



**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 rastreio 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. Sílmeia 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 rastreio 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 rastreio 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).

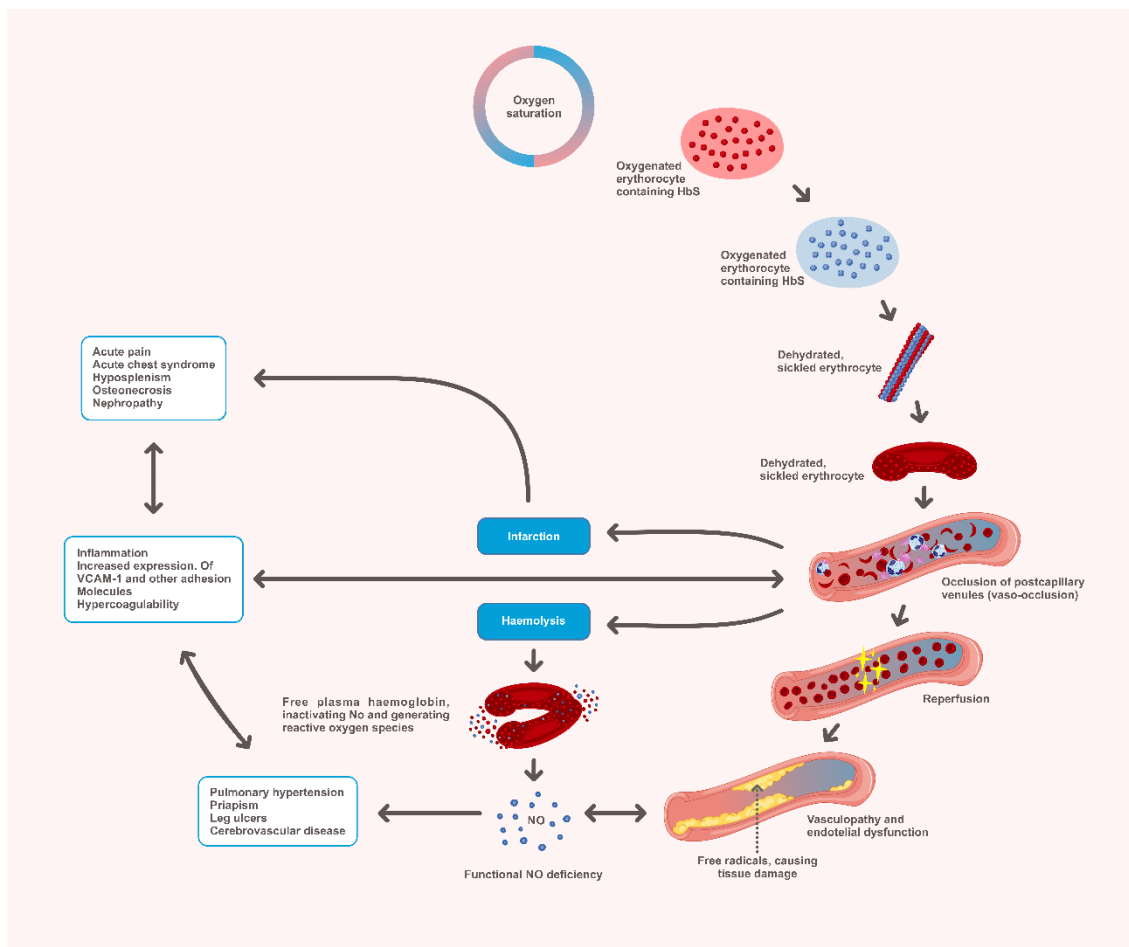


Figura 1. Fisiopatologia das complicações relacionadas à anemia falciforme.

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 reperusão, 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-reperusão 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).

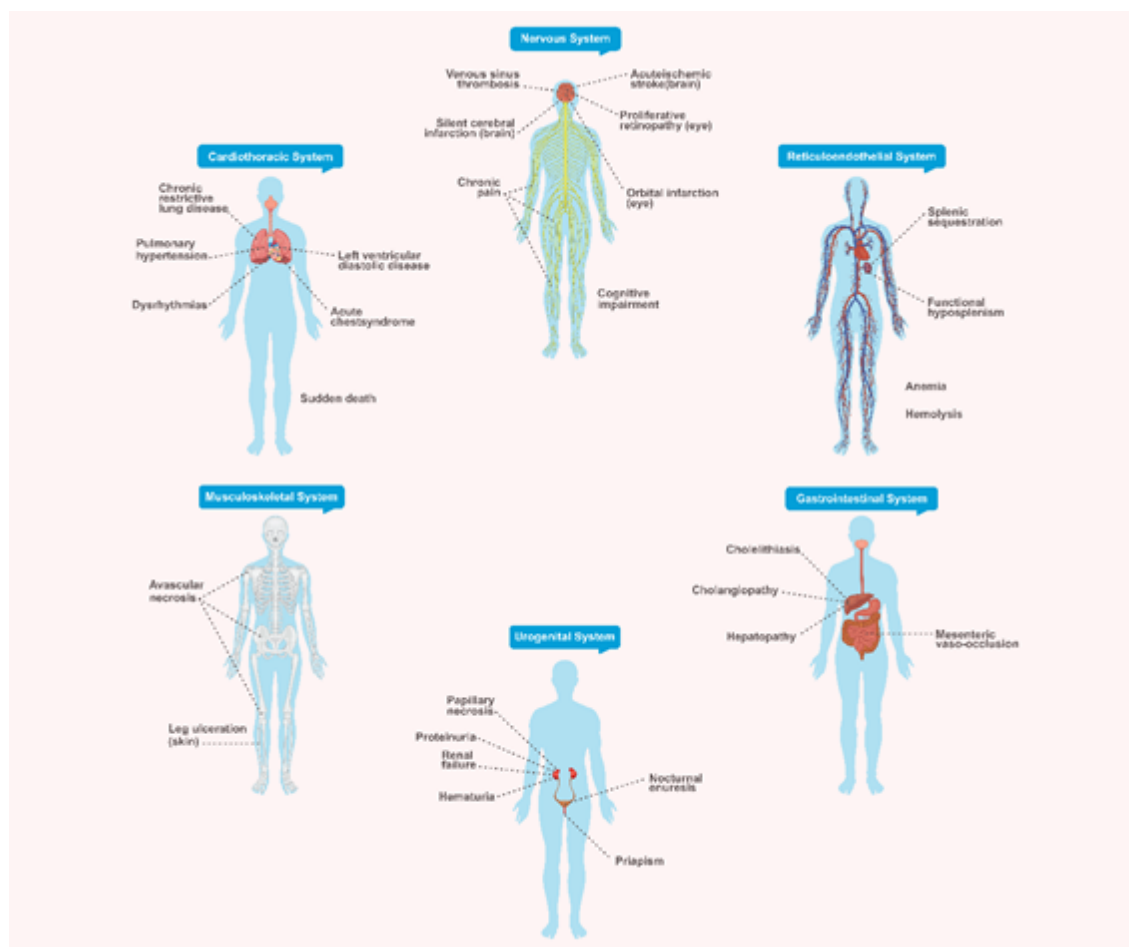


Figura 2. Manifestações clínicas relacionadas à anemia falciforme.

