

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

CLÁUDIA DE MELO OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA REPERCUSSÃO CLÍNICA DA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2 EM
CRIANÇAS PORTADORAS DE HEMOGLOBINOPATIAS NO BRASIL: ESTUDO
MULTICÊNTRICO**

Porto Alegre

2022

CLÁUDIA DE MELO OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA REPERCUSSÃO CLÍNICA DA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2 EM CRIANÇAS PORTADORAS DE HEMOGLOBINOPATIAS NO BRASIL: ESTUDO MULTICÊNTRICO

A apresentação desta dissertação requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professora Mariana Bohns Michalowski

Coorientador(a): Professora Liane Esteves Daudt

Porto Alegre

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

de Melo Oliveira, Cláudia
AVALIAÇÃO DA REPERCUSSÃO CLÍNICA DA INFECCÃO POR
SARS-CoV-2 EM CRIANÇAS PORTADORAS DE HEMOGLOBINOPATIAS
NO BRASIL: ESTUDO MULTICÊNTRICO / Cláudia de Melo
Oliveira. -- 2022.
59 f.
Orientador: Mariana Bohns Michalowski.

Coorientador: Liane Esteves Daudt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. COVID-19. 2. Doença Falciforme. 3.
Hemoglobinopatias. 4. Pediatria. I. Bohns Michalowski,
Mariana, orient. II. Esteves Daudt, Liane, coorient.
III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CLÁUDIA DE MELO OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA REPERCUSSÃO CLÍNICA DA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2 EM CRIANÇAS PORTADORAS DE HEMOGLOBINOPATIAS NO BRASIL: ESTUDO MULTICÊNTRICO

A apresentação desta dissertação requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professora Mariana Bohns Michalowski

Coorientador(a): Professora Liane Esteves Daudt

Porto Alegre, 11 de abril de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Dra. Christina Matzenbacher Bittar
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Professor Marcelo Zubaran Goldani
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professor Marcelo Comerlato Scotta
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a minha orientadora , professora Mariana Bohns Michalowski , por dispor um voto de confiança em mim, por todos os ensinamentos ao longo desses dois anos, por ter me propiciado a oportunidade de trabalhar com um projeto tão atual e promissor para ciência, e principalmente, por ter feito jus a palavra orientar. Mesmas palavras dedico a minha coorientadora, professora Liane Esteves Daudt, que muito contribuiu para o aperfeiçoamento e discussão deste trabalho.

Agradeço aos meus pais que sempre me apoiaram muito em toda minha vida acadêmica e nas escolhas que fiz para minha vida. A minha irmã , por sempre estar presente. E também as minhas amigas por todo o incentivo e estímulo. Obrigada por estarem comigo!

Meu agradecimento para as pessoas do laboratório de Pediatria Translacional, em especial, a Ciliana por todas as ajudas, e o Vitor por o auxílio nos artigos principais do projeto.

E aos integrantes da banca, por terem encontrado um espaço em suas agendas para enriquecerem o trabalho com suas considerações indispensáveis e fundamentais.

Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: O ano de 2020 foi marcado pela rápida expansão mundial de um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, cuja alta transmissibilidade desafiou a Saúde Pública. A doença confere sintomas como febre, tosse, dor de cabeça e, em casos mais graves, síndrome de desconforto respiratório agudo e disfunção de múltiplos órgãos. Pacientes portadores de hemoglobinopatias foram incluídos como grupo de risco de desenvolvimento da doença. Entre as hemoglobinopatias, a Doença Falciforme (DF) é a mais frequente no Brasil. A cada ano estima-se que nasçam 1000 crianças com DF. A predisposição à oclusão vascular e complicações em órgãos nessa população específica, além da frequente condição clínica da Síndrome Torácica Aguda (STA), faz com que pacientes portadores de hemoglobinopatias tenham uma maior suscetibilidade de desenvolverem complicações respiratórias com outras doenças. Diante do cenário de pandemia mundial, questionou-se então, sobre como seria a sobreposição da manifestação clínica da doença pulmonar do COVID 19, em pacientes portadores de hemoglobinopatias, sobretudo Doença Falciforme. **Objetivo:** analisar as manifestações clínicas da COVID-19 em pacientes pediátricos portadores de hemoglobinopatias. **Metodologia:** estudo clínico multicêntrico observacional com coleta de dados prospectiva e análises retrospectivas realizado entre abril a dezembro de 2020, incluindo crianças entre 0 e 18 anos portadoras de Hemoglobinopatias e diagnóstico de COVID19 em 5 centros das regiões centroeste, sudeste e sul do país. Os registros dos dados foi realizado através do software Redcap® . As variáveis registradas incluíam sintomas clínicos, método diagnóstico, medidas terapêuticas e local de tratamento. As repercussões clínicas da infecção no tratamento inicial e no prognóstico geral foram avaliadas. Os dados descritivos foram reportados por meio de porcentagem ou valores de tendência central e dispersão conforme cada caso. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e submetido Plataforma Brasil - CAAE 33532320.4.1001.5327. **Resultados:** foram incluídas vinte e cinco crianças não vacinadas de 4 a 17 anos com Doença Falciforme e resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2. Os pacientes foram classificados como Doença Falciforme tipo SS (n=20, 80%) e SC (n=5, 20%). As características clínicas e a evolução foram semelhantes nos dois grupos ($p > 0,05$), exceto pelo valor de hemoglobina fetal que foi maior entre os pacientes SC ($p=0,025$). Três crianças foram admitidas na unidade de terapia intensiva (UTI), todas com sobrepeso/ obesidade ($p=0,078$). Não foram observadas mortes. **Conclusões:** os resultados apresentados nesta amostra sugerem que a COVID-19 não acarretou um maior risco de mortalidade em pacientes pediátricos com Doença Falciforme.

Palavras-chave: Covid-19. Sars-Cov-2. Doença Falciforme. Hemoglobinopatias. Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: The year 2020 was marked by the rapid worldwide expansion of a new coronavirus, called SARS-CoV-2, whose high transmissibility challenged Public Health. The disease confers symptoms such as fever, cough, headache and, in more severe cases, acute respiratory distress syndrome and multiple organ dysfunction. Patients with hemoglobinopathies were included as a risk group for developing the disease. Among the hemoglobinopathies, Sickle Cell Disease (SCD) is the most recurrent. In Brazil, it is estimated that 1,000 children are born with SCD each year. The predisposition to vascular occlusion and organ complications in this specific population, in addition to the frequent clinical condition of Acute Thoracic Syndrome (TAS), makes patients with hemoglobinopathies more susceptible to developing respiratory complications with other diseases. Faced with the scenario of a global pandemic, it was then asked how the clinical manifestation of the lung disease of COVID 19 would overlap in the pulmonary scenario of hemoglobinopathies, especially Sickle Cell Disease. **Objective:** This study aimed to analyze the clinical manifestations of COVID-19 in pediatric patients with hemoglobinopathies. **Methodology:** A multicenter observational cohort study with prospective data and retrospective analyzes was carried out between April and December 2020. A total of 5 centers distributed in the central, southeastern and southern regions of the country joined the project. Using the Redcap® software, records were made of pediatric patients (under 18 years of age), with a positive diagnosis for SARS-CoV-2 and who had Sickle Cell Disease or other hemoglobinopathies. The variables recorded included clinical symptoms, diagnostic method, therapeutic measures and treatment site. In addition, the clinical repercussions of infection on initial treatment and overall prognosis were also evaluated. Descriptive data were reported by means of percentage or values of central tendency and dispersion, according to each case. The project was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and submitted to Plataforma Brasil - CAAE 33532320.4.1001.5327. **Results:** Twenty-five unvaccinated children aged 4 to 17 years with Sickle Cell Disease and positive RT-PCR result for SARS-CoV-2 participated in the study. Patients were classified as sickle cell disease type SS (n=20, 80%) and SC (n=5, 20%). Clinical characteristics and evolution were similar in both groups ($p>0.05$), except for the fetal hemoglobin value, which was higher among SC patients ($p=0.025$). Three children were admitted to the intensive care unit (ICU), all overweight/obese ($p=0.078$). No deaths were observed. **Conclusions:** The results presented in this sample suggest that COVID-19 did not carry a higher risk of mortality in pediatric patients with Sickle Cell Disease.

Keywords: Covid-19. SARS-CoV-2. Sickle Cell Disease. Hemoglobinopathies. Pediatrics.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Acute Chest Syndrome
AT2	Células Epiteliais Alveolares tipo II
BMI	Body Mass Index
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
DF	Doença Falciforme
HbF	Fetal Hemoglobin
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
ICU	Intensive Care Unity
IMC	Índice de Massa Corporal
MIS-C	Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C)
OMS	Organização Mundial da Saúde
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
Sars-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SCA	Sickle Cell Anemy
SCD	Sickle Cell Disease
SCT	Sickle Cell Trait
STA	Síndrome Torácica Aguda
TCLÉ	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WHO	World Healthy Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 HEMOGLOBINOPATIAS NO BRASIL E NO MUNDO	12
2.1.1 Definição	12
2.1.2 Epidemiologia	12
2.1.3 Apresentação clínica	13
2.2 COVID-19	14
2.2.1 Histórico	14
2.2.2 Diagnóstico e apresentação clínica	15
2.2.3 Particularidades das crianças	16
2.3 HEMOGLOBINOPATIAS E PANDEMIAS – ARTIGO 1	17
3 JUSTIFICATIVA	21
4 HIPÓTESE(S)	22
5 OBJETIVOS	23
5.1 GERAL	23
5.2 ESPECÍFICOS	23
6 METODOLOGIA	24
6.1 TIPO E NATUREZA DO ESTUDO (DELINEAMENTO)	24
6.2 LOCAL OU CENÁRIO	24
6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	24
6.3.1 Critérios de inclusão	25
6.3.2 Critérios de exclusão	25
6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	25
6.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS	26
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	26
REFERÊNCIAS	27
7 RESULTADOS	30
7.1 ARTIGO 2	30
7.2 OUTRAS PUBLICAÇÕES	45
8 CONCLUSÕES	51

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
APÊNDICE A – VARIÁVEIS PESQUISA	54
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – RESPONSÁVEIS	64

1 INTRODUÇÃO

A disseminação do novo coronavírus que recebeu o nome de Sars-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) foi o maior dos surtos de coronavírus já relatados. Em 24 de fevereiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o vírus, conhecido por causar a doença denominada COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*), tinha potencial de espalhar pelo mundo, e em 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia mundial (SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021).

O espectro da infecção causada pelo vírus varia entre casos assintomáticos até casos em que a doença confere sintomas como febre, tosse, dor de garganta, fadiga, dor de cabeça e, em casos mais graves, síndrome de desconforto respiratório agudo e disfunção de múltiplos órgãos (SINGHAL, 2020)

As doenças crônicas comórbidas estão fortemente correlacionadas com a gravidade da doença entre os pacientes com COVID-19 (LIU *et al.*, 2020). Já se sabe que diabetes, cardiopatias, hipertensão pulmonar, redução da função renal e/ou hepática, agravam os efeitos da infecção. Questionou-se então se pacientes com hemoglobinopatias, como talassemia e doença falciforme (DF), seriam mais vulneráveis à infecção por COVID-19. Complicações envolvendo o coração, os pulmões e o sistema imunológico podem estar presentes nesse grupo de pacientes e, assim, em um paciente positivo para SARS-CoV-2 pode desencadear complicações graves. Inicialmente, poucos estudos correlacionavam ambas as doenças, mas algumas indicações de gravidade para pacientes com distúrbios da hemoglobina já haviam sido apresentadas em infecções respiratórias anteriores (VIVES CORRONS & DE SANCTIS, 2020).

Em relação à população pediátrica, a verdadeira incidência de infecção por Sars-Cov-2 é subestimada devido a baixa quantidade de testes realizados, uma vez que grande porcentagem de crianças é assintomática ou apresenta sintomas mais leves, com menor risco de hospitalização. Mesmo assim, há nesta população relatos de casos de doença grave ou quadros de síndrome inflamatória multissistêmica em (MIS-C) (NIKOLOPOULOU & MALTEZOU, 2021). Crianças com condições crônicas,

deficiências imunológicas e com necessidades especiais de saúde necessitaram de maiores precauções durante a pandemia (WEAVER & WIENER, 2020).

Diante, então, desse desconhecido cenário de pandemia, o presente estudo propôs avaliar a infecção causada pelo SARS-CoV-2 e o impacto na população pediátrica portadora de hemoglobinopatias, sobretudo DF. Uma vez que essa doença genética apresenta uma alta prevalência no Brasil, a análise dos pacientes com hemoglobinopatias é de extrema importância para nossa população. A partir do estudo elaborado, por meio de registro nacional e multicêntrico de crianças testadas para SARS-CoV-2, foi possível entendermos a prevalência e as manifestações clínicas da COVID-19 nesses pacientes e, ainda, entendermos qual a evolução e desfecho dessa infecção na população de crianças, fazendo uma comparação com os relatos disponíveis na literatura internacional.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HEMOGLOBINOPATIAS NO BRASIL E NO MUNDO

2.1.1 Definição

A hemoglobina é uma proteína que possui estrutura quaternária, composta de duas cadeias de globina tipo alfa (α) e duas do tipo beta (β), cuja principal função é transportar oxigênio dos pulmões para os tecidos periféricos. Cada cadeia está associada a um grupo prostético heme que está ligado a um átomo de ferro, permitindo, assim, a ligação com o oxigênio (STORZ; OPAZO; HOFFMANN, 2013; THOM *et al.*, 2013).

