

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Maria Clara Silva Fraga
Maria Luísa Gonçalves Pires Ferreira

**Risco de Acidente Vascular Encefálico na Anemia Falciforme: mecanismos
e prevenção**

SÃO JOÃO DEL REI, DEZEMBRO DE 2024

Risco de Acidente Vascular Encefálico na Anemia Falciforme: mecanismos e prevenção

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

SÃO JOÃO DEL REI, DEZEMBRO DE 2024

Maria Clara Silva Fraga
Maria Luísa Gonçalves Pires Ferreira

Risco de Acidente Vascular Encefálico na Anemia Falciforme: mecanismos e prevenção

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

São João del Rei, 09 de Dezembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira - Doutora - (UNIPTAN)

Eliane Moreto Silva Oliveira - Doutora (UNITAN)

Douglas Roberto Guimarães Silva - Doutor (UNIPTAN)

Vander José das Neves – Doutor (UNIPTAN)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Anemia Falciforme (AF) é uma doença hereditária caracterizada pela produção de hemoglobina anômala (HbS), que leva a alterações estruturais nas hemácias, afetando sua função e promovendo obstruções microvasculares. Pacientes com AF apresentam maior risco de desenvolver Acidente Vascular Encefálico (AVE), complicação grave que contribui significativamente para a morbidade e mortalidade, especialmente em crianças e adolescentes. Estudos destacam uma complexa interação de fatores fisiopatológicos e genéticos na predisposição ao AVE, sugerindo a necessidade de estratégias de diagnóstico precoce e prevenção. **OBJETIVO:** Este estudo visa analisar as evidências científicas sobre a relação entre Anemia Falciforme e o risco de AVE, com ênfase em fatores epidemiológicos, mecanismos fisiopatológicos e estratégias diagnósticas que auxiliem na identificação precoce dos indivíduos em risco. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão narrativa da literatura nas bases de dados Medline, Lilacs e Portal Regional da BVS, limitando-se a artigos publicados entre 2019 e 2024. Utilizaram-se descritores controlados para buscar estudos que explorassem os fatores de risco, biomarcadores, complicações cerebrovasculares e estratégias de manejo de pacientes com AF. **RESULTADOS:** Foram incluídos estudos que evidenciam a contribuição de fatores como a hemólise crônica, disfunção endotelial, polimerização da HbS e mutações genéticas para o risco de AVE. Estratégias de monitoramento, como o Doppler transcraniano, são discutidas quanto à sua eficácia no rastreamento de pacientes pediátricos em risco. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A abordagem multidisciplinar é fundamental para o manejo do risco de AVE em AF, incluindo o uso de biomarcadores e exames de imagem que possibilitem intervenções precoces e prevenção de sequelas neurológicas graves.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Acidente Vascular Encefálico. Biomarcadores. Fisiopatologia. Prevenção.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sickle Cell Anemia (SCA) is an inherited disorder characterized by the production of abnormal hemoglobin (HbS), leading to structural changes in red blood cells, affecting their function and promoting microvascular obstructions. Patients with SCA have an increased risk of developing Stroke (Cerebrovascular Accident, CVA), a severe complication that significantly contributes to morbidity and mortality, especially among children and adolescents. Studies highlight a complex interaction of pathophysiological and genetic factors in stroke predisposition, suggesting the need for early diagnostic and preventive strategies. **OBJECTIVE:** This study aims to analyze the scientific evidence on the relationship between Sickle Cell Anemia and stroke risk, focusing on epidemiological factors, pathophysiological mechanisms, and diagnostic strategies that may help identify individuals at risk early. **METHODOLOGY:** A narrative literature review was conducted using the Medline, Lilacs, and BVS Regional Portal databases, limited to articles published between 2019 and 2024. Controlled descriptors were used to locate studies exploring risk factors, biomarkers, cerebrovascular complications, and management strategies for SCA patients. **RESULTS:** Included studies highlight the contribution of factors such as chronic hemolysis, endothelial dysfunction, HbS polymerization, and genetic mutations to stroke risk. Monitoring strategies, such as transcranial Doppler, are discussed regarding their effectiveness in screening pediatric patients at risk. **CONCLUSIONS:** A multidisciplinary approach is essential for managing stroke risk in SCA, including the use of biomarkers and imaging exams that enable early interventions and prevention of severe neurological sequelae.

Keywords: Sickle Cell Anemia. Stroke. Biomarkers. Pathophysiology. Prevention.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA.....	10
3 RESULTADOS	11
4 DISCUSSÃO	15
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
REFERÊNCIAS	20

Risco de Acidente Vascular Encefálico na Anemia Falciforme: mecanismos e prevenção

Maria Clara Silva Fraga*
Maria Luísa Gonçalves Pires Ferreira*
Larissa Mirelle de Oliveira Pereira†

RESUMO

INTRODUÇÃO: a Anemia Falciforme (AF) é uma doença hereditária caracterizada pela produção de hemoglobina anômala (HbS), que leva a alterações estruturais nas hemácias, afetando sua função e promovendo obstruções microvasculares. Pacientes com AF apresentam maior risco de desenvolver Acidente Vascular Encefálico (AVE), complicação grave que contribui significativamente para a morbidade e mortalidade, especialmente em crianças e adolescentes. Estudos destacam uma complexa interação de fatores fisiopatológicos e genéticos na predisposição ao AVE, sugerindo a necessidade de estratégias de diagnóstico precoce e prevenção. **OBJETIVO:** este estudo visou analisar as evidências científicas sobre a relação entre Anemia Falciforme e o risco de AVE, com ênfase em fatores epidemiológicos, mecanismos fisiopatológicos e estratégias diagnósticas que auxiliem na identificação precoce dos indivíduos em risco. **METODOLOGIA:** realizou-se uma revisão narrativa da literatura nas bases de dados Medline, Lilacs e Portal Regional da BVS, limitando-se a artigos publicados entre 2019 e 2024. Utilizou-se descritores controlados para buscar estudos que explorassem os fatores de risco, biomarcadores, complicações cerebrovasculares e estratégias de manejo de pacientes com AF. **RESULTADOS:** foram incluídos estudos que evidenciam a contribuição de fatores como a hemólise crônica, disfunção endotelial, polimerização da HbS e mutações genéticas para o risco de AVE. Estratégias de monitoramento, como o Doppler transcraniano, são discutidas quanto à sua eficácia no rastreamento de pacientes pediátricos em risco. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** a abordagem multidisciplinar é fundamental para o manejo do risco de AVE em AF, incluindo o uso de biomarcadores e exames de imagem que possibilitem intervenções precoces e prevenção de sequelas neurológicas graves.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Acidente Vascular Encefálico. Biomarcadores. Fisiopatologia. Prevenção.

