

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 20/08/2022.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Gabriel Pinheiro Modolo

**Doppler transcraniano como método de rastreio de crises de
falcização em crianças com anemia falciforme**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Bazan

Botucatu

2020

Gabriel Pinheiro Modolo

Doppler transcraniano como método de rastreio de
crises de falcização em crianças com anemia
falciforme

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre em Fisiopatologia em
Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Bazan

Botucatu

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SECÃO TEC. AQUIS. TRATAMENTO DE INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE- BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Módolo, Gabriel Pinheiro.

Doppler transcraniano como método de rastreo de crises de falcização em crianças com anemia falciforme / Gabriel Pinheiro Módolo. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rodrigo Bazan

Capes: 40101002

1. Crianças - Doenças - Tratamento. 2. Anemia falciforme. 3. Doppler, Ultrassonografia. 4. Acidente vascular cerebral.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral; Anemia falciforme; Doppler transcraniano.

Dedicatória

Aos meus pais, Celso e Norma, pelo amor incondicional. Pelo constante exemplo na vida e na profissão. Pelo ensinamento sobre o amor ao conhecimento, sem o qual este trabalho não existiria.

Às minhas irmãs Marília e Renata, pelo amor, carinho e apoio em todos os momentos da minha vida.

À minha esposa Julia, amor da minha vida, companheira em todos os momentos. Pela paciência nas noites em claro, pelas palavras de incentivo e conforto. E acima de tudo pelo amor sem o qual a vida não valeria a pena ser vivida.

Aos amigos João Victor, Sofia e Ângela, pelo companheirismo em todas as dificuldades. Ao amigo Guilherme Olival, pela amizade e orientação sem os quais não haveria este trabalho.

Aos meus avós João (in memoriam), Domingos, Nílza e Cecília, pelo amor e carinho desde sempre em minha vida.

Agradecimentos especiais

Ao meu professor e orientador Prof. Dr. Rodrigo Bazan, pela dedicação e orientação. Pelo exemplo no trabalho e na pesquisa. E, acima de tudo, pela amizade em todos os momentos de dificuldade. Meu eterno agradecimento.

Ao Prof. Dr. Edison Iglesias de Oliveira Vidal, ao Prof. Dr. Gabriel Pereira Braga, à Profa. Dra. Sílméia Garcia Zanati Bazan e ao Prof. Dr. Gustavo José Luvizutto, pela imensa contribuição para que este trabalho fosse desenvolvido com qualidade. Meu eterno agradecimento por todo aprendizado.

Ao Prof. Dr. Carlos Clayton Macedo de Freitas, pela amizade e orientações inestimáveis na neurologia vascular.

À Natália Cristina, Fernanda Wickler e Juli, pela amizade e ajuda sempre em todos os momentos do trabalho e sem as quais não seria possível o serviço de neurologia vascular.

Aos colegas residentes da Neurologia, pela dedicação aos pacientes e à disciplina de Neurologia.

À Joana Teixeira, pela ajuda inestimável e, sobretudo, pelo carinho sempre para comigo e toda minha família.

Agradecimentos

Aos pacientes e seus familiares motivo pelo qual nossa profissão existe.

À equipe de enfermagem da Unidade de AVC, Camila, Priscila, Geovana, Andréia, Evany, Lena, Helayne, Leninha, Gabi e Paulinho, pela ajuda, companheirismo e profissionalismo, mesmo em momentos e condições adversas, e pelo exemplo no cuidado com os pacientes.

A todos profissionais da equipe multidisciplinar da Unidade de AVC, especialmente Evelyn e Priscila, por toda ajuda e companheirismo.

À Elisabete e todos os funcionários do Setor de Diagnóstico em Neurologia, sem os quais este trabalho seria impossível.

Aos funcionários da Hemodinâmica, Norton, Marcos, Fernanda e todos os que fazem do dia a dia um exemplo de dedicação e profissionalismo.

Epígrafe

*“Não se pode chegar à alvorada
a não ser pela vereda da noite.”*

Khalil Gibran

Módolo GP. Doppler transcraniano como método de rastreo de crises de falcização em crianças com anemia falciforme. [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Unesp; 2020.

Resumo

Introdução: A anemia falciforme é a principal causa de acidente vascular cerebral (AVC) na infância. Velocidades de fluxo cerebral aumentadas avaliadas por Doppler transcraniano (DTC) podem predizer risco elevado para AVC e estão relacionadas a anemia mais grave. O objetivo do estudo foi avaliar se velocidades aferidas por DTC podem predizer complicações vasoclusivas além do AVC. **Método:** Incluídos no estudo pacientes entre 2 e 16 anos, com anemia falciforme, submetidos à triagem com DTC no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu entre janeiro de 2012 e outubro de 2018. Foram coletados em prontuário eletrônico o perfil genotípico e dados demográficos dos pacientes, além dos exames de DTC realizados durante o seguimento, comparando esses parâmetros à presença de crises de falcização. Foram realizadas análises de sobrevivência por modelos de fragilidade simples em que cada variável preditora foi analisada separadamente em relação ao tempo para a ocorrência de uma crise de falcização mensurado em dias. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 47 pacientes; seis foram excluídos por fazerem seguimento em outro serviço; dois por não apresentarem dados em prontuário; e dois por terem mais de 17 anos. Apresentaram relação com crises falcêmicas em análise univariada a velocidade de pico sistólico em artéria cerebral média HR 1,01 (1,00 a 1,02) $p = 0,04$; velocidade final diastólica em artéria cerebral média HR 1,02 (1,01 a 1,04) $p = 0,01$, velocidade média de fluxo em artéria basilar HR 1,02 (1,00 a 1,04) $p = 0,04$, hemoglobina HR 0,49 (0,38 a 0,65) $p < 0,001$, hematócrito HR 0,78 (0,71 a 0,85) $p < 0,001$, leucócitos HR 1,1 (1,05 a 1,15) $p < 0,001$, plaquetas HR 0,997 (0,994 a 0,999) $p = 0,02$ e reticulócitos HR 1,14 (1,06 a 1,23) $p < 0,001$. Após análise multivariada das variáveis, nenhuma apresentou relação com os desfechos. **Discussão:** Nossos resultados sugerem que o DTC pode ser um método eficaz de rastreo de síndromes vasoclusivas além do AVC. O fato de muitos pacientes estarem em uso de hidroxiureia ou hemotransfusão, poucos pacientes com exames de

Doppler alterados e pequena amostra pode ter contribuído para perda da relação após análise multivariada. **Conclusão:** O exame de DTC é um método não invasivo e pode ser útil para rastreio de síndromes vasclusivas em pacientes com anemia falciforme.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Acidente Vascular Cerebral. Doppler Transcraniano.