As hemoglobinopatias são doenças genéticas que afetam as moléculas de hemoglobina. A maioria das hemoglobinas anormais resulta de mutações que alteram a sequência de aminoácidos de uma cadeia de globina, causando alterações estruturais como da elasticidade eritrocitária e até da afinidade com o oxigênio. (FRASCA *et al.*, 2011; BREN; EISENBERG; GRAY, 2015). As síndromes de talassemia, por outro lado, surgem de mutações que prejudicam a produção ou tradução do mRNA da globina, levando à biossíntese deficiente da cadeia da globina. Em relação às hemoglobinopatias hereditárias, as mais comuns são hemoglobina S, hemoglobina C, beta talassemia, hemoglobina E e alfa talassemia (WEATHERALL, 2008). A DF é caracterizada pela alteração dos dois genes da beta globina, onde pelo menos um é um gene S.

2.1.2 Epidemiologia

As hemoglobinopatias são consideradas as maiores desordens genéticas presente no mundo, correspondendo a aproximadamente 5% da população mundial - localizados principalmente no Sudeste Asiático e África (VICHINSKY; RODGERS; RACHMILEWITZ, 2008). Um estudo epidemiológico sobre hemoglobinopatias de

2008 estimou que 1,1% dos casais no mundo correm o risco de ter filhos com hemoglobinopatias e 2,7 de cada 1.000 gestações são afetadas, tendo o local de nascimento um grande impacto no prognóstico. Quando afetadas, as crianças nascidas em países de alta renda sobrevivem a longo prazo com um distúrbio crônico, enquanto a maioria das nascidas em países pobres morre antes dos cinco anos de idade. As hemoglobinopatias são responsáveis por 3,4% da mortalidade em crianças menores de cinco anos em todo o mundo e por 6,4% da mortalidade na África (MODELL, 2008). No Brasil, aproximadamente 1.000 crianças nascem com DF anualmente (BRASIL, 2018).

2.1.3 Apresentação clínica

A presença da hemoglobina alterada S, pode resultar na deformação das hemácias em formato de foice, e essas, por serem mais rígidas, podem resultar em vaso-oclusão, dores e lesões nos órgãos (MORAES & GALIOTI, 2010). Por esse motivo, a síndrome torácica aguda (STA) é uma das principais causas de morbimortalidade nessa população, cujos sintomas incluem dor no peito, tosse, febre, hipóxia e infiltrados pulmonares. Esse quadro pode ocorrer devido a vaso-oclusão causada pelas hemácias falciformes, infarto/embolia pulmonar ou pneumonia viral ou bacteriana (BRASIL, 2012).

Um estudo retrospectivo de Fernandes *et al.* (2010) acompanhou 1.396 crianças com perfil de hemoglobina compatível com DF, coletadas no Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. Entre esses casos, 78 pacientes morreram entre 1998 e 2005, a maioria (71,8%) eram crianças menores de dois anos. As principais causas de óbito foram infecções (38,5%) e Sequestro Esplênico Agudo (16,6%). Em outro estudo, foram descritas as taxas de mortalidade intra-hospitalar e observadas diferenças entre os estados do país: 2,0% na Bahia, 2,1% no Rio de Janeiro e 1,0% em São Paulo. Além disso, a mortalidade foi aproximadamente cinco vezes maior em adultos do que em crianças e adolescentes. As variações na letalidade provavelmente refletem diferenças sociais entre o Brasil e outros países, bem como as regiões do país (LOUREIRO & ROZENFELD, 2005). Outro estudo retrospectivo analisou a taxa de mortalidade em 1.676 pacientes que tiveram DF e b-talassemia de 1998 a 2012 no HEMORIO. 281 pacientes morreram, com uma taxa de mortalidade de 10,8% para

crianças (<18 anos) e 18,87% para adultos. A expectativa de vida era 21,3 anos inferior à da população geral brasileira (LOBO *et al.*, 2018). O conhecimento desses dados de base é importante porque permite avaliar e comparar o impacto da COVID-19 na sobrevivência desses pacientes.

2.2 COVID-19

2.2.1 Histórico

Um novo coronavírus foi identificado por cientistas chineses, após um surto de pneumonia de causa desconhecida ter iniciado em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, em Hubei, China (WANG *et al.*, 2020). A transmissão do vírus foi primeiramente identificada como originária de morcegos, porém, os estudos sugerem que um hospedeiro intermediário deve estar sempre presente pois morcegos raramente infectam humanos. Por isso, pode ter sido transmitida aos seres humanos através de outros animais intermediários, provenientes do mercado local de frutos do mar na cidade de Wuhan (SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021). O surto da doença levou à implementação de medidas extraordinárias de saúde pública para reduzir a propagação do vírus na China e em outros lugares. Em 23 de janeiro de 2020 o governo local de Wuhan declarou a suspensão do transporte público, com fechamento de aeroportos, estações ferroviárias e rodovias da cidade, para evitar a propagação da doença. O público em geral foi motivado a relatar febre e outros sintomas que indicavam infecção por coronavírus, incluindo histórico de viagens para a área afetada e contatos próximos com casos confirmados ou suspeitos (WANG *et al.*, 2020).

No entanto, o SARS-CoV-2, se expandiu rapidamente para outros países, desafiando a infraestrutura econômica, médica e de saúde pública. (WEAVER & WIENER, 2020). Foi em 11 de março de 2020 que a OMS declarou a COVID-19 como pandemia mundial relatando 118.000 casos confirmados, em 114 países e 4.291 óbitos e solicitando para que todos os países tomassem medidas urgentes e agressivas a fim de reduzir as transmissões (WHO, 2020).

As unidades de terapia intensiva (UTI) hospitalares se depararam com desafios na ascensão da pandemia ao minimizar a transmissão do vírus entre os pacientes

com COVID-19 para outros pacientes na UTI e também para os profissionais da saúde. Medidas foram aplicadas incluindo, gerenciamento da capacidade da UTI, infraestrutura para prevenção de infecções, cuidados adequados na desinfecção de materiais não descartáveis e de itens que entram em contato com mais de um paciente (como ventiladores e leitos de UTI) de modo a reduzir as chances de transmissão por fômites (SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021).

2.2.2 Diagnóstico e apresentação clínica

O vírus Sars-CoV-2 é mais comumente disseminado por via respiratória que requer contato pessoal próximo, através de gotículas de saliva. A transmissão também pode ocorrer se uma pessoa tocar uma superfície ou objeto contaminado e em seguida, tocar sua própria boca, nariz ou olhos. Pacientes assintomáticos também são capazes de disseminar a infecção, cujo período de incubação do Sars-CoV-2 pode variar de dois a quatorze dias após a exposição. (CARLOS *et al.*, 2020).

A detecção do vírus avançou rapidamente em busca de melhorar a acessibilidade e escalabilidade. Primeiramente, a linha de triagem envolvia a detecção de material genômico viral por meio da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), seguida de exames complementares radiológicos e testes sorológicos (CORMAN *et al.*, 2020). Conforme a pandemia avançou, o padrão-ouro para o diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2 foi através da detecção viral através da técnica do RT-PCR uma vez que os exames complementares eram muito imprecisos (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Os sinais comuns de infecção são fadiga, dores musculares, espirros, dor de garganta, tosse seca, febre alta, problemas respiratórios, podendo agravar para casos com pneumonia, síndrome respiratória grave, insuficiência renal e até morte. As condições patológicas do coronavírus incluem maiores contagens de quimiocinas, citocinas e leucócitos, e altos níveis de citocinas pró-inflamatórias no plasma e proteína C reativa (ALI & ALHARBI, 2020). Na admissão aos hospitais os achados comuns nos pacientes incluem linfopenia no hemograma e tomografia de tórax com opacidade em vidro fosco bilateral ou consolidação (WANG *et al.*, 2020).

2.2.3 Particularidades das crianças

Crianças de todas as idades podem ser infectadas com COVID-19. Segundo os estudos, não há predomínio em uma certa idade ou sexo, assim a média de idade de infecção é de 6,7 anos considerando um intervalo de idade de recém-nascidos a 15 anos. O período de incubação do SARS-CoV-2 para população pediátrica foi de 2 dias (intervalo-2 a 10 dias) (BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2020).

A taxa de hospitalização entre crianças varia de acordo com os critérios de admissão hospitalar em diferentes países. Nos Estados Unidos, a taxa cumulativa de hospitalização associada à COVID-19 na população pediátrica (0 a 18 anos) foi mais alta entre crianças <2 anos (32,7%) e consideravelmente mais baixas em crianças de 2-4 anos (8,7%) e 5-11 anos (16,8%), mas maior nas idades de 12 a 17 anos (41,8%). Na Itália, 57,7% das crianças diagnosticadas com COVID-19, de 28 diferentes centros espalhados no país, foram hospitalizadas. Na Grécia, 26,1% das crianças diagnosticadas com a doença durante a primeira onda epidêmica foram hospitalizados, sendo a taxa de hospitalização significativamente maior nas crianças menores que 5 anos (NIKOLOPOULOU & MALTEZOU, 2021).

De acordo com os dados epidemiológicos atuais, a taxa de infecção de SARSCoV-2 em crianças é baixa. SARSCoV-2 possui um receptor de ligação, a proteína S do coronavírus, que é o principal responsável pela união à proteína receptora do hospedeiro infectado. A enzima de conversão da angiotensina-2 (ACE2) é a proteína receptora da proteína S. Estudos recentes mostraram que mais de 80% da ACE2 no pulmão estava distribuída na superfície das células epiteliais alveolares tipo II (AT2). A razão para a baixa suscetibilidade das crianças ao SARSCoV-2 pode estar relacionada ao desenvolvimento e função imperfeitos da proteína ACE2 ou devido a resposta intracelular induzida pela ACE2 nas células epiteliais alveolares das crianças ser menor do que a dos adultos. Estudos também relacionam os sintomas leves ao baixo nível de resposta imune adaptativa das crianças devido ao seu sistema imune inato ainda estar em desenvolvimento (LI *et al.*, 2020).

2.3 HEMOGLOBINOPATIAS E PANDEMIAS – ARTIGO 1

Clinics 77 (2021) 100004

CLINICS
OFFICIAL SCIENTIFIC JOURNAL
OF FACULDADE DE MEDICINA
AND HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - SÃO PAULO, BRAZIL

CLINICS

journal homepage: <https://www.journals.elsevier.com/clinics>



Review articles

From H1N1 to COVID-19: What we have seen in children with hemoglobinopathies



Claudia de Melo Oliveira^{a,*}, Victor Jablonski Soares^b, Ciliana Rechenmacher^{b,c},
Liane Esteves Daudt^{b,c,d}, Mariana Bohns Michalowski^{b,c,e}

^a Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

^c Laboratório de Pediatria Translacional, Serviço de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

^d Unidade de Hematologia e Transplante de Medula Óssea Pediátrica, Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

^e Serviço de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
SARS-CoV-2
Hemoglobinopathies
Child
Virus diseases
Pandemics

ABSTRACT

This work aimed to better understand the impact of pandemics of respiratory viruses on children with hemoglobinopathies through a comprehensive review of the literature. MEDLINE, SCIELO, LILACS, and PUBMED were used as data sources to find articles without time period restrictions. Previous observations suggest that patients with hemoglobinopathies are a group especially susceptible to the complications of viral respiratory infections, with greater morbidity and mortality related to them. Within this context, this review found that, during the 2009 H1N1 pandemic, the risk of hospitalization in children and adults increased, especially in patients with a history of complications such as acute chest syndrome. In addition, the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic appears to have less repercussion among children with hemoglobinopathies compared to adults, similar to what is seen in the general population. In the H1N1 pandemic, patients with hemoglobinopathies behaved as a group more susceptible to complications, with increased morbidity and mortality. However, for COVID-19, the existing data to date on these patients do not show the same clinical impact. Thus, although these children deserve attention in case of infection due to their potential risks, they seem to have a favorable evolution.

Introduction

In December 2019, a new coronavirus was identified by Chinese scientists in the city of Wuhan in Hubei, China, after studying patients with pneumonia of unknown origin.¹ The virus called Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spread quickly to other countries, challenging the economic, medical, and public health infrastructures.² Existing studies have already shown that all age groups are susceptible to SARS-CoV-2 and that transmission occurs through oral fluid droplets. The spectrum of the disease varies from asymptomatic patients to cases in which the infection, named Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), causes symptoms such as fever, cough, sore throat, fatigue, headache, and in more severe cases, acute respiratory syndrome, and multiple organ dysfunction.³

Hemoglobinopathies are a group of high prevalence diseases. With approximately 7% of the worldwide population being carriers, hemoglobinopathies are the most common monogenic diseases and one of the world's major health problems.⁴ In this context, these patients have been impacted not only by COVID-19 but also by other pandemics of

respiratory viruses that have affected the human population in recent decades, such as Influenza A (H1N1), in 2009. Considering that comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients,⁵ those with hemoglobinopathies could be at higher risk of worse prognosis, especially in the pediatric population. In this review, the authors describe the characteristics that make children with hemoglobinopathies a group that requires special attention and the already known impact of respiratory viruses on this population. The following electronic databases were used: MEDLINE, SCIELO, LILACS, and PUBMED.