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).

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).

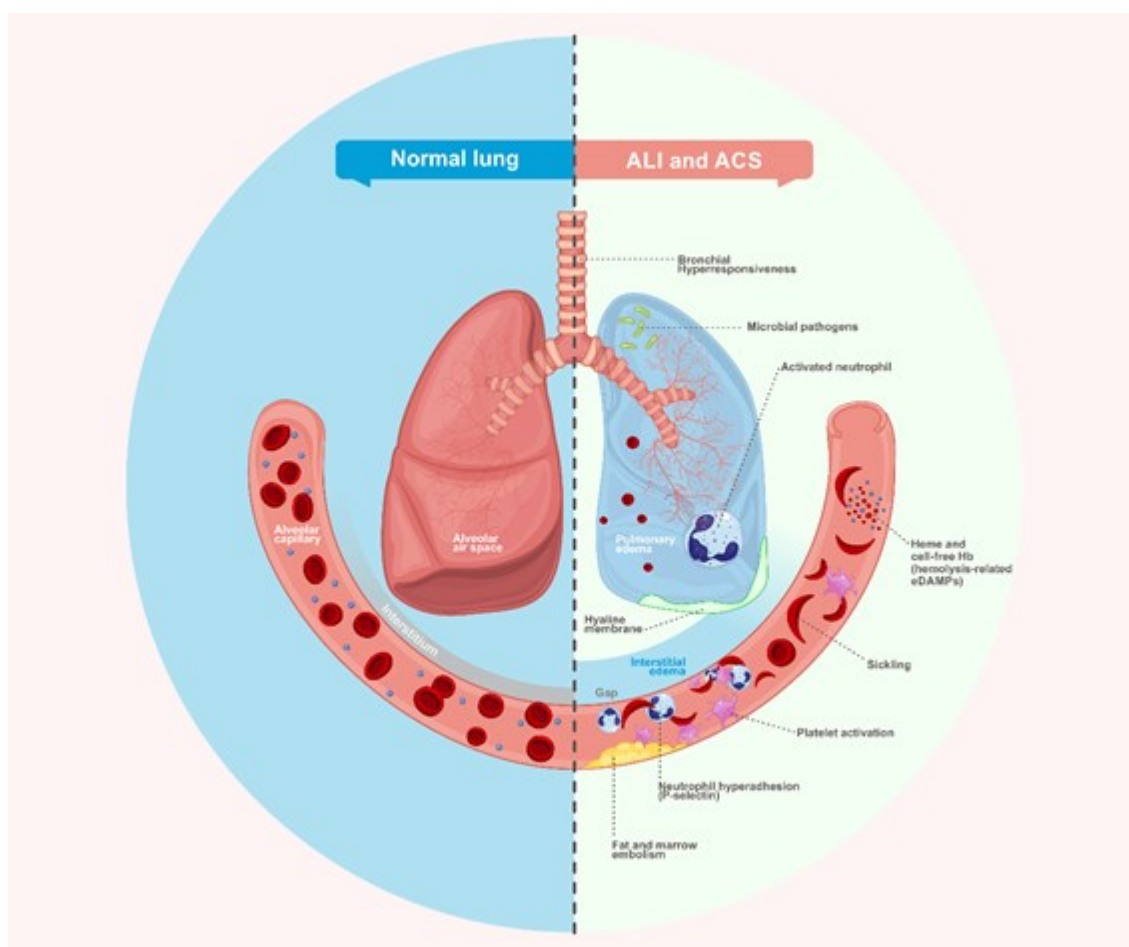


Figura 3. Fisiopatologia da síndrome torácica aguda.

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.

II JUSTIFICATIVA

A avaliação das velocidades de fluxo em artérias intracranianas por DTC como rastreio para protocolo de transfusões programadas é eficaz para profilaxia de AVC e o exame é correlacionado com a gravidade da anemia e vasculopatias decorrentes da AF. No entanto, a relação destas velocidades e a ocorrências de crises não foi bem elucidada.

III HIPÓTESE

A avaliação das velocidades de fluxo em artérias intracranianas por Doppler transcraniano pode prever risco elevado de crises de falcização.

IV OBJETIVOS

Diante destas questões, os objetivos deste trabalho são:

- 1) Avaliar e descrever a relação das velocidades de fluxo aferidas por DTC e a ocorrência de síndromes de falcização;
- 2) Avaliar e correlacionar a presença de DTC alterado e a ocorrência de síndromes vasclusivas as variáveis hemoglobina, hematócrito, leucócitos, tratamento com hidroxiureia, tratamento com hemotransfusões seriadas, genótipos e a ocorrência de síndromes vasclusivas.

V METODO

V.I Delineamento

Estudo observacional, coorte retrospectivo, realizado no período de janeiro de 2012 a outubro de 2018. Foram analisados os exames de Doppler transcraniano realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, sob o nº 2.532.678, CAAE nº 81944017.1.0000.5411.

V.II Pacientes

Foram avaliados os pacientes com diagnóstico genético de anemia falciforme, com idades entre 2 e 16 anos, atendidos no Ambulatório de Hematologia do HCFMB.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes:

- com diagnóstico de anemia falciforme ou traço falciforme com confirmação genética;
- com realização de exame de Doppler transcraniano no HCFMB/Unesp;
- com idade entre 2 e 16 anos;
- em acompanhamento no serviço de Hematologia do HCFMB/Unesp.

Crêterios de exclusão

Foram excluídos os pacientes:

- que abandonaram o seguimento;
- com ausência de dados no prontuário eletrônico da instituição.