Módolo GP. Transcranial Doppler as a method of screening for sickling crises in children with sickle cell anemia. [MSc degree]. Botucatu: Medical School, Sao Paulo State University; 2020.

Abstract

Introduction: Sickle cell anemia is the leading cause of childhood stroke. Increased cerebral flow velocities assessed by transcranial Doppler (TCD) can predict high risk for stroke and are related to more severe anemia. The aim of the study was to evaluate whether speeds measured by TCD can predict vasocclusive complications in addition to stroke. **Method:** Were evaluated patients between 2 and 16 years old, with sickle cell anemia, who underwent screening with TCD at the Clinical Hospital of the Botucatu Medical School between January 2012 and October 2018. The genotypic profile and demographic data were collected from electronic medical records. of the patients, in addition to the TCD exams performed during the follow-up, comparing the presence of sickling crises. Survival analyzes were performed using simple frailty models in which each predictor variable was analyzed separately in relation to the time for the occurrence of a sickling crisis measured in days. **Results:** We evaluated 47 patients in the period, 6 were excluded for being followed up in another service, two for not presenting data in medical records and two were over 17 in the period. Variables related to sickle-cell crises in univariate analysis were systolic peak velocity in the middle cerebral artery HR 1.01 (1.00 to 1.02) P = 0.04; final diastolic velocity in mean cerebral artery HR 1.02 (1.01 to 1.04) P = 0.01, mean flow velocity in basilar artery HR 1.02 (1.00 to 1.04) P = 0, 04, hemoglobin HR 0.49 (0.38 to 0.65) p <0.001, hematocrit HR 0.78 (0.71 to 0.85) P <0.001, leukocytes HR 1.1 (1.05 to 1, 15) p <0.001, platelets HR 0.997 (0.994 to 0.999) P = 0.02 and reticulocytes HR 1.14 (1.06 to 1.23) P <0.001. After multivariate analysis none of the evaluated variables were statistically significant. **Discussion:** Our results suggest that TCD may be an effective method of screening for vasocclusive syndromes in addition to stroke. The fact that many patients are using hydroxyurea or blood transfusion, few patients with altered Doppler exams and a small sample may

have contributed to the loss of the relationship after multivariate analysis.

Conclusion: The TCD test is a non invasive exam that can be an usefull method for screening for vasocclusive syndromes in patients with sickle cell anemia.

Keywords: Sickle Cell Anemia. Stroke. Transcranial Doppler.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fisiopatologia das complicações relacionadas à anemia falciforme.....	16
Figura 2	Manifestações clínicas relacionadas à anemia falciforme.....	18
Figura 3	Fisiopatologia da síndrome torácica aguda.....	19
Figura 4	Fluxograma dos pacientes com Anemia Falciforme acompanhados com Doppler transcraniano no HCFMB, entre janeiro de 2012 e outubro de 2018.....	36

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Definição dos tipos de Crises de Falcização.....	30
Quadro 2	Protocolo de seguimento com DTC para prevenção de AVC em pacientes portadores de anemia falciforme entre 2 e 16 anos no Brasil.....	33
Tabela 1	Características demográficas, genótipos, idade ao início do tratamento, local de origem e tempo de seguimento dos pacientes acompanhados por anemia falciforme entre 2 e 17 anos avaliados com DTC no HCFMB.....	38
Tabela 2	Distribuição de frequência dos tipos de crises de falcização registrados durante o estudo.....	39
Tabela 3	Análises de sobrevivência univariáveis usando modelo de fragilidade compartilhada para o desfecho Crise de Falcização.....	40
Tabela 4	Associação entre as variáveis estudadas por Doppler transcraniano e crises de falcização em pacientes com anemia falciforme.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ACIT	Artérias carótidas internas intracranianas terminais
ACM	Artérias cerebrais médias
AF	Anemia Falciforme
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
BAS	Artéria basilar
DP	Média e desvio padrão
DTC	Doppler transcraniano
HbC	Hemoglobina C
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina S
Hb β	Hemoglobina beta
HU	Hidroxiureia
IIQ	Intervalos interquartis
IP	Índices de pulsatilidade
RM	Ressonância magnética
VFD	Velocidade final diastólica
VMF	Velocidade média de fluxo
VPS	Velocidade de pico sistólico

SUMÁRIO

I – INTRODUÇÃO.....	14
I.I – Anemia Falciforme.....	14
I.II – Fisiopatologia.....	15
I.III – Apresentação Clínica.....	17
I.IV – AVC e Anemia Falciforme.....	20
I.V – Doppler Transcraniano e Protocolo STOP.....	21
II – JUSTIFICATIVA.....	25
III – HIPÓTESE.....	26
IV – OBJETIVOS.....	27
V – MÉTODO.....	28
V.I – Delineamento.....	28
V.II – Pacientes.....	28
V.III – Coleta de Dados.....	29
V.IV - Protocolo de Avaliação com Doppler Transcraniano.....	31
V.V - Protocolo STOP.....	32
V.VI – Análise Estatística.....	34
VI – RESULTADOS.....	36
VII – DISCUSSÃO.....	42
VIII – CONCLUSÕES.....	46
IX – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
X – REFERÊNCIAS.....	48
ANEXOS.....	54

I INTRODUÇÃO

I.1 Anemia Falciforme

A anemia falciforme (AF) é causada pela herança de alelos beta-globina anormais portadores da mutação falciforme no gene HBB (Glu6Val, β S), sendo a desordem monogênica conhecida mais comum (1,2). Cerca de trezentas mil crianças nascem com a doença no mundo a cada ano (3). Em estudo conduzido por Piel *et al.* estimou um número de casos entre cem mil e um milhão de crianças até cinco anos com AF no Brasil em 2050 (4).