Overview of hemoglobinopathies

Hemoglobinopathies are genetic disorders that affect hemoglobin molecules, a protein present in red blood cells. Most of the hemoglobinopathies result from mutations that alter the amino acid sequence of a globin chain, thus, changing the physiologic properties of the variant hemoglobin and producing the characteristic clinical abnormalities. Thalassemia syndromes, on the other hand, arise from mutations that

*Corresponding author.

E-mail address: claumeloo@gmail.com (C.d.M. Oliveira).

<https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2021.100004>

Received 10 August 2021; Accepted 1 November 2021

1807-5932/© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of HCFMUSP. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

impair the production or translation of globin mRNA, leading to deficient globin chain biosynthesis.⁶

In relation to hereditary hemoglobinopathies, the most common are hemoglobin S, hemoglobin C, beta-thalassemia, hemoglobin E, and alpha thalassemia.⁴ Sickle cell disease (SCD) is characterized by alteration of the two beta-globin genes, where at least one is an S gene. These sickle cells are more rigid and, therefore, can lead to pain, organ damage, and acute chest syndrome (ACS). These are the main known reasons for increased general morbidity and mortality in this patient population.

A hemoglobin disorders epidemiology study of 2008 estimates that 1.1% of couples in the world are at risk of having children with hemoglobinopathies, and 2.7 of every 1000 pregnancies are affected, with birthplace having a big impact on prognosis. If affected, children who are born in high-income countries have long-term survival with a chronic disorder, while the majority of those born in poor countries die before the age of five. Hemoglobinopathies are responsible for 3.4% of mortality in children younger than five years old around the world and for 6.4% in Africa.⁷ Approximately 1000 children with SCD are born in Brazil annually.⁸

Two retrospective studies described data and characteristics of SCD in Brazil and its mortality. Fernandes et al.⁹ studied 1,396 children that had a hemoglobin profile compatible with SCD, collected in the Neonatal Screening Program in Minas Gerais. Among these cases, 78 patients died between 1998 and 2005; most of them (71.8%) were children younger than two years old. The main causes of death were infections (38.5%) and Acute Splenic Sequestration (16.6%). In another study, in-hospital mortality rates were described, and differences were observed between the states of the country: 2.0% in Bahia, 2.1% in Rio de Janeiro, and 1.0% in São Paulo. Moreover, mortality was approximately five times higher in adults than in children and adolescents. Variations in lethality probably reflect social differences between Brazil and other countries, as well as the regions in the country.¹⁰ Another retrospective study analyzed the mortality rate in 1,676 patients who had SCD and b-thalassemia from 1998 to 2012 at HEMORIO where 281 patients died with a mortality rate of 10.8% for children (< 18 years old) and 18.87% for adults. The life expectancy was 21.3 years inferior to the general Brazilian population.¹¹ Knowledge of these baseline data is important because it allows for the assessment of the impact of recent respiratory virus pandemics, such as H1N1 and COVID-19, on the survival of these patients.

H1N1 pandemic: what we learned

The first reported cases of H1N1 appeared in Mexico in February 2009. In April of the same year, the WHO declared H1N1 a public health emergency of global importance, and in June, when there had been reported more than 26,000 cases in 73 countries, the infection was considered a pandemic.¹² In a year and a half, the total number of deaths worldwide was approximately 20,000, and more than 214 countries were affected.¹³ This pandemic also had a significant impact on Brazil. The cumulative incidence in the country in 2009 was 28/100,000 inhabitants, with 52,827 confirmed cases. The case fatality rate reported by Rosseto and Luna was 3.9% (2,056/52,827) in 2009 and 12.4% (120/970) in 2010. Nevertheless, the authors called attention to the fact that the case-fatality rate was calculated using different populations, times, and places, creating biases in possible comparisons between the two periods. Moreover, they described limitations due to the quality of data collection, in addition to underreporting and lack of a prioritized record-keeping system for serious cases or those from risk groups.¹⁴

SCD was one of the comorbidities reported among patients hospitalized during the H1N1 pandemic as they have a higher predisposition to organ complications and hypoxia.¹⁵ 2,200 children with SCD were evaluated in London from April to August 2009. According to this survey, approximately 40 children with SCD were diagnosed with H1N1, 50% of them were admitted to the hospital, and 25% developed acute chest syndrome. The hospitalization rate was considered higher compared to the

general population, which was 7%.¹⁶ Another study showed that patients with hemoglobinopathies, in general, had approximately three times more chances of being hospitalized.¹⁷ A retrospective cohort conducted by Johns Hopkins Hospital analyzed cases of influenza A, B, and H1N1 in children and young adults with SCD. It was found that those with H1N1 tended to be older, have asthma, develop ACS more frequently, and present more severe pain.¹⁸ In addition, these patients needed intensive care more often, receiving more blood transfusions and antiviral treatments.

In another retrospective study, 48 patients with SCD diagnosed with H1N1 at the Cincinnati Children's Hospital Medical Center were evaluated.¹⁹ Among these, 23 (48%) patients had to be hospitalized, 10 of which were due to ACS. No patient needed mechanical ventilation or died. History of ACS and asthma were associated with higher rates of hospitalization and the likelihood of developing a new ACS. Furthermore, Colombatti et al.²⁰ conducted a retrospective study with 11 Italian Pediatric Hematology-Oncology Units, including data from 17 patients that were admitted for laboratory-confirmed H1N1 infection among 322 patients with SCD. Half of them had ACS and flu-like syndrome with vaso-occlusive crises. Also, 41% of the patients received a simple transfusion due to a fall in hemoglobin, while 29% underwent erythrocytapheresis.

Thus, the H1N1 pandemic showed that patients with SCD are especially susceptible to the complications of viral respiratory infections and have increased morbidity. Within this group, patients with a previous history of ACS and bronchial hyperreactivity were especially likely to need hospitalization and develop ACS.¹⁹ Even though these studies did not address any deaths by H1N1 in patients with SCD, critical illness was especially common in older patients compared to the children population.¹⁸ The main studies on H1N1 and hemoglobinopathies and their results are described in Table 1.

SARS-CoV-2 pandemic: what we know so far

According to the WHO's international registry, on May 5th, 2021, countries on all six continents had reported more than 150 million cases of COVID-19 and over 3.2 million deaths.²¹ The Center for Disease Control COVID-19 Response Team has reported that, as of April 2nd, 2020, only 1.7% of the COVID-19 cases reported occurred in pediatric patients, despite 22% of the US population being younger than 18 years old. It also estimated that 20% of these pediatric patients were hospitalized, compared to 33% adults aged 18–64 years.²² Considering the previous experience of vulnerability of children with hemoglobinopathies during the H1N1 pandemic, a significant increase in the morbidity and mortality of these patients during SARS-CoV-2 infection was also expected.²³ The main studies on SARS-CoV-2 and children and their findings are summarized in Table 2.

The Medical College of Wisconsin established the SECURE-SCD Registry to collect data on COVID-19 cases occurring globally in patients with SCD.²⁴ Professionals were asked to report only COVID-19 confirmed cases and to do it only after resolution of acute illness or death. Until April 30th, there were 784 registered cases. The mean age was 22.44 years old, with almost half of the patients being younger than 19 (48.1%). Of the total, 137 were asymptomatic, 431 had mild symptoms, 105 had moderate clinical severity, while 89 and 19 patients had severe and critical forms of the disease, respectively. Even though no statistical analysis of this data has been provided by the SECURE-SCD Registry hitherto, from a total of 19 deaths, only one was recorded on the < 19 years old group. Also, it is noteworthy that previous hospitalization for pain (equal to 3 or more in the last three years) was a common characteristic both in the total group (40.1%) and in those who died (68.4%).

Similar results were found in a real-time national survey on COVID-19 in hemoglobinopathy and rare inherited anemia patients.²⁵ Sickle cell disease accounted for 166 of the 195 cases reported. There were 149 adults and 17 children (defined as ≤ 18 years). One hundred and

Table 1
Data from articles reporting H1N1 infection in patients with hemoglobinopathies.

Author, year	Design	Study population	Main findings
Strouse et al., ¹⁸ 2010	Retrospective cohort	123 SCD patients < 22 yo with diagnoses of influenza A (66); B (28); and H1N1 (29)	Patients with seasonal influenza were younger and less likely to have asthma. Patients with H1N1 more often developed ACS, severe pain, and illness requiring intensive care. The most frequent treatments used with these patients were antiviral agents, red blood cell transfusions, and exchange transfusions (10% for those with H1N1 vs. 3% for seasonal influenza, $p=0.045$). No patient died.
George et al., ¹⁹ 2011	Retrospective chart review	48 children with all forms of SCD and diagnosis of H1N1 or influenza A	The most common diagnosis in hospitalized patients was ACS. No mechanical ventilation was required, or death reported. History of ACS or reactive airway disease was correlated with a higher rate of admission and of ACS incidence during the acute illness.
Colombatti et al., ²⁰ 2011	Retrospective survey	17 patients < 17 yo with SCD and H1N1	15 HbS/HbS and 2 HbS/beta patients. Mean age: 7 years (range 1–17). 8 (47%) patients had ACS; 8 (47%), flu-like syndrome with vaso-occlusive crises; and 1 (6%), acute splenic sequestration. 7 (41%) patients received a simple transfusion and 5 (29%) underwent erythrocytapheresis.

SCD, Sickle Cell Disease; yo, years old; ACS, Acute Chest Syndrome.

twenty-eight (77.1%) SCD patients were admitted to the hospital, of whom 15 (11.7%), all adults, required non-invasive and/or mechanical ventilation. The outcomes of 142 patients with SCD with a completed course of infection were analyzed. A total of 131 (92.2%) recovered, while 11 (8.4%) died. The median age of patients who died was higher (51 years, ranging from 19 to 68 years) than those who recovered (31 years, ranging from 6 weeks to 72 years, $p = 0.0042$). No deaths occurred in children. The association of patient variables with survival was analyzed in SCD patients ($n = 77$) who were admitted to the hospital with a laboratory-confirmed COVID-19 diagnosis. The overall mortality in the group was 10.4%.

In contrast to the association of older age and male sex with the risk of COVID-19 related death in other populations, no significant correlation was found with age, sex, or SCD genotype. Mortality was higher in females and mild genotypes, although the differences were not significant. Patients with thalassemia accounted for 26 of the cohort. Two deaths were reported in transfusion-dependent patients 92y = HbH (cancer and splenectomy) and 53y = TDT (iron overload and diabetes); both had concurrent morbidities. Only three patients with rare inherited anemia (unstable hemoglobin Hb Köln: 2; hereditary elliptocytosis: 1) were reported. All received transfusion for acute hemolysis during the COVID-19 episode and subsequently recovered. Considering the presumed higher risk of infection for the patients with hemoglobinopathies, data on the hospitalization rate of these patients is also an important parameter. A retrospective cohort conducted by Singh et al.²⁶ collected data to compare COVID-19 outcomes between individuals with SCD and sickle cell trait (SCT) and those without these diseases. The authors found that patients with COVID-19 and SCD remained at a higher risk of hospitalization (Relative Risk [RR] = 2.0; 95% CI, 1.5–2.7) and development of pneumonia (RR = 2.4; 95% CI, 1.6–3.4) and pain (RR = 3.4; 95% CI, 2.5–4.8) compared with the group who do not have SCD or trait. On the other hand, the case fatality rates were not significantly

different. There were also no significant differences in COVID-19 outcomes between individuals with SCT and control. This suggests that heterozygous patients have a different risk when affected by COVID-19 when compared to homozygous SCD. Although the age of patients was disregarded in this study, a different investigation found that young adults with SCD had a lower risk of intensive care unit admission when compared to older inpatients,²⁷ but it lacks statistical power.

In another cohort, Minniti et al.²⁸ analyzed 66 patients with SCD and COVID-19, of which nine were children, from five academic centers in the United States. In their study, it was possible to differentiate the characteristics of patients who were hospitalized from those who were not. There was no difference in SCD genotype or age among those who needed admission. However, the presence of chronic kidney disease and higher leukocyte count were associated with the need for hospitalization, while the use of SCD-modifying therapy was more common in outpatients. Among the seven deaths recorded in this study, none occurred in the pediatric age group. Overall, these studies suggest that patients with SCD are at higher risk of hospitalization due to COVID-19, especially those with previous comorbidities such as chronic kidney disease and of developing complications during the hospital stay in comparison with those without hemoglobinopathies.

