



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

**Acidente Vascular Cerebral no contexto de Doença de  
Células Falciformes em Idade Pediátrica**

A propósito de um caso clínico

Andreia Martins

**Orientado por:**

Prof. Dr. António Levy Gomes

**Co-Orientado por:**

Dr.<sup>a</sup> Joana Coelho

---

**Maio'2021**



## Resumo

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é há muito reconhecido como um grave problema de saúde do adulto, condicionando substancial morbilidade e mortalidade neste grupo. Apesar de se tratar de uma entidade mais rara em idade pediátrica, é igualmente uma importante causa de lesão cerebral adquirida em crianças e jovens adolescentes, em particular no contexto de patologias predisponentes como a Anemia de Células Falciformes (AF).

Se por um lado na população adulta a abordagem destes eventos se encontra bem definida, na pediatria existem ainda várias lacunas na gestão do doente com Anemia de Células Falciformes e AVC, tanto ao nível do tratamento agudo como da prevenção primária ou secundária.

Neste trabalho apresenta-se o caso clínico de uma criança de 5 anos com antecedentes de Doença de Células Falciformes (DCF), com quadro inicial compatível com Síndrome Torácico Agudo (STA) e que, no decurso do internamento, apresentou sinais neurológicos focais (hemiparesia esquerda e paresia facial central esquerda). O exame de imagem revelou enfarte isquémico agudo do segmento anterior da artéria cerebral média (ACM) direita. O Doppler Transcraniano (DTC) mostrou oclusão da ACM direita. A doente foi transferida para um hospital terciário, onde realizou exsanguíneo-transfusão. Verificou-se alguma recuperação ao longo de internamento após esta intervenção e com recurso a medidas sintomáticas.

Pretende-se refletir na apresentação clínica, epidemiologia, fatores de risco, marcha diagnóstica e em particular nas opções terapêuticas neste subgrupo de doentes, tendo por base o caso clínico descrito e a literatura mais recente à data.

**Palavras-chave:** doença de células falciformes, acidente vascular cerebral

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## Abstract

Stroke has been long recognized as a serious adult health problem, causing substantial morbidity and mortality in this group. In the pediatric age group it is still a rare entity, but it stands out as an equally important cause of acquired brain injury, particularly if in the context of predisposing pathologies such as sickle cell anemia.

If in one hand, the approach to these events in the adult population is now well-defined, in pediatrics there are still several gaps in the management of patients with sickle cell anemia and stroke, both in terms of acute treatment and primary or secondary prevention.

This case describes a 5-year-old girl with Sickle Cell Anemia previously diagnosed, admitted to the hospital with findings compatible with acute chest syndrome, that throughout hospitalization presented with focal neurological signs (left hemiparesis and left central facial palsy). Imaging reports revealed an ischemic stroke in the anterior segment of the right middle cerebral artery and Transcranial Doppler showed right MCA occlusion. The patient was then transferred to a tertiary hospital, where she performed exchange transfusion. During inpatient time, after intervention and with symptomatic management, some recovery was observed.

With this review I intend to reflect on the clinical presentation, epidemiology, risk factors, diagnosis and particularly on the therapeutic options available for this subgroup of patients, using the most recent literature to date and this case report as main resources.

**Key-words:** sickle cell disease, stroke

The Final Work is the sole responsibility of the author, and FMUL is not responsible for its content.

## Índice

Resumo .....	2
Abstract .....	3
Lista de Abreviaturas .....	6
1. Introdução .....	7
2. Caso Clínico .....	9
3. Doença de Células Falciformes .....	12
4. Fisiopatologia da Doença de Células Falciformes .....	13
4.1 Polimerização de HbS .....	14
4.2 Alterações na membrana e citoesqueleto do eritrócito .....	15
4.3 Stress Oxidativo .....	15
4.4 Adesão Celular e Ativação do Endotélio .....	16
4.5 Hipercoagulação .....	17
5. Epidemiologia.....	17
6. Apresentação Clínica.....	19
7. Complicações Neurológicas .....	20
7.1 Epidemiologia .....	21
7.2 Fisiopatologia.....	22
7.2.1 Adesão Celular e Inflamação.....	22
7.2.2 Hipoxia.....	23
7.2.3 Hemólise.....	24
7.2.4 Alterações do fluxo sanguíneo cerebral.....	24
7.2.5 Lesão de Isquémia-Reperfusão .....	25
7.3 Apresentação clínica .....	25
7.3.1 Acidente vascular cerebral .....	25
7.3.2 Acidente vascular cerebral silencioso .....	28
7.3.3 Síndrome Moyamoya .....	29
7.4 Abordagem do episódio agudo.....	30
7.4.1 Métodos complementares de diagnóstico .....	30
7.4.2 Intervenções terapêuticas.....	31
7.5 Prevenção Primária.....	33
7.5.1 Doppler Transcraniano.....	34
7.5.2 Regime transfusional regular .....	36
7.5.3 Hidroxiureia.....	38

7.6	Prevenção Secundária.....	41
7.6.1	Transfusões sanguíneas .....	42
7.6.2	Hidroxiureia.....	43
7.6.3	Terapêutica antiplaquetária e anticoagulação .....	44
7.7	Alternativas Terapêuticas .....	44
7.7.1	Transplante.....	44
7.7.2	Terapêutica genética.....	46
7.7.3	Novos fármacos.....	47
7.7.3.1	Reativação de HbF.....	48
7.7.3.2	Prevenção de stress oxidativo.....	49
7.7.3.3	Prevenção da adesão .....	49
7.7.3.4	Prevenção da polimerização .....	50
8.	Conclusão .....	52
	Agradecimentos.....	54
	Bibliografia.....	55

## **Índice de Ilustrações**

Figura 1 - TC-CE com AVC Isquémico na divisão anterior da ACM direita .....	10
Figura 2 - Angio-RM da doente (primeiras duas imagens) RM-CE da doente (última imagem).....	11

## Lista de Abreviaturas

2,3-DPG - 2,3-difosfoglicerato	HSM – Hospital Santa Maria
ACA – Artéria Cerebral Anterior	ICAM - <i>Intracellular Adhesion Molecule</i>
ACI – Artéria Carótida Interna	IG – Imunoglobulina
ACM – Artéria Cerebral Média	IL - Interleucina
AF – Anemia de Células Falciformes	LDH – Lactato Desidrogenase
AHA/ASA – <i>American Heart Association/ American Stroke Association</i>	LSD1 - Demetilase-1 específica de lisina
AINE – Anti-inflamatório não esteróide	NO – Óxido Nítrico
AIT – Acidente Isquêmico Transitório	NO <sub>3</sub> - Nitrato
Angio-RM – Angiografia por Ressonância Magnética	MFR – Medicina Física e Reabilitação
AVC – Acidente Vascular Cerebral	NF-kB - Fator nuclear kappa B
BCAM – <i>Basal Cell Adhesion Molecule</i>	PAI-1 - Inibidor 1 do ativador do plasminogênio
CE – Concentrado Eritrocitário	PaO <sub>2</sub> - Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
CEH – Células Estaminais Hematopoiéticas	PK-R - Piruvato cinase eritrocitária
cGMP - Monofosfato de guanosina cíclico	PRES – Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível
CRISPR-Cas9 - <i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats Associated Protein 9</i>	PSV – Velocidade de Pico Sistólico
CSSCD - <i>Estudo Cooperativo de Doença de Células Falciformes</i>	QI – Quociente de Inteligência
DCF – Doença de Células Falciformes	RM-CE – Ressonância Magnética Crânio-Encefálica
DNA - Ácido desoxirribonucleico	ROS – Espécies Reativas de Oxigênio
DNMT1 - DNA metiltransferase 1	SAH – Sociedade Americana de Hematologia
DTC – Doppler Transcraniano	SCI – Acidente vascular cerebral silencioso
EDN1 – Endotelina 1	SPIN - <i>Primary Stroke Prevention in Nigerian Children with Sickle Cell Disease</i>
ECG - Eletrocardiograma	SPRING - <i>Primary Prevention of Stroke in Children with Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa II</i>
EMA - <i>European Medicines Agency</i>	STA – Síndrome Torácico Agudo
FDA - <i>Food and Drug Administration</i>	STOP - <i>Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease</i>
FLAIR - <i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>	SWITCH - <i>Stroke With Transfusions Switching to Hydroxyurea</i>
FSIQ - <i>Full Scale Intelligence Quotient</i>	TAMMV - <i>Time-averaged mean of the maximal velocity</i>
GBT-440 - Voxelotor	TALen - <i>TAL-Effector Nucleases</i>
GCS - <i>Glasgow Coma Scale</i>	TC-CE – Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> – Peróxido de Hidrogênio	TCEH – Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas
Hb – Hemoglobina	TF – Traço Falciforme
HbC – Hemoglobina C	TIPS - <i>Thrombolysis in Pediatric Stroke</i>
HbF – Hemoglobina F	TNF - Fator de Necrose Tumoral
HbS – Hemoglobina S	tPA - Ativador do plasminogênio tecidual
HbAS – Heterozigotia para Hemoglobina S	TSP-1 - Trombospondina
HbSC - Heterozigotia composta de HbS e HbC	TWiTCH - <i>Transcranial Doppler With Transfusions Switching to Hydroxyurea</i>
HbSD – Heterozigotia composta de HbS e HbD	UCIPed – Unidade de Cuidados Intensivos de Pediatria
HbSOArab – Heterozigotia composta de HbS e HbOArab	VCAM-1 - <i>Vascular Cell Adhesion Protein 1</i>
HbSS – Homozigotia para Hemoglobina S	VEGF - Vascular endothelial growth factor
HbS/β0-talassemia – Associação de HbS com β-talassemia major	ZNF – <i>Zinc Finger Nucleases</i>
HbS/β+-talassemia - Associação de HbS com β-talassemia minor	
HDACs - Histona deacetilases	
HIFα - <i>Hypoxia inducible factor 1 alpha</i>	
HIV - Vírus da imunodeficiência humana	
HLA - Antígeno leucocitário humano	
HOPE - <i>Hemoglobin Oxygen Affinity Modulation to Inhibit HbS Polymerization</i>	

## 1. Introdução

A Doença de Células Falciformes é uma doença genética hereditária autossômica recessiva, que resulta de uma mutação pontual no gene da  $\beta$ -globina, com substituição de um aminoácido glutamato por valina. (R. E. Ware et al., 2017) (Kato et al., 2018) (Sundd et al., 2019) Traduz-se na formação de proteínas tetraméricas alteradas de hemoglobina (Hb), designadas HbS, que, em condições de desoxigenação, têm tendência a polimerizar e a alterar o formato dos eritrócitos para uma forma em crescente ou falciforme. (Sundd et al., 2019) (Piccin et al., 2019) (Telen et al., 2019)

Apesar de rara, é a hemoglobinopatia mais comum a nível mundial. Com maior prevalência no continente Africano, apresenta uma tendência exponencial de crescimento nos restantes continentes, estimando-se que em 2050 nasçam mais de 400 000 crianças por ano com a AF. (Azar & Wong, 2017) Não exclui o nosso país, onde atualmente se apresenta sob uma distribuição heterogénea com bolsas demográficas em várias regiões e em comunidades de imigrantes. (Simões et al., 2011)

Está associada a manifestações clínicas devastadoras em múltiplos subsistemas orgânicos, resultado de agressões repetidas no contexto de episódios vaso-oclusivos, isquémia, inflamação e hemólise. São comuns as crises álgicas osteoarticulares, infeções, priapismo, sequestro esplénico ou hepático, hipertensão pulmonar, síndromes torácicos agudos e até mesmo acidentes vasculares cerebrais. (R. E. Ware et al., 2017) (Kato et al., 2018) (Telen et al., 2019) (Webb & Kwiatkowski, 2013)

A nível cerebrovascular, o AVC destaca-se não só pela sua frequência, podendo ocorrer em até 11% das crianças com DCF antes dos 18 anos, mas também pela sua elevada morbilidade, estando associado a sequelas crónicas muitas vezes irreversíveis como défices motores, declínio cognitivo ou epilepsia. (Kato et al., 2018) (Debaun & Kirkham, 2016)

Ao longo das últimas décadas, a rápida evolução do conhecimento acerca da doença, permitiu uma melhor compreensão da sua fisiopatologia, epidemiologia, fatores de risco e manifestações, assim como a capacitação dos profissionais de saúde para a

gestão dos doentes.(R. E. Ware et al., 2017) ·(Kato et al., 2018) No caso particular do AVC, o estabelecimento de programas de prevenção primária e secundária e a organização de equipas multidisciplinares de abordagem de eventos agudos permitiram uma redução na sua incidência e mortalidade, e em consequência uma melhoria na qualidade de vida e longevidade das crianças e adultos afetados. (Debaun & Kirkham, 2016)(J.A. et al., 2006)

Anos volvidos após grandes descobertas como o rastreio por Doppler Transcraniano, o impacto das transfusões crónicas ou a introdução da hidroxiureia, a abordagem do doente com AVC e DCF permanece estagnada, com esquemas preventivos de duração indefinida a apresentarem ainda eficácias incompletas e vários efeitos secundários, assim como elevados custos e necessidade de múltiplas visitas aos cuidados de saúde, que limitam a adesão, em particular em países com menores recursos. (Kato et al., 2018) (Debaun & Kirkham, 2016) (Adams et al., 1998)

Com a apresentação deste caso clínico pretende-se alertar para a importância do reconhecimento das manifestações neurológicas da DCF, lembrar a sua fisiopatologia, epidemiologia, fatores de risco e apresentação clínica, recordar as diferenças na abordagem do evento cerebrovascular agudo nestas crianças, assim como as opções disponíveis para prevenção primária e secundária de AVC, tendo em conta as recomendações mais recentes disponíveis. Pretende-se ainda advertir para a necessidade de procura de estratégias de tratamento alternativas, mais simples, com menos complicações e custo efetivas e, por fim, apresentar novas opções terapêuticas, atualmente em estudo e desenvolvimento.

## 2. Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 5 anos de idade, foi admitida no Serviço de Urgência de um hospital distrital, por quadro com uma semana de evolução de toracalgia intermitente localizada à região esternal, que aliviava com o ibuprofeno, agravada quatro dias antes por tosse com um pico febril isolado (T 38,5°C).

Natural de Cabo Verde, filha de pais não consanguíneos, ambos portadores de Anemia de Células Falciformes, apresentava também este antecedente, tendo sido diagnosticada quatro meses antes do episódio descrito, no contexto de Síndrome Torácico Agudo, com necessidade de realização de transfusão sanguínea. Desde o diagnóstico, registou um outro internamento por crise vaso-oclusiva. Realizava como terapêutica habitual amoxicilina e ácido fólico.

Ao exame objetivo inicial apresentava-se com dor à palpação da transição do 1/3 superior com 1/3 médio do esterno, com tumefação local, sem sinais inflamatórios. Os restantes achados do exame objetivo eram normais.

Realizou avaliação analítica que demonstrou uma diminuição da hemoglobina (Hb 8,1 g/dL), reticulocitose (12.3%), leucocitose (leucócitos 15.250 U/L (50% neutrófilos)), ligeira trombocitose (plaquetas 469.000 U/L), e aumento dos valores de bilirrubina total (2.14 mg/dL), AST (53 U/L) e LDH (627 U/L), sem aumento significativo do valor de PCR (1,34mg/dL). Realizou também radiografia torácica, que não demonstrou alterações, e ecografia torácica, que confirmou a ausência de coleções líquidas, abecedadas ou nódulos sólidos e uma cortical superficial do esterno globalmente regular, traduzindo a área tumefacta um provável incipiente espessamento/densificação da gordura.

A doente foi internada no serviço de Pediatria deste hospital, ficando medicada com flucloxacilina.

Ao 4º dia de internamento iniciou febre, com temperatura máxima 38,2°C, associada a episódios de dor torácica, que aliviavam após toma de paracetamol e, neste contexto, repetiu avaliação analítica, tendo-se verificado uma descida do valor de hemoglobina para 7,4 g/dL, aumento da leucocitose para 19.730 U/L e PCR para 4,45 mg/dL, apresentando ainda uma VS de 65 mm/h. Na auscultação pulmonar apresentava

fervores subcrepitantes na base esquerda e radiograficamente era visível uma hipotransparência heterogênea nos dois terços inferiores do hemitórax esquerdo, com apagamento dos contornos cardíacos esquerdos e hemi-diafragma esquerdo em toda a sua extensão. Iniciou, por este motivo, antibioterapia com ceftriaxone e azitromicina, suspendendo a terapêutica empírica com flucloxacilina e profilática com amoxicilina. Cerca de 72 horas depois, por manutenção da febre, foi associada vancomicina ao esquema terapêutico.