A doença é bastante prevalente em regiões da África subsaariana, do Mediterrâneo, Índia e Oriente Médio, acredita-se que se disseminou para outras regiões, como as Américas, pelo comércio de escravos nos séculos XVI ao XIX (5). A principal teoria para o surgimento da doença é que a mutação que leva à falcização da hemácia seja responsável por proteção contra os efeitos da malária (6).

Está relacionada à presença de homozigose para a hemoglobina S (HbS), ou quando há heterozigose com associação da HbS e outra mutação da hemoglobina, principalmente beta talassemia (7) (portador de hemoglobina beta, Hb β) ou presença de hemoglobina C (HbC). Pode-se, deste modo, descrever a doença não com uma doença única, mas como um conjunto de distúrbios congênitos da hemoglobina que levam à pré-disposição da polimerização da hemoglobina e a distorção em crescente ou foice da hemácia (2).

A apresentação clínica é multissistêmica, podendo afetar praticamente qualquer órgão. A fisiopatologia está relacionada à alteração estrutural que ocorre na hemácia falciforme (HbS), que é uma variante da hemoglobina normal do adulto (HbA) (8).

Procura aos serviços de saúde e internações são frequentes, com gasto estimado de um bilhão de dólares anualmente com a doença, só nos EUA (9). A AF também está relacionada a complicações crônicas tanto da doença como seu tratamento, podendo apresentar comprometimento cognitivo, cirrose por acúmulo de ferro, hipertensão pulmonar, retinopatia e outras complicações com prejuízo importante da qualidade de vida (2,10-12).

Diversas medidas mudaram a evolução dos pacientes portadores de AF nas últimas décadas: triagem neonatal, profilaxia com penicilina, imunizações contra germes capsulados, transfusões sanguíneas profiláticas, uso de hidroxiureia. No entanto, mesmo com as alternativas atuais de abordagem, a sobrevida destes pacientes permanece por volta dos trinta e cinco anos (13).

I.II Fisiopatologia

A desoxigenação da HbS leva a uma alteração estrutural com consequente polimerização da hemoglobina resultando em alteração estrutural da hemácia. A célula passa a apresentar a forma de foice com menor elasticidade e alteração de suas propriedades reológicas e da produção de moléculas adesivas. Consequentemente, há oclusão vascular e anemia hemolítica (1,8). As principais complicações da AF são geralmente decorrentes da lesão isquêmica dos tecidos levando à dor e à falência do órgão acometido. A reoxigenação dos tecidos leva à quebra dos polímeros formados pela HbS com retorno do eritrócito a sua conformação usual (2). Este processo contínuo de polimerizações e retorno a conformação normal pode levar a alterações estruturais permanentes da hemácia, com perda da elasticidade da parede celular e/ou falcização permanente (Figura 1).

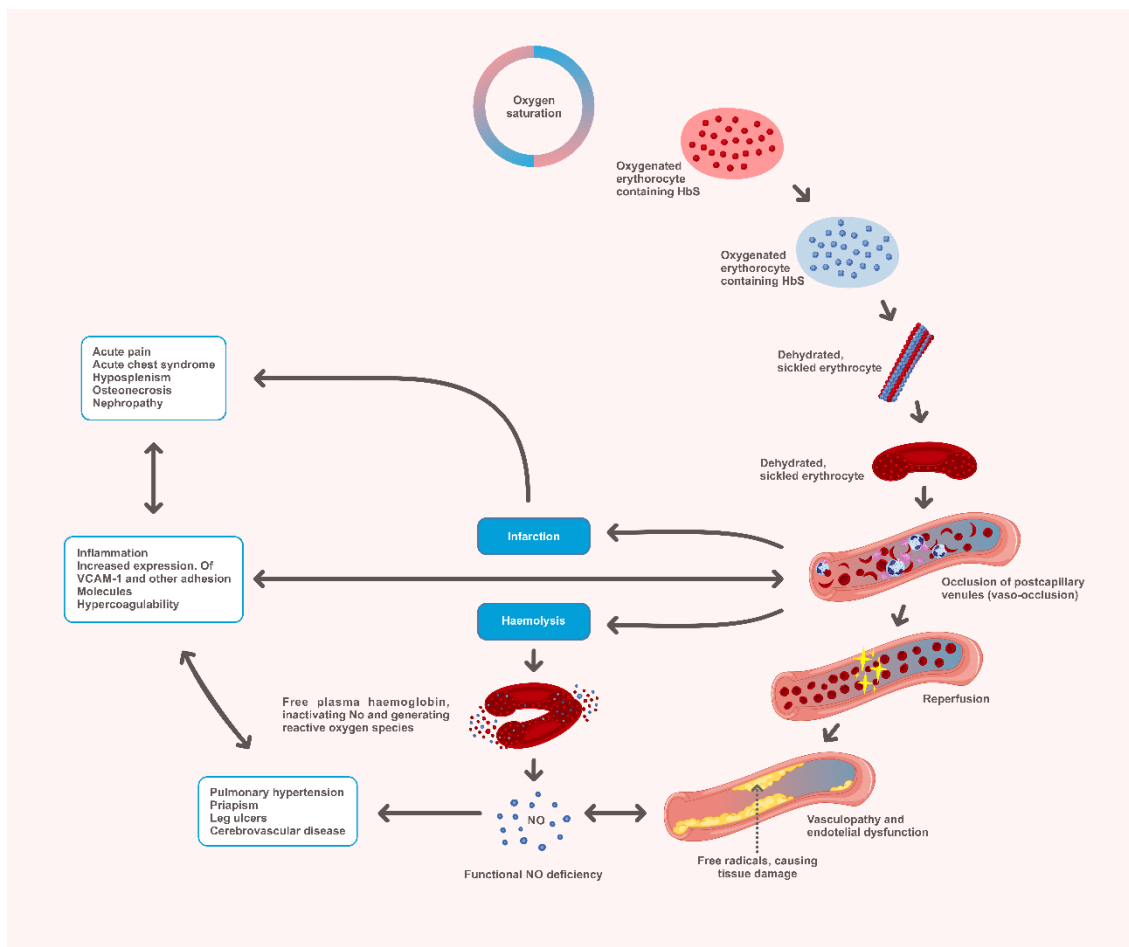


Figura 1. Fisiopatologia das complicações relacionadas à anemia falciforme.

