

Alessandra Palhoni Sabarense Brandão

Doppler transcraniano e doença cerebrovascular em crianças com
anemia falciforme acompanhadas no Hemocentro de Belo
Horizonte/MG

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2021

Alessandra Palhoni Sabarense Brandão

Doppler transcraniano e doença cerebrovascular em crianças com
anemia falciforme acompanhadas no Hemocentro de Belo
Horizonte/MG

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais. Área de
Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente, como
requisito parcial para obtenção do título de Doutora.

Orientador: Marcos Borato Viana
Coorientadora: Célia Maria Silva
Linha de Pesquisa: Distúrbios Hematológicos

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2021

B821d Brandão, Alessandra Palhoni Sabarense.
Doppler Transcraniano e Doença Cerebrovascular em crianças com Anemia Falciforme acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte/MG [manuscrito]. / Alessandra Palhoni Sabarense Brandão. - - Belo Horizonte: 2021.
135f.: il.
Orientador (a): Marcos Borato Viana.
Coorientador (a): Célia Maria Silva.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Anemia Falciforme. 2. Acidente Vascular Cerebral. 3. Prevenção Primária. 4. Ultrassonografia Doppler Transcraniana. 5. Hidroxiureia. 6. Dissertação Acadêmica. I. Viana, Marcos Borato. II. Silva, Célia Maria. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WH 170

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

FOLHA DE APROVAÇÃO

ULTRASSONOGRAFIA TRANSCRANIANA E DOENÇA CEREBROVASCULAR EM CRIANÇAS COM
ANEMIA FALCIFORME ACOMPANHADAS NO HEMOCENTRO DE BELO HORIZONTE/MG

ALESSANDRA PALHONI SABARENSE BRANDÃO

Tese de Doutorado defendida em 23 de junho de 2021 como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG e aprovada pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação supramencionado da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes Professores Doutores: Marcos Borato Viana – Orientador (UFMG), Ana Cláudia Celestino Bezerra Leite (Fiocruz), Célia Martins Campanaro (FMJ), Roberta Maia de Castro Romanelli (UFMG), Camila Silva Peres Cancela (UFMG) e Célia Maria Silva - Coorientadora (UFMG)

Belo Horizonte, 23 de junho de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Célia Maria da Silva**, Usuário Externo, em 24/06/2021, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Roberta Maia de Castro Romanelli**, Coordenador(a) de curso de pós-graduação, em 24/06/2021, às 17:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcos Borato Viana**, Professor Magistério Superior - Voluntário, em 24/06/2021, às 20:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Célia Martins Campanaro**, Usuário Externo, em 26/06/2021, às 08:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Camila Silva Peres Cancela**, Professora do Magistério Superior, em 29/06/2021, às 08:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Claudia Celestino Bezerra Leite**, Usuário Externo, em 30/06/2021, às 10:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 0801409 e o código CRC 9D14E16F.

*“O conhecimento nos faz responsáveis”
Che Guevara*

Agradecimentos

A Deus por ter me proporcionado saúde, resiliência e dedicação para a realização deste sonho.

A todos os familiares das crianças que participaram deste estudo pela confiança, exemplo de fé e determinação.

Ao Professor Dr. Marcos Borato Viana, meu ilustríssimo orientador, por sua experiência e competência excepcionais, dedicação e contribuição ímpares durante cada processo de elaboração desta pesquisa.

À Dra. Célia Maria Silva, minha digníssima coorientadora, pela competência, domínio do tema, auxílio e incentivo em todas as etapas da pesquisa. Além da receptividade em sua casa durante todo o processo de construção desta tese.

A todos os funcionários do NUPAD (Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico) pela colaboração e disponibilização de algumas informações para atualização do banco de dados.

À Fundação Hemominas pela disponibilização em tempo integral de sua infraestrutura e permissão do acesso aos prontuários físicos e eletrônicos para consulta e atualização permanente do banco de dados. Este apoio constante foi imprescindível para a conclusão da pesquisa.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo apoio financeiro.

À enfermeira Maristela Braga pelo interesse, empenho e dedicação infindáveis, além da disponibilidade para a execução das tarefas solicitadas. Faltam-me palavras para agradecê-la !!!

Ao meu marido Guilherme por seu amor, companheirismo, paciência, confiança e compreensão nos momentos em que não pude estar presente.

À minha filha Yasmin pela compreensão da minha ausência, amor incondicional e torcida!