ABSTRACT

INTRODUCTION: sickle Cell Anemia (SCA) is an inherited disorder characterized by the production of abnormal hemoglobin (HbS), leading to structural changes in red blood cells, affecting their function and promoting microvascular obstructions. Patients with SCA have an increased risk of developing Stroke (Cerebrovascular Accident, CVA), a severe complication that significantly contributes to morbidity and mortality, especially among children and adolescents. Studies highlight a complex interaction of pathophysiological and genetic factors in stroke predisposition, suggesting the need for early diagnostic and preventive strategies. **OBJECTIVE:** this study aims to analyze the scientific evidence on the relationship between Sickle Cell Anemia and stroke risk, focusing on epidemiological factors, pathophysiological mechanisms, and diagnostic strategies that may help identify individuals at risk early. **METHODOLOGY:** a narrative literature review was conducted using the Medline, Lilacs, and BVS Regional Portal databases, limited to articles published between 2019 and 2024. Controlled descriptors were used to locate studies exploring risk factors, biomarkers, cerebrovascular complications, and management strategies for SCA patients. **RESULTS:** included studies highlight the contribution of factors such as chronic hemolysis, endothelial dysfunction, HbS polymerization, and genetic mutations to stroke risk. Monitoring strategies, such as transcranial Doppler, are discussed regarding their effectiveness in screening pediatric patients at risk. **CONCLUSIONS:** a multidisciplinary approach is essential for managing stroke risk in SCA, including the use of biomarkers and imaging exams that enable early interventions and prevention of severe neurological sequelae.

Keywords: Sickle Cell Anemia. Stroke. Biomarkers. Pathophysiology. Prevention.

*Graduandas do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.
E-mail:

† Professora do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.
E-mail: larissa.pereira@uniptan.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF) é uma doença hereditária de alta prevalência em diversas regiões do mundo, especialmente entre populações de ascendência africana, onde foi amplamente documentada devido à sua associação com a proteção parcial contra a malária¹. O primeiro relato clínico detalhado da condição ocorreu no início do século XX, quando James Herrick, em 1910, descreveu a presença de hemácias em forma de foice em um paciente com anemia grave. Desde então, a AF tem sido objeto de intenso estudo em função de suas amplas implicações clínicas e de seu impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados². No Brasil, a introdução da população africana durante o período colonial contribuiu significativamente para a disseminação do gene falciforme, tornando a AF uma das doenças genéticas mais prevalentes no país, especialmente nas regiões Nordeste e Sudeste³.

Historicamente, o conhecimento sobre a AF avançou com o desenvolvimento da genética molecular e das técnicas laboratoriais de análise. Nos anos 1940, Linus Pauling e seus colaboradores descobriram que a base molecular da AF estava relacionada a uma mutação pontual no gene da cadeia beta da hemoglobina, resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6. Essa alteração, aparentemente simples, foi o ponto de partida para a compreensão dos profundos efeitos que a hemoglobina S (HbS) exerce sobre a morfologia e a funcionalidade das hemácias, bem como sobre a fisiopatologia sistêmica da doença³. Desde essa descoberta, o entendimento acerca das complicações decorrentes da AF tem evoluído, revelando uma gama extensa de manifestações que afetam diversos órgãos e sistemas, sendo o Acidente Vascular Encefálico (AVE) uma das complicações mais devastadoras, principalmente em pacientes jovens⁴.

Do ponto de vista fisiopatológico, a Anemia Falciforme é caracterizada pela produção anômala da hemoglobina S, que, em condições de baixa oxigenação, induz a polimerização intracelular dessa proteína. Esse processo altera drasticamente a conformação das hemácias, tornando-as rígidas e com a clássica forma de foice³. A rigidez das hemácias falciformes interfere na sua capacidade de atravessar os pequenos vasos sanguíneos, levando à obstrução microvascular e à interrupção do fluxo sanguíneo, condição conhecida como vaso-oclusão. Tal fenômeno é responsável por grande parte das manifestações clínicas da doença, incluindo episódios de dor intensa, conhecidos como crises vaso-oclusivas, além de complicações mais severas, como lesões isquêmicas e danos irreversíveis aos órgãos⁵.

A relação entre Anemia Falciforme e Acidente Vascular Encefálico é particularmente relevante, uma vez que o AVE é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes falciformes. Estima-se que até 11% dos indivíduos com AF sofram um AVE antes dos 20 anos de idade. A patogênese do AVE em pacientes com AF está intimamente ligada ao processo de vaso-oclusão crônica, que resulta em uma redução significativa do fluxo sanguíneo cerebral e consequente isquemia⁵. Além disso, a anemia crônica, característica da doença, agrava o quadro ao diminuir a capacidade de transporte de oxigênio, exacerbando a hipoxemia cerebral. Estudos recentes têm demonstrado que o aumento da viscosidade sanguínea, devido à presença das hemácias falciformes e à hemólise crônica, também contribui para o desenvolvimento de complicações cerebrovasculares, favorecendo tanto eventos isquêmicos quanto hemorrágicos⁶.