Regarding thalassemia, most of the literature so far does not deal so much with prognosis and clinical impact but with infection rates. Nevertheless, with the course of the SARS-CoV-2 pandemic and epidemiological observations, the issue of a possible protective mechanism for patients with hemoglobinopathies arose. Lansiaux et al.²⁹ used multiple linear regression to observe the population of three Italian regions with a higher prevalence of heterozygosity for thalassemia and lower infection rates to formulate the hypothesis of immunity. However, the very limitations inherent in this study make the causal relationship questionable.

Table 2
Data from reported cases of SARS-CoV-2 infection in patients with hemoglobinopathies.

Author, year	Design	Study population	Main findings
Telfer et al., ²⁵ 2020	Real-time survey	195 patients (17 children) with confirmed and suspected diagnoses of COVID-19 and hemoglobinopathy or rare inherited anemia	166 patients had SCD; 26, thalassemia; and 3, rare inherited anemia. None required non-invasive and/or mechanical ventilation. No death was reported in this group.
Singh et al., ²⁶ 2021	Retrospective cohort	624 black patients with diagnoses of COVID-19, 312 with SCD/SCT and 312 without SCD/SCT trait	Patients with SCD had a higher risk of hospitalization (RR = 2.0) and development of pneumonia (RR = 2.4) and pain (RR = 3.4) compared with those without SCD/SCT. The fatality rate was not significantly different. No comparison between adults and children was made.
Minniti et al., ²⁸ 2021	Cohort	66 patients with SCD and diagnosis of COVID-19	Patients aged > 50 years, with preexisting cardiopulmonary, renal disease, and/or stroke who were not receiving hydroxyurea had as risk factors for death high serum creatinine, lactate dehydrogenase, and D-dimer levels, irrespective of genotype or sex. 75% required hospitalization, and 10.6% died. No children died.

SCD, Sickle Cell Disease; RR, Relative Risk; SCT, Sickle Cell Trait.

Furthermore, in a multicenter, retrospective, and cross-sectional study, Karimi et al.³⁰ estimated the prevalence of COVID-19 in the general Iranian population. In April 2020, it was 11.01/10,000 inhabitants, while for the population with thalassemia, it was 8.17/10,000 ($p = 0.24$). Mortality was significantly higher in the latter group (26.6%) compared to the former (6.34%) ($p = 0.001$). In another study,³¹ a cohort of 182 patients with SARS-CoV-2 infection was analyzed. Nineteen had the genetic trait for beta-thalassemia, and none were in the group of severely ill patients. However, the molecular mechanism that supports that hypothesis of a possible protective mechanism, based on the SARS-CoV-2 attack on the 1-beta chain of hemoglobin, was rejected.³² Other studies also do not correlate the increased severity of SARS-CoV-2 infection in patients with thalassemia syndromes.³³ Given the weak evidence, further research is needed to estimate a possible correlation between thalassemia and the COVID-19 infection rate.

Conclusion

The H1N1 and SARS-CoV-2 pandemics are recent in our history and have severely affected humankind, causing numerous deaths. Despite the effort of the scientific community, these viruses' complete molecular mechanisms of action, as well as how they affect different populations, are still unclear. Thus, these understandings may help to minimize the impact and the number of deaths. Therefore, this literature review aimed to contribute to the care of children with hemoglobinopathies in the context of COVID-19.

Although there was great concern with patients with hemoglobinopathies in the COVID-19 pandemic due to the complications observed during the H1N1 pandemic, this population was not so severely affected. Moreover, the gathered data indicates that children with hemoglobin disorders have fewer symptoms and better outcomes when compared to adults. This finding is similar to that found by other reviews³⁴ and could be related to the same protective mechanisms hypothesized for the general pediatric population.³⁵ Nonetheless, some studies indicate that, as in the first pandemic, both adults and children with hemoglobinopathies may be at higher risk of hospitalization and in-hospital complications. Those with comorbidities, like chronic kidney disease, could be at an even higher risk. These data, however, should be looked at carefully since this is a heterogeneous group of diseases with different pathophysiologies in which the interaction with SARS-CoV-2 could result in different outcomes.

Declaration of Competing Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments

This research was supported by the Research and Event Incentive Fund (FIPE) of the Porto Alegre Clinicas Hospital (HCPA), 2020-0328.

References

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
- Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules* 2020;26(1):39.
- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020;87(4):281–6.
- Weatherall DJ. Hemoglobinopathies worldwide: present and future. *Curr Mol Med* 2008;8(7):592–9.
- Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Dis* 2020;11(3):668–78.
- Dan Longo. *Harrison's Hematology and Oncology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. p. 84.
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86(6):480–7.
- Ministério da Saúde. Relatório anual de dados do PNTN, 2014 a 2018. Brasília: Ministério da Saúde; c2020. Available from: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?jsessionid=node0g4c6wg3jnc2dhh7c3xzfzvo5759849.node0?codteor=1918714&filename=Tramitacao-RIC+782/2020 [Cited October 6th, 2021].
- Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL de, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(4):279–84.
- Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saude Publica* 2005;39(6):943–9.
- Lobo CLC, Nascimento EMD, Jesus LJC, Freitas TG, Lugon JR, Ballas SK. Mortality in children, adolescents, and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2018;40(1):37–42.
- Fineberg HV. Pandemic preparedness and response – lessons from the H1N1 influenza of 2009. *N Engl J Med* 2014;370(14):1335–42.
- World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 – update 112. Geneva: World Health Organization; c2010. Available from: https://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/ [cited May 8th, 2021].
- Rossetto EV, Luna EJ. A descriptive study of pandemic influenza A (H1N1) PDM09 in Brazil, 2009–2010. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2016;58:78.
- Miller AC, Subramanian RA, Safi F, Sinert R, Zehtabchi S, Elamin EM. Influenza A 2009 (H1N1) virus in admitted and critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2012;27(1):25–31.
- Inusa B, Zuckerman M, Gadong N, Afif M, Arnott S, Heath P, et al. Pandemic influenza A (H1N1) virus infections in children with sickle cell disease. *Blood* 2010;115(11):2329–30.
- Lenzi L, Mello AM de, Silva LR, Grochocck MH, Pontarolo R. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: risk factors for hospitalization. *J Bras Pneumol* 2012;38(1):57–65.
- Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, Amoako M, Cancio M, Han RN, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2010;116(18):3431–4.
- George A, Benton J, Pratt J, Kim MO, Kalinyak KA, Kalfá TA, et al. The impact of the 2009 H1N1 influenza pandemic on pediatric patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(4):648–53.
- Colombatti R, Perrotta S, Maserà N, Palazzi G, Notarangelo LD, Pusioli A, et al. Lessons learned from the H1N1 pandemic: the need to improve systematic vaccination in sickle cell disease children. A multi center survey in Italy. *Vaccine* 2011;29(6):1126–8.
- WHO Coronavirus. (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization; c2020. Available from: <https://covid19.who.int/> [cited May 8th, 2021].
- Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2020;41(5):102573.
- Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kreidieh F, Motta I, De Franceschi L, Cappellini MD. Care of patients with hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic: An overview of recommendations. *Am J Hematol* 2020;95(8):E208–10.
- Panepinto JA, Brandow AM, Singh A. Surveillance Epidemiology of Coronavirus (COVID-19) Under Research Exclusion. Wauwatosa: Medical College of Wisconsin; c2020. Available from: <https://covid19.mccell.org/updates/2021-04-30/> [updated April 30th, 2021; cited May 8th, 2021].
- Telfer P, De la Fuente J, Sohal M, Brown R, Eleftheriou P, Roy N, et al. Real-time national survey of COVID-19 in hemoglobinopathy and rare inherited anemia patients. *Haematologica* 2020;105(11):2651–4.
- Singh A, Brandow AM, Panepinto JA. COVID-19 in individuals with sickle cell disease/trait compared with other Black individuals. *Blood Adv* 2021;5(7):1915–21.
- Arlot JB, de Luna G, Khimoud D, Odièvre MH, de Montalembert M, Joseph L, et al. Prognosis of patients with sickle cell disease and COVID-19: a French experience. *Lancet Haematol* 2020;7(9):e632–4.
- Minniti CP, Zaidi AU, Nouria M, Manwani D, Crouch GD, Crouch AS, et al. Clinical predictors of poor outcomes in patients with sickle cell disease and COVID-19 infection. *Blood Adv* 2021;5(1):207–15.
- Lansiaux E, Pébay PP, Picard JL, Son-Forget J. COVID-19: beta-thalassemia subjects immunised? *Med Hypotheses* 2020;142:109–827.
- Karimi M, Haghpanah S, Azarkeivan A, Zahedi Z, Zarei T, Akhavan Tavakoli M, et al. Prevalence and mortality in β -thalassaemias due to outbreak of novel coronavirus disease (COVID-19): the nationwide Iranian experience. *Br J Haematol* 2020;190(3):e137–40.
- Littera R, Campagna M, Deidda S, Angioni G, Cipri S, Melis M, et al. Human leukocyte antigen complex and other immunogenetic and clinical factors influence susceptibility or protection to SARS-CoV-2 infection and severity of the disease course. The Sardinian experience. *Front Immunol* 2020;11:605688.
- DeMartino AW, Rose JJ, Amdahl MB, Dent MR, Shah FA, Bain W, et al. No evidence of hemoglobin damage by SARS-CoV-2 infection. *Haematologica* 2020;105(12):2769–73.
- Motta I, Migone De Amicis M, Pinto VM, Balocco M, Longo F, Bonetti F, et al. SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: preliminary data from the Italian experience. *Am J Hematol* 2020;95(8):E198–9.
- Vilela TS, Braga JAP, Loggetto SR. Hemoglobinopathy and pediatrics in the time of COVID-19. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021;43(1):87–100.
- Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child* 2020. [archdischild-2020-320-338](https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320-338).

3 JUSTIFICATIVA

Em função da pandemia mundial apresentada, considerando a alta prevalência das hemoglobinopatias no Brasil, a análise destes pacientes é de extrema importância pois contribui na compreensão da evolução clínica deste grupo, já que acreditava-se que essa população seria mais vulnerável ao vírus SARS-CoV-2. Ainda que haja pouco conhecimento acerca da COVID-19, menos ainda se sabe sobre o seu impacto em crianças portadoras de hemoglobinopatias. A partir do estudo elaborado, é possível entendermos a prevalência e as manifestações clínicas de COVID-19 nesses pacientes e, ainda, entendermos qual a evolução dos sintomas e desfecho dessa infecção na população de crianças, fazendo uma comparação com os relatos disponíveis na literatura internacional.

4 HIPÓTESE(S)

Crianças com hemoglobinopatias serão mais impactadas no contexto mundial da pandemia por COVID-19 devido a sobreposição das doenças pulmonares e maiores chances de desenvolver STA, tendo, portanto, chances aumentadas de agravamento e mortalidade por essa infecção.

Essa população de pacientes será amplamente infectada no Brasil, sobretudo pacientes pediátricos com DF, uma vez que é o distúrbio genético mais prevalente no Brasil.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Descrever as manifestações clínicas e evolução da COVID-19 em crianças e adolescentes portadores de DF e outras hemoglobinopatias.

5.2 ESPECÍFICOS

- a) Estabelecer um registro de dados nacional multicêntrico
- b) Comparar sobrevida destes pacientes com os descritos na literatura;
- c) Descrever a apresentação e comparar sua gravidade com a observada em demais grupos de crianças,
- d) Descrever fatores de risco ligados a pior evolução;

6 METODOLOGIA

6.1 TIPO E NATUREZA DO ESTUDO (DELINEAMENTO)

Estudo clínico multicêntrico observacional.

6.2 LOCAL OU CENÁRIO

Centro Coordenador: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Professora(s) Responsável(is): Mariana Bohns Michalowski e Liane Esteves Daudt

Demais centros participantes:

- Universidade Federal de São Paulo – São Paulo/SP - Médico responsável: Andrea Angel CPF 19527138892
- Hemorio - Rio de Janeiro/Rio de Janeiro - Médico responsável:Thais Bonilha - CPF: 09773875776
- Hospital da Criança de Brasília - Brasil/Distrito Federal - Médico responsável: Isis Magalhães CPF:18554229134
- Hospital Infantil Sabará - São Paulo/São Paulo - Médico responsável: Sandra Regina Loggetto CPF:09409568889

6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Pacientes de 0 a 18 anos completos (SILVA, 1999) em acompanhamento em centros de referência nacionais, portadores de DF, Talassemia beta ou outras hemoglobinopatias, com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, sem terem sido vacinados previamente contra este agente.

6.3.1 Critérios de inclusão

a) Diagnóstico de uma das seguintes patologias:

- Doença Falciforme
- Anemia Falciforme
- Transtornos Falciforme heterozigotos duplos
- Talassemia Beta
- Outras hemoglobinopatias em homozigose ou heterozigose dupla

b) Apresentar resultado positivo para RT-PCR SARS-CoV-2

6.3.2 Critérios de exclusão

Afim de evitar fatores confundidores com outros vírus que possam causar o mesmo quadro de infecção respiratória, pacientes com diagnóstico de COVID-19 baseado apenas em critérios clínicos e/ou radiológicos serão excluídos.