Hemólise intravascular, ativação do sistema reticuloendotelial, adesão eritrocitária à parede vascular, lesão endotelial, disfunção vascular endotelial, deficiência funcional de óxido nítrico, inflamação, lesão por estresse oxidativo e reperfusão, hipercoagulabilidade, aumento da adesividade neutrofílica e ativação plaquetária contribuem para as complicações agudas e crônicas da doença (1,2,14-16).

As complicações crônicas são principalmente decorrentes da vasculopatia das grandes artérias (sendo suas manifestações AVC, hipertensão pulmonar, retinopatia proliferativa e priapismo) e da lesão por hipóxia-reperfusão de tecidos (levando a esplenectomia funcional, insuficiência renal, infartos ósseos e hepáticos). A lesão esplênica pode levar a infecções recorrentes e é particularmente importante causa de morbimortalidade em crianças pequenas (3).

INTRODUÇÃO

I.III Apresentação Clínica

As manifestações clínicas da AF são multissistêmicas e iniciam-se ainda nos primeiros meses e anos de vida. Estão relacionadas principalmente a lesões por isquemia, hipóxia e inflamação tecidual levando a acometimento agudo e crônico de órgãos alvo. O comprometimento pela doença leva a procura frequente a serviços de saúde, sendo comuns histórias de internações recorrentes nestes pacientes. Há prejuízo importante da qualidade de vida e ao longo da vida o aparecimento de complicações crônicas tanto da doença quanto do tratamento.

Dentre as manifestações mais comuns estão as síndromes dolorosas agudas e crônicas. São decorrentes do processo de oclusão vascular e consequente hipóxia e infarto tecidual. Constituem também a principal causa de procura a serviços de saúde nesta população (17). Em um estudo com adolescentes portadores de AF, estes relataram dor em 56% dos dias avaliados e crises em 13% dos mesmos (18). Outro dado que reforça a importância de síndromes dolorosas foi a relação destas com aumento das internações e mortalidade precoce (19) (Figura 2).

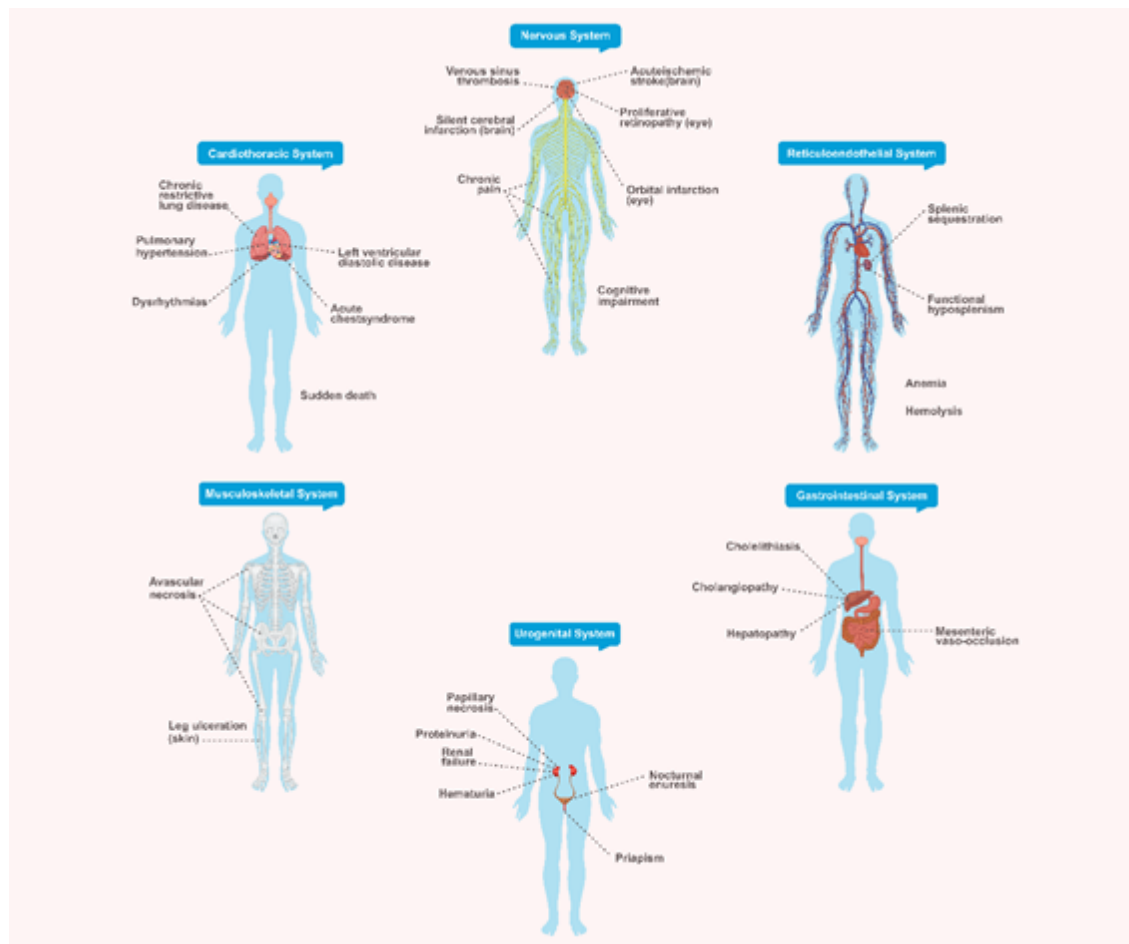


Figura 2. Manifestações clínicas relacionadas à anemia falciforme.