V.III Coleta de dados

Foram extraídos os dados clínicos, radiológicos e laboratoriais do prontuário médico (prontuário eletrônico, sistema MV) dos pacientes incluídos no estudo. Os dados sobre velocidades de fluxo das artérias cerebrais foram avaliados nos arquivos armazenados no aparelho de Doppler transcraniano, *DTC Doppler-Box* da marca DWL, utilizando-se um probe de 2 mHz, e o *software* QL doppler versão 3,3.

Avaliamos o perfil genotípico e dados demográficos dos pacientes, além dos exames de Doppler transcraniano realizados durante o seguimento, comparando-se a presença de crises de falcização. Considerou-se como exame alterado aquele em que o paciente apresentou velocidade média de fluxo > que 200 cm/s em artéria cerebral média (conforme a orientação do protocolo nacional, descrito adiante neste manuscrito).

Estudamos as velocidades médias de fluxo nas artérias cerebral média e basilar e as velocidades de pico sistólico (VPS), velocidade final diastólica (VFE) e os índices de pulsatilidade na artéria cerebral média.

Os episódios de crises falcêmicas ocorridos durante o período de acompanhamento foram coletados e avaliados. Consideramos como momento inicial de acompanhamento a realização do primeiro exame de DTC. O diagnóstico das crises foi o definido de acordo com a decisão do médico assistente no momento do evento e com base em dados do prontuário. A descrição dos tipos de crises avaliadas está presente no Quadro 1.

A indicação em qualquer momento de hemotransfusão profilática e/ou hidroxiureia (independentemente da indicação clínica) como tratamento de prevenção de complicações da AF foram parâmetros também avaliados para todos os pacientes.

Quadro 1. Definição dos tipos de Crises de Falcização

Tipo de Crise	Definições
Acidente vascular cerebral	definido com imagem compatível em com insulto isquêmico em tomografia ou ressonância magnética do encéfalo, ou clínica compatível com déficit neurológico súbito secundário a isquemia
Infarto esplênico	presença de área isquêmica esplênica em exame de imagem (tomografia computadorizada ou ultrassonografia)
Síndrome álgica	definida como presença de dor de início agudo, decorrente de oclusão vascular recente por falcização
Infarto ósseo	caracterizado por lesão isquêmica/oclusiva óssea, definida por radiografia (no caso de necrose asséptica da cabeça do fêmur) ou cintilografia óssea
Priapismo	ereção peniana dolorosa, que ocorre independentemente de desejo sexual, com duração superior a duas horas, sem levar à ejaculação, causada por insuficiência de drenagem do sangue que enche os corpos cavernosos
Sequestro esplênico	redução da concentração de hemoglobina igual ou maior a 2g/dl comparada ao valor basal do paciente, aumento da eritropoiese e das dimensões do baço/fígado
Sequestro hepático	dor no quadrante superior direito, hepatomegalia, queda no hematócrito, aumento dos reticulócitos e pouca alteração das enzimas hepáticas
Síndrome torácica aguda	definida como novo infiltrado detectado em radiografia de tórax em paciente com síndrome respiratória aguda

V.IV Protocolo de Avaliação com Doppler transcraniano

O protocolo de rastreio com DTC consiste na realização do exame em crianças com diagnóstico de AF homozigotas ou com traço falciforme associado à beta talassemia. Embora sejam avaliadas, também, crianças com outros genótipos, a validação inicial foi apenas para os citados. O DTC é um exame indolor, sem efeitos colaterais importantes ao paciente. O exame foi realizado em nosso ambulatório às segundas-feiras pela manhã, no mesmo dia do Ambulatório de Hemoglobinopatias do Serviço de Hematologia. A hemoglobina basal foi colhida de rotina no Ambulatório da Hematologia, antes da realização do exame de DTC. Aferimos de rotina, pressão arterial, temperatura axilar e frequência cardíaca. Evitamos a realização de exames em vigência de febre, pois pode alterar as velocidades de fluxo avaliadas no exame. Medidas do diâmetro biparietal foram realizadas com o objetivo de auxiliar na avaliação da posição ideal das artérias cerebrais avaliadas.

Os exames foram realizados com aparelho de Doppler, utilizando-se um probe de 2 mHz, para análise dos espectros de onda obtidos com a insonação das artérias cerebrais, e armazenamento dos dados dos pacientes e dos parâmetros obtidos. As crianças foram colocadas em decúbito dorsal, com a presença dos pais e/ou acompanhantes (o exame de crianças chorando ou agitadas foi suspenso e remarcado para outra ocasião). O procedimento foi iniciado pela janela transtemporal média, cerca de um centímetro a frente e dois acima do tragus, a janela temporal se estende sobre o osso temporal, acima do arco zigomático e permite avaliação das velocidades dos ramos proximais das artérias cerebrais média, anterior e posterior. As profundidades foram determinadas de acordo com uma tabela que usa como denominador o diâmetro biparietal. As artérias foram avaliadas em toda sua extensão a cada 2 milímetros e registradas pelo menos duas velocidades, ou mais em casos de estenoses. Após, foram avaliadas as artérias vertebrais e basilar através da janela transforaminal do mesmo modo que as artérias cerebrais. A janela oftálmica só foi utilizada para avaliação do fluxo nas artérias oftálmica e do

sifão carotídeo se o exame sugerisse estenose proximal da artéria carótida interna.

V.V Protocolo STOP

No Brasil, a Portaria nº 473, de 26 de abril de 2013, estabelece o protocolo de uso do Doppler transcraniano como procedimento ambulatorial na prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com doença falciforme.

Os pacientes foram acompanhados segundo este protocolo de rastreio com DTC que define a realização de exames anuais quando as VMF são menores do que 170 cm/s, velocidades consideradas normais para estes pacientes. Velocidades consideradas condicionais baixas (entre 171 e 184 cm/s) requerem exames mais próximos, a cada três meses. Velocidades consideradas condicionais altas (entre 185 e 199 cm/s) requerem exames mensais. Sugere-se iniciar transfusão pelo alto risco de AVC se dois exames apresentarem alteração no período de três meses. Velocidades entre 200 e 219 cm/s indicam novo exame em quatro semanas; se mantidas velocidades maiores que 200 cm/s é indicada hemotransfusão mensal. No exame de controle após um resultado alterado, o fluxograma é seguido de acordo com o novo resultado encontrado. Para velocidades maiores que 220 cm/s o exame deve ser repetido em uma semana e se mantiver VMF o paciente é encaminhado para hemotransfusão, se houver diminuição na velocidade o protocolo é seguido de acordo com a velocidade encontrada. Caso seja identificada VMF < 70 cm/s o exame é repetido em um mês, se o resultado persistir angioressonância, angiotomografia ou angiografia são sugeridas (20) (Quadro 2).

