

Aumento dos fatores de risco e suscetibilidade para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos em indivíduos portadores de doença falciforme infectados pela Covid-19: uma revisão integrativa

Increased risk and susceptibility factors for the development of thromboembolic events in individuals with sickle cell disease infected by Covid-19: an integrative review

Gleice Kely Gomes de Jesus¹, Lila Teixeira de Araújo^{2*}, Márcia Barbosa da Silva³

¹Acadêmica de Biomedicina do Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU); ²Doutora em Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Professora Visitante do UNINASSAU; ³Doutora em Imunologia, Professora Adjunto da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Resumo

Introdução: diante das preocupações causadas pela pandemia do novo Corona vírus e doença relacionada (COVID-19), seja para profissionais de saúde ou da sociedade em geral, estudos relacionados aos riscos para indivíduos com doença falciforme (DF) são ainda escassos. A doença falciforme possui um estado de hipercoagulabilidade, inclusive em pacientes estáveis, sendo assim, a infecção causada pela COVID-19 possivelmente agrava as manifestações fisiopatológicas desses pacientes, podendo ter consequências fatais. **Objetivo:** identificar eventos tromboembólicos causados pela COVID-19 que são frequentes na DF e podem trazer complicações para esses indivíduos, com consequente aumento do risco de mortalidade. **Metodologia:** revisão integrativa, onde foram identificados inicialmente 278 estudos, dos quais 264 foram excluídos, sendo então mantidos 14 artigos, os quais foram categorizados conforme o desenho estabelecido para cada um destes estudos, considerando como critérios de qualidade os itens definidos na escala PEDro, associados a outros parâmetros sugestivos de artigos de boa qualidade, como o Índice H, fator de impacto, representatividade dos autores na área do estudo e instituições as quais estes autores estão vinculados. **Resultados:** com base nas informações descritas, identificou-se o risco aumentado de indivíduos portadores de doença falciforme para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos graves diante da exposição à COVID-19. **Conclusão:** o indivíduo portador de Doença Falciforme diante da infecção pela COVID-19 tem maior risco e suscetibilidade de desenvolvimento de complicações tromboembólicas, consequentemente aumentando suas chances de mortalidade. É de grande importância a realização de estudos clínicos sobre os efeitos tromboembólicos da COVID-19 em pacientes com DF devendo ser incentivados.

Palavras-chave: Tromboembolia. Doença Falciforme. COVID-19

Abstract

Introduction: in view of the concerns caused by the new Coronavirus pandemic and its disease (COVID-19), whether for health professionals or society in general, studies related to the risks for diseases with Sickle Cell Disease (SCD) are still scarce. Sickle cell disease has a state of hypercoagulability, even in stable patients, thus, an infection caused by COVID-19, possibly worsens the pathophysiological manifestations of these patients, which can have fatal consequences. **Objective:** to identify thromboembolic events caused by COVID-19, which are frequent in the SCD and can cause complications for these individuals, with a consequent increase in the risk of mortality. **Methodology:** integrative review, in which 278 studies were identified, of which 264 were excluded, and 14 articles were then kept, and they were categorized according to the design established for each of these studies, considering as quality criteria the items written in PEDro scale, associated with other criteria suggestive of good quality articles, such as H Index, impact factor, representativeness of authors in the study area and institutions, such as which these authors are linked to. **Results:** based on the information described, an increased risk of patients with sickle cell disease for the development of serious thromboembolic events exposed to exposure to COVID-19 was identified. **Conclusion:** people diagnosed with Sickle Cell Disease if infected with COVID-19 have a higher risk and susceptibility to the development of thromboembolic complications, consequently enhancing their chances of mortality. Clinical studies on thromboembolic effects of COVID-19 in patients with DF are of great importance and must be encouraged.

Key words: Thromboembolism. Sickle Cell. COVID-19.

