achados laboratoriais observados em pacientes com DF acometidos pela COVID-19 se assemelham aos identificados na população geral, não sendo observado diferenças significativas nos parâmetros laboratoriais entre pacientes com DF com e sem infecção pelo SARS-CoV-2. Enquanto alguns estudos levantam a hipótese que a HU possa exercer efeitos anti-inflamatórios e potencialmente protetores, influenciando positivamente para um melhor prognóstico frente a infecção pelo SARS-CoV-2, principalmente na redução de citocinas inflamatórias e do risco de lesões pulmonares, os resultados ainda são divergentes e inconclusivos. Diante disso, ainda não existe um consenso definitivo sobre a real eficácia dos efeitos imunomoduladores da HU no contexto da COVID-19 em pacientes com DF. Portanto, torna-se fundamental a realização de estudos mais específicos, que possibilitem compreender de forma precisa seu impacto clínico e laboratorial nesses pacientes.

7. CONCLUSÃO

Com base na análise dos dados disponíveis na literatura sobre a influência da COVID-19 em pacientes com doença falciforme, bem como os efeitos da HU nesses pacientes, observa-se que ainda não há um consenso entre os estudos publicados, indicando uma heterogeneidade nas evidências disponíveis sobre essa temática. Embora diversos estudos não identifiquem diferenças significativas no impacto clínico e laboratorial entre portadores de DF acometidos pela COVID-19 e a população geral, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 parece estar associada à ocorrência de eventos típicos da condição, como STA e crises vaso oclusivas. Dessa maneira, tais complicações podem contribuir para aumento das taxas de mortalidade, hospitalização e admissão em UTI.

De modo semelhante, existem diversas divergências quando ao impacto da terapia modificadora com HU no curso clínico da COVID-19 em pacientes com DF acometidos pela COVID-19. Embora a literatura comprove sua eficácia no aumento de HbF, na elevação do óxido nítrico e na redução da série branca, citocinas pró-inflamatórias e D-dímero, fatores que potencialmente poderiam contribuir para um melhor prognóstico frente à COVID-19, ainda não há evidências clínicas e laboratoriais suficientes que comprovem sua real efetividade nesse contexto. Diante disso, torna-se relevante o desenvolvimento de estudos específicos voltados tanto para esse público quanto para o manejo terapêutico de pacientes portadores de doença falciforme infectados pelo SARS-CoV-2.

5.REFERÊNCIAS

- AGUIAR, R. C. A. *et al.* Adesão farmacoterapêutica em pessoas com doença falciforme. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, p. S601-S602, 2022.
- ALEXANDRE, Jessica Malu; DC, Marini. Conhecendo e tratando as hemoglobinopatias: anemia falciforme e beta-talassemia. *Revista Foco*, v. 4, n. 5, p. 41-59, 2013.
- AL-ANSARI, Rehab Y. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in special groups: A single-center experience in sickle cell disease patients in Saudi Arabia. *Journal of Family and Community Medicine*, v. 29, n. 1, p. 71-78, 2022.
- ASATO, J. S. *et al.* Uma revisão literária sobre o uso da hidroxiureia na doença falciforme: seus benefícios e o problema da adesão. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 46, p. S1075-S1076, 2024.
- BATISTA, Amanda; ANDRADE, Tania Cristina. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. *Universitas: Ciências da Saúde*, v. 3, n. 1, p. 83-99, 2005.
- BEZERRA, Giovanna Placco *et al.* Fisiopatologia da COVID-19: características da resposta imune de crianças e adultos. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, v. 5, n. 1, p. e1772023-1-4, 2023.
- BISPO, Ieda Maria Gonçalves Pacce. Avaliação dos parâmetros hematológicos e incidência de episódios decorrentes de vaso oclusão na pessoa com anemia falciforme, antes e depois do tratamento com hidroxiureia. 2013. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *COVID-19*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/covid-19>. Acesso em: 25 mai. 2025.
- CAI, Jessi; CHEN-GOODSPEED, Amber; IDOWU, Modupe. Risk and protective factors for severe COVID-19 infection in a cohort of patients with sickle cell disease. *Journal of Investigative Medicine*, v. 70, n. 5, p. 1243-1246, 2022.
- CANÇADO, Rodolfo D. *et al.* Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, p. 361-366, 2009.
- CIOTTI, Marco *et al.* The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020.
- CLARKE, Karen A. *et al.* Length of stay, readmission rates, and mortality are similar between hospitalized individuals with sickle cell disease with and without COVID-19. *Cureus*, v. 16, n. 9, 2024.
- COSTA, Fernando Ferreira; CONRAN, Nicola; FERTRIN, Kleber Yotsumoto. Anemia falciforme. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Rogério P.; PASQUINI, Ricardo. *Hematologia: fundamentos e prática*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001.