No 11º dia de internamento foi detetada hemiparesia esquerda e parésia facial central esquerda, encontrando-se de resto hemodinamicamente estável, com *Glasgow Coma Scale* (GCS) de 15, sem sinais de hipertensão intracraniana. Realizou TC-CE que detetou enfarte isquémico agudo no território predominantemente superficial da divisão anterior da artéria cerebral média direita.

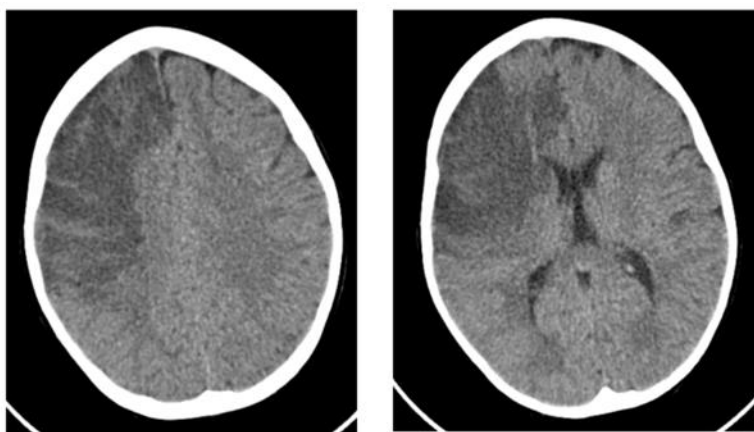


Figura 1 - TC-CE com AVC Isquémico na divisão anterior da ACM direita

Foi então contactada a Unidade de Cuidados Intensivos de Pediatria (UCIPed) do Hospital Santa Maria (HSM) para transferência da doente.

À chegada a este hospital, foi realizada exsanguíneo-transfusão, com retirada de 480ml de sangue e reposição de 560ml de concentrado eritrocitário (CE), que resultou numa quantificação de HbS de 33,3% pós transfusão.

Realizou Doppler Transcraniano e dos vasos do pescoço, no 2º dia de internamento, que traduziu alterações de fluxo compatíveis com Anemia de Células Falciformes com lesão vascular cerebral e oclusão da ACM direita (“à esquerda, velocidades de fluxo aumentadas com velocidade sistólica da ACM (290 cm/segundo) e à direita, fluxo de

direção normal na bifurcação arterial, mas ausência de fluxo na ACM à periferia (segmentos M2, M3)).

Durante a permanência na UCIPed manteve-se vígil, consciente e orientada. A destacar a parésia facial central esquerda, com hemiparésia esquerda de predomínio braquial (força muscular do membro superior grau 1/2 e membro inferior grau 3) com alguma recuperação ao longo do internamento, reflexos osteotendinosos aumentados e presença de clónus.

Ao 13º dia de internamento, 2º na UCIPed, foi transferida para o serviço de Neuropediatria para continuação de cuidados e realização de reabilitação com o apoio da Medicina Física e Reabilitação (MFR). Posteriormente, realizou RM-CE e Angio-RM que descreveram enfarte com transformação hemorrágica do território da ACM direita e estreitamento do lúmen da artéria carótida interna (ACI) direita por alteração dissecante.

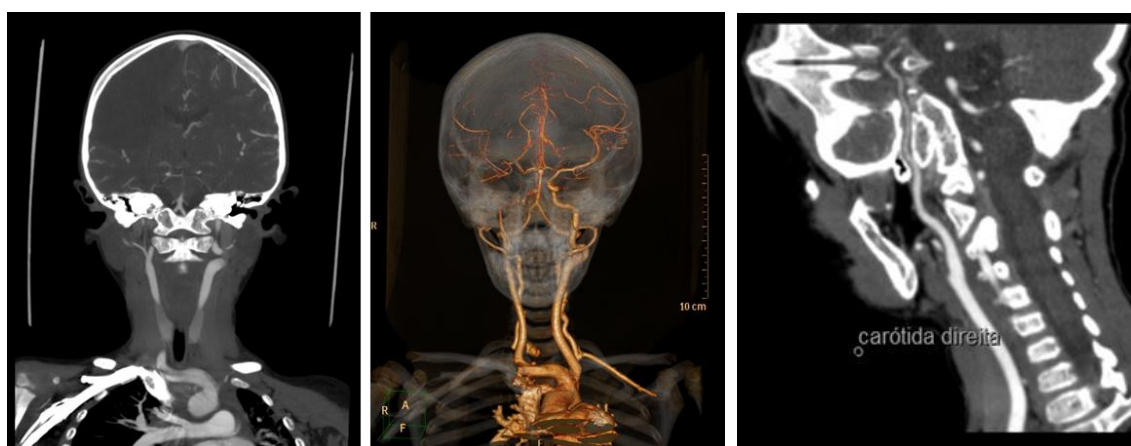


Figura 2 - Angio-RM da doente (primeiras duas imagens) RM-CE da doente (última imagem)

Durante o internamento verificou-se uma melhoria gradual dos défices neurológicos e teve alta para o Centro de Reabilitação de Alcoitão.

Na última consulta de seguimento, sete meses após o episódio, destacava-se a hemiparesia espástica à esquerda, de predomínio distal, com incapacidade para uso funcional da mão homolateral e encontrava-se a realizar apoio semanal de MFR e de terapia ocupacional. Não foi possível obter um *follow up* mais longo, uma vez que a criança emigrou para Inglaterra.

### 3. Doença de Células Falciformes

A Doença de Células Falciformes é uma hemoglobinopatia autossômica recessiva comum e potencialmente fatal que afeta milhões de pessoas a nível mundial.(R. E. Ware et al., 2017) De denominação para alguns considerada enganadora, uma vez não se tratar de uma única patologia médica, mas sim de uma coleção de doenças hematológicas herdadas que partilham em comum mutações no gene  $\beta$ -globina.(R. E. Ware et al., 2017)(Kato et al., 2018)

Na ausência de alterações, a hemoglobina é uma proteína tetramétrica composta por combinações de subunidades de globina. Vários genes codificam diferentes proteínas globina que se organizam em múltiplas combinações para formarem diferentes Hb, que são normalmente expressas em distintos estádios da vida – embrionário, fetal e adulto. A HbA é a mais abundante forma de Hb do adulto (>90%), sendo constituída por duas subunidades de  $\alpha$ -globina e duas subunidades de  $\beta$ -globina ( $\alpha_2\beta_2$ ). (Kato et al., 2018) Já a HbF, ou hemoglobina fetal, é constituída por duas subunidades de  $\alpha$ -globina e duas subunidades de  $\gamma$ -globina ( $\alpha_2\gamma_2$ ), sendo a forma predominante na gestação e no recém-nascido, e encontrando-se presente até aos 6-12 meses de vida, quando é substituída por formas adultas.(Shah & Dwivedi, 2020)(Fernandes, 2017)

Na DCF, a alteração de um único nucleótido no gene  $\beta$ -globina (localizado no cromossoma 11p15.5) resulta na substituição de um aminoácido hidrofílico (glutamato – (GAG)) por um aminoácido hidrofóbico (valina – (GTG)), originando numa proteína tetramérica mutada, Hemoglobina S (HbS) ( $\alpha_2\beta_2^6$  Glu $\rightarrow$ Val).(Sundd et al., 2019) Como o resíduo de valina interage com sítios complementares adjacentes das cadeias de globina, a HbS instável tem tendência a polimerizar reversivelmente quando desoxigenada, resultando em células propícias a adotarem uma forma em crescente ou falciforme.(R. E. Ware et al., 2017)(Piccin et al., 2019)(Telen et al., 2019)

Estes eritrócitos mutados, com reduzida deformabilidade, maior interação com leucócitos e adesão ao endotélio vascular, desencadeiam episódios de hemólise, anemia e vaso-oclusão, que se traduzem em múltiplas complicações agudas e crónicas, em vários sistemas orgânicos, com substancial morbidade e mortalidade, onde se inclui a doença cerebrovascular.(Houwing et al., 2019)(Telen et al., 2019)

A forma de apresentação mais comum e também mais severa desta patologia é a Anemia Falciforme, definida como homocigotia para HbS (HbSS). Outros subtipos de DCF incluem situações de heterocigotia composta como HbS com Hemoglobina C (HbC) (HbSC), de fenótipo mais ligeiro, com menos episódios de anemia hemolítica e complicações crónicas, ainda que associada a retinopatia e osteonecrose, HbS com  $\beta$ -talassemia (HbS/ $\beta^0$ -talassemia), clinicamente indistinguível da AF, exceto pela presença de microcitose, ou HbS/ $\beta^+$ -talassemia, geralmente mais ténue, dada a expressão, ainda que reduzida, de proteína  $\beta$ -globina normal e, por consequência, HbA normal, e ainda HbS com outras variantes de  $\beta$ -globina como HbSD ou HbSOArab, sendo que todas apresentam HbS em quantidades suficientes para permitir a falciformação. A herança do alelo  $\beta^S$  de forma heterocigótica define um Traço Falciforme (TF). (R. E. Ware et al., 2017); (Kato et al., 2018)

#### 4. Fisiopatologia da Doença de Células Falciformes

A fisiopatologia da DCF sugere uma associação de vários processos interdependentes, envolvendo os eritrócitos e restantes células sanguíneas, vasculatura, e diversos sistemas biológicos, capazes de explicar as inúmeras manifestações da hemoglobinopatia. Como principais características da doença, destacam-se os fenómenos de vaso-oclusão e hemólise, que se apresentam estreitamente interligados e se amplificam mutuamente, sendo capazes de ativar variadas cascatas biológicas. (Telen et al., 2019)

A diminuída velocidade de microcirculação vascular, por reduzida deformabilidade dos eritrócitos e aumento da adesão intercelular e endotelial, promove a desoxigenação, e consequentemente a polimerização de HbS e falciformação, condicionando mais adesão e vaso-oclusão. Episódios de isquémia-reperfusão, resultantes desta vaso-oclusão seguida de reperfusão ocorrem assim na maioria dos sistemas orgânicos dos doentes com DCF. (Telen et al., 2019)

Tal traduz-se num estado constante da inflamação e disfunção endotelial sistémica que, por sua vez, perpetuam um ciclo vicioso, com aumento do número de leucócitos,

plaquetas, reagentes de fase aguda e citocinias, com reforço da adesão celular ao endotélio, associada a mais desoxigenação, polimerização e falciformação, hemólise, libertação de hemoglobina e heme para o plasma, elevação de pró-oxidantes, diminuição da biodisponibilidade de NO (óxido nítrico), disfunção da vaso-regulação e ativação da coagulação, sendo que todos estes fenómenos resultam em última instância em lesão multiorgânica.(Telen et al., 2019)

#### 4.1 Polimerização de HbS

A polimerização da HbS é o acontecimento fisiopatológico primário e central da DCF. Em condições de desoxigenação, os eritrócitos mutados sofrem alterações rápidas, mas reversíveis na sua forma, resultantes da polimerização intracelular da molécula de HbS que transforma a normal e flexível forma bicôncava destas células numa forma rígida e em foice. A reoxigenação desagrega o polímero e restaura a sua forma original. A falciformação e restauração perpetuam-se até à membrana do eritrócito perder a sua flexibilidade, tornando-se uma célula irreversivelmente mutada. Eritrócitos falciformes são caracterizados por uma maior fragilidade, menor tempo de vida e maior propensão para hemólise, promovendo a vaso-oclusão e despoletando episódios repetidos de isquemia-reperusão e inflamação.(R. E. Ware et al., 2017)(Kato et al., 2018)

Este é um processo condicionado por múltiplas variantes, nomeadamente a afinidade para O<sub>2</sub>, concentração de HbS, pH intracelular, temperatura corporal e equilíbrio iónico.(Piccin et al., 2019) Encontra-se bem estabelecida a afinidade intrinsecamente reduzida para o oxigénio (O<sub>2</sub>) da molécula de HbS, assim como a maior tendência para a polimerização da sua forma desoxigenada, estando o potencial de falciformação inicial exponencialmente correlacionado com a quantidade de HbS dentro do eritrócito.(Azar & Wong, 2017) É desta forma compreendido o melhor prognóstico da herança concomitante de  $\alpha$ -talassemia nestes doentes, em que uma produção reduzida de  $\alpha$ -globina favorece a formação de tetrâmeros de HbS instáveis, com quatro subunidades de  $\beta$ S-globina, que habitualmente sofrem proteólise. Por outro lado, desequilíbrios iónicos decorrem em desidratação celular, aumentando a concentração de HbS e novamente, a sua polimerização.(Kato et al., 2018)

## 4.2 Alterações na membrana e citoesqueleto do eritrócito

A polimerização de HbS interfere também com a membrana do eritrócito, levando a alterações da bicamada lipídica e proteica e do citoesqueleto da célula.(Kato et al., 2018)

Em eritrócitos expostos a um maior stress oxidativo destaca-se a presença de fosfatidilserina na sua superfície, elemento tipicamente presente na sua camada interna. Esta alteração tem papel em vários eventos patológicos, nomeadamente na interação entre eritrócitos, leucócitos e plaquetas, ativação da coagulação e endotélio e, por consequência, aumento da hemólise e vaso-oclusão.(Kato et al., 2018)(Piccin et al., 2019)(Telen et al., 2019)

Ao mesmo tempo, cadeias de  $\beta$ S acumulam-se ao longo da membrana celular e interferem com proteínas do citoesqueleto, nomeadamente band-3, anquirina e espectrina, contribuindo para o processo de falciformação. As cadeias de  $\beta$ S aglomeradas promovem também a deposição de IgG e ativação da quimiotaxia de monócitos, com remoção da circulação destas células danificadas, corroborando a hipótese de senescência precoce dos eritrócitos falciformes.(Piccin et al., 2019)

## 4.3 Stress Oxidativo

Os níveis substanciais de stress oxidativo em eritrócitos falciformes aumentam a auto oxidação de HbS, contribuindo para uma maior instabilidade, dano à membrana celular, envelhecimento prematuro e hemólise.(Kato et al., 2018)

Em adição à auto oxidação de HbS, que resulta num aumento de superóxido e peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), existe um aumento de espécies reativas de oxigénio (ROS), e hemoglobina, heme e arginase no plasma, resultado dos episódios recorrentes de hemólise e isquemia-reperfusão dos tecidos. O stress oxidativo grave e crónico diminui também o nível de antioxidantes catalíticos, nomeadamente de superóxido dismutase e peroxiredoxinas, sendo ainda exacerbado pela depleção de glutathione redutase endógena.(Kato et al., 2018)(Piccin et al., 2019)(Farooq & Testai, 2019)

Por sua vez, a hemoglobina e heme plasmáticos promovem o stress oxidativo, em especial nas células sanguíneas e a nível vascular, através da redução da disponibilidade de NO, que se transforma em nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ), sendo este efeito também conhecido como “*free-Hb scavenging effect*”. Esta disponibilidade reduzida promove a disfunção vascular, condicionando a resposta vasodilatadora a NO e facilitando mecanismos como agregação eritrocitária, leucocitária, plaquetária e vasoconstrição.(R. E. Ware et al., 2017)(Kato et al., 2018)(Piccin et al., 2019)(Telen et al., 2019)(Farooq & Testai, 2019)

#### 4.4 Adesão Celular e Ativação do Endotélio

O fenómeno de vaso-oclusão é complexo e resulta da interação entre as células sanguíneas, nomeadamente eritrócitos, leucócitos e plaquetas, e entre as células e o endotélio. Por sua vez, a ativação do endotélio resulta do contacto direto entre eritrócitos falciformes, hemoglobina e heme livres e ROS induzidos por hipoxia.(Kato et al., 2018)(Telen et al., 2019)

A concentração reduzida de NO, que em condições normais impede a ligação entre células, possibilita a expressão de moléculas de adesão, um dos fenómenos chave na vaso-oclusão, nomeadamente de *Vascular Cell Adhesion Protein 1* (VCAM-1), *Intracelular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1), P-seletina e E-seletina, Antígeno de Superfície Leucocitária CD47, Integrina  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ , assim como a já mencionada fosfatidilserina, e a produção de endotelina 1, promovendo a adesão intercelular e endotelial. Por sua vez, estas células ativadas produzem mediadores inflamatórios como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e Fator de Necrose Tumoral (TNF) levando a um estado de inflamação crónica.(Kato et al., 2018)(Piccin et al., 2019)(Farooq & Testai, 2019)

Os eritrócitos falciformes aderem também mais às células endoteliais, resultado da maior expressão de moléculas de adesão como trombospondina (TSP-1), glicoproteína plaquetária 4 (CD36) e *Basal Cell Adhesion Molecule* (BCAM), sendo que a interação eritrócito-endotélio potencia a expressão de mais proteínas pró-coagulantes e pró-adesão. Em simultâneo, a hemólise favorece a libertação de reticulócitos, que se encontram em concentrações até 10 vezes superiores nestes doentes, muito ricos em

moléculas de adesão como CD36, ICAM-4 e Integrina  $\alpha 4\beta 1$ .(Kato et al., 2018)·(Piccin et al., 2019)·(Telen et al., 2019)