Quadro 2. Protocolo de seguimento com DTC para prevenção de AVC em pacientes portadores de anemia falciforme entre 2 e 16 anos no Brasil

Resultado do Doppler transcraniano	VMF (cm/s) em artéria cerebral média	Periodicidade do Exame
Ausência de janela	---	Utilizar outro método de imagem para analisar o risco de AVC
Dificuldade técnica por falta de cooperação	---	Repetir a cada três meses, se possível por outro examinador
Baixa VMF	Menor que 70	Repetir após um mês, se persistir utilizar outro método de imagem para analisar o risco de AVC
Normal	Menor que 170	Repetir anualmente
Condicional baixo	Entre 170 e 184	Repetir a cada três meses. No caso de resultados subsequentes normais, deve-se adotar a conduta do grupo normal.
Condicional alto	Entre 185 e 199	Repetir mensalmente. Em casos de exames inalterados, recomenda-se repetir a cada três meses. Em casos de dois exames alterados, recomenda-se discutir risco de AVC e considerar regime transfusional crônico.
Anormal	Maior ou igual a 200 - 219	Repetir mensalmente. Caso o valor se mantenha > 200, recomenda-se discutir o risco de AVC e considerar regime transfusional crônico. Caso o resultado diminua para 170-199, recomenda-se repetição em um mês, se condicional alto (entre 185 e 199); ou em 6 meses, se condicional baixo (entre 170 e 184). Caso o resultado se normalize (< 170), recomenda-se repetição anual.
	Maior ou igual a 220	Discutir risco iminente de AVC e considerar regime transfusional crônico

DTC: Doppler transcraniano; AVC: Acidente vascular cerebral; VMF: Velocidade média de fluxo. Adaptado de Portaria Nº 473, de 26 de abril de 2013, Ministério da Saúde (41).

A hemotransfusão é feita mensalmente tendo como objetivo manter a hemoglobina S < 30% do total de hemoglobinas, e hemoglobina de até 12 g/dl, preferencialmente cerca de 10 g/dl, e hematócritos de cerca de 36%.

O protocolo de transfusão é mantido até os 16 anos, os pacientes que normalizaram as VMF após transfusão e tiveram dificuldades de seguir o tratamento mensal ou complicações decorrentes do mesmo tiveram o tratamento trocado por hidroxiureia. Alguns pacientes encontravam-se em uso de hidroxiureia após episódios vasoclusivos periféricos e/ou síndrome torácica aguda, quando da avaliação com Doppler.

V.VI Análise Estatística

Variáveis categóricas foram descritas como números absolutos e proporções. Variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão (DP), quando possuíam distribuição aproximadamente normal, ou através de medianas e intervalos interquartis (IIQ) quando a distribuição era assimétrica (42). A avaliação da normalidade da distribuição das variáveis contínuas se deu partir da inspeção de seus histogramas.

Devido ao fato do desfecho principal de interesse do estudo envolver a ocorrência de eventos repetitivos (i.e. crises de falcização) em um mesmo conjunto de indivíduos, e ao fato das variáveis relacionadas aos parâmetros do Doppler transcraniano terem sido aproveitadas na sua totalidade como variáveis que mudavam no tempo conforme novos resultados de exames se tornavam disponíveis para os pacientes, optou-se pela realização de análise de sobrevivência através de modelos de fragilidade compartilhada onde os indivíduos representavam o componente aleatório do modelo, para o qual adotou-se uma distribuição gama (43-45).

Realizamos análises de sobrevivência através de modelos de fragilidade simples em que cada variável preditora era analisada separadamente em relação ao tempo para a ocorrência de uma crise de falcização mensurado em

dias. Adicionalmente, realizamos análises multivariáveis onde os modelos de fragilidade envolvendo a mesma variável desfecho e uma das variáveis relativas aos resultados do Doppler transcraniano foram ajustados para as seguintes covariáveis: sexo, idade, genótipo, prescrição de hidroxiureia, prescrição de transfusão profilática, nível de hemoglobina, número de leucócitos e número de plaquetas em amostras de sangue periférico.

Todas as análises foram realizadas utilizando-se o *software* R (versão 3.6.2) (R core team 2019) e adotou-se um valor de alfa de 0,05 para significância estatística.

VI RESULTADOS

No HCFMB desde 2012 realizaram acompanhamento com DTC 47 crianças, destas, seis realizaram apenas o exame em nosso serviço, porém realizam o seguimento com hematologia em outra instituição, sendo excluídos do estudo. Dois pacientes acompanharam com DTC, porém apresentavam mais de 17 anos durante o período de seguimento e dois apresentaram problemas técnicos para obtenção dos dados em prontuário eletrônico, sendo também excluídos. O HCFMB é uma instituição de atendimento quaternário, desse modo atende diretamente a uma região com cerca de 300.000 mil habitantes, fato refletido na prevalência de pacientes de outras cidades da região, totalizando 81,08% dos pacientes incluídos no estudo, conforme mostrado na Figura 4.