INTRODUÇÃO

A pandemia causada pela síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) tem trazido grande preocupação dos profissionais de saúde e da sociedade em relação a indivíduos portadores de condições de saúde que causem suscetibilidade ou aumentem os riscos para comorbidades. O tromboembolismo venoso (TEV) está

Correspondente/Corresponding: *Lila Teixeira de Araújo – End: Rua Manoel Gomes de Mendonça, 207. Ed. Francisca Perea, aptº 1704. CEP: 41810-820. Pituba, Salvador – BA. – Tel: (91) 98185-1765 – E-mail: lilajahanu@gmail.com

entre um dos quadros de agravamento, e se caracteriza por uma complicação cardiovascular e / ou respiratória frequente em pacientes hospitalizados, é uma das sequelas conhecidas da doença. Relatos demonstram que indivíduos portadores de doenças hematológicas benignas como a doença falciforme (DF) são mais vulneráveis ao tromboembolismo (STYPULKOWSKI, 2010).

A doença falciforme (DF) é uma patologia genética que possui como característica a predominância da hemoglobina (Hb) S nas hemácias, resultante de uma mutação que causa a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição seis da extremidade N-terminal da cadeia beta da globina, em que origina a Hb S, que com essa alteração passa por um processo de falcização, provocado pela baixa oxigenação, acidose e desidratação. Com essa mutação no gene da globina, os eritrócitos passam a apresentar o formato de foice e deste modo, as células não circulam de maneira adequada, causando hipóxia tecidual, ativação de fatores inflamatórios e de coagulação (HYACINTH *et al.* 2014; POMPEO *et al.*, 2020; SOUZA *et al.*, 2016).

Pacientes com COVID-19 grave apresentam marcadores inflamatórios graves e citocinas pró-inflamatórias elevadas, além do desenvolvimento de coagulação anormal, podendo desenvolver até mesmo trombose (ANESI, 2020). Na DF, os componentes da hemostasia estão alterados, o que levam a idéia de que na DF existe um estado de hipercoagulabilidade, até mesmo em pacientes estáveis (STYPULKOWSKI *et al.* 2010). Por ser uma condição hematológica com asplenia funcional, os pacientes com DF possuem maior risco de desenvolvimento de complicações pulmonares agudas, incluindo as infecções virais, como a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (TAHER *et al.*, 2020).

Assim, esse artigo tem como objetivo fornecer uma breve panorâmica sobre os fenômenos tromboembólicos causadas pela COVID-19 que são frequentes na DF e podem trazer complicações para esses indivíduos.

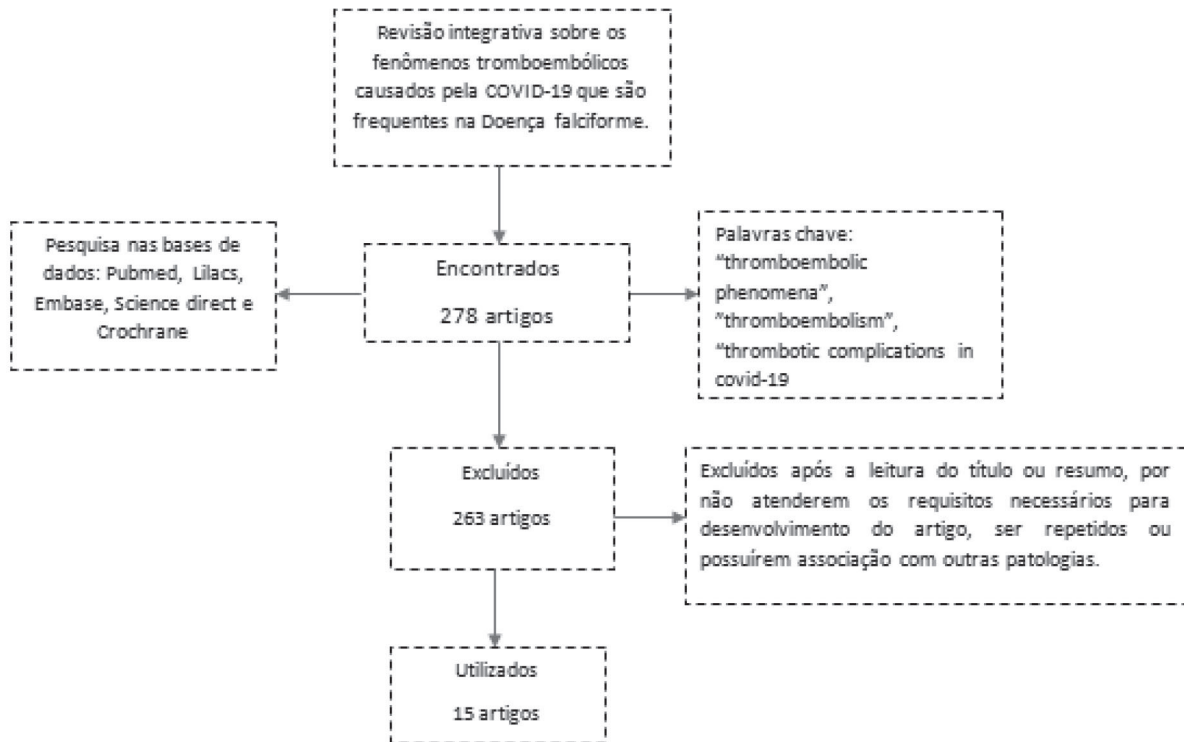
METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, uma vez que a mesma contribui para o processo de sistematização e análise de resultados, visando a compreensão de determinado tema, a partir de outros estudos de qualidade e com bom nível de evidência científica. Para garantirmos a qualidade relacionada ao tipo de desenho