6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

As variáveis coletadas estão disponíveis no Apêndice A, o questionário foi elaborado pelo grupo de pesquisa do Centro Coordenador, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com responsabilidade técnica das Professoras Doutoras Mariana Michalowski e Liane Daudt. Os dados foram registrados através do software Redcap®, garantindo, assim, o sigilo das informações e permitindo a integração com as demais instituições nacionais participantes. Uma formação para o uso do aplicativo foi realizada de forma remota antes do início da inclusão dos dados. Cada centro teve acesso às informações de seu próprio centro. Somente o centro coordenador teve acesso aos dados globais. Os dados foram submetidos à monitoria clínica remota e avaliados regularmente quanto a sua conformidade.

6.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS

As variáveis utilizadas e o questionário distribuído para os centros participantes estão contidas no Apêndice A.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas de acordo com as variáveis selecionadas:

- Os dados descritivos foram reportados por meio de porcentagem ou valores de tendência central e dispersão (média e desvio padrão, mediana e intervalo interquartil) conforme cada caso;
- Os dados numéricos foram avaliados quanto a sua distribuição por meio de teste de Kolmogorov-Smirnov;
- Variáveis cujo valor de p for menor que 0,2 foram incluídas em modelo multivariado considerando grupos: variáveis sócio-demográficas, laboratoriais não hematológicos, laboratoriais hematológicos, protocolo utilizado, e demais análises descritas no Apêndice A.
- No modelo multivariado, para fins de significância estatística, foram considerados valores de $p < 0,05$, a razão de possibilidades (odds ratio) e intervalos de confiança de 95%. Todas as análises foram realizadas por meio de software SPSS v.20.

6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os participantes e/ou responsáveis assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), em duas vias, no qual foram informados dos objetivos deste estudo, bem como os procedimentos, riscos e benefícios do projeto.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e submetido Plataforma Brasil - CAAE 33532320.4.1001.5327.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

ALI, I.; ALHARBI, O. M. L. COVID-19: Disease, management, treatment, and social impact. **Science of The Total Environment**, v. 728, p. 138861, ago. 2020.

APPIAH-KUBI, A. et al. Varying presentations and favourable outcomes of COVID-19 infection in children and young adults with sickle cell disease: an additional case series with comparisons to published cases. **British Journal of Haematology**, v. 190, n. 4, ago. 2020.

ARLET, J.-B. et al. Prognosis of patients with sickle cell disease and COVID-19: a French experience. **The Lancet. Haematology**, v. 7, n. 9, p. e632–e634, 1 set. 2020.

BALASUBRAMANIAN, S. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in children - what we know so far and what we do not. **Indian Pediatrics**, v. 57, n. 5, p. 435–442, 9 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento / **Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada**. Série B. Textos Básicos de Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório anual de dados do PNTN, 2014 a 2018**. Brasília: Ministério da Saúde; c2020. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=no de0g4c6wg3jnc2d7b7c3xzqfzvo5759849.node0?codteor=1918714&filename=T ramitacao-RIC+782/2020>. Acesso em: 6 out. 2021.

BREN, K. L.; EISENBERG, R.; GRAY, H. B. Discovery of the magnetic behavior of hemoglobin: a beginning of bioinorganic chemistry. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 43, p. 13123–13127, 27 out. 2015.

CARLOS, W. G. et al. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, n. 4, p. P7–P8, 15 fev. 2020.

CORMAN, V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, 23 jan. 2020.

CORSO, M. C. M. et al. SARS-CoV-2 in children with cancer in Brazil: results of a multicenter national registry. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 68, n. 12, 20 jul. 2021.

FERNANDES, A. P. P. C. et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, 27 maio 2010.

FRASCA, D. et al. Accuracy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients*. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 10, p. 2277–2282, out. 2011.

LI, Y. et al. Insight into COVID-2019 for pediatricians. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 5, p. E1–E4, 1 maio 2020.

LIU, H. et al. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 Patients: a systematic review and meta-analysis. **Aging and Disease**, v. 11, n. 3, p. 668–678, 2 maio 2020.

LOBO, C. L. DE C. et al. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 40, n. 1, p. 37–42, jan. 2018.

LOUREIRO, M. M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 943–949, dez. 2005.

MODELL, B. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 2008, n. 6, p. 480–487, 1 jun. 2008.

MORAES, K. C. M.; GALIOTI, J. B. A doença falciforme: um estudo genético-populacional a partir de doadores de sangue em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 4, p. 286–290, 2010.

NIKOLOPOULOU, G. B.; MALTEZOU, H. C. COVID-19 in children: where do we stand? **Archives of Medical Research**, v. 53, n. 1, jul. 2021.

OLIVEIRA, B. A. et al. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, 2020.

PANEPINTO, J. A. et al. Coronavirus disease among persons with sickle cell disease, United States, march 20–may 21, 2020. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 10, p. 2473–2476, out. 2020.

SHARMA, A.; AHMAD FAROUK, I.; LAL, S. K. COVID-19: A Review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 202, 29 jan. 2021.

SILVA, A. F. A. E. Estatuto da criança e do adolescente: avaliação histórica. **Educar em Revista**, n. 15, dez. 1999.

SINGHAL, T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 87, n. 4, p. 281–286, 13 mar. 2020.

STORZ, J. F.; OPAZO, J. C.; HOFFMANN, F. G. Gene duplication, genome duplication, and the functional diversification of vertebrate globins. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 66, n. 2, p. 469–478, fev. 2013.

STROUSE, J. J. et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. **Blood**, v. 116, n. 18, p. 3431–3434, 4 nov. 2010.

THOM, C. S. et al. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 3, n. 3, p. a011858–a011858, 6 fev. 2013.

VICHINSKY, E.; RODGERS, G. P.; RACHMILEWITZ, E. Editorial [Hot Topic: Genetic disorders of hemoglobin: sickle cell anemia and thalassemia (Guest Editors: Elliott Vichinsky, Griffin P. Rodgers and Eliezer Rachmilewitz)]. **Current Molecular Medicine**, v. 8, n. 7, p. 591–591, 2008.

VIVES CORRONS, J.-L.; DE SANCTIS, V. Rare anaemias, sickle-cell disease and COVID-19. **Acta Bio Medica : Atenei Parmensis**, v. 91, n. 2, p. 216–217, 2020.

WANG, C. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, jan. 2020.

WEATHERALL, D. Hemoglobinopathies worldwide: present and future. **Current Molecular Medicine**, v. 8, n. 7, p. 592–599, 1 nov. 2008.

WEAVER, M. S.; WIENER, L. Applying palliative care principles to communicate with children about COVID-19. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 60, n. 1, p. 8–11, mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19–11 March 2020**. Disponível em <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 11 out. 2020.

7 RESULTADOS

7.1 ARTIGO 2

Em submissão para revista Plos One.

The impact of COVID-19 in children with Sickle Cell Disease: results of a multicentric registry.

Short Title: COVID-19 in children with Sickle Cell Disease

Claudia de Melo Oliveira¹; Victor Jablonski Soares², Josefina Aparecida Pellegrini Braga⁶, MD, PhD, Thaís Alcantara Bonilha⁷, MD, Isis Magalhães⁸, MD, PhD, Sandra Regina Loggetto⁹, MD, Ciliana Rechenmacher^{1,3}, PhD Liane Esteves Daudt^{1,3,4}, MD, PhD, Mariana Bohns Michalowski^{1,3,5}, MD, PhD.

Affiliations: ¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ² Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ³ Laboratório de Pediatria Translacional, Serviço de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ⁴ Unidade de Hematologia e Transplante de Medula Óssea Pediátrica, Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; and ⁵ Serviço de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, ⁶ Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁷ IPPMG Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, ⁸ Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília, Brazil, ⁹ Hospital Infantil Sabará, São Paulo, Brazil.

Abstract

Objective: to analyze the outcomes of children with sickle cell disease (SCD) and COVID-19.

Method: A multicenter prospective study was conducted in five hematological centers from Central and Southeast Brazil, starting in April 2020. The variables recorded include clinical symptoms, diagnostic method, therapeutic measures, and treatment site. The clinical repercussions of the infection on the initial treatment and the overall prognosis were also evaluated.

Results: Twenty-five unvaccinated children aged 4 to 17 years with SCD and a positive SARS-CoV-2 RT-PCR result participated in this study. Patients were classified as SCD types SS (n=20, 80%) and SC (n=5, 20%). Clinical characteristics and evolution were similar in both groups (p>0.05), except for the

fetal hemoglobin value which was higher among the SC patients ($p=0.025$). The most frequent symptoms were hyperthermia (72%) and cough (40%). Three children were admitted to the intensive care unit, all of whom were overweight/obese ($p=0.078$). No deaths were observed.

Conclusions: Although sickle cell disease leads to specific complications, the results found in this sample suggest that COVID-19 does not seem to carry an increased mortality risk in pediatric patients with this disease.

Keywords:

SARS-CoV-2

Hemoglobinopathies

Child

Pandemics

Disease, Sickle Cell

Hematology

1 **Introduction**

2 The Sickle Cell Disease is considered the most common
3 hemoglobinopathy worldwide as well in Brazil (Rosenfeld et al. 2019). It is
4 estimated that 3,500 children are born with it in Brazil annually, thus, being the
5 most prevalent genetic disease in the country (Ministerio da Saude 2020). SCD
6 is caused by a mutation in β -globin gene resulting in the substitution of the amino
7 acid valine for glutamic acid in the β -globin chain which leads to abnormal
8 hemoglobin and thus dysfunctional erythrocytes. The homozygosity of the beta-S
9 (β S) allele results in the clinical form "Sickle cell anemia", while the co-
10 inheritance of HbS and HbC is referred to as HbSC. The disease is manifested
11 when Red blood cells (RBCs), that contain HbS or HbS in combination with other
12 abnormal β alleles, are exposed to a deoxygenated environment. Thus, these
13 cells undergo polymerisation and become rigid, becoming liable to haemolysis.
14 The elevated density of these cells is responsible for altering the blood flow and
15 endothelial vessel wall integrity, leading to disease manifestations such as acute
16 chest syndrome (ACS). (Sundd et al. 2019; Inusa et al. 2019).

17 Patients with SCD have already been impacted by respiratory viruses that
18 have affected the human population in recent decades, such as H1N1 in the 2009
19 pandemic. During this period, one of the most frequent comorbidities in patients
20 hospitalized was SCD because of their greater predispositions to organ
21 complications and hypoxia (Miller et al. 2011). Similarly, it has also been
22 observed that adult patients (>19 years) with sickle cell disease (SCD) may have
23 a significantly higher risk of developing acute chest syndrome (ACS), a potentially
24 fatal complication of COVID-19 (Arlet et al. 2020; Panepinto et al. 2020).

25 Studies on COVID-19 have shown that symptomatic infections in children
26 are rarer than in adults, and clinical manifestations in the first group of patients
27 are usually milder (Oualha et al. 2020). Despite this, in a previous study
28 conducted with children with cancer in Brazil, an increase in mortality among
29 these patients was observed, in addition to an association between worse
30 prognosis and nutritional status (Corso et al. 2021).

31 The present study aimed to evaluate the impact of COVID-19 on the pediatric
32 population with sickle cell disease. Based on a prospective, national, and
33 multicenter registry of children tested for SARS-CoV-2, this study described the
34 clinical presentation and evolution of 25 children with SCA who were affected by
35 COVID-19 and treated in reference centers in Brazil. Subsequently, their
36 presentations were compared with other cases previously reported in the
37 international literature. It was observed that neither the increase in the severity of
38 infection nor the mortality in children with sickle cell disease nor the nutritional
39 status of the patients affected the outcome. The relationship between
40 obesity/overweight and the risk of admission to intensive care units (ICU) remains
41 to be further studied.

42 **Methods**

43 Study population

44 From May 2020 to March 2021, five medical centers from Central, South,
45 and Southeast Brazil collected clinical and laboratory data from pediatric patients
46 (<18 years) with SCA who tested positive for SARS-CoV-2 by real-time
47 polymerase chain reaction (RT-PCR). Patients who were suspected of having
48 COVID-19 due to clinical and/or radiological criteria but had negative results in
49 molecular diagnosis were not included.

50 Data were recorded prospectively on the Redcap® software, thus,
51 ensuring confidentiality and allowing integration with other participating national
52 institutions. The records were regularly assessed by the team responsible for the
53 research for standardization purposes.

54 The variables included clinical symptoms, therapeutic measures, and
55 treatment settings. Moreover, the impact the infection had on the baseline
56 treatment and acute prognosis was evaluated.

57 The disease severity was classified according to the parameters established by
58 Qiu et al (2020). Children who did not need oxygen therapy were classified as
59 mild; those who needed supplemental oxygen, as moderate or severe; and those
60 who needed mechanical ventilation and/or were hemodynamically unstable, as
61 critical. In this study, the patients admitted to the ICU were also considered
62 critical. Nutritional status was determined according to the World Health
63 Organization (WHO) classification, namely underweight ($<-2DP$), adequate
64 weight, overweight ($>+1$ standard deviation [SD] – equivalent to body mass index
65 [BMI] 25 kg/m² at 19 years), and obesity ($>+2$ SD – equivalent to BMI 30 kg/m²
66 at 19 years) (Sanità 2006).