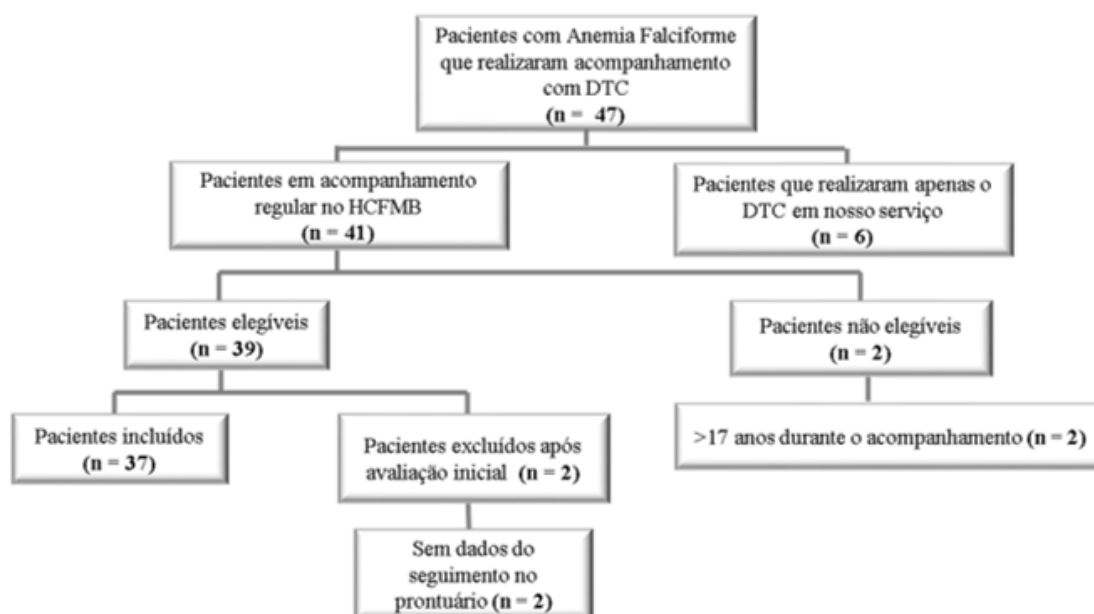


Figura 4. Fluxograma dos pacientes com Anemia Falciforme acompanhados com Doppler Transcraniano no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, entre janeiro de 2012 e outubro de 2018.

Dos pacientes incluídos no estudo 75% eram do sexo masculino, porcentagem maior do que a descrita em outras coortes, perto de 50% (21,22). A mediana da idade de início do acompanhamento foi de 4 anos. Considerando-se que a doença é de diagnóstico logo ao nascimento e que os pacientes deveriam iniciar o acompanhamento aos dois anos, esses achados refletem a situação precária do nosso sistema de saúde, com acesso difícil a atenção especializada. Muitos dos pacientes iniciaram o seguimento na hematologia muito próximo ao início do seguimento com DTC. Outro dado que chama atenção é a mediana de tempo de tratamento de 6 anos e a mediana de DTCs realizados de 4 anos. Apesar de muitos pacientes iniciarem o seguimento antes dos dois anos estipulados para o início do protocolo, a grande maioria inicia após essa idade. Muitos dos pacientes abandonam o tratamento ou faltam ao exame. Medidas de conscientização poderiam modificar esse quadro.

Os pacientes com homozigose para HbS constituíram 50% da amostra, sendo a coocorrência de talassemia o segundo genótipo mais comum. Juntos estes pacientes correspondem a quase dois terços da amostra, achados compatíveis com a literatura.

Quatro pacientes utilizaram hemotransfusão profilática, dois encontravam-se em uso de hemotransfusão ao início da avaliação. Receberam indicação por exames de Doppler transcraniano alterados realizados antes de janeiro de 2012. Uma criança recebeu indicação de hemotransfusão por síndromes torácicas de repetição. Apenas uma criança recebeu indicação de hemotransfusão profilática por exame de Doppler alterado durante o seguimento.

Apenas um paciente apresentou exame de Doppler transcraniano alterado segundo o protocolo STOP. Oito exames apresentaram resultados condicionais segundo o protocolo.

RESULTADOS

Os resultados referentes aos dados demográficos, genótipos, idade no início do tratamento, número de DTC realizados e tempo de seguimento dos pacientes incluídos encontram-se na Tabela 1.

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 (n=37)

Variáveis	Nº
Sexo	
Masculino	28 (75.0%)
Feminino	9 (25.0%)
Idade	
Mediana (Q1,Q3)	4.00 (2.0-10.0)
Genotipo	
SS	19 (51.3%)
Sβ	8 (21.6%)
Sα	1 (2.7%)
FS	5 (13.5%)
SC	4 (10,8%)
Anos de seguimento	
Mediana (Q1,Q3)	6.00 (5.00-7.00)
Doppler Transcranianos realizados	
Mediana (Q1, Q3)	4.00 (2.00-5.00)
Doppler transcraniano triagem	
Condicional	8 (21.6%)
Alterado	1 (2.7%)
Tratamento	
Hidroxiureia	14 (37,8%)
Transfusão Profilática	4 (11,8%)

SS: Homozigose para HbS; Sβ: Heterozigose para HbS e beta talassemia; SC: Heterozigose para HbS e HbC; FS: Heterozigose para HbS e persistência da hemoglobina fetal; Sα: Heterozigose para HbS e alfa talassemia; HCFMB: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Os resultados foram apresentados em números e porcentagem ou mediana e percentis.

RESULTADOS

Tabela 2. Distribuição de frequência dos tipos de crises de falcização registrados durante o estudo

Episódios de Crises de Falcização	N (%)
Infarto esplênico	1 (2.4%)
Infarto ósseo	5 (11.9%)
Por infecção	13 (31.0%)
Priapismo	1 (2.4%)
Síndrome algica	1 (2.4%)
Sequestro esplênico	2 (4.8%)
Sequestro hepático	1 (2.4%)
Síndrome torácica aguda	18 (42.9%)
AVC	0 (0,0%)

Dentre os tipos de crises falcêmicas encontradas, as síndromes torácicas agudas foram as mais comuns (42,9%). Crises secundárias a processos infecciosos foram responsáveis por um terço de todas as crises. Não foram encontrados casos de AVC entre os pacientes estudados. Consideramos apenas as crises de falcização que levaram à internação, pois a definição de crises em ambiente ambulatorial conta muitas vezes com diagnósticos *a posteriori* e sem exames complementares no momento da consulta. A Tabela 2 contém as crises de falcização encontradas.

Foram estudadas as relações entre as velocidades aferidas nos exames de DTC, os índices de pulsatilidade (IP) e a relação destes variáveis com a ocorrência de síndromes de falcização. Foi realizado primeiramente um modelo de análise univariada, Quando os achados de velocidades médias de fluxo foram avaliados como variáveis categóricas, não encontramos relação com a presença de falcização. Os IPs também não apresentaram relação com o desfecho estudado. No entanto, quando estudadas as velocidade como variáveis contínuas encontramos risco aumentado de crises falcêmicas quando há aumento de velocidades de pico sistólico e velocidades final diastólica na ACM. Velocidade média de fluxo em ACM e AB não apresentaram relação com os desfechos com significância estatística.

RESULTADOS

Alterações ao hemograma como redução de hemoglobina, hematócrito e plaquetas e elevação de leucócitos e reticulócitos estão associados a maior risco de crises de falcização.