escolhido, a metodologia foi norteadas pelas seguintes etapas: 1. Identificação do tema; 2. Seleção da hipótese ou questão da pesquisa; 3. Estabelecimento de critérios de elegibilidade; 4. Definição das informações extraídas dos estudos selecionados; 5. Categorização dos estudos; 6. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos; 7. Interpretação dos resultados; 8. Apresentação da síntese do conhecimento.

Neste contexto, utilizaram-se as seguintes estratégias: a partir da seleção do tema (COVID-19 x Doença falciforme), firmou-se a hipótese da pesquisa, ora definida como: há eventos tromboembólicos frequentes em indivíduos infectados pela COVID-19, que são comuns em portadores de doença falciforme. Foi realizada a busca por artigos com diferentes métodos e delineamentos, conforme descritos nas tabelas 1 e 2. Considerando tais definições, foram estabelecidos os critérios de elegibilidade, sendo incluídos artigos que abordam eventos tromboembólicos na DF e outros que descrevam esses mesmos eventos ou similares em pacientes com COVID-19. A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Embase, Science Direct, Web of Science e Crochrane, utilizando as palavras chaves segundo os Descritores em Ciências da Saúde (Decs): “tromboembolia; Doença Falciforme; COVID-19” (“*Thromboembolism, SickleCell, COVID-19*”). Também foram realizados contatos para buscas de informações sobre pesquisas em desenvolvimento nestas áreas em empresas e instituições privadas, por meio de site institucional, cujo retorno foi negativo. Dentre os artigos analisados, o que pode ser visto no fluxograma abaixo, foram identificados inicialmente 278 estudos, utilizando nossos critérios de pesquisa, dos quais 263 foram excluídos após a leitura do título e resumo, por não atenderem os requisitos necessários para desenvolvimento do artigo, estar em duplicata ou possuírem associação com outras patologias que trariam confundimento e vieses a este estudo. Definidos os 15 artigos escolhidos, estes foram categorizados conforme o delineamento dos estudos, e para avaliação da qualidade, foi utilizada a escala PEDro (para ensaios) e estabeleceu-se para as revisões os seguintes critérios qualitativos: Índice H dos autores, fator de impacto das revistas, representatividade dos autores na área relacionada ao tema e instituições as quais estes autores estão vinculados (Tabelas 1 e 2).

Figura 1 – Fluxograma Estratégia de busca de dados.



Fonte: As autoras, 2020.

Tabela 1 – Categorização dos artigos incluídos no estudo, conforme fator de impacto e índice H.