67 Statistical analysis

68 Continuous variables were assessed using the Kolmogorov-Smirnov test
69 of normality; those with asymmetric distribution were expressed as medians and
70 interquartile ranges. Qualitative variables were summarized as absolute and
71 relative frequencies. The significance level adopted was 0.05. Data were
72 compiled in a Microsoft Excel® spreadsheet and analyzed on the PASW
73 Statistics® version 18.0 and WinPepi version 11.65 software. Fisher's exact test
74 and Pearson's chi-square test were used for categorical variables, while

75 Student's *t*-test and Mann-Whitney *U* test, for noncategorical variables. Log-rank
76 tests (Mantel-Cox) were used to compare Kaplan-Meier survival curves between
77 two or more groups.

78 This study was approved by the Research Ethics Committee of the Porto
79 Alegre Clinical Hospital (HCPA - CAAE 33532320.4.1001.5327). The legal
80 guardians of all participants provided written informed consent.

81 **Results**

82 A total of 25 unvaccinated children with a mean age of 10.6 [4-17] years were
83 included. Twenty (80%) presented hemoglobin SS disease (HbSS) and five
84 (20%), SC. All participants were symptomatic at diagnosis. The most common
85 symptoms included hyperthermia, cough, chest pain, and myalgia. Nine patients
86 (36%) had oxygen saturation below 92% at diagnosis and four (16%) developed
87 severe acute respiratory syndrome. According to the severity classification, eight
88 patients were classified as mild and fourteen as moderate or severe. The three
89 patients who needed monitoring in the ICU were classified as critical. The clinical
90 and laboratory characteristics of the patients are summarized in Table 1. Two
91 patients were treated in an outpatient regimen; twenty were admitted to an
92 inpatient ward; and three, to an intensive care unit. Of the latter, one had a vaso-
93 occlusive crisis, triggering an acute chest syndrome; another presented painful
94 venous occlusions of the right lower limb and lumbar spine; and the third was
95 monitored for presenting bone and abdominal pain. Fetal hemoglobin (HbF)
96 levels were significantly higher in patients with Hb SS when compared to those
97 with Hb SC ($p=0.025$)

98 Antibiotics were the most frequently prescribed drug: 44% of the patients
99 received ceftriaxone; 24%, azithromycin; 16%, amoxicillin/clavulanate; 16%,

100 ampicillin; and 20%, others. Corticosteroids (8%), oseltamivir (8%), and heparin
101 (8%) were also used in some cases. No patients needed Remdesivir. Twelve
102 patients were also prescribed hydroxyurea (48%).

103 Children were categorized according to their BMI into underweight, normal
104 weight, overweight, and obesity. These data were analyzed taking into account
105 ICU admission. Nine children were overweight or obese, and the three patients
106 who required admission to the ICU ($p=0,078$) were among them.

107 **Discussion**

108 To date, there is little data in the literature on the presentation of COVID-
109 19 in children with SCA. In the present study, the clinical behavior of the infection
110 in this population was described, and a favorable evolution with no related deaths
111 was observed. Thus far, this is one of the largest studies in Latin America to
112 observe the evolution of children with sickle cell disease and COVID-19.
113 Previously, Panepinto et al. (2020) studied a group of 178 people, of which 48
114 were children, from the SECURE-SCD Registry between March and May 2020.
115 Only one child died. The authors also analyzed adults and reported that
116 approximately 40% of deaths occurred among patients who had milder SCD-
117 associated types (HbSC or HbS β + thalassemia types) and a history of high
118 frequency of pain episodes, pulmonary hypertension, decreased renal function,
119 sickle cell neuropathy, and stroke in the previous three years. Although in our
120 study there was no statistical difference between the groups, it is noteworthy that
121 two patients out of five with HbSC required ICU admission, while only one out of
122 20 patients with HbSS needed it. Studies that include more children should be
123 carried out so that any definitive conclusion can be reached in this aspect.

124 In general, the literature indicates that children with SCD and other
125 hemoglobin disorders have fewer symptoms compared to adults (Vilela et al.
126 2021). A study carried out in France investigated patients with COVID-19 and
127 SCD and concluded that those over 45 years of age were more likely to have
128 more complications and be admitted to the ICU (Arlet et al. 2020). Our data
129 presented similar results as the children evaluated had few complications
130 associated with the infection and only three required admission to the ICU. This
131 study is somewhat limited given that, for instance, the questionnaires were
132 completed by local teams at each facility rather than centrally. For this reason,
133 careful monitoring of the data was required to ensure uniformity and consistency.
134 Despite our best efforts, there was a considerable lack of data for some patients.
135 This is also due to the fact that patients with mild symptoms stayed at home
136 without any further medical care, so data were not collected in this period.
137 It is interesting to notice that, at the beginning of this trial, a much higher number
138 of patients with sickle cell disease was expected to require hospitalization for
139 SARS-CoV-2 infection. This assumption was based on the previous experience
140 during the influenza H1N1 pandemic (Oliveira et al. 2022). In a study with 40
141 children with SCD and diagnosed with H1N1, 50% of them were admitted to the
142 hospital and 25% developed acute chest syndrome. The hospitalization rate was
143 higher than the general population, which was 7%. Moreover, SCD was one of
144 the most frequent comorbidities among patients hospitalized then (Inusa et al.
145 2010; Miller et al. 2011). A retrospective cohort conducted at Johns Hopkins
146 Hospital analyzed cases of influenza A, B, and H1N1 in children and young adults
147 with SCA and found that these patients needed intensive care more often and
148 received more blood transfusions and antiviral treatments, in addition to

149 developing acute chest syndrome and having episodes of intense pain (Strouse
150 et al. 2010). Studies have shown that predisposition to organ complications and
151 hypoxia is greater in patients with sickle cell disease affected by respiratory
152 viruses (Oliveira et al. 2022). The pathophysiology of the SCD could play the
153 main role in this fact. SCD is manifested due to vasoocclusion, endothelial
154 dysfunction, inflammation and infections. The chronic hemolysis and altered
155 morphology of erythrocytes increases the plasma viscosity, contributing to
156 impaired blood flow and promoting vasoocclusion. Also, both endothelial
157 dysfunction and inflammation upregulates molecules of selectins (P- and E-),
158 vascular-cell-adhesion molecule-1 (VCAM-1), ICAM-1, and major leukocyte
159 chemoattractants such as KC (in mice) or interleukin-8 (IL-8) (in humans) on
160 endothelial cells, while the activation of leukocytes leads to increased adhesion
161 of these cells to the activated endothelium. Since COVID-19 induces pulmonary,
162 cardiac, and peripheral thrombotic events, it was expected that both diseases
163 would lead to severe manifestations and, thus, hospitalizations similarly (Sundd
164 et al., 2019).

165 Previous to this study, this group of researchers analyzed 179 children
166 with cancer and SARS-CoV-2. Nutritional status was also seen to impact the
167 prognosis (Corso et al. 2021). In the present case series, the three patients who
168 required treatment in the ICU were classified as overweight and/or obese. A
169 statistically significant difference might not have been observed due to the low
170 number of participants; however, there seems to be a trend toward a worse
171 prognosis among overweight/obese patients.

172 In conclusion, in our sample of children with SCA, COVID-19 did not lead
173 to an increase in mortality rates. This result appears to be different from that

174 previously described in other respiratory viral infections known to cause serious
175 complications in these patients.

Acknowledgments: The authors would like to thank the contributions of the investigators from all participating centers across the country, as well as the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cell Therapy (ABHH) for supporting the promotion of this study.

References:

- Arlet J-B, de Luna G, Khimoud D, Odièvre M-H, de Montalembert M, Joseph L, et al. Prognosis of patients with sickle cell disease and COVID-19: a French experience. *The Lancet Haematology* [Internet]. 2020 Sep 1;7(9):e632–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302791/>
- Corso MCM, Soares VJ, Amorim AMP, Cipolotti R, Magalhães IMQ, Lins MM, et al. SARS-CoV-2 in children with cancer in Brazil: Results of a multicenter national registry. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021 Jul 20;68(12).
- Inusa B, Hsu L, Kohli N, Patel A, Ominu-Evbota K, Anie K, et al. Sickle Cell Disease—Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. *International Journal of Neonatal Screening* [Internet]. 2019 May 7;5(2):20. Available from: <https://www.mdpi.com/2409-515X/5/2/20>
- Inusa B, Zuckerman M, Gadong N, Afif M, Arnott S, Heath P, et al. Pandemic influenza A (H1N1) virus infections in children with sickle cell disease. *Blood*. 2010 Mar 18;115(11):2329–30.
- Miller AC, Subramanian RA, Safi F, Sinert R, Zehtabchi S, Elamin EM. Influenza A 2009 (H1N1) Virus in Admitted and Critically Ill Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011 Feb 7;27(1):25–31.
- Ministério da Saúde. Relatório anual de dados do PNTN, 2014 a 2018. Brasília: Ministério da Saúde; Available from: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_most_rarintegra;jsessionid=node0g4c6wg3jnc2dhh7c3xzqfzvo5759849.node0?codteor=1918714&filename=Tramitacao-RIC+782/2020
- Oliveira C de M, Soares VJ, Rechenmacher C, Daudt LE, Michalowski MB. From H1N1 to COVID-19: What we have seen in children with hemoglobinopathies. *Clinics*. 2022 Jan;77:100004.

- Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Archives de Pédiatrie* [Internet]. 2020 Jul 1;27(5):235–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X20301172>
- Panepinto JA, Brandow A, Mucalo L, Yusuf F, Singh A, Taylor B, et al. Coronavirus Disease among Persons with Sickle Cell Disease, United States, March 20–May 21, 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2020 Oct;26(10):2473–6.
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Mar;20(6).
- Rosenfeld LG, Bacal NS, Cuder MAM, Silva AG da, Machado ÍE, Pereira CA, et al. Prevalence of hemoglobinopathies in the Brazilian adult population: National Health Survey 2014-2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [Internet]. 2019;22(2). Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2019000300411&script=sci_arttext&lng=en
- Sanctis VD. A MULTICENTRE ICET-A STUDY OF CONFIRMED SARS-COV-2 INFECTION IN PATIENTS WITH HEMOGLOBINOPATHIES: PRELIMINARY DATA FROM 10 COUNTRIES. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Jun 28;12(1):e2020046–6. Available from: <https://www.mjhid.org/index.php/mjh/article/view/2020.046/3801>
- SanitàD. WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age : methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.
- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020 Mar 13;87(4):281–6.
- Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, Amoako M, Cancio M, Han RN, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3431–4.
- Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2019 Jan 24;14(1):263–92.
- Vilela T de S, Braga JAP, Loggetto SR. Hemoglobinopathy and pediatrics in the time of COVID-19. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2021 Jan;43(1):87–100.

Weaver MS, Wiener L. Applying Palliative Care Principles to Communicate with Children about COVID= 19. Journal of Pain and Symptom Management. 2020 Mar;60(1).

TABLE 1 Characteristics of patients

Characteristics	Total n=25	SC n=5	SS n=20	p value
Sex	male= 12 female= 13	male=4 female=1	male=8 female=20	0.311
Age years (q25-q75)	10,56 (8-13)	9,6 (8-11)	10,8 (9-14)	-
BMI				
Under weight	2	0	2	
Normal weight				
Overweight	14	2	12	0.053
Obese	5	0	5	
	4	3	1	
Symptoms related to COVID 19 (%)				
Hyperthermia	18 (72%)	3 (60%)	15 (75%)	0.548
Cough	10 (40%)	0	10 (50%)	0.040*
Chest Pain	9 (36%)	1 (20%)	8 (40%)	0.360
Oxygen Saturation <92%	9 (36%)	1 (20%)	8 (40%)	0.360
Severe Acute Chest	4 (16%)	1 (20%)	3 (15%)	1.000
Respiratory Dysfunction	3 (12%)	1 (20%)	2 (10%)	0.411
Headache	3 (12%)	1 (20%)	2 (10%)	0.411
Myalgia	2 (8%)	0	2 (10%)	1.000

Leukocytes	17055.82 (n=22)	12746.7(n=3)	17736.2(n=19)	0.427
Hemoglobin	8.461 (n=23)	9.05 (n=4)	8.34 (n=19)	0.302
Platelets	304028.3 (n=22)	223666.7 (n=3)	316717 (n=19)	0.368
PNN	11719.8 (n=21)	12268.5 (n=2)	11662.0 (n=19)	0.894
Lymphocytes	3854.67 (n=21)	2686.7 (n=3)	4049.3 (n=18)	1.00
PCR	115.2 (n=17)	210.7 (n=3)	94.73 (n=14)	0.149
D Dimers	2566.9 (n=14)	5.99 (n=1)	2763.9(n=13)	0.885
LDH	1230.13 (n=8)	1314(n=2)	801.3(n=13)	0.144
Hb F	10.7 (n=24)	5.45 (n=4)	15.05 (n=20)	0.025*
ICU	12,0%(n=3)	40%(n=2)	5,0%(n=1)	0.117
Oxygen therapy	59.1%(n=13/22)	60%(n=3/5)	58.8%(n=10/17)	1.0
Severity				
Mild	32% (n=8/25)	40%(n=2/5)	30% (n=6/20)	
Moderate/ severe	56% (n=14/25)	20%(n=1/5)	65% (n=14/20)	
Critical	12% (n=3/25)	40%(n=2/5)	5% (n=1/20)	

Index; ICU - Intensive Care Unit ; Hb - Hemoglobin

7.2 OUTRAS PUBLICAÇÕES

Publicação técnica para comunidade no Jornal da UFRGS

Impactos da covid-19 em pacientes pediátricos de risco

Artigo | Victor Soares, Mariana Corso, Claudia Oliveira, Ciliana Rechenmacher, Liane Daudt e Mariana Michalowski, da área de Saúde da Criança e do Adolescente, apontam que o novo coronavírus é especialmente perigoso para pacientes pediátricos com câncer e para aqueles submetidos ao transplante de medula óssea

**Por: Victor Soares, Mariana Corso, Claudia Oliveira, Ciliana Rechenmacher, Mariana Michalowski e Liane Daudt*

**Foto de capa: Flávio Dutra/Arquivo JU 06 mai. 2020*

Imagine: você é um profissional da saúde que trabalha com câncer infantil, e surge um novo vírus que está se espalhando rapidamente, colocando em risco muitas vidas. Pouco se sabe sobre como esse patógeno impactará nos seus pacientes. Será que essas crianças estarão mais suscetíveis à infecção ou a desfechos piores em relação às demais pessoas? Existe algum fator comum que possa impactar na sua sobrevivência?