Todos os genótipos estudados foram relacionados a menor risco de falcização quando comparados ao genótipo HbS/HbS (homozigose para hemoglobina S). Os achados referentes à análise univariada estão especificados na Tabela 3.

Tabela 3. Análises de sobrevivência univariáveis usando modelo de fragilidade compartilhada para o desfecho Crise de Falcização

Variável Preditora	HR	IC 95%	p
Doppler VMF conclusão			
Normal	-	-	-
Intermediário	1,97	0,64 a 6,07	0,24
Alterado	0,89	0,09 a 8,84	0,92
Doppler VMF conclusão			
Normal	-	-	-
Intermediário ou Alterado	1,67	0,60 a 4,78	0,33
Doppler VMF (variável contínua)	1,01	1,00 a 1,02	0,06
Índice de Pulsatilidade	0,21	0,01 a 4,71	0,33
Doppler VPS ACM	1,01	1,00 a 1,02	0,04
Doppler VFD ACM	1,02	1,01 a 1,04	0,01
Doppler VMF BAS	1,02	1,00 a 1,04	0,04
Sexo	0,73	0,26 a 2,05	0,55
Idade	0,98	0,90 a 1,08	0,74
Genótipo			
SS	-	-	-
Sβ ou Sα	0,27	0,09 a 0,83	0,02
FS	0,14	0,03 a 0,64	0,01
SC	0,01	0,16 a 2,31	0,47
Hidroxiureia	1,77	0,82 a 3,83	0,15
Transfusão Profilática	1,04	0,27 a 4,05	0,95
Hb	0,49	0,38 a 0,65	<0,001
Ht	0,78	0,71 a 0,85	<0,001
Leucócitos	1,1	1,05 a 1,15	<0,001
Plaquetas	0,997	0,994 a 0,999	0,02
Reticulócitos	1,14	1,06 a 1,23	<0,001

VMF: velocidade média de fluxo; ACM: artéria cerebral média; VPS: velocidade de pico sistólico; VFD: velocidade final diastólica; BAS: artéria basilar; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; SS: Homozigose para HbS; S β : Heterozigose para HbS e beta talassemia; SC: Heterozigose para HbS e HbC; FS: Heterozigose para HbS e persistência da hemoglobina fetal; S α : Heterozigose para HbS e alfa talassemia.

RESULTADOS

Após análise multivariada com modelo de fragilidade, nenhuma das avaliadas apresentou relação com os desfechos estudados com significância estatística. Todas as variáveis foram corrigidas para níveis de hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas, para os diversos genótipos da doença e para o sexo. Os achados referentes à análise multivariada estão especificados na Tabela 4.

Tabela 4. Associação entre as variáveis estudadas por Doppler transcraniano e crises de falcização em pacientes com anemia falciforme (n=37)

Variável*	HR	Limite Inferior do IC 95%	Limite superior do IC 95%	p
VMF ACM (cm/s)	1,00	0,99	1,01	0,84
VPS ACM (cm/s)	1,00	0,99	1,01	0,72
VFD ACM (cm/s)	1,02	1,00	1,04	0,08
VMF BAS (cm/s)	1,00	0,97	1,03	0,85
VMF Alterado	0,46	0,05	4,09	0,48
VMF Condicional ou Alterado	0,90	0,33	2,43	0,83
Índice de Pulsatilidade	0,18	0,01	4,43	0,30

DTC: Doppler transcraniano; VMF: velocidade média de fluxo; ACM: artéria cerebral média; VPS: velocidade de pico sistólico; VFD: velocidade final diastólica; BAS: artéria basilar.

* Análise de sobrevivência por modelo de fragilidade compartilhada, corrigido para sexo, genótipo, prescrição de hidroxiureia, hemotransfusão profilática, hemoglobina, leucócitos e plaquetas.

RESULTADOS

VII DISCUSSÃO

Em nosso estudo as velocidades de pico sistólico, final diastólica elevadas em artérias cerebrais médias e a velocidade média de fluxo em artéria basilar apresentaram associação com a ocorrência de crises de falcização em crianças com anemia falciforme após a análise univariada. Após a análise multivariada, no entanto, não demonstraram a mesma associação.

A anemia falciforme é a principal hemoglobinopatia conhecida (3), atinge populações de maior vulnerabilidade socioeconômica (46) e está relacionada à menor sobrevida e pior qualidade de vida com complicações devastadoras (11,12). Métodos de acompanhamento que possam prever maior risco destas complicações são imprescindíveis. O Doppler transcraniano é um método barato e não invasivo já incorporado no seguimento destes pacientes. As velocidades de fluxo avaliadas ao Doppler transcraniano foram relacionadas a risco elevado de AVC, e, com a implementação do protocolo de transfusões seriadas guiadas por essas velocidades, capazes de reduzir em 90% o risco desta complicação (25,29).

As velocidades de fluxo em artérias cerebrais aferidas por Doppler transcraniano apresentam uma relação inversa com os níveis de hemoglobina e hematócrito (47). Níveis menores de hematócrito e hemoglobina estão relacionados à menor viscosidade sanguínea (48). Estão também relacionados a risco aumentado de AVC, doença renal, vasculopatia pulmonar e mortalidade (40). A fisiopatologia das complicações da anemia falciforme, principalmente síndromes vasoclusivas está intimamente relacionada à hemólise, à vasculopatia e anemia crônica (16).

Deste modo, os achados deste estudo sugerem que o aumento das velocidades de fluxo aferidas por Doppler transcraniano está relacionado a estados de maior gravidade da doença sistêmica e não apenas ao sistema nervoso central.

A velocidade de pico sistólico foi sugerida como variável mais sensível para diagnóstico de estenose à ressonância magnética de vasos cerebrais (49). As velocidades de pico sistólico e final diastólica apresentam relação de colinearidade com as variações de velocidades médias de fluxo (49). Neste estudo as VPS e VFD foram mais sensíveis que as velocidades médias de fluxo.

Após a análise multivariada com modelo de fragilidade compartilhada corrigida para sexo, idade, genótipo, transfusões profiláticas, uso de hidroxiureia, hemoglobina, hematócrito e leucócitos nenhuma das variáveis aferidas ao exame de Doppler apresentou relação significativa.