Infecções são complicações constantes nos pacientes com anemia falciforme, tanto como complicações crônicas como causa de crises da doença. Infecções por patógenos encapsulados são comuns devido à lesão esplênica decorrente de múltiplos infartos e esplenectomia funcional. São comuns episódios de pneumonia, tonsilite, meningite e osteomielite, sendo frequentemente causadas por pneumococos, *Haemophillos sp* e salmonelas (20). Profilaxia com penicilina e vacinas reduziram de forma significativa as complicações decorrentes de infecções bacterianas, porém estas ainda constituem importante fator de morbidade e mortalidade, principalmente em países subdesenvolvidos onde o acesso a programas de vacinação é menor (2,10,11,15,16,21,22).

INTRODUÇÃO

A síndrome torácica aguda pode ser decorrente de infecção pulmonar ou ocorrer apenas pela síndrome vasclusiva. É causada por liberação de mediadores inflamatórios por hemólise ou exposição a patógenos, com consequente edema intersticial e intra-alveolar (15). É definida como novo infiltrado detectado em radiografia de tórax em paciente com síndrome respiratória aguda e está relacionada a maior tempo de internação, maior risco de intubação orotraqueal, ventilação mecânica e maior mortalidade (16).

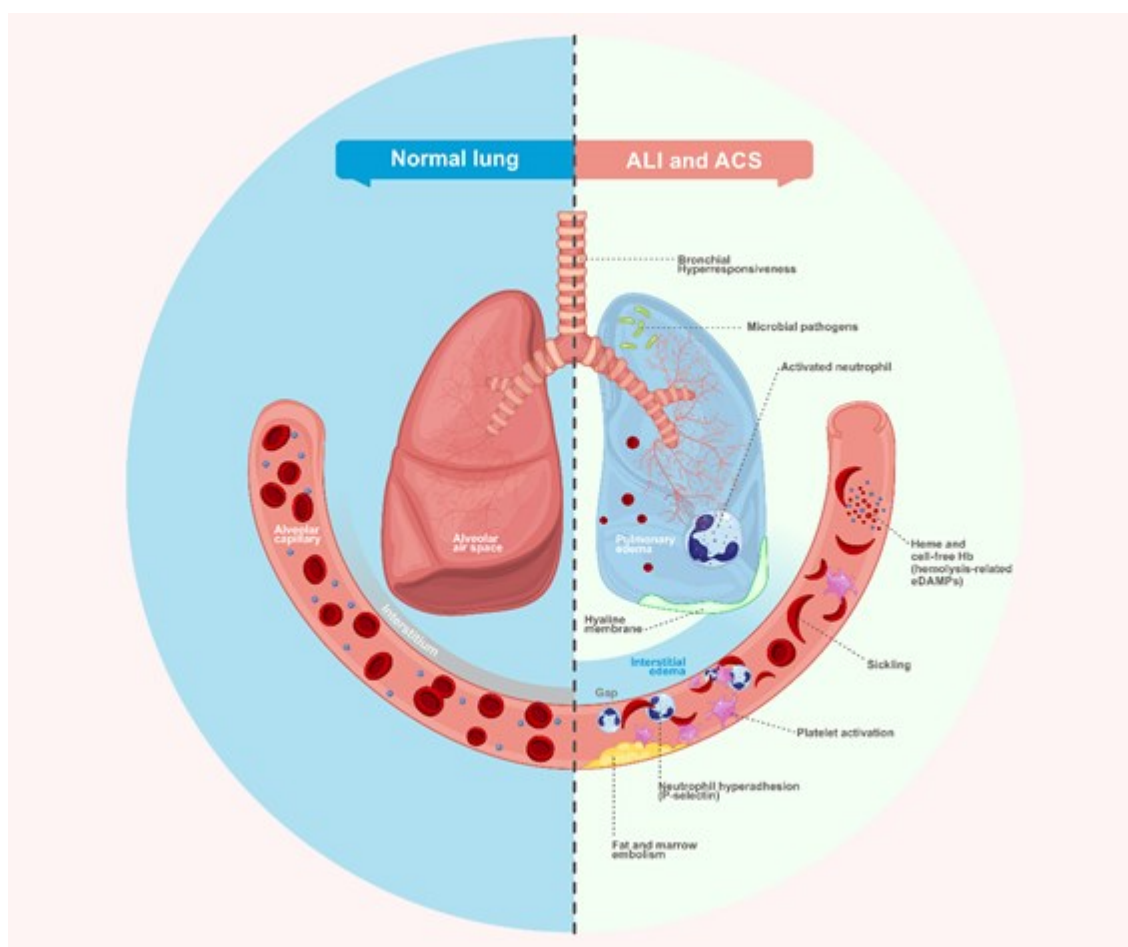


Figura 3. Fisiopatologia da síndrome torácica aguda.

Complicações crônicas da anemia falciforme podem estar relacionadas à própria fisiopatologia da doença e/ou ao seu tratamento. Dentre as primeiras são causadas por lesão vascular crônica decorrente de hipóxia/reperfusão

tecidual, hemólise e anemia sustentada, oclusão vascular, adesão eritrocitária endotelial e inflamação crônica.

Disfunção cardíaca diastólica com hipertensão pulmonar é uma das principais causas de mortalidade em adultos com AF, sendo sua prevalência estimada em até 40% dos pacientes (23). A sobrecarga causada pela anemia hemolítica crônica é secundária. Pacientes adultos devem ser rastreados com ecocardiograma e um achado de regurgitação tricúspide está relacionado a aumento de mortalidade nesta população (23).

Doença renal crônica (com microalbuminúria e proteinúria), retinopatia, infartos ósseos e AVC são frequentemente encontrados (2,3,15). Quando avaliados achados decorrentes do tratamento, a cirrose por acúmulo hepático de ferro por transfusões é manifestação mais comumente descrita (2).

Dentre as diversas manifestações e complicações da AF, o AVC tem ganhado bastante atenção, tanto devido a sua gravidade quanto a possibilidade de rastreio e prevenção do mesmo com métodos não invasivos.

I.IV AVC e Anemia Falciforme

Crianças com anemia falciforme têm risco aumentado em 300 vezes para acidente vascular cerebral (AVC), tornando-se a causa mais comum de AVC na infância (24). O AVC é também a principal causa de morte relacionada à anemia falciforme na infância, enquanto no adulto complicações cardíacas e pulmonares são mais prevalentes (11).