Também os leucócitos expressam níveis superiores de Integrina  $\alpha M\beta 2$ , P-seletina e E-seletina que favorecem a migração leucocitária e a maior adesão endotelial e subendotelial.(Kato et al., 2018)·(Piccin et al., 2019)·(Farooq & Testai, 2019)

#### 4.5 Hipercoagulação

O sistema de coagulação tem igualmente um papel preponderante na DCF. À amplificada adesão de eritrócitos e leucócitos às células endoteliais, com potencial para despoletar episódios de oclusão microvascular e promover estase induzida por microtrombos, somam-se as alterações intrínsecas e extrínsecas dos eritrócitos falciformes com capacidade para ativação do sistema de coagulação.(Kato et al., 2018)

Crianças com DCF apresentam elevados níveis plasmáticos de fatores de coagulação assim como uma ativação plaquetária crónica. Por sua vez, as plaquetas ativadas libertam intermediários na adesão de eritrócitos ao endotélio (trombospondina), garantem a estabilização de agregados heterocelulares circulantes e contribuem para a inflamação crónica pela produção de citocinas.(Kato et al., 2018)·(Telen et al., 2019)

### 5. Epidemiologia

Com base em modelos preditivos, estimou-se que, no ano de 2010, a incidência em neonatos da mutação no gene da  $\beta$ -globina em homozigotia (HbSS) seria de 300 000/ano e em heterozigotia (HbAS) de 5 000 000/ano.(Houwing et al., 2019)·(Farooq & Testai, 2019)

A nível mundial, a prevalência mais elevada de DCF encontra-se na região Subsariana de África, seguida do Médio Oriente e Índia.(Azar & Wong, 2017) Apesar de na região Europeia ser ainda considerada uma condição rara, figura como a doença genética com alteração de um único gene mais comum em França e no Reino Unido, estando a sua frequência a aumentar em muitos outros países da Europa Central e de Leste.(Inusa et

al., 2019) A perpetuação desta mutação até aos dias de hoje e a sua distribuição geográfica podem ser explicadas por dois principais fatores: a endemicidade da malária, tendo sido confirmado que indivíduos com Traço Falciforme apresentam proteção contra infeções mais graves, nomeadamente por *Plasmodium falciparum*, e as migrações populacionais, incluindo o tráfico de escravos, responsáveis pela maior distribuição do alelo  $\beta S$ , particularmente para o Norte da América e Países da Europa Ocidental.(Kato et al., 2018)

Em Portugal, até à data, não se realiza um registo nacional de hemoglobinopatias, pelo que é difícil estimar a prevalência e incidência da doença. Sabe-se no entanto, tratar-se de uma condição rara de distribuição heterogénea, com bolsas demográficas de alta prevalência, nomeadamente nas regiões de Beja, Évora, Faro, Leiria, Lisboa, Santarém e Setúbal, e nas comunidades de imigrantes do subcontinente indiano, Timor, Brasil, Europa de Leste, Ásia e países africanos, onde se inclui a doente do caso clínico apresentado.(Simões et al., 2011)

Existe no nosso país um programa de rastreio populacional do estado de portador assintomático desde 1989 e de diagnóstico pré-natal de AF, desde 1990, no âmbito do programa nacional de controlo de hemoglobinopatias. É proposto o rastreio a todas as mulheres em idade reprodutiva, nas consultas de planeamento familiar ou na primeira consulta de gravidez.(Simões et al., 2011) No entanto, atualmente são ainda muitas as crianças que chegam aos cuidados de saúde portugueses com DCF diagnosticadas tardiamente, algumas originárias de outros países onde o rastreio não é ainda uma realidade, outras não detetadas pelo rastreio atualmente em vigor, sendo o caso da menina apresentada um exemplo do mesmo, tendo apenas sido diagnosticada aos 5 anos de idade no contexto de uma complicação aguda. Tendo isto em conta, é atualmente proposta a inclusão do rastreio da Drepanocitose no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP).(Ministério da Saúde, 2017)

Atualmente, em países com mais recursos de saúde, a maioria dos doentes sobrevive após os 18 anos e pode atingir os 60 anos de vida com qualidade. No entanto, tal corresponde a uma redução em cerca de 30 anos na esperança de vida, quando em comparação com pessoas saudáveis, resultado da deterioração física, social e psicológica provocada pela doença no indivíduo e na família.(R. E. Ware et al.,

2017)(Kato et al., 2018) Já em países em desenvolvimento, estima-se uma realidade bastante diferente, em que 50 a 90% das crianças com Anemia Falciforme morrem antes dos 5 anos, a maioria vítimas de infeções.(R. E. Ware et al., 2017)(Kato et al., 2018) Permanece urgente, em locais de grande incidência, a criação de condições para implementação de programas de rastreio universal e sensibilização da população, e a adoção de estratégias de controlo e gestão da doença.(R. E. Ware et al., 2017)

## 6. Apresentação Clínica

A DCF destaca-se pela grande diversidade de apresentações clínicas, em diferentes espectros de gravidade e associadas a desiguais esperanças de vida. A forma mais comum e mais severa, a Anemia de Células Falciformes, é caracterizada pela presença de anemia hemolítica e episódios de vaso-oclusão, dor intensa, inflamação e por vezes infeção, que culminam em dano agudo e/ou cumulativo em diferentes sistemas orgânicos.(R. E. Ware et al., 2017)(Kato et al., 2018)(Telen et al., 2019)

Com a contribuição de vários estudos no âmbito da genética foi possível estabelecer a associação entre níveis elevados de Hb fetal ou herança concomitante de  $\alpha$ -talassémia com fenótipos mais ténues.(Kato et al., 2018) Por outro lado, são fatores desencadeantes de crises reconhecidos a desidratação, temperaturas extremas, exercício físico exaustivo, altitude elevada sem suplemento de O<sub>2</sub>, exposição ao fumo de tabaco, exacerbação de asma e alterações hormonais.(Correia et al., 2019)

Dentro das várias complicações crónicas que os doentes com DCF podem enfrentar ao longo da sua vida destacam-se a hipertensão pulmonar, a nefropatia com necrose papilar, a doença renal terminal e a doença cerebrovascular, associada a morbilidade cognitiva.(R. E. Ware et al., 2017)(Telen et al., 2019)

Já no que concerne às complicações agudas, estes doentes apresentam uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de infeções, com risco aumentado de doença invasiva bacteriana pela asplenia funcional, priapismo, crises aplásticas, com supressão transitória da produção de eritrócitos, descida franca da hemoglobina, diminuição dos

reticulócitos e eritrócitos medulares, e ainda acidentes vasculares cerebrais.(Kato et al., 2018):(Correia et al., 2019)

A doente apresentada neste caso teria ainda antecedentes de duas outras complicações agudas de particular relevância, dada a sua elevada frequência, sendo a primeira e segunda causas mais comuns de internamento hospitalar em doentes com DCF. A mais frequente trata-se da crise vaso-oclusiva dolorosa, resultado de oclusões microvasculares episódicas, que ocorrem nas mãos/pés, ossos ou abdómen, e a segunda da Síndrome Torácica Aguda, forma de lesão pulmonar aguda potencialmente fatal, definida pelo aparecimento de um infiltrado pulmonar de novo, acompanhado de início subido de febre, toracalgia, taquipneia, tosse, hipoxemia progressiva ou sibilos.(Correia et al., 2019)

## 7. Complicações Neurológicas

Focando em particular as complicações neurológicas, estas destacam-se como causas major de morbidade e mortalidade na DCF, incluindo os acidentes vasculares cerebrais isquémicos e hemorrágicos, os acidentes vasculares cerebrais silenciosos (SCI), vasculopatias como a Síndrome Moyamoya, a Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES), a trombose dos seios cerebrais venosos, assim como a morbidade cognitiva.(Houwing et al., 2019)(Farooq & Testai, 2019):(Hasson et al., 2019):(M. R. DeBaun et al., 2020)

A acrescentar às manifestações agudas destes eventos somam-se as suas complicações crónicas, maioritariamente irreversíveis, que relembram a necessidade de estratégias de prevenção e rastreio universais.(Kato et al., 2018)

Ao longo deste trabalho incidirei em particular no AVC isquémico, hemorrágico e silencioso e na Síndrome Moyamoya.

## 7.1 Epidemiologia

Em primeiro lugar, destacam-se os AVC silenciosos. Aos 6 anos de idade cerca de 27% dos doentes com DCF, e aos 18 anos cerca de 39%, terá sofrido pelo menos um destes eventos silenciosos, sem evidência de que este número atinja um *plateau* após os 20 anos. (Farooq & Testai, 2019)(M. R. DeBaun et al., 2020)(Debaun & Kirkham, 2016) AVC silenciosos ocorrem com mais frequência em doentes com genótipos HbSS ou HbSβ0, sendo, no entanto, encontrados em 9,2% dos doentes HbSC e HbSβ+.(Houwing et al., 2019)

Em segundo lugar encontram-se os AVC isquémicos. Crianças com DCF têm um risco até 300 vezes superior para estes eventos.(Kato et al., 2018) Num cenário de poucos recursos económicos, sem qualquer estratégia de prevenção, 11% das crianças com HbSS ou HbSβ-talassemia terão um evento antes do seu 18º aniversário, *versus* num cenário de ótima implementação dos programas de prevenção, em que apenas 1% terão AVC. (M. R. DeBaun et al., 2020) São mais comuns em crianças entre os 2 e os 5 anos, grupo em que se enquadra a doente do caso, e após os 30 anos.(Farooq & Testai, 2019)

Em terceiro lugar colocam-se os AVC hemorrágicos, com prevalências estimadas em 3% nas crianças com DCF. Em termos de distribuição etária, são mais frequentes entre os 20 e os 29 anos. (Debaun & Kirkham, 2016)(Farooq & Testai, 2019)

De uma forma geral, estima-se uma prevalência global de AVC de 3,75%, e também que a incidência se encontra relacionada com o genótipo, sendo o risco de um primeiro evento até aos 45 anos de 24% para indivíduos HbSS e de 10% para indivíduos HbSC.(Farooq & Testai, 2019)

Por fim, a presença de vasculopatia como síndrome de Moyamoya ocorre em 30 a 40% dos doentes e manifesta-se particularmente em crianças e adultos jovens, através de defeito cognitivo e/ou falência na regulação hemodinâmica intracraniana.(Farooq & Testai, 2019)

## 7.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da vasculopatia cerebral na DCF é complexa e ainda não completamente definida, sendo propostos múltiplos mecanismos explicativos para a maior suscetibilidade para eventos cerebrovasculares nestes doentes.(J.A. et al., 2006)

Inicialmente, acreditava-se que o mecanismo na base dos AVC na DCF se prendia com polimerização de HbS e falciformação de eritrócitos com consequente oclusão de pequenos vasos cerebrais. No entanto, ao longo das últimas décadas, a macrovasculopatia de grandes artérias intracranianas tem sido apontada como etiologia da maioria dos eventos, em particular nas artérias carótida interna, cerebral média e cerebral anterior.(Connes et al., 2013) De acordo com esta hipótese está a localização do AVC da menina em estudo, que resultou da oclusão da ACM direita, na sequência de um estreitamento do lúmen da artéria carótida interna homolateral.

Oclusões de ramos corticais e discretos enfartes subcorticais também podem ser observados num menor número de casos, sendo característicos dos SCI.(J.A. et al., 2006)(Connes et al., 2013)

Fatores inerentes à hemoglobinopatia, anteriormente descritos, têm um papel preponderante nestes eventos, nomeadamente o aumento da adesão celular, ativação endotelial, resposta inflamatória, hipercoagulação, hemólise e aumento do stress oxidativo. Estes mecanismos e consequentes alterações hemodinâmicas, que acometem a vasculatura cerebral na DCF, eventualmente resultam numa restrição do fluxo sanguíneo a uma área cerebral, abaixo de um limiar crítico de demanda por oxigénio, surgindo assim o AVC.(Fasano et al., 2015)

### 7.2.1 Adesão Celular e Inflamação

Observações histológicas dos vasos cerebrais de doentes com DCF que sofreram um AVC demonstram um aumento da camada íntima dos vasos de médio e grande calibre, efeito da proliferação de fibroblastos e células musculares lisas e fragmentação ou divisão da membrana elástica interna, assim como a presença de trombos obstructivos.(J.A. et al., 2006)

Uma das principais hipóteses atuais propõe que a lesão vascular cerebral surja como resultado da inflamação e aumento da adesão de células sanguíneas ao endotélio, que predis põem à hiperplasia proliferativa e consequente estenose e oclusão progressiva de grandes vasos cerebrais.(J.A. et al., 2006)(Connes et al., 2013)

De realçar ainda a componente genética, sendo que vários estudos retrospectivos conseguiram identificar polimorfismos com maior potencial para o desenvolvimento de eventos cerebrovasculares, nomeadamente em genes de moléculas de adesão ou citocinas com papel inflamatório, como VCAM-1 (*VCAM-1 variant (-1594)C*), IL-4R (*IL4R 503P*) e TNF-  $\alpha$  (*TNF(-308)A*).(J.A. et al., 2006) Outros estudos destacam também o papel de genes HLA, envolvidos na regulação da inflamação.(Connes et al., 2013)

### 7.2.2 Hipoxia

A hipoxémia é comum em doentes com DCF, resultado de uma menor disponibilidade de oxigénio por alteração da curva de dissociação hemoglobina S – O<sub>2</sub> e possível presença concomitante de doença pulmonar intrínseca ou *shunts* a nível cardíaco ou pulmonar.(Guilliams, Fields, et al., 2019) A hemólise recorrente e anemia crónica contribuem também para a hipóxia tecidual, resultando em menos O<sub>2</sub> a alcançar os órgãos alvo.(Chaturvedi & Debaun, 2016)

Apesar de a um nível cerebral, o consumo de O<sub>2</sub> ser aparentemente normal, alguns autores defendem a tendência para a hipóxia transitória ou persistente do cérebro destes doentes, com saturações de O<sub>2</sub> inferiores na microvasculatura cerebral quando em comparação com indivíduos saudáveis.(Connes et al., 2013)(Guilliams, Fields, et al., 2019)

Processos de hipóxia e isquémia cerebral na DCF poderão estar também relacionados com o aumento da expressão de múltiplos recetores no endotélio, nas plaquetas e nos leucócitos, que potenciam a adesão celular e o risco de AVC.(Connes et al., 2013)

Em simultâneo, no tecido cerebral, a hipóxia parece induzir a maior expressão da subunidade HIF $\alpha$  (*hipoxia inducible factor 1 alpha*), que se acredita contribuir para a fisiopatologia do AVC através do seu papel na ativação da transcrição de vários genes envolvidos na angiogênese (VEGF), inflamação (IL-8), regulação do tónus vasomotor (EDN1), proliferação celular, apoptose e coagulação (PAI-1).(Connes et al., 2013)

### 7.2.3 Hemólise

A anemia é um achado frequente nos doentes com DCF, consequência da hemólise crónica, que, embora ocorra maioritariamente no espaço extravascular, nos sinusoides esplénicos, ocorre 30% intravascularmente.(J.A. et al., 2006)

Como já descrito, a hemólise interfere com o metabolismo do NO, levando ao decréscimo da sua biodisponibilidade com consequente limitação do relaxamento e aumento da resistência vascular, lesão endotelial e aumento da inflamação. Novamente, também a redução do NO leva ao aumento da expressão de moléculas de adesão, aumentando a ligação de células sanguíneas ao endotélio dos vasos e consequente oclusão.(J.A. et al., 2006)(Connes et al., 2013)

### 7.2.4 Alterações do fluxo sanguíneo cerebral

Vários estudos têm vindo a confirmar um aumento do fluxo sanguíneo e volume sanguíneo cerebral em doentes com DCF. Esta adaptação conseguida através da vasodilatação das arteríolas cerebrais surge como um mecanismo compensatório em doentes com tendência para hipóxia do tecido cerebral, resultado da anemia crónica e reduzida PaO<sub>2</sub>, sendo na generalidade suficiente para garantir o equilíbrio entre aporte e consumo de O<sub>2</sub>.(J.A. et al., 2006) É, no entanto, um equilíbrio frágil, e em situações de stress sistémico, que aumentem as necessidades ou diminuam o aporte sanguíneo, como aumento das necessidades metabólicas fisiológicas, infeção, febre ou eventos como Síndrome Torácico Agudo, a perfusão tecidual pode ficar comprometida por falta de reserva vascular cerebral. (J.A. et al., 2006)(Connes et al., 2013)(Guilliams, Fields, et al., 2019)(Kwiatkowski et al., 2019)

Não só a velocidade, mas também a natureza do fluxo sanguíneo se encontra envolvida no desenvolvimento de vasculopatia cerebral. Em zonas particularmente expostas a tensões tangenciais elevadas como bifurcações arteriais e segmentos tortuosos, existe uma maior propensão para a remodelação vascular. A hemodinâmica do fluxo promove no endotélio um estado pró-oxidativo, proliferativo e vasoconstritor.(Connes et al., 2013) São exemplo disso o surgimento de aneurismas, responsáveis por grande parte dos eventos cerebrovasculares hemorrágicos nos doentes com DCF. Estes tendem a formar-se nestas regiões de elevado fluxo sanguíneo cerebral e elevadas tensões de

cisalhamento como malformações arteriovenosas, que por sua vez surgem na sequência da anemia crónica e alterada morfologia eritrocitária.(J.A. et al., 2006)

Por fim, apesar de ser mais frequente o acometimento de áreas distais a estenoses fixas, AVC, em particular AVC silenciosos, podem também ocorrer em zonas de fronteira entre a circulação anterior e média, com menor fluxo sanguíneo basal, mas superior hiperemia e dilatação vascular compensatórias.(M. R. DeBaun et al., 2020)(J.A. et al., 2006)(Connes et al., 2013) Esta distribuição apoia assim a mesma hipótese de uma autorregulação deficiente da perfusão cerebral com reduzida reserva vascular como fisiopatologia destes eventos silenciosos.(Webb & Kwiatkowski, 2013)

### 7.2.5 Lesão de Isquémia-Reperusão

Na DCF, patologia caracterizada por episódios recorrentes de isquemia-reperusão, a lesão pós isquémica é um importante contribuidor para a vasculopatia cerebral. Exposições transitórias a hipoxia, seguidas de reoxigenação, traduzem-se numa resposta inflamatória exuberante, com ativação de mediadores como NF-kB, leucocitose e aumento do stress oxidativo.(J.A. et al., 2006)

Perpetua-se assim um ciclo vicioso em que a vaso-oclusão causa lesão e isquémia, que resulta em inflamação, e o estado pro-inflamatório que caracteriza a doença promove a vaso-oclusão.