Com o objetivo de responder a esses questionamentos, o grupo formado por pesquisadores do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFRGS e do Laboratório de Pediatria Translacional do Hospital de Clínicas de Porto Alegre liderou uma [pesquisa](#) para avaliar como a covid-19 impactaria nesses pacientes tratados em 37 serviços de oncologia, hematologia e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) do Brasil.

Os dados obtidos englobam todas as regiões do país e refletem a realidade desses pacientes frente à pandemia. Por meio desses estudos, identificaram-se fatores de risco para uma

pior evolução clínica; seus resultados foram publicados em revistas internacionais. A seguir faremos uma síntese do que foi observado.

Sabe-se que as crianças são menos propensas a terem desfechos ruins – como morte – em relação à população adulta quando infectadas pelo SARS-CoV-2. Isso, contudo, não pode ser generalizado. O câncer, as doenças do sangue e o transplante de medula óssea são situações que podem não só predispor o indivíduo a novas infecções como também dificultar o processo de convalescência. No caso do câncer, os variados tipos de tumores podem afetar diferentes sistemas do corpo. Na leucemia, por exemplo, neoplasia maligna mais frequente na infância, as células cancerosas que têm origem no sistema de defesa do corpo destroem a medula óssea, tornando esse tecido incapaz de exercer suas funções, como defesa e produção de células sanguíneas.

O estudo inicial analisou um total de 179 pacientes pediátricos com câncer que contraíram covid-19. Eles tinham idade variando de 4 a 13 anos, sendo 58% do sexo masculino. Os principais sintomas relatados foram tosse (36%), febre (32%), coriza (22%) e disfunção respiratória (21%).

O dado mais impactante, contudo, foi a alta taxa de letalidade (12,3%) neste grupo, muito superior àquela observada na população pediátrica geral (1%).

Outro dado bastante relevante trazido por este estudo foi o estabelecimento da relação do índice de massa corporal (IMC) com a evolução clínica. Observou-se que crianças com IMC baixo ou alto para a idade tiveram sobrevida global inferior (71,4% e 82,6%, respectivamente) em relação às aquelas com IMC considerado adequado (92,7%). Ainda, a gravidade do quadro de covid-19 no momento da apresentação no diagnóstico foi significativamente associada ao óbito, ou seja, quanto mais grave o paciente no momento do diagnóstico, menor a chance de

sobrevida.



Acima e na imagem de capa, áreas reservadas para pacientes em enfermaria e CTI para Covid-19, no Hospital de Clínicas, em Porto Alegre (Foto: Arquivo JU 26 mai. 2020)

Com o intuito de entender também o impacto da pandemia em outros grupos de pacientes tratados pela mesma especialidade médica, o grupo realizou mais dois estudos. O primeiro se refere a crianças com anemia falciforme, o segundo incluiu pacientes submetidos ao transplante de células-tronco.

A anemia falciforme é uma patologia que dificulta o transporte de oxigênio, levando à anemia crônica e à obstrução de vasos. Na epidemia por H1N1, esse grupo de pacientes foi especialmente atingido, com muitos evoluindo desfavoravelmente, como mostrado por [Strouse e colegas em 2010](#). Nosso estudo analisou um total de 25 crianças com anemia falciforme e diagnóstico de covid-19 acompanhadas na região Sul e Sudeste do país. Diferentemente do que foi observado na pandemia anterior, não foi observada nenhuma morte associada à

covid-19, sendo que a maior parte dos pacientes apresentou uma doença leve ou moderada.

Já no grupo de pacientes submetido ao transplante de medula óssea a situação foi completamente diferente: a sobrevida estimada em quarenta dias foi de somente 69%. Esse resultado indica claramente o grande risco associado à infecção pelo novo coronavírus em tais indivíduos.

O novo coronavírus é especialmente perigoso para pacientes pediátricos com câncer e para aqueles submetidos ao TCTH. Esses dados agregam conhecimento ao que se sabe sobre essa infecção em subpopulações de risco, além de refletir o que é observado na realidade brasileira. Os estudos contribuem também para a identificação daqueles pacientes que se beneficiarão do estabelecimento precoce de acompanhamento e tratamento devido a sua susceptibilidade. Por exemplo, saber que o IMC impacta na sobrevida pode auxiliar em condutas nutricionais com repercussões na evolução dos pacientes. Sendo assim, conhecer as dimensões dos riscos aos quais os pacientes estão expostos pode nos ajudar, enquanto sociedade, a criar estratégias de mitigação dos impactos causados pela covid-19.

O coronavírus entrou para a História como uma das grandes pandemias da humanidade. O impacto social, econômico e humanitário continua e, provavelmente, permanecerá incalculável. O desconhecimento ou a formulação de hipóteses baseadas em histórias prévias, como observamos no comportamento diverso de pacientes com anemia falciforme durante a pandemia de H1N1 e agora com a covid-19, podem levar a conclusões errôneas, à desinformação e, conseqüentemente, à piora do manejo de saúde de nossa população. É essencial, portanto, o conhecimento de dados objetivos demonstrados por pesquisa científica séria e ética para a criação e implementação de medidas baseadas na realidade e, assim, mitigar os efeitos deletérios deste momento.

[Victor Jablonski Soares](#) é discente do curso de Medicina e atua como aluno do programa de Iniciação Científica/FAPERGS.

[Mariana Cristina Moraes Corso](#) é biotecnóloga e atua como mestranda do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFRGS.

[Claudia de Melo Oliveira](#) é farmacêutica e atua como mestranda do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFRGS.

[Ciliana Rechenmacher](#) é bióloga e atua como bolsista de Pós-doutorado na UFRGS.

[Mariana Bohns Michalowski](#) é médica e atua como professora adjunta do Departamento de Pediatria Faculdade de Medicina da UFRGS.

[Liane Esteves Daudt](#) é médica e atua como professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRGS.

8 CONCLUSÕES

Na população avaliada neste estudo, pacientes com Doença Falciforme acometidos pela COVID-19, foram observadas poucas complicações associadas à infecção e apenas três pacientes necessitaram de internação na UTI. Os poucos estudos sobre COVID-19 e hemoglobinopatias que estão disponíveis hoje na literatura mostram que pacientes acima de 45 anos e com antecedentes como história de alta frequência de episódios de dor, hipertensão pulmonar, diminuição da função renal, anemia falciforme neuropatia e acidente vascular cerebral nos últimos três anos foram mais propensos a terem casos graves após a infecção por Sars-Cov-2 e maiores chances de ir a óbito (APPIAH-KUBI et al., 2020; ARLET et al., 2020; (PANEPINTO et al., 2020). Um dado importante observado foi que o estado nutricional também teve um impacto no prognóstico. Os três pacientes que necessitaram de tratamento na UTI foram classificados com sobrepeso e/ou obesidade. Apesar de não haver uma diferença estatisticamente significativa, parece haver uma tendência de pior prognóstico para esses pacientes. O mesmo foi constatado pelo nosso grupo de pesquisa em relação a pacientes pediátricos oncológicos com obesidade ou baixo peso (CORSO et al., 2021).

Todos os pacientes foram acompanhados por até 3 meses após a data da confirmação do diagnóstico por RT-PCR Sars-Cov-2, no entanto, os pacientes não apresentaram graus de sequelas ou comprometimento após a infecção.

Em nosso registro não observamos nenhum óbito para essa população de paciente, sendo este um dos maiores estudos com análise populacional de pacientes pediátricos e DF acometidos pela COVID-19. Em outro estudo realizado por George et al, 48 crianças foram incluídas. Somente um óbito foi descrito. (PANEPINTO et al., 2020). Já em uma coorte retrospectiva que analisou crianças e adultos jovens com DF e que foram infectados por influenza A, influenza B e H1N1, foi constatado os pacientes falcêmicos necessitavam de cuidados intensivos com mais frequência e recebiam mais hemotransfusões e tratamentos antivirais, além de desenvolverem síndrome torácica aguda e episódios de dor intensa. (STROUSE et al., 2010). As manifestações clínicas e evolução dos pacientes pediátricos com portadores de hemoglobinopatias foram de fato, inferiores as expectativas do grupo. Tivemos uma amostra relativamente pequena de pacientes, considerando a duração da pesquisa e

a quantidade de centros cadastrados. Acreditamos que as medidas públicas implantadas, como distanciamento social e quarentena, possam ter impactado o baixo n do estudo.

Em conclusão, diferente da expectativa e hipótese inicial dos pesquisadores, a COVID-19 em crianças com DF não levou a um aumento na mortalidade, ao contrário de outras infecções virais respiratórias conhecidas por causar complicações graves nesses pacientes. Novos estudos deverão ser realizados para entender o impacto a médio e longo prazo nestas crianças, assim como o papel da vacinação na evolução dos mesmos.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diferente da hipótese inicial de pesquisa, fomos surpreendidos pelas manifestações clínicas tenues e a evolução favorável dos pacientes pediátricos portadores de hemoglobinopatias com COVID19. As hemoglobinopatias apresentam uma alta prevalência no Brasil e representam em grande parte uma população com condições sociais mais vulneráveis. Tais resultados, portanto são bastante interessantes.

Assim, essa pesquisa foi de importante valia para a comunidade científica, já que traça um perfil particular de uma população de pacientes que poderiam inicialmente ser considerados mais suscetíveis ao vírus e suas complicações. Mais entendimento sobre esse vírus, sua epidemiologia e mecanismo de infecção com certeza ainda serão muito discutidos e, quem sabe, maiores explicações do porque essa população de pacientes que previamente tinha sido gravemente afetado por infecções de vírus respiratórios teve uma evolução leve com o SARS-Cov-2 serão levantadas.