O mecanismo mais frequente de infarto cerebral nestes pacientes é obstrução ao fluxo sanguíneo nas artérias carótidas internas intracranianas terminais (ACIT) e nas artérias cerebrais médias (ACM). Essas lesões podem ser detectadas por ultrassom Doppler transcraniano (DTC), uma vez que a velocidade do fluxo sanguíneo está inversamente relacionada ao diâmetro arterial. O aumento da velocidade do fluxo foi correlacionado com estenose em

angiografia, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e acidente vascular cerebral subsequente em crianças com anemia falciforme (25).

São estimados que até 11% dos pacientes portadores de AF venham apresentar AVC até os 20 anos (24), com incidência de 0,61 a 0,76 eventos por cada 100 pacientes/ano (7,26). Quando avaliados por ressonância magnética (RM), 17 a 35% apresentam evidência subclínica de infarto cerebral silencioso (24,27). O AVC é um evento clínico devastador para crianças, provocando sequelas motoras e neurocognitivas (7). A identificação de fatores de risco para AVC é clinicamente importante porque oferece a chance de prevenção da doença (28).

I.V Doppler transcraniano e Protocolo STOP

Em coorte com 315 crianças sem história de AVC, o risco para o mesmo aumentou significativamente com velocidades crescentes de fluxo sanguíneo no interior da ACIT ou ACM (25,29). Em 190 pacientes com AF, assintomáticos, avaliados prospectivamente com Doppler transcraniano, a velocidade ≥ 170 cm/s na ACIT ou ACM foi associada a um risco aumentado de AVC, sendo maior em crianças com velocidades > 240 cm/s (28).

Estes estudos serviram de base para o estudo STOP (29), onde pacientes entre 2 e 16 anos que receberam diagnóstico de anemia falciforme ou traço falciforme associado a beta talassemia foram elegíveis para triagem por DTC. Se as velocidades fossem menores que 170 cm/s, os resultados eram considerados normais. Uma velocidade de pelo menos 170 cm/s, mas inferior a 200 cm/s foi considerada condicional. Para ser considerada de alto risco, a velocidade do fluxo sanguíneo deveria ter pelo menos 200 cm/s na artéria carótida interna ou cerebral média. Os pacientes foram randomizados para receber cuidados clínicos padrão ou hemotransfusões. O objetivo no uso de transfusões foi atingir a concentração de hemoglobina S (HbS) alvo ($< 30\%$ da hemoglobina total) dentro de um período de 21 dias sem exceder uma hemoglobina de 12 g/dl e um hematócrito de 36%, medido antes da transfusão.

Essa estratégia reduziu o risco de AVC em pacientes com velocidades maiores que 200 cm/s em 90% (29,30).

Com o propósito de limitar as consequências em longo prazo das transfusões crônicas, o estudo STOP 2 investigou se o tratamento poderia ser interrompido com segurança para pacientes cujas velocidades no DTC foram normais após pelo menos 30 meses de transfusões e que não apresentaram doença vascular grave. O estudo foi encerrado precocemente por causa de normalização de velocidades em 14 participantes, e dois AVCs em crianças que descontinuaram as transfusões em comparação com nenhum caso em crianças que mantiveram o tratamento, sugerindo tempo indefinido da terapia para prevenção primária de AVC (31).

Outro ponto interessante é a normalização das velocidades e o risco de AVC, que não ocorrem da mesma forma em todos os pacientes. Em uma subanálise do estudo STOP (com pacientes randomizados para hemotransfusão e para tratamento convencional), foram avaliados com ressonância magnética, 30 dias após a randomização, 100 pacientes do protocolo inicial. Os pacientes com estenoses graves ou moderadas apresentavam velocidades de fluxo em ACM maiores que aqueles com RM normal ou com estenoses leves. A taxa de AVC foi maior nos pacientes com RM alteradas, e a chance das velocidades de fluxo em ACM se normalizarem foram menores neste mesmo grupo ($VMF < 170$ cm/s), ambos os resultados com significância estatística (32).

Os pacientes submetidos à hemotransfusão cronicamente apresentam complicações desta terapia em longo prazo. Sendo as principais: aloimunização de células vermelhas, sobrecarga de ferro, escassez de acessos venosos e infecções virais (33). Estas complicações, associadas ao fato da não normalização das velocidades em pacientes com RM alteradas levou à procura de novas alternativas ao tratamento transfusional.

Com o surgimento da hidroxycarbamida (hidroxiureia) como importante tratamento modificador de doença AF, com efetividade clínica e laboratorial

estabelecida para crianças e adultos, surgiram questionamentos quanto sua eficácia como tratamento alternativo na prevenção do AVC (34,35). Por meio da hemoglobina fetal (HbF) e outros mecanismos de ação, a hidroxycarbamida inibe a polimerização da HbS intracelular e reduz o risco de complicações vaso-oclusivas (36). Alguns estudos como o *Transcranial Doppler With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH; NCT01425307) Trial*, no qual crianças com AF receberam ao menos um ano de terapia regular de transfusão de sangue para medições elevadas de DTC, revelou que a terapia com hidroxiureia (HU) não é inferior à terapia regular de transfusão de sangue para manter um baixo risco de AVC (7). Um estudo que acompanhou crianças maiores de cinco anos em uso de hidroxiureia mostrou que seu uso como profilaxia primária está associado à redução dos valores de velocidade de fluxo avaliada por DTC, e maior proporção de pacientes mantendo-se abaixo do limiar de transfusão (37).

A terapia genética de substituição encontra-se em estágio inicial, o transplante de células-tronco hematopoiéticas é o único tratamento, no presente, que oferece o potencial de cura. No entanto, está associado a risco de complicações significativo e disponibilidade de doadores muito limitada (24).

Apesar do evidente benefício destas abordagens, muitos pacientes com AF permanecem sem acesso as mesmas.

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) possui ambulatório para atendimento de crianças com anemia falciforme sob a responsabilidade dos Serviços de Hematologia e Hematologia Pediátrica. Todos os pacientes, entre 2 e 16 anos, são submetidos desde 2010 à triagem com DTC no Ambulatório de Neurosonologia sob responsabilidade do serviço de Neurologia Vascular. Os pacientes são submetidos ao tratamento com hemotransfusão segundo o protocolo STOP.