DA CRUZ, Kleber Augusto Tomé; LIMA, Patrícia Sousa; PEREIRA, André Luiz Araújo. Principais aspectos do novo coronavírus SARS-CoV-2: uma ampla revisão. *Arquivos do MUDI*, v. 25, n. 1, p. 73-90, 2021.

DE ALMEIDA, Renata Araujo; BERETTA, A. L. R. Z. Anemia falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 49, n. 2, p. 131-134, 2017.

DE MIRANDA, Cybelle Albuquerque; DE BRITO JUNIOR, Lacy Cardoso. O tratamento da anemia falciforme durante a pandemia pelo vírus SARS-CoV-2: uma mini-revisão. *Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC)*, v. 54, n. 4, p. 368-378, 2022.

DE SOUZA CARVALHO, Fábio Ramos *et al.* Fisiopatologia da COVID-19: repercussões sistêmicas. *UNESC em Revista*, v. 4, n. 2, p. 170-184, 2020.

DEVARASHETTY, Sindhu P. *et al.* Sick cell disease and coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection: a single-center experience. *Postgraduate Medical Journal*, v. 99, n. 1175, p. 1008-1012, 2023.

DI NUZZO, Dayana V. P.; FONSECA, Silvana F. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria*, v. 80, p. 347-354, 2004.

DOS SANTOS SOUZA, Beatriz Lima *et al.* Principais alterações hematológicas e bioquímicas presentes em pacientes coinfectados com COVID-19 e dengue no Brasil. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 23, n. 7, p. e13179, 2023.

FEIT, Avery *et al.* Long-term clinical outcomes and healthcare utilization of sickle cell disease patients with COVID-19: A 2.5-year follow-up study. *European Journal of Haematology*, v. 111, n. 4, p. 636-643, 2023.

FERRAZ, N. de O. *et al.* Avaliação da eficácia e dos efeitos adversos da hidroxiureia no tratamento da doença falciforme: uma revisão sistemática. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 2, n. 1, p. 22, 2021.

FERREIRA, H. H. F. *et al.* Suscetibilidade para forma severa da COVID-19 na doença falciforme: preocupação de alto risco? *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 42, p. 57, 2020.

FLEURY. Alterações hematológicas nas infecções virais. 2020. Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/alteracoes-hematologicas-em-processos-infecciosos/alteracoes-hematologicas-nas-infeccoes-virais>. Acesso em: 20 de outubro de 2024.

FOSTER, Melissa R. Bowman *et al.* Hydroxyurea and pyridostigmine repurposed for treating Covid-19 multi-systems dysfunctions. *AIMS Med. Sci.*, v. 10, n. 2, p. 118-129, 2023.

FOSTER, Melissa Robin Bowman *et al.* The use of hydroxyurea in the treatment of COVID-19. *The Journal of Critical Care Medicine*, v. 7, n. 4, p. 312, 2021.

HOOGENBOOM, Wouter S. *et al.* Clinical outcomes of COVID-19 in patients with sickle cell disease and sickle cell trait: A critical appraisal of the literature. *Blood Reviews*, v. 53, p. 100911, 2022.

LIMA, Andrio Ribeiro; DE OLIVEIRA MAIA, Hyan; DE SOUZA BELO, Paloma Kelly. Caracterização epidemiológica dos casos de COVID-19 no mundo e Brasil. *Revista Cathedral*, v. 2, n. 4, p. 61-73, 2020.

LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 58, n. 7, p. 1131–1134, 2020.