Autor/ Ano	Revista/ Fator de impacto	Tipo de estudo	Método	Índice H		
				Publicação	Citação	índice
Casini <i>et al.</i> 2020	0.14	Revisão narrativa	Revisão de 33 artigos que abordam risco de trombose venosa em COVID-19	1	0	0
Chen <i>et al.</i> 2020	5.480	Coorte retrospectivo	799 indivíduos infectados com covid-19	237	5901	39
Klok <i>et al.</i> 2020	2.779	Ensaio clínico	184 indivíduos infectados com COVID-19	364	7308	43
Anesi, 2019	2.9	Revisão integrativa	Abordagem de vias aéreas e dados intensivos	14	76	6
Qari <i>et al.</i> 2012.	1.374	Ensaio clínico randomizado	3 grupos, 36 pacientes com crise dolorosa, 30 pacientes do grupo estável e 35 pacientes saudáveis como grupo controle	67	1819	29
Spyropoulos, Akena, Barnathan, 2020.	43.380	Revisão narrativa	Revisão de 5 artigos sobre o estado da arte na COVID-19	1	0	0
Hyacinth <i>et al.</i> 2014	6.137	Ensaio clínico randomizado		33	514	10
Brunson <i>et al.</i> 2019	6.137	Coorte retrospectivo	Amostra com 6.423 pacientes	108	809	16
Pompeo <i>et al.</i> 2020	2	Revisão integrativa	19 artigos foram revisados sobre fatores de risco para mortalidade	1	0	0
Souza <i>et al.</i> 2016	6	Revisão narrativa	Revisão de 27 artigos que tratam da fisiopatologia e principais ocorrências	1	0	0
Stypulkowski, Manfredini, 2009	0.1786	Revisão narrativa	57 artigos revisados sobre alterações hemostáticas	1	0	1

Autor/ Ano	Revista/ Fator de impacto	Tipo de estudo	Método	Índice H		
				Publicação	Citação	índex
Lipi, Plebani, 2020	3.556	Revisão narrativa	Revisão de 33 artigos que abordam risco anormalidades laboratoriais em COVID-19	2059	34.965	89
Taher <i>et al.</i> 2020	6.137	Revisão narrativa	Revisão de 13 artigos que abordam doenças hematológicas benignas e covid-19.	760	14.983	59
Moore <i>et al.</i> 2020	8.308	Revisão sistemática	Revisão de dados sobre a coagulopatia da covid-19 e traduzi-los na prática de recomendações	135	10.659	31

Fonte: As autoras, 2020.

Tabela 2 – Categorização dos artigos incluídos no estudo conforme Escala PEDro.

Autor/ Ano	Tipo de estudo	Método	Avaliação da qualidade (Média*)
Chen <i>et al.</i> 2020	Coorte retrospectivo	799 indivíduos infectados com covid-19	8
Klok <i>et al.</i> 2020	Ensaio clínico	184 indivíduos infectados com COVID-19	7
Anesi, 2019	Revisão integrativa	Abordagem de vias aéreas e dados intensivos	7
Qari <i>et al.</i> 2012	Ensaio clínico randomizado	3 grupos, 36 pacientes com crise dolorosa, 30 pacientes do grupo estável e 35 pacientes saudáveis como grupo controle	8
Hyacinth <i>et al.</i> 2014	Ensaio clínico randomizado	Amostra com 130 crianças com anemia falciforme	9
Brunson <i>et al.</i> 2019	Coorte retrospectivo	Amostra com 6.423 pacientes	8
Moore <i>et al.</i> 2020	Revisão sistemática	Revisão de dados sobre a coagulopatia da covid-19 e traduzi-los na prática de recomendações	8
Pompeo <i>et al.</i> 2020	Revisão integrativa	Utilizados 19 artigos sobre os fatores de risco de mortalidade para paciente com DF.	7

*nota com base na avaliação realizada pela Escala PEDro (1990)

Fonte: As autoras, 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando a qualidade dos artigos incluídos, verificou-se que a maioria dos ensaios obtiveram uma nota considerada boa, acima de 7 na escala PEDro. Quando se avaliou o índice H dos autores, percebeu-se que dentro dos 14 artigos, 3 obtiveram valores acima de 20 (considerado alto), porém de acordo com Barreto (2013), a análise de índice H de Hirsch é um critério de qualidade o qual não deve ser considerado isoladamente, assim como o fator de impacto de uma revista, e sim dentro de uma associação a outros elementos, como a representatividade dos autores e das instituições as quais estão vinculados para a área ou tema abordado no artigo. Estabelecidas as qualidades dos estudos, serão então descritos os resultados mais expressivos identificados nos estudos destes autores.