Pacientes com AF apresentam grande risco de AVCi desde à infância (7,24,29), o que, em longo prazo, pode levar a incapacidades físicas e cognitivas (7). O risco para AVCi nestes pacientes foi relacionado com as velocidades médias de fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais médias e carótida interna intracraniana terminal (29). Adams *et al.* (1998) utilizaram-se destas medidas para desenvolver um protocolo de acompanhamento com DTC para pacientes entre 2 e 16 anos, e a indicação de hemotransfusão visa reduzir a HbS e as VMF, conseguindo redução de cerca de 90% do risco para AVCi nestes pacientes (29).

Há no Serviço de Hematologia no Hemocentro do HCFMB um ambulatório específico para o acompanhamento de pacientes com hemoglobinopatias, incluindo crianças com AF, e um ambulatório de DTC onde estes pacientes são submetidos ao rastreio com o protocolo STOP.

A aplicação do protocolo de rastreio com DTC mostrou-se eficaz quando reproduzido (38) e as velocidades de fluxo avaliadas pelo exame foram correlacionadas com a gravidade da anemia (39). De forma semelhante, níveis baixos de hematócrito e hemoglobina foram relacionados às complicações da doença (40). Deste modo, é interessante supor que alterações de velocidades ao Doppler possam refletir a gravidade da anemia falciforme. Porém a capacidade do exame de Doppler transcraniano em predizer maior risco de complicações da AF fora do sistema nervoso central ainda permanece uma incógnita.

IX CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exame de DTC é um método não invasivo e pode ser útil para rastreio de síndromes vasoclusivas em pacientes com anemia falciforme.

X REFERÊNCIAS

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickie-Cell Disease. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X
2. Ware RE, Montalembert M de, Tshilolo L, Abboud MR. Sickie-Cell Disease. *Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):3111-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30193-9.
3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickie-Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561–73. DOI: 10.1056/NEJMra1510865.
4. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global Burden of Sickie Cell Anaemia in Children under Five, 2010-2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. *PLoS Med*. 2013;10(7):e1001484. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001484.
5. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickie haemoglobin: A quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e80-9. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70150-5.
6. Elguero E, Délicat-Loembet LM, Rougeron V, Arnathau C, Roche B, Becquart P et al. Malaria continues to select for sickie cell trait in Central Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jun 2;112(22):7051-4. DOI: 10.1073/pnas.1505665112.
7. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickie cell anaemia - TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet [Internet]*. 2016;387(10019):661–70. DOI.org/10.1016/S0140-6736(15)01041-7.
8. Johnson CS. Sickie-Cell Disease. In: *International Encyclopedia of Public Health*. 2016. p. 506-12.
9. Du S, Lin C, Tao YX. Updated mechanisms underlying sickie cell disease-associated pain. *Neurosci Lett*. 2019 Nov 1;712:134471. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134471.
10. Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL. Sickie cell disease: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2019 Oct;14(7):1051-64. DOI: 10.1007/s11739-019-02160-x.

11. Mancini EA, Culbertson DE, Yang Y-M, Gardner TM, Powell R, Haynes J et al; Investigators of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol*. 2003 Oct;123(2):359-65. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04594.x.
12. Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Oct 1;3(10):a011783. DOI: 10.1101/cshperspect.a011783.
13. Lanzkron S, Patrick Carroll C, Haywood C. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. *Public Health Rep*. 2013 Mar-Apr;128(2):110-6. DOI: 10.1177/003335491312800206.
14. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Ndu IK, Eneh CI, Mbanefo NR, Ezenwosu OU. Vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: Current paradigm on pain management. *J Pain Res*. 2018 Dec 11;11:3141-50. DOI: 10.2147/JPR.S185582. eCollection 2018.
15. Sundt P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24;14:263-92. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.
16. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in sickle cell disease. *Chest*. 2016 Apr;149(4):1082-93. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.016.
17. Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, Panepinto JA, Steiner CA. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA*. 2010 Apr 7;303(13):1288-94. DOI: 10.1001/jama.2010.378.
18. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, McClish DK, Roberts JD, Dahman B et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 15;148(2):94-101. DOI: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00004.
19. Darbari DS, Wang Z, Kwak M, Hildesheim M, Nichols J, Allen D, et al. Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study. *PLoS One*. 2013 Nov 5;8(11):e79923. DOI: 10.1371/journal.pone.0079923.
20. Ochocinski D, Dalal M, Black LV, Carr S, Lew J, Sullivan K et al. Life-Threatening Infectious Complications in Sickle Cell Disease: A Concise Narrative Review. *Front Pediatr*. 2020 Feb 20;8:38. DOI: 10.3389/fped.2020.00038.
21. Cannas G, Merazga S, Virot E. Sickle cell disease and infections in high- And low-income countries. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Jul 1;11(1):e2019042. DOI: 10.4084/MJHID.2019.042.

REFERÊNCIAS

22. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH et al. Management of Sickle Cell Disease. *JAMA*. 2014 Sep 10;312(10):1033-48. DOI: 10.1001/jama.2014.10517.
23. Lin EE, Rodgers GP, Gladwin MT. Hemolytic anemia-associated pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Curr Hematol Rep*. 2005 Mar;4(2):117-25.
24. Qureshi N, Lubin B, Walters MC. The prevention and management of stroke in sickle cell anaemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2006 Nov;6(11):1087-98. DOI: 10.1517/14712598.6.11.1087.
25. Adams RJ, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang D-L, McKie K et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1992 Feb 27;326(9):605-10. DOI: 10.1056/NEJM199202273260905.
26. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998 Jan;91(1):288-94.
27. Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, Kinney TR, Sleeper LA, Bello JA et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: A report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr*. 2001 Sep;139(3):385-90. DOI: 10.1067/mpd.2001.117580.
28. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols FT, Perry R, Brock K, et al. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol*. 1997 Nov;42(5):699-704. DOI: 10.1002/ana.410420505.
29. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C et al. Prevention of a First Stroke By Transfusions in Children With Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):5-11. DOI: 10.1056/NEJM199807023390102.
30. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr*. 2001 Dec;139(6):785-9. DOI: 10.1067/mpd.2001.119593.
31. Adams RJ, Brambilla D; Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2005 Dec; 353:2769-78. DOI: 10.1056/NEJMoa050460.