O diagnóstico precoce da Anemia Falciforme e de suas complicações neurológicas, como o AVE, é fundamental para a implementação de estratégias preventivas e de manejo clínico adequado. O teste do pezinho, implementado em programas de triagem neonatal em diversos países, incluindo o Brasil, tem se mostrado uma ferramenta eficaz para o diagnóstico inicial da AF⁷. A detecção da hemoglobina S na fase neonatal permite intervenções precoces, como o acompanhamento médico regular e o uso de profilaxia com antibióticos para prevenir infecções. No contexto do AVE, o monitoramento com exames de imagem, como a ultrassonografia Doppler transcraniana, tem sido amplamente utilizado para identificar crianças com AF em risco elevado de desenvolverem um evento isquêmico cerebral^{6,7}. Esse exame é capaz de detectar o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais, um indicativo de estenose ou oclusão vascular, o que sinaliza a necessidade de intervenções preventivas⁷.

Além dos exames de imagem, métodos laboratoriais, como a dosagem da hemoglobina fetal (HbF) e a análise da hemólise crônica, também são relevantes para o acompanhamento dos pacientes com Anemia Falciforme, fornecendo parâmetros que auxiliam na estratificação do risco de complicações, como o AVE. A elevação dos níveis de HbF tem sido associada a uma menor gravidade das crises vaso-oclusivas e a uma menor incidência de eventos cerebrovasculares, evidenciando a importância de marcadores laboratoriais no manejo da doença. Dessa forma, o diagnóstico precoce e o monitoramento contínuo representam pilares fundamentais no controle das complicações neurológicas associadas à AF³⁻⁷.

Diante do exposto, o objetivo geral deste estudo foi analisar as evidências científicas sobre a relação entre Anemia Falciforme e o risco aumentado de Acidente Vascular Encefálico, com foco nas características epidemiológicas, fisiopatológicas e nos mecanismos diagnósticos

associados a essa complicação. Especificamente, buscou-se: (i) examinar os principais fatores de risco e a prevalência de AVE em pacientes com Anemia Falciforme, destacando as implicações clínicas dessa associação; (ii) investigar os mecanismos fisiopatológicos que explicam a maior propensão ao desenvolvimento de eventos cerebrovasculares em indivíduos com AF; e (iii) discutir as estratégias diagnósticas disponíveis para a identificação precoce do risco de AVE em pacientes falciformes, enfatizando a importância de métodos preventivos.

A realização deste estudo reside na alta prevalência de complicações cerebrovasculares em pacientes com Anemia Falciforme, especialmente em populações de baixa renda e em regiões onde o acesso a cuidados médicos especializados é limitado⁸. O Acidente Vascular Encefálico representa uma das maiores causas de morbidade e mortalidade nessa população, com consequências devastadoras tanto para o desenvolvimento neuropsicomotor quanto para a qualidade de vida das pessoas acometidas⁹. No entanto, a identificação precoce dos pacientes em risco e o manejo clínico adequado ainda enfrentam desafios consideráveis, sobretudo em sistemas de saúde com recursos limitados. Portanto, uma análise aprofundada sobre os fatores de risco, a fisiopatologia e as técnicas diagnósticas podem fornecer subsídios para a melhoria das políticas de saúde pública voltadas à prevenção e tratamento dessa grave complicação, contribuindo para a redução da mortalidade e das sequelas neurológicas em pacientes com AF¹⁰.

2 METODOLOGIA

A metodologia desta pesquisa consistiu em uma revisão narrativa da literatura, com ênfase na relação entre Anemia Falciforme e Acidente Vascular Encefálico, abordando aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos. A investigação foi conduzida com o objetivo de responder à seguinte pergunta-problema: *quais são as evidências científicas acerca da associação entre Anemia Falciforme e o risco aumentado de Acidente Vascular Encefálico, bem como as estratégias de manejo disponíveis?*

Essa pesquisa foi conduzida em bases de dados reconhecidas, limitando-se às plataformas MEDLINE, LILACS e Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), visando a garantir a qualidade e a relevância dos estudos selecionados. A estratégia de busca foi estruturada com o uso de descritores controlados (DeCS/MeSH), incluindo termos como "Anemia Falciforme", "Acidente Vascular Encefálico", "Epidemiologia" e "Tratamento", combinados com operadores booleanos (AND, OR) para refinar os resultados e capturar estudos relevantes. A pesquisa foi realizada em artigos publicados entre 2019 e 2024, em português ou inglês, de forma a assegurar a contemporaneidade e aplicabilidade dos dados. Estudos que não

se enquadraram nesses critérios, bem como aqueles que não abordavam diretamente a relação entre AF e AVE, foram excluídos.

Os artigos identificados foram inicialmente triados por meio de uma leitura dos títulos e resumos, levando em consideração a pertinência ao tema, os métodos empregados e a relevância científica para o contexto proposto. Na sequência, foi realizada uma análise minuciosa do texto completo dos estudos selecionados, com extração sistemática das informações mais relevantes, particularmente aquelas relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos que associam a AF ao risco de AVE, além das estratégias de prevenção e manejo adotadas em pacientes com essa condição.

A análise dos dados coletados seguiu uma abordagem qualitativa, buscando identificar padrões e divergências nas evidências apresentadas pelos estudos incluídos. As informações foram organizadas de forma a proporcionar uma síntese integrativa dos achados, discutindo-se as implicações clínicas das intervenções terapêuticas, especialmente no que tange à prevenção secundária de AVE em pacientes com Anemia Falciforme. Tal análise permitiu a identificação de lacunas no conhecimento atual, oferecendo subsídios para futuras investigações e para o aprimoramento das práticas clínicas relacionadas ao manejo de AVE em indivíduos com AF.

3 RESULTADOS

Para identificar as publicações científicas mais relevantes sobre a associação entre Anemia Falciforme e o risco de AVE, foram consultadas bases de dados médicas e científicas, como o Portal Regional da BVS, Medline e Lilacs. A Tabela 1 apresenta o número de trabalhos registrados em cada base, evidenciando a amplitude da pesquisa realizada. A predominância de registros nas bases BVS e Medline, em relação à Lilacs, reflete a maior cobertura de estudos nessas plataformas para o tema em questão, indicando uma disponibilidade mais ampla de literatura internacional. Esses dados são fundamentais para estabelecer a base empírica da revisão, permitindo uma análise abrangente e criteriosa dos estudos relevantes até novembro de 2024. Há que se considerar que a BVS contém as bases de dados da Lilacs e da Mediline, além de muitas outras.