## 7.3 Apresentação clínica

### 7.3.1 Acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral é uma complicação assoladora associada a défices motores, cognitivos e psicológicos permanentes.(Kato et al., 2018) Nas crianças com DCF é frequentemente resultado da combinação de alterações sistémicas, anatómicas e outras associadas à disrupção do fluxo sanguíneo e entrega de O<sub>2</sub> aos tecidos.(Guilliams, Kirkham, et al., 2019)

Existem dois principais tipos de Acidente Vascular Cerebral, o AVC isquémico e o AVC hemorrágico, apresentando diferentes fatores de risco, fisiopatologia e manifestações clínicas e necessitando de diferentes abordagens no diagnóstico e terapêutica.

O AVC isquêmico é o resultado da estenose e eventual oclusão de uma artéria cerebral de grande calibre, mais frequentemente de um ramo distal das artérias carótidas internas, artérias cerebrais medias ou artérias cerebrais anteriores (ACA), sendo a circulação posterior raramente afetada.(Farooq & Testai, 2019) Representa cerca de 75% dos AVC em doentes com DCF.(Debaun & Kirkham, 2016) Já o AVC hemorrágico, pode ocorrer na sequência de hemorragia intracerebral, intraventricular, subaracnoide, subdural e extradural.(Debaun & Kirkham, 2016)

Crianças com esta patologia apresentam na generalidade mais do que um fator de risco para estes eventos. O estudo CSSCD (Estudo Cooperativo de Doença de Células Falciformes), numa análise multivariada, estabeleceu os dois principais fatores predisponentes para AVC isquêmico: AVC ou acidente isquêmico transitório (AIT) prévio e ocorrência de um episódio de Síndrome Torácico Agudo nas duas semanas precedentes.(Webb & Kwiatkowski, 2013) Outros fatores incluem a presença anemia hemolítica, vasculopatia, suscetibilidade aumentada para infeções, terapêutica regular com transfusões ou autotransfusão por sequestração esplênica e hepática, alterações cardíacas, como a presença de *foramen ovale* patente, assim como outros fatores de risco cardiovascular.(Debaun & Kirkham, 2016)(Guilliams, Kirkham, et al., 2019)(Kwiatkowski et al., 2019) A presença de AVC silenciosos prévios também demonstrou um aumento do risco em 14 vezes.(Webb & Kwiatkowski, 2013)(Kwiatkowski et al., 2019) Hipoxémia noturna com SpO<sub>2</sub> < 90% está também associada a um aumento do risco de eventos cerebrovasculares, podendo estas baixas saturações periféricas ser o resultado da concentração de HbS e da fisiopatologia da própria doença (que leva ao desvio para a direita da curva de dissociação oxigênio-hemoglobina), ou de outros fatores desencadeantes de hipoxémia, tendo sido verificado um aumento da incidência de distúrbios respiratórios do sono em doentes com DCF e uma menor prevalência de AIT e AVC e respetiva morbidade e mortalidade em crianças sujeitas a adenotonsilectomia.(Webb & Kwiatkowski, 2013)

Por outro lado, os fatores de risco para hemorragia cerebral estão ainda pouco definidos. O estudo CSSCD, destacou concentrações basais baixas de Hb e leucitose como grandes predisponentes, assim como idade mais avançada.(Farooq & Testai, 2019) Outros fatores incluem história de hipertensão, sequestração esplênica ou

admissão hospitalar frequente por crise vaso-oclusiva dolorosa no último ano e realização, nas duas semanas anteriores ao evento, de transfusão sanguínea ou tratamento com corticoides, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou fenilefrina.(Webb & Kwiatkowski, 2013) A presença de síndrome Moyamoya, à frente descrita, é indicadora de doença cerebrovascular severa, predispondo os doentes a elevado risco de recorrência de AVC, mesmo sob prevenção secundária.(Webb & Kwiatkowski, 2013)

Apesar de múltiplos e variados, na generalidade, os fatores predisponentes apontados, tanto para eventos isquémicos como hemorrágicos, partilham o facto de serem sugestivos de doença basal severa ou não controlada.

No caso da doente apresentada, conseguimos identificar vários destes fatores de risco, que se somam à predisposição já aumentada pela doença de base. Esta foi admitida no contexto de uma infeção, que inicialmente se estimou de ponto de partida cutâneo, com toracalgia, tosse e febre, confirmada pela elevação dos parâmetros inflamatórios em avaliação analítica. Concomitantemente apresentava ainda um valor diminuído de hemoglobina, presumivelmente no contexto de hemólise, pelo aumento do número de reticulócitos e valores de bilirrubina e LDH. Estes achados, concordantes com uma situação de stress sistémico, desequilibram a frágil autorregulação da perfusão cerebral e predispõem à hipercoagulação, comprometendo por fim a perfusão cerebral.

Ao longo do internamento foi possível observar uma evolução do quadro, com aparecimento de novos achados, nomeadamente a presença de uma hipotransparência heterogénea nos dois terços inferiores do hemitórax esquerdo, acompanhada de novos picos febris e do ressurgir da dor torácica, consistentes com o diagnóstico de STA, complicação que se sabe estar independentemente associada ao desenvolvimento de AVC isquémicos.(Kato et al., 2018) Um reconhecimento precoce destes fatores de risco e rápida intervenção são essenciais na gestão dos doentes com DCF, podendo prevenir a evolução para um evento cerebrovascular agudo.

São aqui também importantes os antecedentes da menina, que aos quatro meses de diagnóstico já contava com dois outros internamentos, no contexto de STA com necessidade transfusional e de crise vaso-oclusiva, predizendo o mau controlo da

doença. Desconhece-se ainda se a mesma estaria integrada em alguma estratégia de prevenção primária de AVC.

No que diz respeito às manifestações clínicas, no caso do AVC isquémico, estas são semelhantes às apresentadas por doentes sem hemoglobinopatia, dependendo essencialmente da localização e tamanho da lesão envolvida, podendo incluir défices motores focais, como os observados no caso, assim como afasia, alteração visuais ou do estado de consciência, convulsões e cefaleias.(Kato et al., 2018)(Farooq & Testai, 2019)(Correia et al., 2019)(George & Jordan, 2020) AVC da circulação posterior poderão apresentar-se também com ataxia, vertigem, náusea e vómitos.(Webb & Kwiatkowski, 2013)

Já no AVC hemorrágico, a apresentação mais frequente inclui cefaleias intensas e vómitos, e à semelhança do AVC isquémico, alteração do estado de consciência e défices focais neurológicos de aparecimento súbito.(Farooq & Testai, 2019)(Webb & Kwiatkowski, 2013)(George & Jordan, 2020)

Contudo, é importante lembrarmos que em idades mais jovens, os sintomas podem ser bastante inespecíficos e subtis, sugestivos de múltiplas patologias.

### 7.3.2 Acidente vascular cerebral silencioso

O acidente vascular cerebral silencioso é caracterizado pela presença de achados imagiológicos compatíveis com AVC prévio em indivíduos assintomáticos, sem défices neurológicos focais ao exame objetivo ou através da recolha de história. (Houwing et al., 2019)(Farooq & Testai, 2019)(Hasson et al., 2019)(M. R. DeBaun et al., 2020) Para a sua deteção é necessário o recurso a ressonância magnética (RM) e uma avaliação neurológica formal, no sentido de se excluir a presença de sintomas compatíveis com um AVC sintomático.(M. R. DeBaun et al., 2020)(Debaun & Kirkham, 2016)

Estes achados imagiológicos devem seguir um conjunto específico de características, para serem considerados sugestivos de AVC silencioso, nomeadamente terem pelo menos 3 mm de comprimento em pelo menos uma dimensão, serem visíveis em dois planos em *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) ou em ponderação T2 em Tomografia Computadorizada (ou semelhante imagem tridimensional), e não

apresentarem correlação com achados neurológicos. (Farooq & Testai, 2019)(M. R. DeBaun et al., 2020)(Debaun & Kirkham, 2016)

Como fatores de risco para o seu desenvolvimento reconhecem-se a leucocitose, baixa concentração basal de Hb, episódios agudos de anemia, crises epiléticas, hipertensão arterial sistólica e presença de doença cerebrovascular avaliada em Angio-RM.(Webb & Kwiatkowski, 2013) Existe também uma associação entre o aumento da idade do doente e a prevalência destes eventos, consistente com o efeito do envelhecimento na doença cerebrovascular na DCF.(Houwing et al., 2019) Apesar dos múltiplos fatores identificados, não foi ainda possível estabelecer uma associação entre a sua presença, em conjunto ou de forma independente, e a ocorrência destes AVC. (Farooq & Testai, 2019)(Debaun & Kirkham, 2016)

A maioria destas lesões ocorre em zonas de fronteira cerebral, em particular na substância branca frontoparietal e periventricular, estando a sua presença associada a uma disfunção das funções executivas, e menos frequentemente nos gânglios da base e lobo temporal, encontrando-se distribuídos de forma simétrica pelos dois hemisférios cerebrais.(Houwing et al., 2019)(M. R. DeBaun et al., 2020)

AVC silenciosos estão também associados a uma queda em cerca de 5 pontos na *escala Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ)* e menores velocidades de processamento, sendo uma afeção que apresenta consequências a longo prazo no atingimento escolar, situação de empregabilidade e qualidade de vida.(M. R. DeBaun et al., 2020) Estão ainda associados a um maior risco para o desenvolvimento de futuros AVC.(Houwing et al., 2019)(Núñez et al., 2020)

### 7.3.3 Síndrome Moyamoya

Vasculopatia caracterizada pela formação de frágeis, mas proeminentes, colaterais arteriais como adaptação à presença de estenose progressiva das artérias do polígono de Willis, em particular dos ramos terminais das artérias carótidas internas.(Kato et al., 2018)(Webb & Kwiatkowski, 2013)

O nome Moyamoya, deriva do japonês “nuvem de fumo”, sendo exemplificativo da sua aparência angiográfica. Quando esta doença surge na sequência da DCF é denominada por Síndrome Moyamoya.(Farooq & Testai, 2019)

Quando presente é um indicador de doença cerebrovascular grave, encontrando-se os doentes com estes achados em grande risco de recorrência de AVC, mesmo sob regime de prevenção secundária.(Webb & Kwiatkowski, 2013)

#### 7.4 Abordagem do episódio agudo

As crianças com DCF que se apresentam com défices neurológicos focais sugestivos de AVC requerem uma rápida avaliação médica, idealmente por uma equipa multidisciplinar.(Debaun & Kirkham, 2016)(M. R. DeBaun et al., 2020) É importante explicar aos pais e cuidadores os sinais para os quais devem estar alerta e a importância de uma atuação imediata, essencial para o sucesso do tratamento e posterior recuperação do doente.

Tendo em conta tratar-se de uma situação clínica, que devido à sua baixa prevalência, torna complexo o seu diagnóstico e tratamento, e exige o recurso a equipas com conhecimento e experiência na gestão da mesma, seria pertinente a transferência destes doentes para Centros de Referência que, no entanto, não existem de momento no nosso país.

A gestão inicial deve focar-se na estabilização do doente, com controlo dos sinais vitais e da oxigenação, seguida pela recolha de história e exame físico.(Webb & Kwiatkowski, 2013)

##### 7.4.1 Métodos complementares de diagnóstico

A avaliação analítica inicial deve incluir um hemograma completo com contagem de reticulócitos e quantificação da percentagem de HbS, estudo da coagulação e bioquímica, assim como realização de tipagem sanguínea.(Webb & Kwiatkowski, 2013)

A TC-CE é importante na avaliação da presença de hemorragia cerebral, devendo ser realizada o mais rápido possível.(Webb & Kwiatkowski, 2013) A RM-CE pode fornecer informação adicional no que concerne à presença de áreas de isquémia aguda e crónica, sendo que imagens ponderadas em difusão podem detetar a presença de isquémia no espaço de 1 hora após o seu início. A RM é ainda útil para o diagnóstico e monitorização de SCI, como descrito anteriormente.(Farooq & Testai, 2019) Já a Angio-RM pode revelar

a presença de aneurismas cirurgicamente abordáveis, sendo de particular importância na suspeita de AVC hemorrágico.(Kassim et al., 2015)

#### 7.4.2 Intervenções terapêuticas

Não devem ser esquecidos os cuidados de suporte básicos como a manutenção da euvolemia, através da administração e monitorização de fluídos intravenosos, o controlo da glicose, evitando a hipoglicemia (< 60mg/dL) e hiperglicemia (valores alvo entre 140 e 180mg/dL), e a vigilância da perfusão cerebral e tensão arterial.(Webb & Kwiatkowski, 2013) (Ferriero et al., 2019) Oxigénio suplementar pode ser necessário para estabilização de saturações periféricas em valores superiores a 95%.(Farooq & Testai, 2019)

Muitas vezes podem também ocorrer crises epiléticas, tanto em AVC isquémicos como hemorrágicos. A decisão para monitorização contínua deve partir da suspeita médica, sendo de particular importância em doentes com alteração do estado de consciência.(Ferriero et al., 2019)

Em simultâneo com a aplicação destas intervenções mais gerais, no AVC isquémico, deve ser realizada exsanguíneo-transfusão, terapêutica *standart* nestes eventos, tal como foi realizado no caso clínico descrito. No ano de 2020, a Sociedade Americana de Hematologia (SAH) redigiu um conjunto de recomendações baseadas na evidência após uma revisão sistemática e crítica da literatura disponível no âmbito da Doença de Células Falciformes, tendo incluindo recomendações não só no âmbito da prevenção primária e secundária de eventos cerebrovasculares mas também no âmbito da sua gestão aguda.(M. R. DeBaun et al., 2020) Em crianças com DCF e défices neurológicos agudos, incluindo AIT, a SAH recomenda a realização de rápida transfusão sanguínea, idealmente realizada imediatamente após reconhecimento dos sintomas, até 2 horas após a sua apresentação médica e dentro de 72 horas desde o início dos sintomas.(M. R. DeBaun et al., 2020) A recomendação estende-se aos eventos isquémicos transitórios, reconhecendo-se a sua associação com um maior risco de ocorrência de AVC isquémico posterior.(George & Jordan, 2020)

É preferida a exsanguinotransfusão à transfusão simples, sendo este método capaz de melhorar a anemia e alcançar os valores alvo percentuais de HbS (<30%).(R. E. Ware et

al., 2017)(Farooq & Testai, 2019) No entanto, quando não é possível o recurso à exsanguinotransfusão em 2 horas após a admissão e a hemoglobina do doente é  $\leq 8,5$  g/dl, uma transfusão simples pode ser realizada enquanto a exsanguinotransfusão ou aférese automática é planeada.(M. R. DeBaun et al., 2020)

Já no caso dos doentes que se apresentem com mais de 72 horas após o início dos sintomas, é sugerida a avaliação de anemia e quantificação da percentagem de HbS, com consideração de transfusão caso a caso. Para indivíduos com níveis de hemoglobina  $>8,5$ g/dl, a exsanguinotransfusão é sugerida para prevenção de síndrome de hiperviscosidade.(M. R. DeBaun et al., 2020)