Quando avaliamos as velocidades médias de fluxo em artérias cerebrais médias aferidas ao Doppler transcraniano como variáveis categóricas, ou seja, exame normal ou alterado segundo os critérios do protocolo STOP, não encontramos associação estatística com crises. Ao avaliarmos as velocidades médias de fluxo em artérias cerebrais médias como variáveis contínuas, apesar de também não apresentarem relação, encontramos valores de p muito próximos ao 0,05. Este achado pode estar relacionado a possível valor de corte para as velocidades de Doppler diferentes quando avaliamos complicações sistêmicas.

Encontramos em nosso estudo pequena quantidade de pacientes com exames de Doppler transcraniano alterado, o que pode ter prejudicado as associações estudadas. Apenas um paciente apresentou VFM $> 200\text{cm/s}$ e não encontramos nenhum paciente com AVC no período avaliado. Esses dados diferem dos relatados por Adams *et al.* em seu clássico estudo (29), mas corroboram os resultados de outros autores com coortes de pacientes acompanhadas por Doppler transcraniano (39,50,51).

Outro fato que pode ter contribuído para os achados, foi o número expressivo dos pacientes estudados que estavam em uso de terapia profilática, hidroxiureia ou hemotransfusões. Esses tratamentos estão relacionados à redução de velocidades de fluxo cerebral (37,52–54) e de complicações

decorrentes de síndromes de falcização (35,55). De forma inesperada, não houve associação do uso de hidroxíureia ou hemotransfusão profilática com redução de crises em nosso estudo.

A análise dos índices de pulsatilidade não demonstrou relação com as variáveis de desfecho estudadas. Esta é uma variável que reflete resistência vascular e tende a ser alterada com o avançar da idade, o que pode contribuir para o resultado encontrado nesta e em outras coortes (49,56), talvez pacientes mais velhos apresentem maior alteração desta variável.

Interessantemente, não foram diagnosticados pacientes com AVC no período estudado. Apesar do número pequeno de pacientes estudados, são estimados eventos cerebrovasculares em até 11% dos pacientes (24). Este dado mostra a eficiência dos atuais tratamentos e do protocolo de seguimento com DTC, apesar das dificuldades enfrentadas no nosso sistema de saúde.

As complicações mais encontradas foram síndromes torácicas agudas e falcizações por infecção. Essas são complicações relacionadas à grande morbidade e mortalidade (2,16,20). Tratamentos como hemotransfusões e hidroxíureia reduzem crises torácicas agudas e síndromes vasclusivas (30,34). Desse modo, o seguimento mais rigoroso dos pacientes com Doppler poderia beneficiar os pacientes tornando mais precoce a indicação destes tratamentos,

Quanto aos genótipos, a homozigose para HbS apresentou risco aumentado para crises quando comparada a todos os outros subtipos avaliados. Isso corrobora achados prévios da literatura e mostra a maior gravidade do genótipo HbS/HbS (3). Também está relacionado a maiores velocidades ao exame de DTC em outros estudos (39,53).

Infelizmente, muitos pacientes começam tarde, abandonam o seguimento e uma grande parte nem inicia o seguimento. Em uma coorte de pacientes acompanhados na cidade de São Paulo a média de início do seguimento foi de 9 anos (51), ainda maior que os 4 anos de nosso estudo. Cerca de 30% pacientes acompanhados no Tenesse entre 1997 e 2008 nunca

DISCUSSÃO

havam realizado exame de DTC, em Michigan, Reeves *et al.* (2016) relataram rastreio com DTC em apenas 30% dos pacientes (57). Em nossa coorte os pacientes iniciaram o seguimento com 4 anos, apresentaram uma média de seguimento de 6 anos, com 4 exames realizados. Ou seja, os exames são iniciados tardiamente, os pacientes realizam menos de um exame ao ano e abandonam precocemente o seguimento.

Este estudo possui como limitações o fato de ser uma coorte retrospectiva, com poucos pacientes de apenas um único centro. No entanto, é um estudo de vida real, com pacientes em seguimento de acordo com as condições nem sempre ótimas encontradas em nosso sistema de saúde.

Conscientização e divulgação do exame de Doppler transcraniano traz benefícios já consagrados aos pacientes com anemia falciforme. O exame apresenta baixo custo, não é invasivo e tem relação direta com a fisiopatologia da doença. Novos estudos com este método podem adicionar grandes benefícios ao tratamento destes pacientes sem associar morbidade ou onerar sistemas de saúde.

VIII CONCLUSÕES

- Houve relação na análise univariada, porém não na multivariada, das velocidades de pico sistólico e final diastólica aferidas em artéria cerebral média e da velocidade média de fluxo em artéria basilar com a ocorrência de síndromes vasclusivas;
- Houve correlação inversa entre os níveis de hemoglobina e hematócrito e direta entre os níveis de leucócitos, reticulócitos e plaquetas com a ocorrência de síndromes vasclusivas;
- Houve maior risco de ocorrência de síndrome vasclusivas no pacientes com homozigose para hemoglobina S que em qualquer outro genótipo avaliado;
- Não houve correlação entre os tratamentos profiláticos, hemotransfusões profiláticas e/ou hidroxiureia e a presença de síndromes vasclusivas.

IX CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exame de DTC é um método não invasivo e pode ser útil para rastreio de síndromes vasclusivas 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. Manci EA, Culberson 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. Sundd 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 Sickie 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 Sickie 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 Sickie 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 Sickie Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sickie 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. Ghafari 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

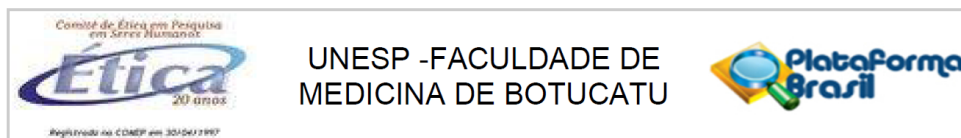
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 473, de 26 de Abril de 2013. Estabelece protocolo de uso do Doppler Transcraniano como procedimento ambulatorial na prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com doença falciforme [Internet]. Brasília: Ministério 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.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE VELOCIDADES MÉDIAS DE FLUXO NAS ARTÉRIAS CEREBRAL MÉDIA E CARÓTIDA INTERNA COM A TERAPÊUTICA INSTITUÍDA, SOBREVIVÊNCIA E COMPLICAÇÕES EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME ENTRE 2 E 16 ANOS ACOMPANHADAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Pesquisador: Gabriel Pinheiro Modolo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81944017.1.0000.5411

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.532.678

Apresentação do Projeto:

Trata-se de trabalho para obtenção de título de mestre, tendo como orientador o Professor Rodrigo Bazan. A anemia falciforme é a causa mais importante e frequente de acidente vascular encefálico (AVE) em crianças. AVE em crianças tem efeito devastador na morbidade, com graves comprometimentos ao desenvolvimento neuro-cognitivo. O risco para AVC isquêmico, nestes pacientes, foi relacionado com as velocidades médias de fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais médias e carótida interna intracraniana terminal. Essa ideia fundamenta o protocolo STOP, visando rastreamento desses pacientes de risco. Esse protocolo é adotado por diferentes serviços do mundo, incluindo o Hospital das Clínicas da FMB UNESP. Contudo, no próprio serviço, ainda não houve uma avaliação sobre a utilização desse protocolo e análise de seus resultados comparativamente com outras variáveis utilizadas no seguimento clínico desses indivíduos. A metodologia está fundamentada na avaliação observacional em coorte retrospectiva.