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal.

	Fontes da Pesquisa	Número de trabalhos registrados
1	Portal Regional da BVS	211
2	Medline	206
3	Lilacs	4

Fonte: conforme as bases em nov. 2024.

Dos 211 textos vislumbrados, 10 foram selecionados para a composição desta revisão. O Quadro 1 sumariza os estudos selecionados, incluindo o título, autores, abordagem metodológica e idioma. Esses estudos abarcam uma variedade de métodos, como análises prospectivas, transversais e revisões de literatura, contribuindo para uma compreensão abrangente dos diferentes aspectos da Anemia Falciforme e seu impacto no risco de AVE. A inclusão de estudos observacionais e revisões permite explorar tanto dados clínicos quanto abordagens preventivas e terapêuticas discutidas na literatura. Cada estudo selecionado foi escolhido por sua contribuição ao tema, ampliando o entendimento sobre os fatores de risco, as abordagens diagnósticas e as implicações clínicas dessa condição.

Quadro 1 - Estudos selecionados para a revisão narrativa.

	Título do estudo	Pesquisadores	Tipo de método / abordagem	Idioma
1	Cerebral artery conditional blood velocity in sickle cell disease: a multicentre study and evidence for active treatment	Modebe <i>et al.</i> , 2022 ¹¹	Estudo observacional prospectivo	Inglês
2	Sleep disordered breathing and its relation to stroke and pulmonary hypertension in children with sickle cell disease: a single-center cross-sectional study	Tantawy <i>et al.</i> , 2023 ¹²	Estudo transversal	Inglês
3	Genome-wide association study of early ischemic stroke risk in Brazilian Individuals with Sickle Cell Disease implicates ADAMTS2, CDK18 and uncovers novel loci	Earley <i>et al.</i> , 2023 ¹³	Estudo observacional de coorte	Inglês
4	Stroke in sickle cell disease and the promise of recent disease modifying agentes	Runge <i>et al.</i> , 2022 ¹⁴	Revisão de literatura	Inglês
5	Hemorrhagic Stroke in Children and Adults With Sickle Cell Anemia: The Post-STOP Cohort	Fox <i>et al.</i> , 2022 ¹⁵	Estudo retrospectivo	Inglês
6	Sickle-Cell Disease and Stroke: Quality of Life of Patients in a Chronic Transfusion Regimen from the Caregivers' Perspective	Cerqueira <i>et al.</i> , 2023 ¹⁶	Estudo transversal	Inglês
7	Follow-up of children with sickle cell anemia screened with transcranial Doppler and enrolled in a primary prevention program of ischemic stroke	Sabarense <i>et al.</i> , 2021 ¹⁷	Estudo de coorte retrospectivo	Inglês
8	Nitric oxide: A potential etiological agent for vaso-occlusive crises in sickle cell disease	Gupta e Kumar, 2024 ¹⁸	Revisão de literatura	Inglês
9	Factors Associated with Overt Stroke in Children and Adolescents with Sickle Cell Disease: A Retrospective Cohort Study	Taques <i>et al.</i> , 2024 ¹⁹	Análise de coorte retrospectivo	Inglês
10	Acidente vascular cerebral em crianças com anemia falciforme: uma revisão integrativa	Rodrigues <i>et al.</i> , 2024 ²⁰	Revisão integrativa	Português

Fonte: conforme os estudos listados.

O Quadro 2 apresenta as principais conclusões dos estudos incluídos na revisão, oferecendo um panorama das descobertas mais significativas relacionadas à Anemia Falciforme e o risco de AVE. As conclusões variam desde dados sobre prevalência de complicações cerebrovasculares até a identificação de fatores genéticos e biomarcadores relevantes, que podem ser usados para estratificação de risco e intervenções precoces. As evidências discutem tanto os mecanismos fisiopatológicos quanto as estratégias de manejo e prevenção e a importância do monitoramento contínuo. Esse conjunto de conclusões fornece uma base sólida para a discussão das abordagens clínicas e preventivas e reflete a complexidade da relação entre AF e AVE.

Quadro 2 – Principais conclusões dos estudos selecionados. (Continua)

Pesquisadores	Principais considerações
Modebe <i>et al.</i> , 2022 ¹¹	O estudo fornece dados multicêntricos sobre a velocidade do sangue nas artérias cerebrais em crianças com anemia falciforme, revelando que 15,5% dos participantes apresentaram velocidade condicional, que pode evoluir para valores altos e predispor a eventos cerebrovasculares, como Acidente Vascular Encefálico (AVE). A pesquisa destaca a importância do monitoramento regular e da intervenção proativa, sugerindo que as diretrizes de tratamento devem incluir avaliações frequentes para identificar crianças em risco e implementar medidas preventivas adequadas.
Tantawy <i>et al.</i> , 2023 ¹²	O estudo revela uma prevalência significativa de apneia obstrutiva do sono (AOS) neste grupo, com 60% dos participantes apresentando eventos de apneia. Os dados indicam que a gravidade da AOS está associada a um aumento na velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais, sugerindo um potencial impacto negativo na saúde cerebrovascular. A identificação precoce e o manejo da apneia do sono são fundamentais, pois essa condição pode agravar a hipertensão pulmonar e os eventos cerebrovasculares, reforçando a necessidade de monitoramento contínuo e intervenções terapêuticas em crianças com Anemia Falciforme para prevenir complicações sérias, como o acidente vascular encefálico (AVE).
Earley <i>et al.</i> , 2023 ¹³	O estudo revela que o acidente vascular encefálico (AVE) é uma complicação comum em pacientes com anemia falciforme, afetando até 11% das crianças antes dos 20 anos. A pesquisa identificou variantes genéticas associadas ao risco de AVE em indivíduos com doença falciforme, destacando genes como ADAMTS2 e CDK18, que estão ligados a um risco aumentado de acidente vascular encefálico em idades mais jovens. Os achados sugerem que há uma arquitetura genética compartilhada entre pacientes com anemia falciforme e indivíduos não afetados com AVE precoce, ressaltando a importância da identificação de marcadores genéticos para estratificação de risco e possíveis intervenções preventivas em pacientes falciformes.
Runge <i>et al.</i> , 2022 ¹⁴	O estudo discute a alta prevalência de doenças cerebrovasculares em pacientes com Anemia Falciforme (AF), evidenciando que 53% dos indivíduos experienciam infartos cerebrais silenciosos até os 30 anos e 3,8% desenvolvem acidentes vasculares encefálicos (AVE) até os 40 anos. Destaca-se a necessidade de opções de prevenção para AVE, que atualmente se limitam ao uso de hidroxiureia e transfusões sanguíneas, enquanto o papel da aspirina e da anticoagulação na prevenção de AVE em pacientes com AF permanece subexplorado. O estudo também aponta que novos agentes modificadores da doença podem reduzir a velocidade de fluxo sanguíneo elevada nas avaliações de Doppler transcraniano, sugerindo um potencial benefício na prevenção de AVE, ao abordar os principais fatores contribuintes para a patologia, como hemólise e vaso-oclusão.