Ainda no âmbito da gestão do AVC isquémico, destacam-se as terapêuticas de recanalização arterial, estratégias com reconhecido benefício quando aplicadas na população adulta dentro de janelas temporais bem definidas. Estas incluem a utilização de ativador do plasminogénio tecidual (tPA) e o recurso a trombectomia endovascular. No AVC pediátrico, não existe de momento um consenso na sua utilização. No entanto, o surgimento de profissionais especializados, implementação de vias verdes institucionais e rápido acesso a exames de neuroimagem, tornam estas terapêuticas potencialmente praticáveis.(Ferriero et al., 2019)

O estudo TIPS (*Thrombolysis in Pediatric Stroke*) foi desenhado com o objetivo de determinar a segurança e farmacocinética da administração de tPA intravenoso em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos, com obstrução vascular diagnosticada por RM, dentro de uma janela temporal de 4,5 horas desde apresentação. Foi, no entanto, encerrado precocemente por dificuldade no recrutamento de doentes.(Ferriero et al., 2019)

Tendo isto em consideração, e em conta os vários estudos que reportaram um bom *outcome* em um terço a metade dos doentes sem terapêutica de recanalização aguda, a SAH não recomenda a sua utilização em crianças com  $< 18$  anos, ficando a sua ação limitada a adultos que apresentem sintomas sugestivos de AVC isquémico agudo, que cumpram critérios para terapêutica com ativador do plasminogénio plasmático IV (idade  $>18$  anos, sem hemorragia na TC, dentro de 4,5 horas do aparecimento dos sintomas ou

sinais e sem contra-indicações para trombólise)(Farooq & Testai, 2019)(M. R. DeBaun et al., 2020)(Ferriero et al., 2019)

Simultaneamente, o potencial da trombectomia endovascular foi reconhecido em 2015 pela *American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA)*, que defendeu a potencial utilização deste método no AVC isquémico em doentes com <18 anos, através da aplicação dos parâmetros utilizados em adultos, reconhecendo, no entanto, não se encontrarem definidos os riscos e benefícios neste grupo etário. Desde então foram reportados vários casos de sucesso de terapêutica de recanalização arterial. Apesar disso, permanece desconhecido o número total de intervenções realizadas assim como o número de casos com *outcomes* negativos ou complicações do tratamento, que se estima estarem sub-reportados na literatura, estando ainda por determinar a verdadeira segurança deste procedimento em crianças, que tipicamente apresentam artérias de menor calibre, limitações para utilização de contraste radiológico, nomeadamente o peso, assim como arteriopatias, como artérias cronicamente estenosadas no caso da síndrome Moyamoya, ou arteriopatia cerebral focal, que resultam em inflamação arterial crónica.(Ferriero et al., 2019)

Poderá existir espaço no futuro para consideração destas terapêuticas de uma forma limitada, por exemplo, em doentes que cumpram certos critérios como a presença de défices neurológicos incapacitantes persistentes ou oclusão de artérias de grande calibre confirmada radiograficamente.(Ferriero et al., 2019)

Uma abordagem baseada na evidência está ainda em falta para o AVC hemorrágico na DCF, pelo que nestes casos se seguem ainda as recomendações para hemorragia cerebral espontânea na população geral.(M. R. DeBaun et al., 2020)(Kassim et al., 2015)

## 7.5 Prevenção Primária

Antes do ano 1998, nos países desenvolvidos, o AVC figurava como a principal complicação permanente em doentes com DCF, ocorrendo em até 11% das crianças com HbSS ou HbS $\beta$ -talassemia antes dos 18 anos. Desde então, a instituição de programas de prevenção primária permitiu uma redução desta estatística para valores próximos de 1% para eventos isquémicos e 3% para hemorrágicos, diminuindo as devastadoras

consequências imediatas e a longo prazo dos eventos cerebrovasculares e, em última instância, melhorando a qualidade de vida destes doentes e das suas famílias.(M. R. DeBaun et al., 2020)(Debaun & Kirkham, 2016)

1998 corresponde ao ano de conclusão do estudo STOP (*Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease*), primeiro baseado em evidência na prevenção primária do AVC na DCF. Este estudo tinha como objetivo primário a avaliação do impacto da terapêutica crónica com transfusões regulares na prevenção primária do AVC em crianças com alto risco estimado por Doppler Transcraniano. Os resultados demonstraram um grande benefício terapêutico, com reduções de 92% na incidência de eventos cerebrovasculares no braço rastreado por DTC e transfundido regularmente, contribuindo assim para um dos maiores avanços na gestão da hemoglobinopatia.(M. R. DeBaun et al., 2020)(Debaun & Kirkham, 2016)

Atualmente, as recomendações para prevenção primária de AVC continuam a ter por base as conclusões deste estudo, ainda que ligeiramente modificadas pelo surgimento de alternativas terapêuticas, resultantes da constante investigação nesta área.(M. R. DeBaun et al., 2020)(Kwiatkowski et al., 2019)

### 7.5.1 Doppler Transcraniano

Robert J. Adams foi o primeiro a demonstrar a correlação entre velocidades elevadas de fluxo sanguíneo no DTC e risco aumentado de AVC. Considerando que a maioria dos eventos cerebrovasculares na DCF ocorre na sequência de vasculopatia oclusiva de grandes vasos, nomeadamente dos segmentos intracranianos distais da artéria carótida interna e proximais das artérias cerebrais médias e anteriores, Adams demonstrou a capacidade da ultrassonografia para a deteção destas alterações, mesmo meses ou anos antes do desenvolvimento de sintomas ou evidência radiológica de estenose focal, sob o pressuposto de que a velocidade sanguínea se encontra diretamente relacionada com o fluxo sanguíneo cerebral e inversamente relacionada com o diâmetro do vaso avaliado.(Ijsselmuiden & Faden, 1992)

Estas observações não deixaram de ter em conta o aumento basal da circulação sanguínea cerebral nestes doentes, que apesar de 40 a 50% superior à de crianças sem patologia, não deixa de ser significativamente inferior à verificada na presença de

estenoses, atingindo nestes casos valores 2 a 3 vezes superiores ao normal.(Ijsselmuiden & Faden, 1992) Em crianças saudáveis, a velocidade do fluxo nestes segmentos é em média 80 cm/s, sendo que nas crianças com DCF esse valor é de aproximadamente 130 cm/s, aumentando para valores superiores a 190 cm/s quando há uma estenose marcada do vaso.(Islam & Anoop, 2011)

O procedimento consiste na aplicação da ultrassonografia em áreas específicas da calote craniana que apresentam menor espessura ou forâmens naturais, denominadas de janelas acústicas (trasntemporal, suboccipital e transorbital) e manipulação da sonda com insonação do segmento distal da artéria carótida interna e segmento proximal das artéria cerebral média e artéria cerebral anterior, para leitura, nestes vasos, de valores como a Velocidade de Pico Sistólico (PSV) ou a média de velocidade máxima em função do tempo (do inglês "*time-averaged mean of the maximal velocity*" (TAMMV)) do fluxo sanguíneo, sendo esta última considerada a mais precisa e por isso usada como padrão.(Brewin et al., 2017)

É posteriormente determinado o risco de AVC com base na velocidade de fluxo na porção distal da ACI e ACM, calculadas em DTC não imagiológico, sendo que as recomendações atuais seguem ainda a estratificação em grupos de risco definida no estudo STOP:

- Normal: TAMMV <170cm/s;
- Risco condicional: TAMMV entre 170 e 199cm/s;
- Risco elevado: TAMMV  $\geq$  200cm/s;
- Inadequado: TAMMV <70cm/s ou imensurável.(Lee et al., 2006)

Valores de TAMMV  $\geq$ 170cm/s estão assim associados a um alto risco para ocorrência de AVC.(Farooq & Testai, 2019)

Tendo estas observações em consideração, os timings de rastreio, variam consoante o grupo de risco, sendo que as recomendações atuais indicam que doentes com TAMMV <170cm/s devem ser avaliados anualmente, TAMMV entre 179 e 185cm/s a cada 3 a 6 meses, TAMMV entre 185 e 200cm/s a cada 1 e 3 meses e TAMMV  $\geq$ 200cm/s a cada 1 a 3 semanas.(Farooq & Testai, 2019) Não existem recomendações específicas para o

seguimento de resultados inadequados, recorrendo-se muitas vezes nestes casos a métodos alternativos de avaliação de risco como Angio-RM.(Kwiatkowski et al., 2019)

De momento encontra-se apenas recomendado em crianças com HbSS, HbS $\beta$ -talassemia ou heterozigóticas (excluindo HbSC), com evidência de hemólise na mesma escala que HbSS, sendo que crianças HbSC apresentam tipicamente velocidades de fluxo sanguíneo cerebral significativamente mais baixas, não permitindo desta forma prever o risco de AVC.(M. R. DeBaun et al., 2020)

Considerado até aos dias de hoje como o método ideal para rastreio de doença de grandes vasos em crianças e adolescentes com DCF e prevenção primária de AVC, o DTC apresenta uma boa correlação com outros exames de imagem, é seguro, não invasivo, de custo acessível e bem tolerado pela maioria das crianças.(Farooq & Testai, 2019)(Inusa et al., 2019)(Lee et al., 2006) Pode ainda ser facilmente repetido em pequenos intervalos, o que permite que doentes com velocidades próximas dos valores *threshold* possam ser reavaliados, otimizando as suas medições.(Ijsselmuiden & Faden, 1992)

### 7.5.2 Regime transfusional regular

Com o conhecimento da eficácia de um programa transfusional contínuo na prevenção secundária do AVC, postulou-se que as transfusões eritrocitárias também seriam eficazes na prevenção primária, quando implementadas ao grupo de alto risco determinado pelo DTC.(Adams et al., 1998)(McGann & Ware, 2015) Esta hipótese foi posteriormente confirmada no estudo STOP (*Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease*).(Kato et al., 2018)(Farooq & Testai, 2019)(Adams et al., 1998)

A terapêutica transfusional, através de transfusões simples ou exsanguinotransfusão, apresenta benefícios não só de uma forma aguda, sendo capaz de melhorar rapidamente a circulação sanguínea e a capacidade de transporte de O<sub>2</sub>, como de uma forma crónica, prevenindo o surgimento das complicações tardias através da substituição de eritrócitos rígidos e falciformes por células normais e deformáveis, com menor potencial para falciformação.(R. E. Ware et al., 2017) Em particular ao nível cerebrovascular, as transfusões permitem a redução da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, pela correção da anemia e redução da hipoxia tecidual, redução da adesão

eritrócito-endotélio e consequente lesão vascular, assim como limitação da hemólise intravascular, advindo destas alterações o seu potencial para redução do risco de AVC.(Lee et al., 2006)(Rabinstein et al., 2007)(M. R. DeBaun et al., 2020)(Connes et al., 2013)

Atualmente, as recomendações tecidas pela Sociedade Americana de Hematologia defendem que crianças com HbSS ou HbS $\beta$ -talassemia entre os 2 e os 16 anos, com resultados anormais do rastreio DTC, residentes em países desenvolvidos, onde a terapia com transfusões sanguíneas a cada três/quatro semanas é uma possibilidade, realizem transfusões sanguíneas regulares por pelo menos 1 ano, com objetivo de manutenção de um máximo de HbS de 30% e um nível de Hb de 9,0g/dL, reduzindo o risco de AVC. Já para as crianças heterozigóticas (excluindo HbSC) com evidência de hemólise na mesma escala que HbSS, nas mesmas condições, o mesmo é também sugerido.(M. R. DeBaun et al., 2020)

Estes limiares são alcançados através de transfusões a cada três a seis semanas, dependendo do tipo de transfusão, da atividade eritropoiética do doente e da sua resposta à transfusão.(Webb & Kwiatkowski, 2013)(Lawrence & Webb, 2016) Poderá ser difícil garantir a manutenção de valores de HbS < 30% em alguns doentes, sendo que nestes casos, limites superiores de HbS podem ser aceites (35 a 40%), salvaguardando-se, no entanto, a necessidade de realização de transfusões em intervalos mais curtos, de 3 a 4 semanas.(M. R. DeBaun et al., 2020)

O *threshold*, que define o que é um resultado anormal de DTC e, por sua vez, estabelece a indicação para terapêutica transfusional regular, corresponde a 2 medições TAMMV, segundo o método não imagiológico na porção proximal da ACM ou porção distal da ACI, >200cm/s ou 1 medição superior a 220cm/s. São necessárias 2 medições para valores entre 200 e 220 devido ao grande coeficiente de variação da ultrassonografia, que pode chegar aos 12% na mesma criança, com apenas 3 horas de diferença. Se for utilizado o método imagiológico, as medições *threshold* serão ligeiramente inferiores, sendo neste caso considerados os valores de 2 medições TAMMV >185cm/s ou 1 medição >205cm/s, nas mesmas artérias. É por isso bastante importante que seja descrito juntamente com os resultados da avaliação, que método de DTC foi utilizado.(M. R. DeBaun et al., 2020)(Debaun & Kirkham, 2016)

Independentemente da presença ou não de vasculopatia, crianças com valores de DTC elevados que recebem terapêutica transfusional regular apresentam uma incidência de eventos muito baixa, cerca de 0,06 em 100 doentes, em particular quando comparado com os valores pré-DTC de 0,67 em 100.(Enniful-Eghan et al., 2010) Esta modalidade preventiva é também eficaz na prevenção de AVC silenciosos no mesmo grupo de crianças.(Estcourt et al., 2020)

Apenas não foi possível demonstrar a sua eficácia na prevenção da Síndrome de Moyamoya, não existindo nenhuma terapêutica até então capaz de reverter este processo.(Scott & Smith, 2009) Crianças com esta vasculopatia apresentam um risco aumentado para AVC recorrentes. Muitas são, por esta razão, submetidas a terapêuticas de revascularização cirúrgica, numa estratégia de prevenção disponível para doentes com eventos cerebrovasculares prévios (AVC ou AIT) ou evidência de compromisso da circulação sanguínea cerebral ou da reserva de perfusão cerebral, uma vez não se tratarem de procedimentos livres de complicações.(Ferriero et al., 2019)

Apesar do indubitável benefício associado à realização de rastreio DTC e transfusões regulares em doentes de alto risco, esta também não é uma intervenção isenta de riscos, podendo tal repercutir-se na adesão pelos doentes.(Kato et al., 2018)(Lee et al., 2006) Destacam-se problemas como a aloimunização eritrocitária, o desenvolvimento de hemossiderose, as infeções transmitidas por transfusão (Hepatite B, C ou HIV), e ainda lesões vasculares, infeção no local de punção ou mesmo sistémica e trombose venosa associada ao cateter de acesso central. (R. E. Ware et al., 2017) (Kato et al., 2018) (M. R. DeBaun et al., 2020) Em países em desenvolvimento, com poucos recursos económicos, como a maioria do continente Africano, transfusões sanguíneas regulares podem inclusivamente não ser uma prática possível. (M. R. DeBaun et al., 2020)

### 7.5.3 Hidroxiureia

Reconhecendo a necessidade de estratégias terapêuticas alternativas, vários investigadores procuraram avaliar o potencial da hidroxiureia na prevenção primária de AVC em doentes com DCF.