APÊNDICE A – VARIÁVEIS PESQUISA

DADOS GERAIS:

Centro de tratamento:

Iniciais do paciente:

Data de nascimento: DD/MM/AAAA

Sexo : F M

Peso (kg) :

Altura (cm) :

Diagnóstico:

Doença Falciforme:

- SS
- SC
- SB+
- SB-
- Outras Qual :

Talassemia:

- Alfa
- Beta

Dependente Transfusional

- Sim
- Não

Antecedentes :

- Antecedente de infecção severa (bacteremia, vasopressor, UTI...) ?
 - Sim Não
- Esplenectomia?
 - Sim Não
 - Data:
- Antecedente de sequestro esplênico?
 - Sim Não
 - Se sim, número de episódios:
- Antecedente de patologia respiratória crônica (asma, bronquiectasia, sequelas de infarto pulmonar, hipertensão pulmonar...) ?
 - Sim Não
 - Se sim qual :
- Antecedentes de pneumopatia ou síndrome torácica aguda?
 - Sim Não
 - Se sim, número de episódios:
- Antecedentes da cirurgia torácica?
 - Sim Não
 - Se sim, data da cirurgia:

- Se sim, precisar o tipo de cirurgia:
- Outros antecedentes importantes (síndrome genética, patologia crônica, déficit imunitário...) ?
- Última eletroforese de Hb:
- Hb A _____ %
- Hb A2 _____ %
- Hb S _____ %
- Hb F _____ %
- Outras Hb Variantes _____ %

Ferritina ao menos 30 dias prévios ao registro em ausência de quadro infeccioso: _____ unidade

Eco doppler transcraniano: sim Não Não se aplica
 Data
 Fluxo

- Critério de inclusão no registro:
 - exposição à pessoa com SARS-Cov2 positivo
 - viagem recente a país com transmissão sustentada ou área com transmissão local nos últimos 14 dias
 - febre e/ou sintomas respiratórios
 - ageusia e/ou anosmia
 - coleta de SARS-Cov2 por indicação da equipe assistente

Dados sobre a COVID-19:

Diagnóstico de COVID19

- sim Não

Forma de diagnóstico:

- Diagnóstico realizado:
 - Na triagem sistemática
 - Se sim, qual foi o motivo da triagem ? Clique aqui para inserir o texto

- Pesquisa por RT-PCR realizada ? sim Não
 - Data da primeira PCR : Clique aqui para inserir uma data.
 - Positivo para RT-PCR Sim Não
 - Se sim :
 - Especifique a natureza da amostra : nariz/garganta LBA ou escaro tamborete outros
 - Se « outro » estiver marcado especifique : Clique aqui para inserir o texto
 - Data da primeira PCR positiva: Clique aqui para inserir uma data.
- Sorologia IgM anti-SARS-CoV-2 realizado ? Sim Não
 - Se sim, positivo ? Sim Não
 - Data da realização: Clique aqui para inserir uma data.
- Diagnóstico baseado apenas em critério clínico e radiológico: Sim Não
- Uso de outro método de diagnóstico ? Sim Não
 - Se sim qual ? Clique aqui para inserir o texto

Contar historia e incubação

- Arredores (compartilhando a mesma habitação) positivo ou suspeito? Sim Não Não sabe
 - Se sim e se aplicável, data dos primeiros sintomas de contato: Clique aqui para inserir uma data.
 - Coleta de outros vírus: Sim Não

Influenza A (H1N1): Sim Não

Resultado : Positivo Negativo

Vírus Respiratório Sincicial: Sim Não

Resultado : Positivo Negativo

Parainfluenza Sim Não

Resultado : Positivo Negativo

Outros :

Sinais funcionais e clínicos relacionados à infecção :

Fase inicial então J7-J10 então 15-J20 então J25-30

- | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ● Nenhuma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● Hipertermia > 38,5°C | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● Hipertermia entre 38 et 38,5°C | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● Sensação de hipertermia com T° < 38°C | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● Mialgia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● Astenia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ● Tosse | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Produtiva | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ○ Seca | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- Incoercível/coqueluchóide
- Dor no peito
 - Características (dia / noite, localização, tipo, permanente / intermitente / tosse...) : Clique aqui para inserir o texto
- Angústia respiratória
 - Sinais de luta
 - Polipneia
 - Dessaturação / cianose
 - Anomalia auscultatória
- Sinais hemodinâmicos
 - Taquicardia
 - TRC estendido
 - Manchas
 - Hipotensão
- Rinorréia
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Anosmia
- Ageusia / disgeusia
- Erupção cutânea
- Outros sinais (especificar) : Clique aqui para inserir o texto.
- Data dos primeiros sintomas de COVID-19 (ignore se não houver sinal) :
Clique aqui para inserir uma data.

	Fase inicial	D7-D10	D15-D20	D25-30
Leucocitos (G/L)				
Hb (g/dL)				
Plaquetas (G/L)				
PNN (G/L)				
Linfocitos (G/L)				
PCR (mg/L)				
Procalcitonina (ng/mL)				
ASAT (xN)				

ALAT (xN)				
Bilirrubina total (mg/dL)				
Bilirrubina direta (mg/dL)				
D-dímeros				
Fibrinogênio				
Ferritina				
Reticulócitos				
LDH				

Sinais biológicos:

Se a fenotipagem linfocitária B/T, indicar a (s) data (s) do exame e resultados : Clique aqui para inserir o texto.

- Co-infecção documentada? Sim Não Não pesquisado
 - Se sim:

	Identificação	Tipo de débito direto	Data da descoberta
Micro-organismo 1			
Micro-organismo 2			
Micro-organismo 3			

- Outros elementos relevantes do balanço biológico (creatina ex-alta, disnatremia, discalémia, discalcemia...) : Clique aqui para inserir o texto.

Sinais radiológicos:

- Raio x torácico realizado ? Sim Não
 - Se sim :
 - Date : Clique aqui para inserir uma data.
 - Sem anomalias
 - Síndrome intersticial
 - Derrame pleural
 - Envolvimento unilateral Insuficiência bilateral
 - Dano localizado Comprometimento difuso
 - Outro sinal Especifique : Clique aqui para inserir o texto.

- TDM torácico realizado ? Sim Não
 - Se sim :
 - Data : Clique aqui para inserir uma data.
 - Sem anomalias
 - Vidro fosco
 - Se sim :
 - Periférico Peri-hilar
 - Bilateral Unilateral
 - Localizado Difusa
 - Nódulo
 - Se sim, tamanho, número, localização Clique aqui para inserir o texto.
 - Condensação
 - Se sim :
 - Periférico Peri-hilar
 - Bilateral Unilateral
 - Localizado Difusa
 - Número, tamanho e localização(s) : Clique aqui para inserir o texto.
 - Espessamento dos septos interlobulares ? Sim Não
 - Outra anomalia
 - Especifique :Clique aqui para inserir o texto.
 - Porcentagem de parênquima pulmonar afetado
 - < 25 %
 - 25-50 %
 - 50-75 %
 - > 75 %
 - Dados não disponíveis
- Outras imagens (ex ecografia torácica) ? Sim Não
 - Se sim:
 - Quais : Clique aqui para inserir o texto.
 - Data : Clique aqui para inserir uma data.
 - Resultados : Clique aqui para inserir o texto.
- As imagens foram feitas remotamente para verificar anomalias ?
Sim Não N/A
 - Se sim :
 - Tipo de imagem : Clique aqui para inserir o texto.
 - Data (s) de conclusão : Clique aqui para inserir uma data. Clique aqui para inserir uma data. Clique aqui para inserir uma data.
 - Regressão dos sinais radiológicos? Sim Não
 - Se sim, data : Clique aqui para inserir uma data.

Tratamentos em andamento no momento dos primeiros sintomas ou contaminação com SARS-CoV-2

- Paciente em uso de medicações nos três meses anteriores ao registro?
- Sim Não
- Em caso afirmativo, nome das últimas moléculas recebidas e data de administração

Molécula	Data da administração

Programa de politransusão Sim Não

Data início

Data da Última exsanguineotransusão

Uso de Glutamina Sim Não

Data de início

Penicilina profilática Sim Não

Data de início

Dose

Transfusões recebidas nos últimos 3 meses: Sim Não

- Se sim :
 - Número de vezes: Clique aqui para inserir o texto.
 - Data da administração : Clique aqui para inserir o texto.
 - Doses recebidas : Clique aqui para inserir o texto

Hidroxiuréia nas 3 semanas anteriores: Sim Não

- Data da administração: Clique aqui para inserir o texto
- Doses recebidas: Clique aqui para inserir o texto

AINEs recebidos dentro de 3 semanas antes:: Sim Não

- Se sim :
 - Nome da (s) molécula (s): Clique aqui para inserir o texto

- Data da administração: Clique aqui para inserir o texto
- Doses recebidas: Clique aqui para inserir o texto

Quelante de ferro nas 3 semanas anteriores: Sim Não

- Se sim :
 - Nome da (s) molécula (s): Clique aqui para inserir o texto
 - Data da administração: Clique aqui para inserir o texto
 - Doses recebidas: Clique aqui para inserir o texto

Manejo da infecção

- Inclusão em protocolo terapêutico COVID ? Sim Não
- Cuidados iniciais:
 - Em casa
 - Internação em unidade convencional
 - Internação em unidade de terapia intensiva ou reanimação
 - Si hospitalisation initiale, date de l'hospitalisation : Clique aqui para inserir uma data.
- Tratamento antiviral ? Sim Não
 - Se sim, qual (s) : Clique aqui para inserir o texto
 - Se sim, data de introdução : Clique aqui para inserir uma data.
- Oxigenoterapia inicial ?
 - Nenhuma
 - Nasal
 - Oxigenoterapia de alto fluxo
 - Ventilação não invasiva
 - Ventilação invasiva imediatamente
- Terapia antibiótica? Sim Não
 - Se sim, qual (s) antibiótico ? Clique aqui para inserir o texto.
 - Se sim, data de introdução Clique aqui para inserir uma data.
- Outras terapias (ex : hidroxicloroquina) ? Sim Não
 - Se sim, qual molécula (s) ? Clique aqui para inserir o texto.
 - Se sim, data de introdução: Clique aqui para inserir uma data.
- Transfusões? Sim Não
 - Se sim :
 - Número de Unidades de plaquetas transfundidas no mês seguinte ao início da infecção: Clique aqui para inserir o texto.
 - Número de Concentrados de Hemácias transfundidos no mês seguinte ao início da infecção: Clique aqui para inserir o texto.
- Tratamento sintomático realizado : Clique aqui para inserir o texto.

Evolução de dados

- Data das últimas notícias: Clique aqui para inserir uma data.

- Últimas Notícias ? Vivo Falecido
 - Se aplicável, data da morte: Clique aqui para inserir uma data.
 - Se aplicável, a morte relacionada a COVID-19? Sim Não
- Agravamento clínico da infecção ? Sim Não
 - Se sim, data do agravamento: Clique aqui para inserir uma data.
 - Se sim, especifique os sinais de agravamento :Clique aqui para inserir o texto.
- PCR SARS-CoV-2 repetido ? Sim Não
 - Em caso afirmativo, indique data (s) e resultados :

Data do teste	Resultado

- Hospitalização em terapia intensiva ? Sim Não
 - Se sim, dados de hospitalização: Clique aqui para inserir uma data.
 - Se sim, razão(ex : SDRA, sepse grave...): Clique aqui para inserir o texto.
 - Se sim, uso :
 - Ventilação não invasiva Sim Não
 - Optiflow/OHD Sim Não
 - Ventilação mecânica invasiva Sim Não
 - Aminas pressoras Sim Não
 - Sedação Sim Não
 - Tocilizumabe Sim Não
 - Se sim, número de injeções:Clique aqui para inserir o texto.
 - Se sim, datas das injeções:Clique aqui para inserir o texto.
 - Se a ventilação mecânica:
 - Tempo de ventilação: Clique aqui para inserir o texto.
 - Decúbito ventral ? Sim Não
 - Se sim, duração :Clique aqui para inserir o texto.
 - Data da saída da reanimação : Clique aqui para inserir uma data.
 - Data da alta para casa: Clique aqui para inserir uma data.
- Evolução favorável ? Sim Não
 - Se sim, data do desaparecimento dos sintomas: Clique aqui para inserir uma data.
- Sequelas 3 meses após o início da infecção ? Sim Não
 - Se sim,
 - Sequelas pulmonares Sim Não
 - Se sim, tipo de sequela (radiológico, função respiratória, clínico...) : Clique aqui para inserir o texto.
 - Sequelas extrapulmonar Sim Não
 - Se sim, quais (detalhes) : Clique aqui para inserir o texto.

- Sequelas aos 6 meses desde o início da infecção ? Sim Não
 - Se sim,
 - Sequela pulmonar Sim Não
- Se sim, tipo de sequela (radiológico, função respiratória, clínico...): Clique aqui para inserir o texto.
- Sequelas extrapulmonar Sim Não
- Se sim, quais (detalhe) : Clique aqui para inserir o texto.

**APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO –
RESPONSÁVEIS**

CAAE: 33532320410015327

**Título do Projeto: “AVALIAÇÃO DA REPERCUSSÃO CLÍNICA DA INFECÇÃO POR
SARS-CoV-2 EM CRIANÇAS PORTADORAS DE HEMOGLOBINOPATIAS NO
BRASIL: ESTUDO MULTICÊNTRICO”.**

A pessoa pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é descrever manifestação e evolução clínica de crianças e adolescentes portadores de doença falciforme e outras hemoglobinopatias e acometidas por COVID-19 no Brasil.

O COVID-19 é um novo vírus identificado no início de 2020, que tem se espalhado por muitos países e pode ter uma apresentação clínica variável desde não causar sintomas até quadros respiratórios graves. O estudo está sendo coordenado pelo Laboratório de Pediatria Translacional localizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre-RS, mas engloba vários centros de tratamento de crianças e jovens do país.

Se você autorizar que a pessoa pela qual você é responsável participe da pesquisa, o procedimento envolvido compreenderá:

Coletas de informações relativas a consultas ambulatoriais de rotina com a equipe assistencial. Será necessário a consulta do prontuário do participante para que sejam coletados as seguintes informações: dados clínicos referentes a diagnóstico, tratamentos e resultados de exames realizados.

Este estudo será apenas de revisão de registros em prontuário, não havendo nenhuma interferência no tratamento clínico do paciente, que será o mesmo independentemente de você aceitar ou não a participação na pesquisa.

Quanto à participação nesta pesquisa não são conhecidos riscos adicionais, apenas o risco mínimo de quebra de confidencialidade ao utilizar os dados, sendo que serão tomadas todas as devidas medidas para preservar a privacidade do participante.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Liane Esteves Daudt ou com a pesquisadora Mariana Bohns Michalowski, pelo telefone 51-3359-8019 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura (*se aplicável*)

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____