A DF é uma doença hematológica benigna, entretanto, algumas das suas manifestações clínicas como hipóxia, desidratação, acidose, infecções, inflamações crônicas, crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral (AVC), complicações pulmonares e hipertensão pulmonar podem agravar o quadro clínico

desses pacientes, causando crises dolorosas, podendo inclusive levar esses pacientes a óbito. Existe um comprometimento na capacidade fagocítica desses indivíduos e na produção de anticorpos devido à persistente agressão esplênica. O organismo desses pacientes reage de forma natural a uma infecção elevando os níveis de fibrinogênio, sendo esta uma proteína que desencadeia fatores de coagulação (SOUZA, *et al.*, 2016; STYPULKOWSKI, 2010).

Existe uma frequente vulnerabilidade da DF como um estado hipercoagulável, já que frequentemente os pacientes tem um aumento da produção de trombina e fibrina, além da elevação da atividade procoagulante do fator tecidual. Assim, os níveis elevados de marcadores plasmáticos de ativação de coagulação, como, o trombina-antitrombina III (TAT), F1 þ 2 e o D-dímero, são os principais causadores de vaso-oclusão intermitente nesses pacientes. E essa vaso-oclusão libera mediadores inflamatórios que realizam a transmissão de estímulos dolorosos e a percepção da dor, causando as crises dolorosas (QARI *et al.*, 2012).

Recentemente o tromboembolismo venoso (TEV) e a trombose venosa profunda (TVP), foram reconhecidos

como complicações comuns da DF, e o TEV foi associado à morte desses pacientes (BRUNSON *et al.*, 2019). Com isso, quando se compara a população em geral, esses pacientes com distúrbios da hemoglobina são mais severamente afetados e os centros de controle e prevenção de doenças, não relatam nem possuem nenhuma indicação específica para pacientes com hemoglobinopatias (TAHER *et al.*, 2020)

Algumas das complicações frequentes da DF são comuns também na COVID-19, já que a infecção causada pela COVID-19 pode predispor fenômenos tromboembólicos devido à inflamação excessiva, hipóxia e coagulação intravascular difusa (KLOK *et al.*, 2020). A combinação de fatores como idade, sexo e outros fatores de risco, associados à elevação de citocinas pró-inflamatórias, hipóxia e a ação direta do vírus nas células acaba resultando na ativação da coagulação, levando a uma coagulopatia intravascular disseminada (CASINI *et al.*, 2020). Desse modo mostram uma semelhança nas características tromboembolísticas de ambas as patologias, como mostra a tabela 3.

Tabela 3 – Características tromboembólicas comuns em COVID-19 e Doença Falciforme.

Autor/Ano	Eventos tromboembólicos possíveis na COVID-19 e comuns na DF
Hyacinth <i>et al.</i> 2014	AVC (Acidente Vascular Cerebral)
Klok <i>et al.</i> 2020	IAM (Infarto agudo do miocárdio)
Souza <i>et al.</i> 2016	
Anesi, 2020	
Casini <i>et al.</i> 2020	Citocinas pró-inflamatórias elevadas.
Chen <i>et al.</i> 2020	
Moore <i>et al.</i> 2020	
Pompeo <i>et al.</i> 2020	
Qari <i>et al.</i> 2012	
Souza <i>et al.</i> 2016	
Taher <i>et al.</i> 2020	
Anesi, 2020	
Casini <i>et al.</i> 2020	D-dímeros aumentados, causadores de vaso-oclusão.
Chen <i>et al.</i> 2020	
Klok <i>et al.</i> 2020	
Lippi, Plebani, 2020	
Moore <i>et al.</i> 2020	
Qari <i>et al.</i> 2012	
Spyropoulos, 2020	
Taher <i>et al.</i> 2020	
Anesi, 2020	
Casini <i>et al.</i> 2020	Estado de hipercoagulabilidade.
Chen <i>et al.</i> 2020	
Moore <i>et al.</i> 2020	
Qari <i>et al.</i> 2012	
Klok <i>et al.</i> 2020	Inflamação excessiva (desencadeada pela elevação dos marcadores inflamatórios causada pela ação direta do vírus nas células).
Taher <i>et al.</i> 2020	
Brunson <i>et al.</i> 2019	
Casini <i>et al.</i> 2020	TEV (tromboembolismo venoso).
Klok <i>et al.</i> 2020	TEP (Tromboembolismo pulmonar)
Moore <i>et al.</i> 2020	
Souza <i>et al.</i> 2016	

Casini *et al.* 2020

Klok *et al.* 2020

Casini *et al.* 2020

Klok *et al.* 2020

Taher *et al.* 2020.