Também conhecida como hidroxycarbamida, trata-se de um inibidor da ribonucleotido reductase, utilizada frequentemente no tratamento de doenças malignas, HIV e

síndromes mieloproliferativas, pela sua capacidade de depleção intracelular de desoxinucleótidos necessários à síntese e reparação de DNA. Apresenta ainda múltiplos outros efeitos fisiológicos, de principal interesse na DCF, o aumento da expressão de HbF, capaz de reduzir a percentagem intracelular de HbS, inibir a falciformação e prolongar a semivida dos eritrócitos, e a redução do número de leucócitos, sem toxicidade medular significativa associada.(R. E. Ware et al., 2017)(Kato et al., 2018)(Farooq & Testai, 2019)(Chaturvedi & Debaun, 2016)(R. E. Ware et al., 2016) Outros benefícios reportados incluem o aumento da deformabilidade dos eritrócitos, a redução da sua adesividade, com diminuição da viscosidade sanguínea, e o efeito anti-inflamatório no endotélio vascular.(Farooq & Testai, 2019)(R. E. Ware et al., 2016)

A sua aplicação clínica remonta a 1984, tendo desde então sido incluída em vários ensaios que comprovaram a sua eficácia na redução de crises vaso-oclusivas, hospitalização e mortalidade em adultos e posteriormente crianças com DCF, sendo aprovada pela US FDA (*United States Food and Drug Administration*) em 1998 e pela EMA (*European Medicines Agency*) em 2007 para o tratamento da hemoglobinopatia.(Kato et al., 2018)(Hasson et al., 2019)(Chaturvedi & Debaun, 2016)

O seu papel na prevenção primária do AVC surgiu após a constatação por vários estudos de que a hidroxiureia seria capaz de reduzir as velocidades medidas em DTC, motivando a construção do estudo TWITCH (*Transcranial Doppler With Transfusions Switching to Hydroxyurea*), em 2016.(Chaturvedi & Debaun, 2016) Este ensaio randomizado procurou estudar a hipótese de que crianças com velocidades DTC elevadas (>200cm/s) que realizaram terapêutica transfusional regular, por pelo menos 12 meses, para prevenção primária de AVC, poderiam de forma segura alterar para uma estratégia terapêutica com hidroxiureia. O estudo incluiu 121 crianças HbSS ou HbSβ-talassemia com idades compreendidas entre os 4 e os 16 anos, distribuídas por dois braços: continuação de terapêutica transfusional ou alteração para um regime com hidroxiureia. TWITCH foi terminado precocemente após a análise provisória planeada demonstrar a não inferioridade da terapêutica com hidroxiureia em relação à terapêutica transfusional regular.(Kato et al., 2018)(Farooq & Testai, 2019)(Debaun & Kirkham, 2016)(R. Ware et al., 2016)

Atualmente, as recomendações tecidas pela Sociedade Americana de Hematologia, defendem que crianças entre os 2 e os 16 anos, inicialmente com resultados anormais do rastreio DTC, cumprem critérios para terapêutica com dose máxima tolerada de hidroxiureia, após 1 ano de terapêutica com transfusões sanguíneas regulares, podendo ser discutida com a família a pertinência de alteração do regime de prevenção. Esta transição deve ser gradual, envolvendo um período de sobreposição com ambas as terapêuticas e eventual descontinuação posterior do regime transfusional.(M. R. DeBaun et al., 2020)(R. E. Ware et al., 2016)

Crianças com vasculopatia cerebral e AVC silenciosos foram excluídas do estudo TWITCH, não podendo a transição para hidroxiureia ser recomendada neste subgrupo, sendo por isso obrigatória a realização de RM e Angio-RM cerebral previamente à transição terapêutica. Caso se verifiquem estas alterações, é recomendado o regime transfusional indefinidamente.(R. Ware et al., 2016)(M. R. DeBaun et al., 2020)

Apesar das recomendações, a hidroxiureia é ainda subutilizada, existindo uma perceção desproporcional do risco de carcinogenicidade, teratogenicidade e infertilidade associado a esta terapêutica. Entre países desenvolvidos e em desenvolvimento é ainda visível uma discrepância significativa, com cerca de 63% dos doentes medicados com hidroxiureia nos países de mais recursos *versus* zero na maioria dos países Africanos, transparecendo mais uma vez as dificuldades no acesso à terapêutica médica nestes locais de maior incidência da doença.(Kato et al., 2018)

Dado o elevado custo e desafios logísticos nos países com menos recursos, que limitam a realização de terapêutica transfusional por pelo menos 1 ano, questionou-se se, nestes locais, seria possível a realização de profilaxia primária do AVC, em doentes com velocidades elevadas em DTC, apenas com hidroxiureia, e se sim, em que doses. Como principais receios da aplicação desta terapêutica destacavam-se o potencial de mielossupressão em habitantes de locais em que infeções bacterianas severas são frequentes, onde existem baixas taxas de vacinação e uma elevada frequência de malária.(Debaun & Kirkham, 2016)(Chaturvedi & Debaun, 2016) Foi então desenhado o estudo SPIN (*Primary Stroke Prevention in Nigerian Children with Sickle Cell Disease*) que incluiu 235 doentes com idades entre os 2 e os 15 anos e que concluiu que na ausência de estudos randomizados, uma dose fixa de hidroxiureia de 20mg/kg/dia é uma

estratégia razoável de prevenção primária, com cerca de 80% das crianças no braço terapêutico a reduzirem as velocidades medidas em DTC para valores <200cm/s e sem citopenias ou intercorrências infecciosas verificadas.(Debaun & Kirkham, 2016)(M. Christopher, 2016) Posteriormente teve lugar o estudo SPRING (*Primary Prevention of Stroke in Children with Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa II*), desenhado com o objetivo de determinar a segurança e eficácia de doses fixas de hidroxiureia de 10mg/kg/dia vs 20mg/kg/dia, na prevenção primária do AVC. Com data de conclusão estimada para julho de 2021, acabou por ser encerrado precocemente, não se tendo encontrado diferenças na incidência de AVC entre ambos os grupos.(M. R. DeBaun et al., 2020)(Chaturvedi & Debaun, 2016)(Abdullahi et al., 2021)

Nos países em desenvolvimento, em que não é possível a realização de um esquema transfusional regular, a Sociedade Americana de Hematologia recomenda que crianças entre os 2-16 anos, com HbSS ou HbSb-talassemia ou ainda heterozigóticos compostos com resultados anormais nas medições do DTC, realizem hidroxiureia como terapêutica de prevenção primária, em doses fixas de pelo menos 20mg/kg/dia ou na dose máxima tolerada.(M. R. DeBaun et al., 2020)(Debaun & Kirkham, 2016)

## 7.6 Prevenção Secundária

Em primeiro lugar, é essencial termos em conta que o AVC na DCF pode ser o resultado da fisiopatologia da própria doença ou ser consequência de um outro fator de risco adicional como variações anatómicas, nomeadamente alterações cardíacas, arteriopatia, arritmias, trombofilias, entre outros. Neste sentido, deve ser realizada a investigação etiológica do evento, idealmente antes da alta, através da realização de exames complementares dirigidos às causas mais comuns de AVC. Esta investigação inclui a avaliação da estrutura e função cardíaca através de Ecocardiograma Transtorácico e ECG, dos vasos intracranianos e extracranianos através de TC-CE e Angio-RM, estudo das trombofilias, assim como análise dos parâmetros inflamatórios. Pode ainda ser necessário o recurso a RM-CE e punção lombar para diagnóstico diferencial com patologias que mimetizam o AVC.(Ferriero et al., 2019) Só o

reconhecimento da etiologia permite o estabelecimento de um plano adequado de prevenção secundária.

Sem qualquer intervenção preventiva, o risco de um novo AVC em doentes com DCF é bastante elevado, estando estimado entre 47 e 93%, com recorrência superior nos anos seguintes ao evento, com cerca de 50% a apresentarem um segundo evento aos 2 a 3 anos e 66% aos 10 anos.(Pegelow et al., 1995)(Michael R. DeBaun, 2011) Com a adoção de estratégias de prevenção secundária foi possível reduzir esta probabilidade para valores significativamente inferiores (~22%).(Pegelow et al., 1995)

### 7.6.1 Transfusões sanguíneas

As estratégias de prevenção secundária do AVC datam dos anos 70, quando se observou que a terapêutica com transfusões sanguíneas permitia uma redução significativa do risco de novos eventos.(Chaturvedi & Debaun, 2016) Desde então, ao longo dos últimos 50 anos, esta tem permanecido como abordagem *standart*. As últimas recomendações da Sociedade Americana de Hematologia defendem a realização de transfusões sanguíneas regulares em crianças com HbSS ou HbSb-talassemia e uma história de AVC prévio, com objetivos de manutenção de Hb >9 g/dl e níveis de HbS <30% do total de Hb até à transfusão seguinte, como estratégia de prevenção de recorrência de eventos.(M. R. DeBaun et al., 2020) Doentes com antecedentes de AIT podem também ser considerados neste regime após avaliação do risco.(George & Jordan, 2020)

No entanto, apesar de uma estratégia de prevenção ótima, as taxas de recorrência permanecem em cerca de 20%, com doentes a apresentarem novos eventos com valores de HbS<20% e em alguns casos HbS<10% e muitas vezes terceiros eventos em *follow ups* de 10 anos.(Lawrence & Webb, 2016)(Pegelow et al., 1995)

Em doentes em que a vigilância regular com RM-CE foi realizada para avaliar a eficácia da terapêutica transfusional, foi possível observar que grande parte destes novos eventos teria sido o resultado da progressão de novos AVC silenciosos e em menor grau do surgimento de novos AVC isquémicos. O estudo coorte "*Silent Cerebral Infarcts Occur Despite Regular Blood Transfusion Therapy After First Strokes in Children with Sickle Cell Disease*" confirmou esta associação, sendo que em 40 participantes, 11 eventos seriam

o resultado de AVC silenciosos e 7 de novos eventos isquêmicos.(Michael R. DeBaun, 2011)

Como previamente descrito, os AVC silenciosos são os eventos neurológicos mais comuns em crianças HbSS ou HbSb-talassemia, apresentando prevalências de 39% e 50%, respetivamente. Dada a associação destes eventos com a progressão de AVC (isquêmicos ou silenciosos), a Sociedade Americana de Hematologia recomenda que estas crianças sejam rastreadas por RM-CE pelo menos uma vez para a sua deteção.(Kato et al., 2018)(M. R. DeBaun et al., 2020)

Para além da correlação com uma maior prevalência de eventos cerebrovasculares, é também reconhecida a associação entre estes AVC silenciosos e uma menor *performance* escolar e alterações no QI (Quociente de Inteligência). É assim de elevada importância a realização de uma avaliação cognitiva e inscrição num regime de prevenção secundária, assim como a vigilância regular a cada 12 a 24 meses por RM para avaliação de progressão.(Farooq & Testai, 2019)(M. R. DeBaun et al., 2020)

Por outro lado, cerca de 30 a 43% dos doentes com DCF e história de AVC apresentam achados compatíveis com Síndrome Moyamoya, podendo ser consequência da patologia de base ou de etiologia idiopática. Nestes casos, verificou-se um maior risco de recorrência de AVC, mesmo sob terapêutica transfusional ótima. (Farooq & Testai, 2019)(M. R. DeBaun et al., 2020)(Lawrence & Webb, 2016)

Nesse sentido, em crianças com DCF, antecedentes de AVC ou AIT e síndrome de Moyamoya, a Sociedade Americana de Hematologia sugere a avaliação para cirurgia de revascularização, em adição a transfusões sanguíneas regulares, estando esta abordagem associada a uma redução de eventos cerebrovasculares primários ou recorrência.(Farooq & Testai, 2019)(M. R. DeBaun et al., 2020)

### 7.6.2 Hidroxiureia

À semelhança da prevenção primária, na necessidade de estratégias terapêuticas alternativas, com menos consequências que a terapêutica transfusional de longa duração, considerou-se a substituição para um regime de hidroxiureia. Teve assim início o estudo SWITCH (*Stroke With Transfusions Switching to Hydroxyurea*), um ensaio randomizado de comparação entre o tratamento com transfusões/quelação e

hidroxiureia/flebotomia em crianças com AVC e excesso de reservas de ferro, com um *outcome* primário composto, permitindo um aumento do risco de AVC, mas requerendo superioridade na remoção do ferro.(Farooq & Testai, 2019)·(R. E. Ware & Helms, 2012)

No entanto, o estudo foi encerrado precocemente, após análise provisória demonstrar conteúdo hepático de ferro equivalente em ambos os braços, associado a um aumento do número de eventos (5,6 em 100 doentes/ano) no grupo de hidroxiureia em comparação com as crianças do grupo que continuou transfusão (0 eventos em 100 doentes/ano).(Farooq & Testai, 2019)·(M. R. DeBaun et al., 2020)·(R. E. Ware & Helms, 2012) Este resultado veio confirmar a inferioridade da terapêutica com hidroxiureia e a necessidade de prevenção com transfusões sanguíneas regulares.(Kato et al., 2018)

Apesar desta conclusão, quando as transfusões não se encontram disponíveis, o tratamento com hidroxiureia é melhor que nenhum tratamento, sendo esta uma opção ainda particularmente importante nos países em desenvolvimento.(M. R. DeBaun et al., 2020)

### 7.6.3 Terapêutica antiplaquetária e anticoagulação

Nas crianças com DCF, a sua aplicação permanece controversa, não estando bem definidas as situações em que a sua utilização é benéfica, a curto ou a longo prazo. Mais estudos são necessários para garantir a sua segurança e eficácia nesta subpopulação antes da sua introdução nos esquemas terapêuticos preventivos.(Kato et al., 2018)·(Farooq & Testai, 2019)·(Ferriero et al., 2019)

Alguns autores sugerem a realização de aspirina em crianças e adultos com Síndrome de Moyamoya. No entanto, não foi ainda verificada uma associação entre a sua administração e um menor risco de recorrência de AVC.(George & Jordan, 2020)

## 7.7 Alternativas Terapêuticas

### 7.7.1 Transplante

Atualmente, a única terapêutica curativa para a DCF consiste no transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH), com taxas de sobrevivência global e livre de eventos na ordem dos 95% e 92%, respetivamente.(R. E. Ware et al., 2017)·(Kato et al.,

2018)·(Farooq & Testai, 2019)·(Hoppe & Neumayr, 2019) Desde a sua introdução, vários estudos vieram também confirmar a sua segurança e eficácia no âmbito prevenção primária e secundária de eventos cerebrovasculares. (Farooq & Testai, 2019)·(Bernaudin, 2019)

De momento encontra-se ainda reservada para o controlo de doença severa nomeadamente, para doentes com hemoglobina basal <7g/dl, sequestração esplénica, estenoses vasculares cerebrais, alterações nas medições DTC, AVC sintomáticos ou silenciosos, declínio cognitivo, assim como falência renal, hipertensão pulmonar e episódios recorrentes de crises vaso-oclusivas ou STA.(Bernaudin, 2019)

Um dos maiores desafios desta modalidade prende-se com a existência de um grupo reduzido de potenciais dadores HLA compatível, ficando esta alternativa terapêutica apenas disponível para cerca de 18% dos candidatos.(R. E. Ware et al., 2017)·(Kato et al., 2018)·(Debaun & Kirkham, 2016)·(Chaturvedi & Debaun, 2016)·(Neumayr et al., 2019) No entanto, em 2012 foram reportados os primeiros transplantes com sucesso em irmãos HLA haploidênticos, associados a baixa toxicidade e mortalidade, dado o advento da descoberta das potencialidades da ciclofosfamida pós-transplante na redução da mortalidade e da doença *graft versus host*. O sucesso desta nova modalidade de transplante veio amplificar a *pool* de dadores, aumentando o número de crianças em que esta opção terapêutica se torna uma opção.(Chaturvedi & Debaun, 2016) Em investigação encontra-se a opção de expansão da *pool* de dadores para incluir dadores HLA compatíveis não relacionados, até agora não praticada dada a elevada probabilidade de rejeição e mortalidade.(Kato et al., 2018)·(Hoppe & Neumayr, 2019)

Outro dos problemas do TCEH, que limita em grande parte a sua aplicabilidade, prende-se com os riscos ainda importantes de rejeição, doença *graft versus host*, toxicidade dos regimes de condicionamento e infeções.(R. E. Ware et al., 2017)·(Farooq & Testai, 2019) A longo prazo podem ainda surgir alterações no crescimento, hipogonadismo, esterilidade ou mesmo doenças malignas.(Gardner, 2018) Estudos recentes com esquemas de condicionamento de reduzida intensidade têm apresentado bons resultados na diminuição destas complicações, apesar de em simultâneo estarem associados a maiores taxas de rejeição e de perda de células do dador.(Kato et al., 2018)·(Gardner, 2018) Por fim, é uma abordagem terapêutica que, à semelhança das

várias já discutidas, apenas se encontra disponível nos países desenvolvidos ou com mais recursos.(Kato et al., 2018)

### 7.7.2 Terapêutica genética

A terapêutica genética tem sido antecipada como a promissora cura para a DCF desde a década de 90.(Kato et al., 2018) Colmatando a escassez de dadores compatíveis para TCEH e sem as complicações associadas a um transplante alogénico, como rejeição do excerto ou doença do excerto versus hospedeiro, a correção genética torna-se uma opção alternativa para os doentes com esta hemoglobinopatia monogénica.(Telen et al., 2019) De momento, a investigação centra-se na identificação de áreas críticas de genes e cromossomas com contributo na fisiopatologia da doença, e no desenvolvimento de estratégias de correção dessas alterações. Dentro das potenciais terapêuticas genéticas para a DCF destacam-se a inserção de genes modificados de globinas, a regulação de elementos promotores e repressores da expressão de HbF e a correção dirigida de mutações características por nucleases programadas.(Demirci et al., 2019)

Vetores lentivirais foram desenvolvidos para possibilitar a inserção de genes modificados de  $\gamma$ -globina e  $\beta$ -globina nas células hematopoiéticas estaminais, com o objetivo de reduzir a falciformação eritrocitária, encontrando-se atualmente em fase de ensaios clínicos.(Kato et al., 2018)(Telen et al., 2019)(Azar & Wong, 2017)(Demirci et al., 2019) Estudos pré-clínicos demonstraram que mais do que melhorar a apresentação, a inserção destas globinas anti-falciformação permite a correção completa do fenótipo da doença, dada a vantagem seletiva dos eritrócitos HbF sobre os não corrigidos, sendo suficiente uma modificação de 20-40% dos genes para um produção quase total de células HbF.(Telen et al., 2019)(Gardner, 2018)