Quadro 2 – Principais conclusões dos estudos selecionados. (Continua)

Pesquisadores	Principais considerações
Fox <i>et al.</i> , 2022 ¹⁵	O estudo investiga a incidência de acidente vascular hemorrágico em pacientes com anemia falciforme, revelando uma taxa geral de 63 por 100.000 anos-pessoa, com um aumento significativo na incidência em adultos (134 por 100.000 anos-pessoa) em comparação com crianças (50 por 100.000 anos-pessoa). A pesquisa destaca que anomalias vasculares, como arteriopatia moyamoya e aneurismas, são causas comuns de hemorragia cerebral, sugerindo a necessidade de triagem para identificar esses fatores de risco em pacientes falcêmicos. Essas informações são cruciais para entender o risco elevado de eventos cerebrovasculares em indivíduos com anemia falciforme e para desenvolver estratégias de manejo e prevenção eficazes.
Cerqueira <i>et al.</i> , 2023 ¹⁶	O estudo revela que até 10% das crianças com Anemia Falciforme (AF) sofrem acidente vascular encefálico (AVE), e a estratégia de prevenção mais comum é a transfusão periódica de glóbulos vermelhos. A pesquisa, conduzida com 16 cuidadores de pacientes em regime de transfusão crônica, destaca que a qualidade de vida (QoL) média dos pacientes foi significativamente inferior à média global reportada na literatura, com níveis mais baixos observados em pacientes do sexo feminino e aqueles com menos de 12 anos. A percepção negativa dos cuidadores sobre a QoL pode ser exacerbada pela ocorrência de AVE, ressaltando a importância de estratégias eficazes de prevenção e manejo para melhorar o bem-estar dos pacientes com AF e suas famílias.
Sabarense <i>et al.</i> , 2021 ¹⁷	O estudo destacou a importância do Doppler transcraniano (TCD) como ferramenta eficaz para o rastreamento do risco de acidente vascular encefálico (AVE) em crianças com anemia falciforme (AF). Das 718 crianças avaliadas, uma proporção significativa (7,5%) apresentou risco elevado de AVE, e entre aquelas que iniciaram o programa de transfusão regular (RTP), 67,4% reverteram para baixo risco, sem registrar episódios de AVE durante o acompanhamento. Este achado sugere que a intervenção precoce e o monitoramento contínuo são cruciais na prevenção do AVE em pacientes com AF. Contudo, cerca de 18,6% dos pacientes mantiveram risco alto mesmo sob tratamento, indicando a necessidade de novas estratégias terapêuticas e monitoramento mais rigoroso para esta população vulnerável.
Gupta e Kumar, 2024 ¹⁸	O estudo destaca que o óxido nítrico (NO) desempenha um papel crucial na patogênese das crises vaso-oclusivas na anemia falciforme (AF), uma vez que sua diminuição está associada à hemólise e ativação endotelial, exacerbando a gravidade da doença e contribuindo para complicações como o acidente vascular encefálico (AVE). A redução da biodisponibilidade de NO compromete a vasodilatação, favorece a adesão de glóbulos vermelhos falciformes ao endotélio e potencia a formação de trombos. Esses achados sugerem que intervenções visando a suplementação de NO podem oferecer novas estratégias terapêuticas para o manejo da AF e prevenção do AVE, evidenciando a importância de entender os mecanismos subjacentes à depleção de NO para desenvolver tratamentos mais eficazes.
Tagues <i>et al.</i> , 2024 ¹⁹	O estudo revelou que, entre 120 crianças e adolescentes com Doença Falciforme, a incidência de Acidente Vascular Cerebral (AVE) foi de 0,94 casos por 100 anos-paciente, com fatores associados ao aumento do risco, como a ocorrência de pelo menos dois episódios de dactilite e três episódios de síndrome torácica aguda ou pneumonia. Além disso, foi observada uma correlação significativa entre o AVE e o aumento da contagem de reticulócitos e da largura de distribuição de glóbulos vermelhos (RDW). Esses achados destacam a importância de monitorar essas características clínicas e laboratoriais como potenciais indicadores para prever a ocorrência de AVE em pacientes pediátricos com Doença Falciforme.

Quadro 2 – Principais conclusões dos estudos selecionados. (Conclusão)

Pesquisadores	Principais considerações
Rodrigues <i>et al.</i> , 2024 ²⁰	O estudo destaca que o acidente vascular cerebral (AVC) ocorre em até 15,7% das crianças com anemia falciforme (AF), apresentando uma alta taxa de mortalidade, embora sua prevalência seja menor em comparação a outras complicações. O risco de um primeiro AVC isquêmico é mais elevado na primeira década de vida, e a ocorrência de AVC em pacientes com AF é 300 vezes maior do que em indivíduos sem a doença. Além disso, o estudo enfatiza a importância do acompanhamento neurológico e da triagem para alterações em crianças com AF, enquanto o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) como profilaxia para AVC nessa população ainda não está estabelecido.