Aos meus amados pais, Alaerço e Nina, pelos valores transmitidos, atenção, apoio e dedicação e por sempre apostarem nas minhas vitórias.

Ao meu irmão Adriano pelos momentos felizes e a todos familiares pelas energias e vibrações positivas.

Enfim, àqueles que contribuíram direta ou indiretamente para meu crescimento pessoal e profissional.... Minha eterna gratidão!!!

RESUMO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é complicação grave da anemia falciforme (AF). O Doppler Transcraniano (DTC) é instrumento de rastreamento de risco para AVCi. O objetivo geral do estudo foi descrever o uso do DTC na detecção da doença cerebrovascular (DCV) em crianças com AF. Os objetivos específicos foram classificar os resultados dos exames de DTC quanto ao risco de AVCi; descrever a evolução clínica de crianças com AF que apresentaram alto risco para AVCi pelo DTC ou nas quais detectaram-se alterações relevantes na angiorressonância magnética (ARM) e que se submeteram ao programa de transfusão regular (PTR) e/ou hidroxiureia (HU) entre 2007-2018; e comparar o grupo de crianças nascidas entre 2005 e 2008, seguidas até 2014, com aquelas nascidas entre 2009 e 2012, seguidas até 2018, verificando a incidência de DTC alterado e os desfechos observados. Trata-se de estudo de coorte neonatal, retrospectivo/prospectivo, com crianças nascidas entre 1999-2014, com HbSS ou S β ⁰-talassemia, que realizaram DTC pelo menos uma vez. As informações foram retiradas dos prontuários médicos e lançadas num banco de dados. A coorte constou de 712 crianças, 372 do sexo feminino e 340, do masculino. A maioria delas (94,0%) apresentou o subtipo SS. Dez crianças (1,4%) faleceram durante o seguimento clínico, por causas não relacionadas à DCV. Foram realizados 3.235 exames de DTC. Destes, 2.303 (71,2%) foram classificados como “baixo risco” e 162 (5,0%) “alto risco”. A idade média ao primeiro exame de DTC foi de 3,3 anos. Detectou-se DTC de alto risco (n=45) ou ARM com vasculopatia cerebral (n=9), quando o DTC era inconclusivo, em 54 crianças (7,5%), todas com HbSS. Dentre estas, 51 iniciaram PTR; em três houve recusa familiar. De 43 crianças com DTC de alto risco que iniciaram a PTR, 29 (67,4%) apresentaram reversão para baixo risco. Em 18 delas (62%) iniciou-se HU na dose máxima tolerada (DMT) antes da suspensão das transfusões. Não se observou AVCi em nenhum desses 29 casos. Oito crianças (18,6%) mantiveram alto risco ao DTC, mesmo utilizando a associação PTR/HU; duas sofreram AVCi. Das 45 (6,3%) crianças da coorte global que sofreram AVCi, 33 (73,3%) apresentaram o evento antes da realização do primeiro exame de DTC. Quanto ao uso da hidroxiureia, 455 crianças (63,9%) a iniciaram por um ou mais critérios de inclusão de acordo com o Ministério da Saúde, sendo 127 crianças (27,9%) por motivo de DCV, isoladamente ou em associação com outras indicações. Comparando-se dois subgrupos da coorte

conforme a data de nascimento das crianças (2005-2008 versus 2009-2012), a diferença, quando foram somados os eventos que caracterizavam DCV, não foi estatisticamente significativa: 12,6% vs 10,4% (P= 0,61). Em conclusão, o DTC confirmou-se como instrumento viável para rastreamento de casos com risco de AVCi. As transfusões profiláticas foram efetivas para a prevenção do evento primário. Novas estratégias para prevenção de AVCi com HU e novas drogas, além do transplante de medula óssea, são necessárias.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Acidente vascular cerebral; Prevenção primária; Ultrassonografia doppler transcraniana; Hidroxiureia.