Avanços recentes vieram viabilizar o desenvolvimento de estratégias de correção que permitem modificações genéticas mais precisas, tornando possível terapêuticas dirigidas aos genes de interesse, sem as consequências de uma inserção semi aleatória de DNA.(Telen et al., 2019)(Azar & Wong, 2017) Na generalidade, as técnicas de edição genética atuam através da criação de *double strand breaks* no DNA de células estaminais hematopoiéticas (CEH), que depois são reparadas pela própria célula, mais frequentemente por estratégias de *non-homologous end-joining*, podendo tal resultar

em perda de material celular e conseqüentemente disrupção ou perda do gene. No entanto, na presença de um *template* homólogo, as células conseguem corrigir esta disrupção através de uma estratégia mais precisa, a recombinação homóloga.(Telen et al., 2019) Atualmente, investe-se na criação de metodologias que promovam esta segunda via de correção, estando em estudo ferramentas como *Zinc Finger Nucleases* (ZNF), *TAL-Effector Nucleases* (TALEN) e *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats /CRISPR Associated Protein 9* (CRISPR-Cas9).(Telen et al., 2019)(Demirci et al., 2019)(Olowoyeye & Okwundu, 2016) Destacam-se, de momento, duas abordagens. A primeira consiste na anulação da repressão do gene da  $\gamma$ -globina por inibição da ligação de repressores transcricionais conhecidos, como Bcl11a e LRF, através da criação de mutações pontuais no promotor ou criação de locais de adesão alternativos para estes repressores.(R. E. Ware et al., 2017)(Demirci et al., 2019) A segunda abordagem consiste na correção genética da mutação  $\beta$ S, através do fornecimento de um *template* homólogo com a sequência correta a inserir no codão alterado.(Telen et al., 2019)(Demirci et al., 2019)

Apesar dos resultados promissores, a correção genética precisa é ainda ineficiente, resultando muitas vezes na perda do potencial replicativo das células estaminais hematopoiéticas. São ainda limitantes a dificuldade na obtenção de um número adequado de CEH, que é realizada através de colheita de medula óssea, e a toxicidade associada aos regimes de condicionamento pré-transplante.(Telen et al., 2019)

A cura da DCF através da terapêutica genética está cada vez mais próxima de se tornar uma realidade, apesar de vários desafios terem ainda de ser resolvidos antes da sua aprovação, como questões de segurança, sustentabilidade e acessibilidade em áreas de grande incidência da doença, onde, na generalidade, existem menores recursos económicos.(Kato et al., 2018)(Demirci et al., 2019)

### 7.7.3 Novos fármacos

Novas estratégias atualmente em desenvolvimento pretendem abordar a doença de um ponto de vista mais fisiopatológico, procurando a correção dos vários eventos que caracterizam a hemoglobinopatia, desde mecanismos proximais como a polimerização de HbS à adesão endotelial de eritrócitos.(Telen et al., 2019) De lembrar que os vários

agentes apresentados de seguida estão em estudo para o tratamento da hemoglobinopatia e não em particular para a prevenção primária ou secundária do AVC na DCF, estando esses ensaios ainda em falta.

#### 7.7.3.1 Reativação de HbF

A hemoglobina fetal modula o fenótipo da DCF através da inibição da polimerização de HbS. Tal explica o facto de crianças com a doença só se tornem sintomáticas após a produção de HbF diminuir e que doentes com persistência hereditária de HbF desenvolvam fenótipos mais ligeiros.(Telen et al., 2019)

A hidroxiureia é um exemplo de fármaco que induz a produção de HbF e reduz a concentração de HbS, a sua polimerização e consequente falciformação eritrocitária.(Gardner, 2018)

Foi o único fármaco com esta função disponível até estudos moleculares conduzirem à descoberta do complexo proteico repressor de  $\gamma$ -globina. Este é formado pela DNA metiltransferase 1 (DNMT1), demetilase-1 específica de lisina (LSD1), histona deacetilases (HDACs), Bcl11a e Sox6, que juntos formam um complexo multiprotéico que impede a expressão do gene da  $\gamma$ -globina e consequentemente, a formação de HbF. Fármacos dirigidos a este complexo estão atualmente em estudo, com destaque para a decitabina, inibidor da DNMT1.(Telen et al., 2019)(Salinas Cisneros & Thein, 2020) Por ser rapidamente inativada pela citosina deaminase quando administrada por via oral, encontra-se em estudo (NCT04055818) a combinação decitabina e tetrahidouridina (inibidor da citosina deaminase), associação que demonstrou ser segura, capaz de induzir um aumento significativo de HbF e de reduzir os biomarcadores de hemólise e inflamação (LDH, bilirrubina e PCR).(Salinas Cisneros & Thein, 2020)(Molokie et al., 2017) Obteve a designação de medicamento órfão pela EMA em 2020, tendo demonstrado benefício terapêutico em doentes nos quais a hidroxiureia não foi eficaz.(Commission et al., 2012)

Por outro lado, um dos mecanismos explicativos para o aumento de HbF com a terapêutica com hidroxiureia prende-se com a estimulação do monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Um dos fármaco atualmente em estudo, Imara ou IMR-687, procura inibir a degradação do cGMP, bloqueando a enzima responsável por este

processo, a fosfodiesterase 9.(Salinas Cisneros & Thein, 2020) Recentemente foram apresentados dois casos, da extensão do estudo de fase II (NCT04053803), atualmente a decorrer, que demonstraram um aumento da percentagem de HbF e melhoria dos níveis de hemoglobina, marcadores de hemólise e *outcomes* clínicos, nomeadamente a redução do número de crises vaso-oclusivas, em doentes tratados por mais de 6 meses com Imara (doses entre 100 e 200mg/dia), tanto em monoterapia como em combinação com hidroxiureia.(IMARA INC., 2021)

Tanto a decitabina como Imara estão apenas em estudo em adultos, não sendo possível inferir sobre a sua eficácia na idade pediátrica.

#### 7.7.3.2 Prevenção de stress oxidativo

Como visto anteriormente, os eritrócitos falciformes estão sujeitos a níveis substanciais de stress oxidativo, em parte, consequência do seu reduzido potencial redox. Eritrócitos HbS apresentam tipicamente níveis reduzidos de glutamina e glutatona, uma vez que a utilização destes substratos ultrapassa a sua capacidade de renovação. A suplementação com L-glutamina permite a correção deste défice, possibilitando o aumento dos níveis de glutatona e conseqüentemente de outros agentes redox naturalmente presentes, que, por sua vez, devolvem à célula a sua capacidade de proteção contra o stress oxidativo. (Piccin et al., 2019)(Telen et al., 2019)(Neumayr et al., 2019)(Gardner, 2018)

Num ensaio clínico randomizado de fase III, que envolveu 230 doentes, dos 5 aos 58 anos, a L-glutamina (0,3g/kg/dia) demonstrou benefício clínico, com redução do número de crises vaso-oclusivas, Síndrome Torácico Agudo e hospitalizações, tornando-se posteriormente, em 2017, o segundo fármaco aprovado pela FDA para o tratamento de DCF em crianças com mais de 5 anos.(Telen et al., 2019)(Neumayr et al., 2019)(Gardner, 2018)

#### 7.7.3.3 Prevenção da adesão

A interação entre os vários elementos sanguíneos, plaquetas, eritrócitos, monócitos e neutrófilos, é uma componente essencial da fisiopatologia da DCF, sendo que a gravidade da doença se correlaciona diretamente com o grau de adesão eritrocitária. As seletinas e seus recetores apresentam um papel preponderante nesta interação. Encontrando-se sobre expressas nas células sanguíneas de crianças com a

hemoglobinopatia, funcionam como mediadores que promovem a migração celular e adesão eritrócito-endotélio, com conseqüente obstrução vascular. Tendo isto em conta, surgem como promissoras as estratégias terapêuticas que procuram interferir com adesão mediada por seletinas.(Telen et al., 2019)·(Azar & Wong, 2017)·(Neumayr et al., 2019)

O fármaco Crizanlizumab, anticorpo humanizado monoclonal, permite bloquear esta interação celular através da inibição da P-seletina.(Piccin et al., 2019) A sua eficácia foi comprovada num estudo randomizado de fase II, que envolveu 198 doentes, distribuídos por grupos sob placebo, alta (5,0mg/kg) ou baixa dose (2,5mg/kg) deste fármaco, em que se verificou uma redução do número de crises vaso-oclusivas consideravelmente superior nos grupos terapêuticos, em particular no grupo de alta dose (-45,3% em alta dose e -32,6% em dose baixa).(R. E. Ware et al., 2017)·(Telen et al., 2019)·(Neumayr et al., 2019)·(Gardner, 2018)

Juntou-se aos aprovados pela FDA em 2019, sendo recomendada a sua utilização em adultos e crianças com mais de 16 anos para prevenção de crises vaso-oclusivas. Encontra-se atualmente a decorrer o estudo de fase III ("*Study of Two Doses of Crizanlizumab Versus Placebo in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients (STAND)*") (NCT03814746) que permitirá confirmar a sua segurança e eficácia em doentes com DCF e crises vaso-oclusivas prévias, tanto em adultos como em crianças a partir dos 12 anos.(Salinas Cisneros & Thein, 2020)

#### 7.7.3.4 Prevenção da polimerização

A polimerização da molécula de HbS é favorecida sob desoxigenação, potenciando nessas condições a falciformação eritrocitária e conseqüentes fenómenos de hemólise e vaso-oclusão. Agentes capazes de desviar a curva de dissociação de oxigénio no sentido do favorecimento da conformação oxigenada de HbS são assim capazes de atenuar as manifestações da doença.(Telen et al., 2019)

O Voxelotor (GBT-440) é um dos fármacos capazes de estabilizar a molécula de HbS na sua conformação oxigenada. Os ensaios clínicos têm até então demonstrado resultados promissores com redução dos níveis de hemólise e do número de eritrócitos irreversivelmente mutados.(Azar & Wong, 2017)·(Neumayr et al., 2019)

Foi aprovado pela FDA em 2019 para o tratamento da doença em adultos e crianças com mais de 12 anos.(Salinas Cisneros & Thein, 2020) Deve ser considerado em doentes refratários ou intolerantes à hidroxiureia ou como terapêutica adicional naqueles com progressão da anemia.(Ali et al., 2020)

Restam, no entanto, algumas preocupações no que concerne à segurança de fármacos que interferem com a afinidade da hemoglobina com o O<sub>2</sub> e conseqüentemente com a capacidade de transporte deste gás para órgãos vitais como o cérebro ou o rim.(Telen et al., 2019) Estudos de *follow up* são também necessários para avaliar o efeito deste fármaco na morbidade e mortalidade de doentes com DCF.(Vichinsky et al., 2019)

Atualmente, encontram-se a decorrer os estudos HOPE *kids* (NCT02850406) e HOPE *kids* 2 (NCT04218084) que pretendem aferir a segurança e eficácia do voxelotor também em crianças (9 meses a 17 anos e 2 a 14 anos, respetivamente), sendo avaliados *outcomes* como o impacto da sua utilização nas medições por DTC, valores de hemoglobina, reticulócitos, LDH e bilirrubina.

Outro fármaco em estudo no âmbito deste subgrupo é o FT-4202, um ativador da enzima piruvato cinase eritrocitária (PK-R). Esta enzima, PK-R, é essencial para a regulação dos níveis de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), composto que se encontra em maiores concentrações em eritrócitos falciformes e potencia a diminuição da afinidade da hemoglobina S para o oxigénio. Equacionou-se que o FT-4202, ao aumentar a atividade da PK-R conseguiria reduzir os valores de 2,3-DPG e, à semelhança do voxelotor, estabilizar a conformação oxigenada da molécula de HbS e reduzir o seu potencial de falciformização.(Brown et al., 2020) Encontra-se atualmente em estudo (NCT03815695), até agora com resultados muito promissores. Obteve já a designação de fármaco órfão pela FDA e pela Comissão Europeia em 2020.(Therapeutics, 2021)(Key et al., 2021)

Em investigação está ainda o fármaco Mitapivat (AG-348), com um mecanismo de ação semelhante ao FT-4202, igualmente com bons resultados nos estudos até agora divulgados (NCT04000165). Terá também obtido a designação de fármaco órfão pela FDA em 2020. No entanto, de momento está apenas estudado em adultos.(Xu et al., 2021)

## 8. Conclusão

A Doença de Células Falciformes engloba um conjunto de doenças genéticas que partilham em comum mutações no gene da  $\beta$ -globina. Está associada a manifestações devastadoras com importante morbidade e mortalidade em vários sistemas orgânicos. Em particular a nível cerebrovascular, as complicações desta patologia destacam-se pela sua frequência e severidade, incluindo eventos muitas vezes fatais ou associados a graves sequelas, como défices motores e cognitivos, com impacto na aprendizagem, empregabilidade e qualidade de vida dos afetados, pelo que estratégias de prevenção e controlo da doença devem ser uma prioridade.

O rastreio precoce, ainda nos primeiros meses de vida ou mesmo pré-natal, figura assim como essencial, permitindo um diagnóstico atempado e uma abordagem da hemoglobinopatia antes do surgimento de complicações. A nível nacional encontra-se de momento em debate a pertinência da inclusão da DCF no leque de patologias rastreadas pelo Programa Nacional de Diagnóstico Precoce que, caso aprovada, permitirá dar resposta às gravidezes inadequadamente vigiadas.

É também fundamental garantirmos uma ótima adesão aos programas de prevenção primária e secundária de eventos neurológicos, que atualmente têm por base a realização de transfusões sanguíneas de forma regular ou a terapêutica com hidroxiureia. Estes, apesar de conferirem uma proteção incompleta, permitem uma redução do risco em até 90%, devendo a nossa ação focar-se em corrigir as suas lacunas e garantir o acesso e a adesão do máximo número de crianças.

No âmbito da terapêutica transfusional crónica, é particularmente importante o estabelecimento de uma metodologia complementar ou alternativa para a prevenção secundária de eventos, uma vez que as taxas de recorrência nestes esquemas são ainda na ordem dos 20%. Já nos esquemas à base de hidroxiureia são necessárias estratégias alternativas - nos países desenvolvidos, que permitam contornar a necessidade de 1 ano de transfusões antes da transição terapêutica e, nos países em desenvolvimento, em que atualmente o fármaco ainda não é acessível a toda a população e figura como a única estratégia disponível para prevenção secundária.

Outras questões que poderão ser alvo de estudo prendem-se com a gestão da Síndrome de Moyamoya, sendo necessários mais dados sobre os *outcomes* da revascularização a longo prazo, e de AVCs silenciosos, em particular em crianças que já sofreram um evento sintomático. São ainda precisos mais ensaios que explorem a utilização de anticoagulação e terapêutica antiplaquetária em idade pediátrica, assim como estratégias baseadas na evidência para os restantes fenótipos, além de HbSS e HbS $\beta$ -talassémia.

É muito importante continuarmos a investir nas várias alternativas terapêuticas, procurando a potencial cura para esta doença genética com mutação de um único nucleótido. Em particular no transplante de células hematopoiéticas, mais dados são precisos no seu papel na prevenção secundária de AVC e mais investigação é necessária para permitir o aumento da sua abrangência, ambicionando-se a ampliação da *pool* de doadores e a inclusão de crianças com doença relativamente controlada na lista de candidatos. Já no âmbito da terapêutica genética, grandes avanços poderão advir da utilização de ferramentas de edição do genoma, como as ZNF, TALEN e CRISPR-Cas9, atualmente em estudo. O desenvolvimento de novos fármacos é uma estratégia igualmente promissora, com vários compostos atualmente em ensaios clínicos e a obterem aprovação pela FDA e EMA para o tratamento da doença. Outros estudos são agora necessários para avaliar o seu impacto na prevenção primária e secundária de eventos neurológicos.

Na impossibilidade de prevenção destes eventos, devemos estar preparados para agir de acordo com as especificidades desta população. Destaca-se como particularmente relevante a criação de centros de referência, atualmente inexistentes, onde estas crianças poderão ser admitidas e acompanhadas por equipas especializadas. No âmbito da gestão aguda, estão também em falta dados sobre a segurança e eficácia de terapêuticas de revascularização arterial como tPA e trombectomia, assim como uma estratégia baseada na evidência na abordagem do AVC hemorrágico.

Por fim, não devemos esquecer o importante número de crianças que sofrem desta hemoglobinopatia países em desenvolvimento, onde o rastreio neonatal ainda não é uma realidade, e muitas vezes não existe acesso a cuidados de saúde adequados que possibilitem a adesão às estratégias atualmente propostas.