Fonte: conforme os estudos listados

4 DISCUSSÃO

Os estudos examinados revelam uma complexa interação entre fatores genéticos, metabólicos, hemodinâmicos e inflamatórios, que, de maneira conjunta, aumentam a predisposição a eventos cerebrovasculares em indivíduos com AF, particularmente em populações pediátricas e jovens adultos, onde a prevalência e a morbidade associadas ao AVE têm sido amplamente documentadas.

O estudo de Modebe *et al.*¹¹ oferece uma contribuição ao destacar a velocidade condicional elevada do fluxo sanguíneo cerebral em artérias de crianças com AF, detectada em aproximadamente 15,5% dos participantes do estudo multicêntrico. Estes valores de velocidade condicional, caracterizados por uma elevação sustentada acima dos parâmetros normais, sugerem uma condição de risco que precede o desenvolvimento de eventos isquêmicos, indicando uma janela de oportunidade para intervenções profiláticas. A importância deste achado reside no potencial de monitoramento e controle periódico da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral como um marcador preventivo, principalmente para indivíduos pediátricos. Tais dados convergem com o trabalho de Tantawy *et al.*¹², que explora a relação entre apneia obstrutiva do sono (AOS) e AVE. Aproximadamente 60% dos participantes com AF e eventos de apneia possuem um aumento significativo na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral. Essa correlação mostra a importância do diagnóstico e manejo precoce da AOS em pacientes com AF, dado que essa condição respiratória pode agravar a hipertensão pulmonar e, assim, contribuir para eventos cerebrovasculares.

Explorando aspectos genéticos, Earley *et al.*¹³ acrescentam uma dimensão genômica ao identificar variantes nos genes ADAMTS2 e CDK18 associadas ao risco de AVE em indivíduos com AF, sugerindo uma configuração genética compartilhada com populações que apresentam AVE precoce. Esses achados genéticos possibilitam avanços no desenvolvimento de marcadores de risco específicos para a estratificação precoce de pacientes com maior

predisposição ao AVE, permitindo intervenções personalizadas que, no futuro, poderão fazer parte do manejo clínico de rotina. A presença dessas variantes genéticas sugere uma complexidade adicional na patogênese do AVE em pessoas com AF, já que fatores genéticos e ambientais parecem interagir com aspectos hemodinâmicos característicos da doença falciforme, como hemólise crônica e alterações na microvasculatura.

No contexto dos mecanismos fisiopatológicos, os dados de Runge *et al.*¹⁴ ilustram a importância da hemólise e da disfunção endotelial na predisposição ao AVE em pacientes com AF. O estudo revela que cerca de 53% dos pacientes com AF apresentam infartos cerebrais silenciosos até os 30 anos, o que sugere que alterações vasculares cumulativas ocorrem de forma subclínica e podem preceder eventos clínicos. Este processo envolve a liberação de hemoglobina livre na circulação, a qual diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) – um importante regulador da vasodilatação – promovendo um estado pro-inflamatório e pró-trombótico que favorece eventos cerebrovasculares. O impacto da disfunção do NO é corroborado por Gupta e Kumar¹⁸, que discutem o papel desse agente na patogênese das crises vaso-oclusivas. Ressaltam que a depleção do NO compromete a reatividade vascular e favorece a adesão dos eritrócitos falciformes ao endotélio, potencializando a formação de microtrombos. Esses mecanismos patológicos indicam que abordagens terapêuticas focadas na restauração do equilíbrio de NO podem constituir um eixo terapêutico promissor para a prevenção de AVE em pacientes com AF.

Fox *et al.*¹⁵ abordam, por outro lado, a ocorrência de AVE hemorrágico em pacientes com AF, apontando uma incidência significativamente maior em adultos em comparação a crianças. Esse tipo de AVE, muitas vezes associado a anomalias vasculares como arteriopatia moyamoya e aneurismas intracranianos, sugere que a fisiopatologia do AVE hemorrágico difere daquela observada em eventos isquêmicos, possivelmente refletindo uma maior fragilidade da estrutura vascular em função de alterações endoteliais crônicas. O estudo procura mostrar a necessidade de triagem para tais anomalias em pacientes com AF, especialmente em faixas etárias mais avançadas, para a identificação precoce de fatores de risco estruturais que possam predispor ao AVE hemorrágico, permitindo a adoção de estratégias de manejo preventivo apropriadas para esses casos específicos.

O uso de marcadores laboratoriais e clínicos é igualmente enfatizado no estudo de Taques *et al.*¹⁹, que revela a associação entre o aumento da contagem de reticulócitos e o risco de AVE em pacientes pediátricos com AF. Além de fatores clínicos como episódios recorrentes de dactilite e síndrome torácica aguda, esses achados reforçam a importância de parâmetros hematológicos como indicadores de risco, oferecendo uma abordagem prática e acessível para

o acompanhamento regular e a estratificação de risco. A contagem de reticulócitos, em particular, pode refletir a taxa de regeneração eritrocitária e a gravidade da hemólise, ambos aspectos que impactam diretamente na microcirculação e na predisposição a eventos trombóticos e vaso-oclusivos.

Em relação às estratégias diagnósticas, o Doppler transcraniano (TCD) tem se mostrado uma ferramenta de grande eficácia no rastreamento do risco de AVE, especialmente em crianças, como demonstrado por Sabarense *et al.*¹⁷. O estudo revela que, entre os pacientes que iniciaram programas de transfusão regular baseados nos achados do TCD, uma proporção significativa apresentou reversão para baixo risco de AVE. Este resultado reforça a utilidade do TCD não apenas para o diagnóstico precoce, mas também como um critério para a indicação de intervenções preventivas, evidenciando sua aplicabilidade como um componente central em programas de prevenção primária de AVE. Contudo, vale destacar que aproximadamente 18,6% dos pacientes mantiveram o risco elevado, indicando que, embora eficaz, o TCD pode não capturar todas as variações individuais de risco, sugerindo que outros marcadores complementares devem ser investigados para aprimorar a estratificação.