TVP (trombose venosa profunda).

Fonte: As autoras, 2020.

A infecção por COVID-19 induz um estado protrombótico de origem multifatorial, porém, semelhante ao da DF. Lippi e Plebani (2020) mostraram que um estudo apenas com crianças com leve infecção por COVID-19 tiveram linfopenia, valores aumentados de D-dímero e queda na hemoglobina, sendo este último um fator de mortalidade para pacientes com DF. Embora estudos sugerirem que pacientes pediátricos tenham um quadro clínico mais leve quando comparados aos adultos, foi relatado trombose (TAHER *et al.* 2020).

Spyropoulos *et al.* (2020) ressaltou a importância da utilização da tromboprolaxia, em especial nos pacientes que no momento da admissão apresentaram D-dímeros aumentados, indicando a ativação do sistema de coagulação. No paciente com DF, a elevação dos D-dímeros são causadores de vaso-oclusão que precedem as crises dolorosas. Entretanto, estudos clínicos mostraram que as utilizações de anticoagulantes e antiplaquetários não trouxeram nenhum benefício convincente na prevenção ou tratamento das complicações vaso-oclusivas nos pacientes com DF, portanto, todos os pacientes com DF e COVID-19 grave, devem receber doses profiláticas de anti-coagulante, a menos que haja indicação de anticoagulação completa (STYPULKOWSKI, 2010; TAHER *et al.*, 2020).

O estudo retrospectivo de Chen mostrou que as complicações comuns em nos pacientes com COVID-19 incluíam síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória, sepse, lesão cardíaca aguda, insuficiência cardíaca, choque, alcalose, hipercalemia, lesão renal aguda e encefalopatia hipóxica. E essas complicações podem intensificar as manifestações clínicas do paciente com DF. O organismo deste indivíduo tem sua capacidade fagocítica reduzida e quando há sepse, pode ocorrer o desencadeamento das crises de falcização.

Taher *et al.* (2020) recomenda transfusões de sangue simples agressiva ou de troca precoces para pacientes com DF que tenham resultados positivos de diagnóstico de COVID-19, e apresentem sintomas como febre e tosse, com piora da anemia, evidência de hipóxia e alterações pulmonares no diagnóstico por imagem. Os mesmos autores citam que poderá haver uma grave escassez nos estoques de sangue por conta da pandemia, e recomendam baixa dose de hidroxiureia (medicamento utilizado para tratar as crises de dor dos pacientes com DF), em pacientes pediátricos com DF, que recebem terapia transfusional regular para prevenir acidente vascular cerebral.

Os estudos de Moore *et al.* (2020), fornecem orientações práticas sobre questões relacionadas a prevenção, diagnóstico e tratamento da TEV em pacientes com CO-

VID-19. Ressaltaram que os pacientes hospitalizados, que permanecem confinados em seu quarto, a imobilização se torna um dos principais fatores de risco para doentes internados.

CONCLUSÃO

Nesta perspectiva, constatou-se que há um maior fator de risco e suscetibilidade para o desenvolvimento de complicações tromboembólicas em portadores de Doença Falciforme quando infectados pela Covid-19, visto que estes indivíduos já têm como manifestações primárias relacionadas à doença de base tais ocorrências. Porém, sendo esta uma revisão integrativa e, na ausência de revisões sistemáticas sobre o assunto, no intuito de fortalecer as evidências científicas para a tomada de decisão na prática clínica, assim como contribuir para um melhor entendimento acerca dos efeitos tromboembólicos da COVID-19 em pacientes com DF, ressalta-se a importância da realização de estudos clínicos sobre o tema, visto que a maioria dos estudos sobre a COVID-19 tratam de outras repercussões da doença mais desenvolvidas em pacientes com idade avançada e ou pacientes com outras comorbidades, como o caso da diabetes e hipertensão. Este estudo mostrou que a COVID-19 e a DF possuem similaridades em suas manifestações tromboembólicas, que podem ser confundidas com as manifestações comuns da DF.