## Agradecimentos

À Dr.<sup>a</sup> Joana Coelho e ao Prof. Dr. António Levy Gomes, pela incrível disponibilidade e por toda a atenção e cuidado que depositaram no acompanhamento da minha Tese Final de Mestrado. À D.<sup>a</sup> Paula Belmonte pela sua notável organização e eficiência na agilização de todos os procedimentos no Serviço Pediatria.

À minha família pelo apoio incondicional e por me possibilitarem a realização deste sonho chamado Medicina.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, por todo o conhecimento que me transmitiu ao longo destes inesquecíveis 6 anos que agora terminam.

## Bibliografia

- Abdullahi, S. U., Jibir, B. W., & Bello-manga, H. (2021). *Randomized Controlled Trial of Fixed Low-Vs Moderate-Dose Hydroxyurea for Primary Stroke Prevention in Sub-Saharan Africa : Final Results of the Spring Trial*. 1–7.
- Adams, R. J., McKie, V. C., Hsu, L., Files, B., Vichinsky, E., Pegelow, C., Abboud, M., Gallagher, D., Kutlar, A., Nichols, F. T., Bonds, D. R., Brambilla, D., Woods, G., Olivieri, N., Driscoll, C., Miller, S., Wang, W., Hurllett, A., Scher, C., ... Waclawiw, M. (1998). Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. *New England Journal of Medicine*, *339*(1), 5–11. <https://doi.org/10.1056/nejm199807023390102>
- Ali, M. A., Ahmad, A., Chaudry, H., Aiman, W., Aamir, S., Anwar, M. Y., & Khan, A. (2020). Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials. *Experimental Hematology*, *92*, 11-18.e1. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2020.08.008>
- Azar, S., & Wong, T. E. (2017). Sickle Cell Disease: A Brief Update. *Medical Clinics of North America*, *101*(2), 375–393. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.009>
- Bernaudin, F. (2019). Why, Who, When, and How? Rationale for Considering Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(10), 1523. <https://doi.org/10.3390/jcm8101523>
- Brewin, J., Kaya, B., & Chakravorty, S. (2017). How I manage sickle cell patients with high transcranial doppler results. *British Journal of Haematology*, *179*(3), 377–388. <https://doi.org/10.1111/bjh.14850>
- Brown, R. C., Cruz, K., Kalfa, T. A., Kuypers, F. A., Saraf, S. L., Estepp, J. H., Smart, L. R., Malik, P., Lerman, M., Mayer, R., Ribadeneira, M. D., Forsyth, S., Schroeder, P., Wu, E., Kelly, P., & Telen, M. J. (2020). FT-4202, an Allosteric Activator of Pyruvate Kinase-R, Demonstrates Proof of Mechanism and Proof of Concept after a Single Dose and after Multiple Daily Doses in a Phase 1 Study of Patients with Sickle Cell Disease. *Blood*, *136*(Supplement 1), 19–20. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134269>
- Chaturvedi, S., & Debaun, M. R. (2016). Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *American Journal of Hematology*, *91*(1), 5–14. <https://doi.org/10.1002/ajh.24235>
- Commission, E., Pharma, E., Union, E., & Products, O. M. (2012). *Public summary of opinion on orphan designation Human erythrocytes encapsulating inositol hexaphosphate for the treatment of sickle cell disease*. 000(July).
- Connes, P., Verlhac, S., & Bernaudin, F. (2013). Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology*, *161*(4), 484–498. <https://doi.org/10.1111/bjh.12300>
- Correia, M., Levy, A., Camilo, C., Abecassis, F., Vleira, M., & Quintas, S. (2019). *Protocolos de Urgência em Pediatria*.
- DeBaun, M. R., Jordan, L. C., King, A. A., Schatz, J., Vichinsky, E., Fox, C. K., McKinstry, R. C., Telfer, P., Kraut, M. A., Daraz, L., Kirkham, F. J., & Murad, M. H. (2020). American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Advances*, *4*(8), 1554–

1588. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001142>
- Debaun, M. R., & Kirkham, F. J. (2016). Central nervous system complications and management in sickle cell disease. *Blood*, 2016;127(7):829-838. *Blood*, 127(21), 2647. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-709626>
- DeBaun, Michael R. (2011). Secondary prevention of overt strokes in sickle cell disease: therapeutic strategies and efficacy. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2011*, 427–433. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.427>
- Demirci, S., Leonard, A., Haro-Mora, J. J., Uchida, N., & Tisdale, J. F. (2019). CRISPR/Cas9 for Sickle Cell Disease: Applications, Future Possibilities, and Challenges. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1144, 37–52. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2018\\_331](https://doi.org/10.1007/5584_2018_331)
- Enniful-Eghan, H., Moore, R. H., Ichord, R., Smith-Whitley, K., & Kwiatkowski, J. L. (2010). Transcranial Doppler ultrasonography and prophylactic transfusion program is effective in preventing overt stroke in children with sickle cell disease. *Journal of Pediatrics*, 157(3), 479–484. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.03.007>
- Estcourt, L. J., Kimber, C., Hopewell, S., Trivella, M., Doree, C., & Abboud, M. R. (2020). Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012389.pub3>
- Farooq, S., & Testai, F. D. (2019). Neurologic Complications of Sickle Cell Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(4). <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0932-0>
- Fasano, R. M., Meier, E. R., & Hulbert, M. L. (2015). Cerebral vasculopathy in children with sickle cell anemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 54(1), 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2014.08.007>
- Fernandes, Q. (2017). Therapeutic strategies in Sickle Cell Anemia: The past present and future. *Life Sciences*, 178, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.03.025>
- Ferriero, D. M., Fullerton, H. J., Bernard, T. J., Billingham, L., Daniels, S. R., Debaun, M. R., Deveber, G., Ichord, R. N., Jordan, L. C., Massicotte, P., Meldau, J., Roach, E. S., & Smith, E. R. (2019). Management of stroke in neonates and children: A scientific statement from the American Heart Association/American stroke association. In *Stroke* (Vol. 50, Issue 3). <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000183>
- Gardner, R. V. (2018). Sickle cell disease: Advances in treatment. *Ochsner Journal*, 18(4), 377–389. <https://doi.org/10.31486/toj.18.0076>
- George, A., & Jordan, L. (2020). Acute ischemic and hemorrhagic stroke in sickle cell disease. *UpToDate*, 1–21. [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/acute-ischemic-and-hemorrhagic-stroke-in-sickle-cell-disease?search=Hemorrhagic stroke in children&topicRef=107995&source=see\\_link](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/acute-ischemic-and-hemorrhagic-stroke-in-sickle-cell-disease?search=Hemorrhagic+stroke+in+children&topicRef=107995&source=see_link)
- Guilliams, K. P., Fields, M. E., & Dowling, M. M. (2019). Advances in Understanding Ischemic Stroke Physiology and the Impact of Vasculopathy in Children with Sickle Cell Disease. *Stroke*, 50(2), 266–273. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020482>
- Guilliams, K. P., Kirkham, F. J., Holzhauer, S., Pavlakis, S., Philbrook, B., Amlie-Lefond, C., Noetzel, M. J., Dlamini, N., Sharma, M., Carpenter, J. L., Fox, C. K., Torres, M., Ichord, R. N., Jordan, L. C., & Dowling, M. M. (2019). Arteriopathy Influences Pediatric Ischemic

- Stroke Presentation, but Sickle Cell Disease Influences Stroke Management. *Stroke*, 50(5), 1089–1094. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022800>
- Hasson, C., Veling, L., Rico, J., & Mhaskar, R. (2019). The role of hydroxyurea to prevent silent stroke in sickle cell disease: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*, 98(51), 1–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018225>
- Hoppe, C., & Neumayr, L. (2019). Sickle Cell Disease: Monitoring, Current Treatment, and Therapeutics Under Development. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 33(3), 355–371. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.01.014>
- Houwing, M. E., Grohssteiner, R., de Pagter, A. P. J., Fijnvandraat, K., Oosterlaan, J., Haverman, L., Dremmen, M., White, T., & Cnossen, M. H. (2019). Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Blood*, 134(Supplement\_1), 4836–4836. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-130165>
- Ijsselmuiden, C. B., & Faden, R. R. (1992). *The Use of Transcranial Ultrasonography to Predict Stroke in Sickle Cell Disease*. 326.
- IMARA INC. (2021). *Imara Reports Full Year 2020 Financial Results and Business Highlights*. 29–34.
- Inusa, B. P. D., Sainati, L., MacMahon, C., Colombatti, R., Casale, M., Perrotta, S., Rampazzo, P., Hemmaway, C., & Padayachee, S. T. (2019). An Educational Study Promoting the Delivery of Transcranial Doppler Ultrasound Screening in Paediatric Sickle Cell Disease: A European Multi-Centre Perspective. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1), 44. <https://doi.org/10.3390/jcm9010044>
- Islam, M. S., & Anoop, P. (2011). Current concepts in the management of stroke in children with sickle cell disease. *Child's Nervous System*, 27(7), 1037–1043. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1394-0>
- J.A., S., D.C., H., F.T., N., & R.J., A. (2006). Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurology*, 5(6), 501–512. [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43712387%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70469-0%5Cnhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx\\_local?sid=EMBASE&issn=14744422&id=doi:10.1016%2FS1474-4422%2806%2970469-0&atitle=Pathop](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43712387%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70469-0%5Cnhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=14744422&id=doi:10.1016%2FS1474-4422%2806%2970469-0&atitle=Pathop)
- Kassim, A. A., Galadanci, N. A., Pruthi, S., & DeBaun, M. R. (2015). How i treat and manage strokes in sickle cell disease. In *Blood* (Vol. 125, Issue 22). <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-551564>
- Kato, G. J., Piel, F. B., Reid, C. D., Gaston, M. H., Ohene-Frempong, K., Krishnamurti, L., Smith, W. R., Panepinto, J. A., Weatherall, D. J., Costa, F. F., & Vichinsky, E. P. (2018). Sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 1–22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>
- Key, A., Commission, E., Gmbh, C., Union, E., & Products, O. M. (2021). *Eu/3/20/2335*. 3–6.
- Kwiatkowski, J. L., Voeks, J. H., Kanter, J., Fullerton, H. J., Debenham, E., Brown, L., & Adams, R. J. (2019). Ischemic stroke in children and young adults with sickle cell disease in the post-STOP era. *American Journal of Hematology*, 94(12), 1335–1343. <https://doi.org/10.1002/ajh.25635>
- Lawrence, C., & Webb, J. (2016). Sickle Cell Disease and Stroke: Diagnosis and Management. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(3), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0622-0>

- Lee, M. T., Piomelli, S., Granger, S., Miller, S. T., Harkness, S., Brambilla, D. J., & Adams, R. J. (2006). Stroke Prevention Trial in Sick Cell Anemia (STOP): Extended follow-up and final results. *Blood*, *108*(3), 847–852. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-009506>
- M. Christopher, A. M. L. S. (2016). Acceptability and Safety of Hydroxyurea for Primary Prevention of Stroke in Children with Sick Cell Disease in Nigeria Article HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, *176*(1), 100–106. <https://doi.org/10.1002/ajh.24770>.Feasibility
- McGann, P. T., & Ware, R. E. (2015). Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opinion on Drug Safety*, *14*(11), 1749–1758. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1088827>
- Ministério da Saúde. (2017). Programa Nacional de Rastreio Neonatal. In *Programa Nacional de Rastreio Neonatal*. <http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/genetica-humana/programa-nacional-de-diagnostico-precoce/>
- Molokie, R., Lavelle, D., Gowhari, M., Pacini, M., Krauz, L., Hassan, J., Ibanez, V., Ruiz, M. A., Ng, K. P., Woost, P., Radivoyevitch, T., Pacelli, D., Fada, S., Rump, M., Hsieh, M., Tisdale, J. F., Jacobberger, J., Phelps, M., Engel, J. D., ... Sauntharajah, Y. (2017). Oral tetrahydrouridine and decitabine for non-cytotoxic epigenetic gene regulation in sickle cell disease: A randomized phase 1 study. *PLoS Medicine*, *14*(9), 1–28. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002382>
- Neumayr, L. D., Hoppe, C. C., & Brown, C. (2019). Sickle cell disease: current treatment and emerging therapies. *The American Journal of Managed Care*, *25*(18), S335–S343.
- Núñez, R. M., Figueroa, C. A. P., & García-Perdomo, H. A. (2020). Hydroxyurea can be used in children with sickle cell disease and cerebral vasculopathy for the prevention of chronic complications? A meta-analysis. *Journal of Child Health Care*, *24*(1), 64–77. <https://doi.org/10.1177/1367493518814922>
- Olowoyeye, A., & Okwundu, C. I. (2016). Gene therapy for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2016*(11), 899–910. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007652.pub5>
- Pegelow, C. H., Adams, R. J., McKie, V., Abboud, M., Berman, B., Miller, S. T., Olivieri, N., Vichinsky, E., Wang, W., & Brambilla, D. (1995). Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *The Journal of Pediatrics*, *126*(6), 896–899. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70204-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70204-0)
- Piccin, A., Murphy, C., Eakins, E., Rondinelli, M. B., Daves, M., Vecchiato, C., Wolf, D., Mc Mahon, C., & Smith, O. P. (2019). Insight into the complex pathophysiology of sickle cell anaemia and possible treatment. *European Journal of Haematology*, *102*(4), 319–330. <https://doi.org/10.1111/ejh.13212>
- Rabinstein, A. A., Schor, N. F., & Verma, A. (2007). Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sick Cell Disease. *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*, *2007*, 59–61. [https://doi.org/10.1016/s0513-5117\(08\)70039-5](https://doi.org/10.1016/s0513-5117(08)70039-5)
- Salinas Cisneros, G., & Thein, S. L. (2020). Recent Advances in the Treatment of Sick Cell Disease. *Frontiers in Physiology*, *11*(May), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00435>
- Scott, R. M., & Smith, E. R. (2009). Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *New England Journal of Medicine*, *360*(12), 1226–1237. <https://doi.org/10.1056/nejmra0804622>
- Shah, F., & Dwivedi, M. (2020). Pathophysiology and recent therapeutic insights of sickle cell

- disease. *Annals of Hematology*, 99(5), 925–935. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03977-9>
- Simões, A. S., Garcia, P., Fernandes, I., Ventura, L., Silva, R., & Barata, D. (2011). Sick cell disease and cerebrovascular stroke a preventable event. *Acta Medica Portuguesa*, 24(4), 637–63740. <https://doi.org/10.20344/amp.475>
- Sundd, P., Gladwin, M. T., & Novelli, E. M. (2019). Pathophysiology of Sick Cell Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 14, 263–292. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>
- Telen, M. J., Malik, P., Vercellotti, G. M., Comprehensive, D., Cell, S., Biology, C., Comprehensive, C., & Cell, S. (2019). *HHS Public Access agent approach*. 18(2), 139–158. <https://doi.org/10.1038/s41573-018-0003-2>.Therapeutic
- Therapeutics, F. (2021). *FORMA Therapeutics Receives FDA Orphan Drug Designation For FT-4202 For The Treatment Of Sick Cell Disease*. 3–5.
- Vichinsky, E., Hoppe, C. C., Ataga, K. I., Ware, R. E., Nduba, V., El-Beshlawy, A., Hassab, H., Achebe, M. M., Alkindi, S., Brown, R. C., Diuguid, D. L., Telfer, P., Tsitsikas, D. A., Elghandour, A., Gordeuk, V. R., Kanter, J., Abboud, M. R., Lehrer-Graiwer, J., Tonda, M., ... Howard, J. (2019). A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sick Cell Disease. *New England Journal of Medicine*, 381(6), 509–519. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903212>
- Ware, R., Davis, B., Schultz, W., & et al. (2016). TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 387(10019), 661–670. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01041-7)
- Ware, R. E., Davis, B. R., Schultz, W. H., Brown, R. C., Aygun, B., Sarnaik, S., Odame, I., Fuh, B., George, A., Owen, W., Luchtman-Jones, L., Rogers, Z. R., Hilliard, L., Gauger, C., Piccone, C., Lee, M. T., Kwiatkowski, J. L., Jackson, S., Miller, S. T., ... Adams, R. J. (2016). Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia - TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*, 387(10019), 661–670. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01041-7)
- Ware, R. E., de Montalembert, M., Tshilolo, L., & Abboud, M. R. (2017). Sick cell disease. *The Lancet*, 390(10091), 311–323. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30193-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9)
- Ware, R. E., & Helms, R. W. (2012). Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood*, 119(17), 3925–3932. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-392340>
- Webb, J., & Kwiatkowski, J. L. (2013). Stroke in patients with sickle cell disease. *Expert Review of Hematology*, 6(3), 301–316. <https://doi.org/10.1586/ehm.13.25>
- Xu, J. Z., Conrey, A., Frey, I., Nichols, J., & Menapace, L. A. (2021). *Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Mitapivat (AG-348) in Subjects with Sick Cell Disease*. 1–7.