Objetivo da Pesquisa:

1) Avaliar e descrever o impacto do protocolo STOP e das terapias de prevenção de AVCi nos pacientes com anemia falciforme no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

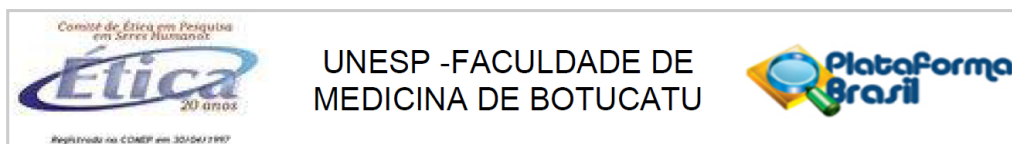
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.532.678

de Botucatu;

2) Avaliar e correlacionar as velocidades médias de fluxo (VMF) e níveis de hemoglobina, com sobrevida, ocorrência e recorrência de AVCI, síndromes vasclusivas, e síndrome torácica aguda;

3) Avaliar e correlacionar VMF e níveis de hemoglobina com a terapêutica instaurada;

4) Avaliar e correlacionar a terapêutica instalada com sobrevida, ocorrência e recorrência de AVCI, síndromes vasclusivas, e síndrome torácica aguda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos aos pacientes envolvidos, nem sob a perspectiva do pesquisador, nem sob a perspectiva desse parecerista.

Os benefícios, para ambos, são para os pacientes que ainda serão submetidos a esse acompanhamento e ao serviço que conhecerá mais sobre sua atividade, bem como contribuirá para a literatura especializada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho objetivo, bem delineado e apresentado. O projeto é factível de realização e está adequado quanto as questões éticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

*Termos de anuência institucional (tanto da FMB UNESP como do HC) apresentados.

*Folha de rosto apresentada e assinada pelo autor principal e pelo diretor da faculdade.

*Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes acima de 18 anos.

*Termo de consentimento a ser assinado pelos responsáveis pelas crianças abaixo de 18 anos.

*Pedido de dispensa de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido para aqueles que perderam seguimento no serviço ou evoluíram para óbito.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As dúvidas e questionamentos desse parecerista foram argumentadas pelos autores e as adequações realizadas por meio de ofício a esse colegiado e por meio de correções no corpo do projeto. Portanto, considero aprovado o projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 05 de março de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

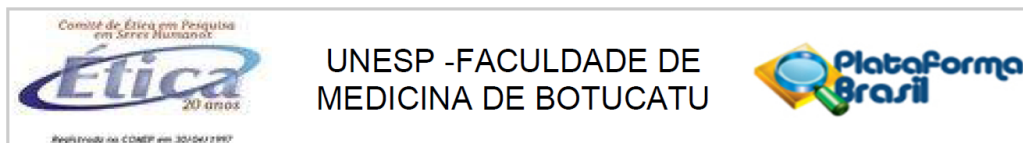
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.532.678

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1015503.pdf	15/02/2018 12:11:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Oficio_CEP_TCLE.pdf	15/02/2018 12:11:25	Gabriel Pinheiro Modolo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Gabriel_Pinheiro_Modolo_Corrigido.pdf	14/02/2018 18:41:47	Gabriel Pinheiro Modolo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	21/11/2017 16:41:07	Gabriel Pinheiro Modolo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe148.Pdf	21/11/2017 16:29:47	Gabriel Pinheiro Modolo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	21/11/2017 16:28:50	Gabriel Pinheiro Modolo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_para_responsavel_legal_de_participantes_de_pesquisa_de_12_a_17_anos_11meses_e_29_dias.docx	21/11/2017 16:28:22	Gabriel Pinheiro Modolo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_para_pais_de_participantes_de_0_a_11_anos.docx	21/11/2017 16:28:12	Gabriel Pinheiro Modolo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tale_adolescentes_de_12_a_17_anos_11meses_e_29_dias.docx	21/11/2017 16:27:56	Gabriel Pinheiro Modolo	Aceito
Orçamento	Custo_GabrielPinheiroModolo.Pdf	21/11/2017 16:23:08	Gabriel Pinheiro Modolo	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	21/11/2017	Gabriel Pinheiro	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

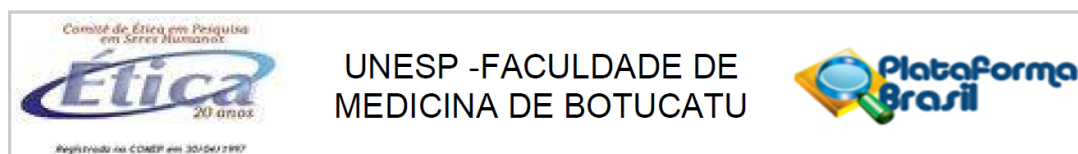
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.532.678

Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	16:22:14	Modolo	Aceito
----------------	--------------------------	----------	--------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Março de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 2 – Alteração do título do Projeto



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA*

Objetivo Acadêmico: Dissertação de Mestrado

Título constante no parecer de aprovação:
Associação entre velocidades médias de fluxo nas artérias cerebral média e carótida interna com a terapêutica instituída, sobrevida e complicações em crianças com anemia falciforme entre 2 e 16 anos acompanhadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Título final (constante na capa da dissertação):
Doppler transcraniano como método de rastreamento de crises de falcização em crianças com anemia falciforme

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 08/03/2018

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.



Rodrigo Bazan
Orientador)



Gabriel Pinheiro Módolo
Orientado