REFERÊNCIAS

- ANESI, G. L. **Coronavirusdisease 2019 (COVID-19)**: Critical care and airway management issues. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues#H2396842610>. Acesso em: 31 maio 2020.
- BARRETO M. L. *et al.* Diferenças entre as medidas do índice-h geradas em distintas fontes bibliográficas e engenho de busca. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.47, n.2, São Paulo, Apr. 2013. DOI: 10.1590/S0034-89102013000100008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102013000100008. Acesso em: 27 maio 2020.
- BRUNSON, A. *et al.* High incidence of venous thromboembolism recurrence in patients with sickle cell disease. **Am. J. Hematol.**, [s.l.], v. 94, p. 862-870, 2019. DOI: 10.1002/ajh.25508. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25508>. Acesso em: 30 maio 2020.
- CASINI, A. *et al.* Risquethrombotique vein euxinduit par le SARS-CoV-2: prévalence, recommandations et perspectives. **Rev. Méd. Suisse**, Geneve, v. 16, p. 951-954, 2020. Disponível em: <https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-692/Risque-thrombotique-veineux-induit-par-le-SARS-CoV-2-prevalence-recommandations-et-perspectives>. Acesso em: 29 maio 2020.
- CHEN, T. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ**, São Paulo, v. 368, p. m1091, 2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1091>. Acesso em: 28 maio 2020. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
- HYACINTH, H. I. *et al.* Frequent red cell transfusions reduced vascular endothelial activation and thrombogenicity in children with sickle cell anemia and high stroke risk. **Am. J. Hematol.**, New York, v. 89, n. 1, p. 47-54, Jan. 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.23586>. Acesso em: 26 maio 2020. DOI:10.1002/ajh.23586.
- KLOK F. A. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thromb. Res.**, Elmsfordv, 191, p. 145-147, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301201>. Acesso em: 27 maio 2020. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- LIPPI, G.; PLEBANI, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. **Clin. Chem. Lab. Med.**, Berlin, v.58, n. 7, p. 1131-1134, 2020Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/58/7/article-p1131.xml>. Acesso em: 25 maio 2020. . DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.
- MOORES, L. K. *et al.* Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19 CHEST Guideline and Expert Panel Report. **Elsevier Inc under license from the American College of Chest Physicians**, [s.l.], June, p. 1-21, 2020. Disponível em: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)31625-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)31625-1/fulltext). Acesso em: 24 maio 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- POMPEO, C. M. *et al.* Fatores de risco para mortalidade em pacientes com doença falciforme: uma revisão integrativa. **Esc. Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. e20190-194, 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-81452020000200702&script=sci_arttext. Acesso em: 23 maio 2020. DOI: 10.1590/2177-9465-EAN-2019-0194.
- QARI, M. H. *et al.* Biomarkers of inflammation, growth factor, and coagulation activation in patients with sickle cell disease. **Clin. Appl. Thromb. Hemost.**, New York, v. 18, n. 2, p. 195-200, 2012. DOI: 10.1177/1076029611420992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21949038/> Acesso em: 22 maio 2020.
- SPYROPOULOS, A. C. *et al.* Hospital-based use of thromboprophylaxis in patients with COVID-19. **Lancet**, London, v.395, maio, p.e75, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30926-0. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30926-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30926-0.pdf). Acesso em: 23 maio 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30926-0.
- STYPULKOWSKI, J. B. *et al.* Alterações hemostáticas em pacientes com doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v.32, n.1,p.56-62, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842010000100014&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 30 maio 2020. DOI:10.1590/S1516-84842010000100014.
- SOUZA J. M. *et al.* Fisiopatologia da Anemia Falciforme. **Revista Transformar**, rio de Janeiro, n. 8, p.162-179, 2016. Disponível em: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/60>. Acesso em: 29 maio 2020.
- TAHER, A.T. *et al.* Care of patients with hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic: An overview of recommendations. **Am. J. Hematol.**, New York, v 95, n. 8, p. e208-e210, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25857>. Acesso em: 28 maio 2020. DOI: 10.1002/ajh.25857.

Submetido em: 02/07/2020

Aceito em: 28/09/2020