REFERÊNCIAS

32. Abboud MR, Cure J, Granger S, Gallagher D, Hsu L, Wang W et al. Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2822-6. DOI: 10.1182/blood-2003-06-1972.
33. Brousse V, Kossorotoff M, de Montalembert M. How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015 Sep;170(5):615-25. DOI: 10.1111/bjh.13477.
34. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert S V et al.; Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1317-22. DOI: 10.1056/NEJM199505183322001.
35. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP et al.; BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: A multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011 May 14;377(9778):1663-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60355-3.
36. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2010 Jul 1;115(26):5300-11. DOI: 10.1182/blood-2009-04-146852.
37. Ghafuri DL, Chaturvedi S, Rodeghier M, Stimpson SJ, McClain B, Byrd J et al. Secondary benefit of maintaining normal transcranial Doppler velocities when using hydroxyurea for prevention of severe sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jul;64(7). DOI: 10.1002/pbc.26401.
38. Enniful-Eghan H, Moore RH, Ichord R, Smith-Whitley K, Kwiatkowski JL. Transcranial Doppler ultrasonography and prophylactic transfusion program is effective in preventing overt stroke in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2010 Sep;157(3):479-84. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.03.007.
39. Hokazono MI, Sampaio Silva GI, Silva EMK, Braga JAP. Results from transcranial Doppler examination on children and adolescents with sickle cell disease and correlation between the time-averaged maximum mean velocity and hematological characteristics: a cross-sectional analytical study. *Sao Paulo Med J*. 2011 May;129(3):134-8. DOI: 10.1590/s1516-31802011000300003.
40. Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I, Colby JA, Gittings K, Allen IE. Low hemoglobin increases risk for cerebrovascular disease, kidney disease, pulmonary vasculopathy, and mortality in sickle cell disease: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Apr 3;15(4):e0229959. DOI: 10.1371/journal.pone.0229959.

REFERÊNCIAS

41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 473, de 26 de Abril de 2013. Estabelece protocolo de uso do Doppler Transcraniano como procedimento ambulatorial na prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com doença falciforme [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [citado 6 Ago 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0473_26_04_2013.html
42. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The “Statistical analyses and methods in the published literature” or the SAMPL guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2015 Jan;52(1):5-9. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006.
43. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Susanne May S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data*. 2nd ed. San Diego: John Wiley & Sons; 2008.
44. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Campos DP, Barbosa MTS, Shimakura SE. Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde [Internet]. São Paulo: FIOCRUZ; 2011. Available from: <http://www.jstor.org/stable/10.7476/9788575413029>.
45. Amorim LDAF, Cai J. Modelling recurrent events: A tutorial for analysis in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):324-33. DOI: 10.1093/ije/dyu222.
46. Fernandes TAAM, Medeiros TMD, Alves JJP, Bezerra CM, Fernandes JV, Serafim ÉSS et al. Socioeconomic and demographic characteristics of sickle cell disease patients from a low-income region of northeastern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(3):172–7. DOI.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.013.
47. Aragão de Melo H, Barreto-Filho JHS, do Prado CRP, Cipolotti R. Transcranial Doppler in sickle cell anaemia Evaluation of brain blood flow parameters in children of Aracaju, Northeast -Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(2):360-4.
48. Nader E, Skinner S, Romana M, Fort R, Lemonne N, Guillot N et al. Blood rheology: Key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Front Physiol*. 2019 Oct 17;10:1329. DOI: 10.3389/fphys.2019.01329.
49. Naffaa LN, Tandon YK, Irani N. Transcranial Doppler screening in sickle cell disease: The implications of using peak systolic criteria. *World J Radiol*. 2015 Feb 28;7(2):52-6. DOI: 10.4329/wjr.v7.i2.52.
50. Asbeutah AM, AlMajran AA, Adekile A. Pattern of cerebral blood flow and the interrelationship of vascular parameters of transcranial Doppler imaging in children with sickle cell disease. *J Clin Ultrasound*. 2019 Mar;47(3):128-32. DOI: 10.1002/jcu.22663.

REFERÊNCIAS

51. Rodrigues DLG, Adegoke SA, Campos RSM, Braga JAP, Figueiredo MS, Silva GS. Patients with sickle cell disease are frequently excluded from the benefits of transcranial doppler screening for the risk of stroke despite extensive and compelling evidence. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Jan;75(1):15-9. DOI: 10.1590/0004-282X2016017.
52. Hankins JS, McCarville MB, Rankine-mullings A, Reid E, Lobo CLC, Moura PG et al. Prevention of conversion to abnormal TCD with Hydroxyurea in sickle cell anemia: A phase III. *Am J Hematol*. 2015 Dec;90(12):1099-105. DOI: 10.1002/ajh.24198.
53. Lagunju I, Brown BJ, Sodeinde O. Hydroxyurea Lowers Transcranial Doppler Flow Velocities in Children With Sickle Cell Anaemia in a Nigerian Cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Sep;62(9):1587-91. DOI: 10.1002/pbc.25529.
54. Adegoke SA, Macedo-Campos R de S, Braga JAP, Figueiredo MS, Silva GS. Changes in Transcranial Doppler Flow Velocities in Children with Sickle Cell Disease: The Impact of Hydroxyurea Therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Feb;27(2):425-31. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.020.
55. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S et al. 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. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):661-70. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01041-7.
56. Macedo-Campos RS, Adegoke SA, Figueiredo MS, Braga JAP, Silva GS. Cerebral Vasoreactivity in Children with Sickle Cell Disease: A Transcranial Doppler Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Oct;27(10):2703-06. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.042.
57. Reeves SL, Fullerton HJ, Cohn LM, Dombkowski KJ, Boulton ML, Braun TM, et al. Missed Opportunities for Transcranial Doppler Screening among Children with Sickle Cell Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Oct;55(12):1093-9. DOI: 10.1177/0009922815614351.