LYKHMUS, Olena *et al.* Hydroxyurea interaction with $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor can underlie its therapeutic efficacy upon COVID-19. *Journal of Neuroimmunology*, v. 385, p. 578244, 2023.

MANFREDINI, Vanusa *et al.* A fisiopatologia da anemia falciforme. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, v. 19, n. 1/2, p. 3-6, 2007.

MARTIN, Olufunke Y. *et al.* Clinical outcomes of children and adolescents with sickle cell disease and COVID-19 infection: A year in review at a metropolitan tertiary pediatric hospital. *Frontiers in Medicine*, v. 10, p. 987194, 2023.

MARTINS, C. A. *et al.* Manifestações da doença falciforme na COVID-19: revisão sistemática. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 42, p. 10, 2020.

MAWALLA, William Frank *et al.* Acute chest syndrome and COVID-19 in hydroxyurea naïve sickle cell disease patient in a low resource setting. *EJHaem*, v. 3, n. 2, p. 507-512, 2022.

MINNITI, Caterina P. *et al.* Clinical predictors of poor outcomes in patients with sickle cell disease and COVID-19 infection. *Blood Advances*, v. 5, n. 1, p. 207-215, 2021.

MIRANDA, Jeovanna Ferreira; MATALOBOS, Adriana Ramos Leite. Prevalência da anemia falciforme em crianças no Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 6, p. 26903-26908, 2021.

MORRONE, Kerry A. *et al.* Acute chest syndrome in the setting of SARS-COV-2 infections—a case series at an urban medical center in the Bronx. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 67, n. 11, p. e28579, 2020.

MOUSINHO-RIBEIRO, Rita de Cassia *et al.* Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 30, p. 136-141, 2008.

MUCALO, Lana *et al.* Comorbidities are risk factors for hospitalization and serious COVID-19 illness in children and adults with sickle cell disease. *Blood Advances*, v. 5, n. 13, p. 2717-2724, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *COVID-19 epidemiological update – 9 October 2024*. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-172>. Acesso em: 20 de outubro de 2024.

PEIXOTO, Paula Renata de Castro. Análise de exames hematológicos em pacientes com covid-19: compreendendo a relação entre a doença e as alterações sanguíneas. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2023.

PEREIRA, Laura Resende Guimarães *et al.* Impact of the SARS-CoV-2 infection in individuals with sickle cell disease: an integrative review. *Frontiers in Medicine*, v. 10, p. 1144226, 2023.

SAGULKOO, Pakorn; SURATANEE, Apichat; PLAIMAS, Kitiporn. Immune-related protein interaction network in severe COVID-19 patients toward the identification of key proteins and drug repurposing. *Biomolecules*, v. 12, n. 5, p. 690, 2022.

SANTOS, Jean Leandro dos; CHIN, Chung Man. Anemia falciforme: desafios e avanços na busca de novos fármacos. *Química Nova*, v. 35, p. 783-790, 2012.

SANTOS, Olivia Franco *et al.* Aspectos da assistência em pacientes com doença falciforme no contexto da pandemia da COVID-19. *Revista Médica de Minas Gerais*, p. 32204, 2022.

SANYAOLU, Adekunle *et al.* Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, v. 2, p. 1069-1076, 2020.

SAYAD, Babak; KARIMI, Mehran; RAHIMI, Zohreh. Sick cell disease and COVID-19: Susceptibility and severity. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 68, n. 8, p. e29075, 2021.

SHAHIN, Walaa Aboulkasem *et al.* Children with sickle cell disease: are they protected from serious COVID-19? *Frontiers in Pediatrics*, v. 12, p. 1337377, 2024.

SOUSA, Guilherme Henrique Miranda *et al.* Anemia falciforme. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7, n. 11, p. 195-209, 2021.

SOUZA, Karolayne Silva *et al.* Associação dos principais parâmetros hematológicos, bioquímicos e imunológicos em pacientes graves e não graves com COVID-19: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 11, p. e2619118955-e2619118955, 2020.

SOUZA, Alex Sandro Rolland *et al.* Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 21, p. 29-45, 2021.

SUBBARAO, Kanta; MAHANTY, Siddhartha. Respiratory virus infections: understanding COVID-19. *Immunity*, v. 52, n. 6, p. 905-909, 2020.

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