No que tange ao impacto do AVE na qualidade de vida dos pacientes, o estudo de Cerqueira *et al.*¹⁶ oferece uma perspectiva sobre a percepção dos cuidadores de crianças com AF submetidas a regimes de transfusão crônica, indicando que esses pacientes frequentemente apresentam uma qualidade de vida inferior. A relação entre AVE e qualidade de vida é complexa e multifatorial, envolvendo não apenas o impacto direto das sequelas neurológicas, mas também fatores psicológicos e sociais decorrentes das limitações impostas pela doença. Estes dados ressaltam a importância de abordagens preventivas e estratégias de suporte que considerem as implicações a longo prazo do AVE, visando uma melhoria no bem-estar tanto dos pacientes quanto de seus cuidadores.

O trabalho de Rodrigues *et al.*²⁰ complementa esta perspectiva ao descrever a alta mortalidade associada ao AVE em crianças com AF, enfatizando a importância do acompanhamento neurológico contínuo e de triagens regulares. O estudo sugere que a administração de ácido acetilsalicílico (AAS) como profilaxia para AVE pode ser uma possível abordagem preventiva, embora sua eficácia nesta população específica ainda exija maior investigação clínica. O uso de AAS, embora amplamente estudado em outras condições vasculares, permanece uma questão em aberto no contexto da AF, demandando estudos futuros que examinem sua aplicabilidade e segurança em crianças com risco aumentado de AVE.

Essas conclusões sugerem que a gestão do risco de AVE em pacientes com AF requer uma abordagem integrada e multidisciplinar, combinando a análise de fatores genéticos e

clínicos com estratégias de monitoramento e intervenções personalizadas. A utilização de marcadores genéticos, métodos diagnósticos como o TCD, e abordagens terapêuticas direcionadas à modulação da função endotelial e da hemostasia indicam que a compreensão dos mecanismos patológicos que conduzem ao AVE em indivíduos com AF está avançando, possibilitando um manejo mais eficaz e potencialmente mais abrangente desta condição.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências analisadas ao longo do estudo indicam que a Anemia Falciforme representa um fator de risco significativo para o desenvolvimento de Acidente Vascular Encefálico, particularmente em populações pediátricas e adolescentes. A literatura revisada demonstrou a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, apontando para uma inter-relação multifatorial que inclui a hemólise crônica, inflamação, disfunção endotelial e variabilidade genética. Esses fatores agem de maneira sinérgica, exacerbando a predisposição a eventos cerebrovasculares em pacientes com AF. O estudo confirma a importância de uma abordagem integrada e multidisciplinar para o manejo e prevenção do AVE em indivíduos com essa condição, sendo necessárias estratégias específicas de monitoramento e intervenção precoce para mitigar os riscos e as consequências associadas.

Entre os aspectos observados, destaca-se a necessidade de um acompanhamento regular da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, sobretudo por meio de técnicas como o Doppler transcraniano (TCD), que se mostrou uma ferramenta eficaz no rastreamento precoce de risco de AVE em crianças com AF. A evidência disponível sugere que o TCD, aliado a programas de transfusão regular, é capaz de reduzir o risco de AVE em uma parcela significativa dos pacientes. No entanto, observou-se que parte dos pacientes mantém um risco elevado, mesmo sob tratamento, o que reforça a necessidade de pesquisas futuras para o desenvolvimento de intervenções adicionais e mais eficazes. A estratificação de risco baseada em biomarcadores genéticos, conforme sugerido por estudos recentes, pode proporcionar avanços significativos ao permitir a identificação precoce de indivíduos com maior vulnerabilidade, contribuindo para o planejamento de estratégias terapêuticas mais adequadas.

Os fatores genéticos emergem como uma área promissora para o entendimento do risco de AVE em pacientes com AF, com a identificação de variantes associadas ao desenvolvimento de eventos isquêmicos e hemorrágicos. Essa dimensão genética traz uma perspectiva inovadora ao manejo clínico, ao oferecer potencial para a personalização de abordagens preventivas e terapêuticas. A identificação de variantes específicas pode permitir uma melhor estratificação

dos pacientes, facilitando intervenções profiláticas direcionadas, que ainda demandam investigação mais aprofundada para serem aplicáveis na prática clínica.

Além dos aspectos fisiopatológicos e genéticos, a revisão também aponta para a importância das estratégias de manejo contínuo, como a prevenção de complicações respiratórias e a monitorização das condições hematológicas associadas, que podem influenciar o risco de AVE. A apneia obstrutiva do sono, por exemplo, foi identificada como um fator que pode agravar o estado hemodinâmico dos pacientes com AF, exigindo uma abordagem diagnóstica e terapêutica específica para reduzir os riscos associados. Outros indicadores laboratoriais, como a contagem de reticulócitos, demonstraram relevância no acompanhamento de pacientes pediátricos, podendo atuar como preditores úteis de complicações futuras.

O estudo também reforça a importância de uma abordagem holística ao avaliar a qualidade de vida dos pacientes e o impacto do AVE sobre o bem-estar físico e psicológico, especialmente em contextos de cuidados de longo prazo. Observou-se que o AVE pode comprometer não apenas o estado de saúde dos pacientes, mas também impactar sua qualidade de vida e a de seus cuidadores, destacando a necessidade de intervenções que visem tanto o controle da doença quanto o suporte psicossocial. Estratégias preventivas mais eficazes são fundamentais para melhorar o prognóstico e, ao mesmo tempo, aliviar a carga emocional e física associada ao cuidado contínuo desses indivíduos.

Portanto, os achados do presente estudo indicam que a prevenção e o manejo do risco de AVE em pacientes com AF exigem intervenções integradas, que englobem desde o monitoramento de fatores clínicos e genéticos até a implementação de práticas de suporte ao paciente e sua família. Com o avanço das pesquisas sobre biomarcadores e mecanismos genéticos, espera-se que novas ferramentas diagnósticas e terapêuticas possam ser incorporadas à prática clínica, permitindo intervenções personalizadas e, potencialmente, reduzindo a incidência de AVE em pacientes com Anemia Falciforme. Em última análise, é imprescindível que novas investigações sejam conduzidas para elucidar plenamente as complexas interações biológicas que predisõem ao AVE em indivíduos com AF e para promover uma abordagem clínica cada vez mais eficiente e direcionada.

REFERÊNCIAS

1. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29:204-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/NHyThBfzrf3ZSQDwD5M8Zmp/>. Acesso em: 13 nov. 2024.
2. Silva RBP, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Revista de Saúde Pública.* 1993;27(1):54-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101993000100009>. Acesso em: 13 nov. 2024.
3. Nascimento MI, Przibilski ALF, Coelho CSG, Leite KF de A, Makenze M, Jesus SB de. Mortalidade atribuída à doença falciforme em crianças e adolescentes no Brasil, 2000-2019. *Revista de Saúde Pública.* 2022;56:65. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003681>. Acesso em: 12 nov. 2024.
4. Manfredini V, Castro S, Wagner S, Benfato M da S. A fisiopatologia da anemia falciforme. *Infarma.* 2007;19(1/2). Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/216>. Acesso em: 12 nov. 2024.
5. Machado A, Lourenço G, Hammes T, Parisi M. Anemia falciforme: aspectos clínicos e epidemiológicos. In: XXIII Seminário Interinstitucional de ensino, pesquisa e extensão. 2018. Disponível em: <https://home.unicruz.edu.br/seminario/anais/anais-2018/XXIII%20SEMINARIO%20INTERINSTITUCIONAL/Ciencias%20Biologicas%20e%20da%20Saude/Mostra%20de%20Iniciacao%20Cientifica%20-%20TRABALHO%20COMPLETO/ANEMIA%20FALCIFORME%20ASPECTOS%20CL%C3%8DNICOS%20E%20EPIDEMIOLOGICOS.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2024.
6. Angulo IL. Acidente vascular cerebral e outras complicações do sistema nervoso central nas doenças falciformes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2007;29(3). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300013>. Acesso em: 13 nov. 2024.
7. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Doree C, Abboud MR. Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;(5). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012389.pub2>. Acesso em: 12 nov. 2024.
8. Luiz A, de C, Aparecida S, Falci DM, Canôas SS. Atenção à pessoa com anemia falciforme no contexto da Estratégia Saúde da Família: a ótica dos profissionais. *Cadernos Saúde Coletiva.* 2024;32(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462X202432010576>. Acesso em: 11 nov. 2024.
9. Conte TO de C, Souza ÁEG de, Figueira AB de L, Sá AVR de, Queiroz GMV, Franco JS, et al. Incidência e manejo das urgências clínicas de pacientes portadores de anemia falciforme. *Brazilian Journal of Health Review.* 2023;6(4):18603-19. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-357>. Acesso em: 13 nov. 2024.
10. Porto AS, Jesus DM de, Coelho VAT, Lacerda LG, Araújo LBS de. Diagnóstico e tratamento da anemia falciforme: revisão de literatura. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro.* 2020;1(1). Disponível em: <https://revista.unipacto.com.br/index.php/multidisciplinar/article/view/753>. Acesso em: 13 nov. 2024.

11. Modebe E, Nonyelu C, Duru A, Ezenwosu O, Chukwu B, Madu A, et al. Cerebral artery conditional blood velocity in sickle cell disease: a multicentre study and evidence for active treatment. *Archives of Disease in Childhood*. 2023;108(6):archdischild-2022-325106. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-325106>. Acesso em: 12 nov. 2024.
12. Tantawy A, El-Sherif N, Makkeyah S, Eldeen NS, Farghal NBED, Soliman N, et al. Sleep disordered breathing and its relation to stroke and pulmonary hypertension in children with sickle cell disease: a single-center cross-sectional study. *Annals of Hematology*. 2023;102(2):271–81. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05099-4>. Acesso em: 13 nov. 2024.
13. Earley EJ, Kelly S, Fang F, Alencar CS, Rodrigues D de OW, Cruz DTS, et al. Genome-wide association study of early ischaemic stroke risk in Brazilian individuals with sickle cell disease implicates *ADAMTS2* and *CDK18* and uncovers novel loci. *Br J Haematol*. 2023;201(2):343–52. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.18637>. Acesso em: 12 nov. 2024.
14. Runge A, Brazel D, Pakbaz Z. Stroke in sickle cell disease and the promise of recent disease modifying agents. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022;442:120412. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120412>. Acesso em: 11 nov. 2024.
15. Fox CK, Leykina L, Hills NK, Kwiatkowski JL, Kanter J, Strouse JJ, et al. Hemorrhagic Stroke in Children and Adults With Sickle Cell Anemia: The Post-STOP Cohort. *Stroke*. 2022;53(11). Disponível em: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.038651>. Acesso em: 11 nov. 2024.
16. Cerqueira MAF de, Couto LMFMCB, Parente MPPD, Junior JCL. Sickle-Cell Disease and Stroke: Quality of Life of Patients in a Chronic Transfusion Regimen from the Caregivers' Perspective. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;40(7):607–16. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08880018.2022.2148030>. Acesso em: 11 nov. 2024.
17. Sabarense AP, Silva CM, Muniz MB de SR, Viana MB. Follow-up of children with sickle cell anemia screened with transcranial Doppler and enrolled in a primary prevention program of ischemic stroke. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022;44(4). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.05.001>. Acesso em: 13 nov. 2024.
18. Gupta P, Kumar R. Nitric oxide: A potential etiological agent for vaso-occlusive crises in sickle cell disease. *Nitric Oxide*. 2024;144:40–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2024.01.008>. Acesso em: 11 nov. 2024.
19. Taques W de O, Bett GC, Moraes BLB de, Medeiros I, Fontes CJF, Oliveira RG de. Factors Associated with Overt Stroke in Children and Adolescents with Sickle Cell Disease: A Retrospective Cohort Study. *Hemoglobin*. 2024;48(1):39–46. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/03630269.2023.2301490>. Acesso em: 12 nov. 2024.
20. Rodrigues EW, Medeiros GAA de, Ferreira TG, Santana RC da S, Alves PIS, Pereira FS, et al. Acidente vascular cerebral em crianças com anemia falciforme: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024;7(2):e68471–1. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n2-234>. Acesso em: 12 nov. 2024.