ABSTRACT

Stroke is a serious complication of sickle cell anemia (SCA). Transcranial Doppler (TCD) is the risk screening tool for ischemic strokes. The primary objective of the study was to analyze TCD as a detection tool of cerebrovascular disease (CVD) in children with SCA. Specific objectives were to classify the results of TCD in relation to the risk of stroke; to describe the clinical progression of children with SCA who presented with high risk for stroke by TCD or relevant changes by magnetic resonance angiography (MRA) and underwent the regular transfusion program (RTP) and/or hydroxyurea (HU) treatment between 2007 and 2018; and to compare the group of children born between 2005 and 2008, followed up to 2014, with those born between 2009 and 2012, followed up to 2018, in relation to TCD results and outcome. This was a neonatal retrospective/prospective cohort study with children born between 1999 and 2014 with the homozygotic form (HbSS) or $S\beta^0$ -thalassemia, who underwent TCD at least once. Information was retrieved from medical records and inserted in a database bank. The cohort consisted of 712 children, 372 female and 340 male. Most of them (94.0%) had the SS subtype. Ten children (1.4%) died during clinical follow-up, due to causes unrelated to CVD. 3,235 DTC exams were performed. Of these, 2,303 (71.2%) were classified as “low risk” and 162 (5.0%) as “high risk”. The mean age at 1st DTC was 3.3 years. In 54 children (7.5%), all with HbSS, a high risk TCD (n=45) or, when the TCD was inconclusive, MRA with cerebral vasculopathy (n=9) was detected. Of these, 51 started RTP and the families of three refused treatment. Of the 43 children with high-risk TCD who initiated RTP, 29 (67.4%) reverted to low risk. In 18 of them (62%), HU was started at the maximum tolerated dose (MTD) before transfusion discontinuation. None of these 29 patients had a stroke. Eight children (18.6%) maintained a high-risk TCD even using RTP/HU; two had a stroke. Of the 45 (6.3%) children who suffered a stroke in the global cohort, 33 (73.3%) presented the event before the first TCD was done. As for the use of hydroxyurea, 455 children (63.9%) started it by one or more inclusion criteria according to the Ministry of Health, with 127 children (27.9%) due to CVD, either alone or in association with other indications. Comparing two subgroups of the cohort according to the children's birth date (2005-2008 *versus* 2009-2012), the difference, when adding the events that characterized CVD, was not statistically significant: 12.6% vs 10.4% (P = 0.61). In conclusion, TCD was confirmed as a viable

tool for tracking patients with a risk for stroke. The RTP was effective in preventing the primary event. New strategies are necessary to prevent stroke using HU and new drugs, besides bone marrow transplantation.

Key words: Sickle cell anemia; Stroke; Primary prevention; Transcranial doppler; Hydroxyurea

Sumário

RESUMO	5
ABSTRACT	7
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS	12
LISTA DE TABELAS	15
LISTA DE FIGURAS	16
LISTA DE QUADROS	17
1 INTRODUÇÃO	18
2 JUSTIFICATIVA	21
3 REVISÃO DE LITERATURA	23
3.1 Anemia Falciforme: aspectos conceituais, clínicos e fisiopatológicos	23
3.2 Morbimortalidade na Anemia Falciforme	24
3.3 Doença Cerebrovascular na Anemia Falciforme: conceito, classificação, frequência e fisiopatologia	26
3.3.1 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico	28
3.3.2 Recorrência de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico	29
3.3.3 Ataque Isquêmico Transitório	31
3.3.4 Infarto Cerebral Silencioso	32
3.4 Doppler transcraniano – DTC	33
3.4.1 Obstáculos à realização do Doppler Transcraniano	38
3.5 Fatores de risco para o desenvolvimento da Doença Cerebrovascular	39
3.6 Programa de Transfusão Regular como Prevenção Primária e Secundária do Acidente Vascular Cerebral	42
3.6.1 Dificuldades e complicações associadas ao Programa de Transfusão Regular	47
3.7 Hidroxiureia no tratamento da Vasculopatia Cerebral	48
3.8 Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas	53
3.9 Terapia Gênica	54
4 OBJETIVOS	55
4.1 Objetivo Geral	55
4.2 Objetivos Específicos	55
5 METODOLOGIA	56

5.1 Delineamento do Estudo	56
5.2 Caracterização da População Estudada	56
5.3 Critérios de Exclusão	56
5.4 Coleta dos Dados/Procedimentos/Definições	57
5.4.1 Doppler Transcraniano	57
5.4.2 Variáveis Clínicas	59
5.5 Análise Estatística	63
5.6 Aspectos Éticos	63
5.7 Financiamento	64
6 RESULTADOS	65
6.1 Resultados Gerais	65
6.2 Exames de DTC incompletos ou parciais (inconclusivos)	66
6.3 Exames com a classificação de risco	67
6.3.1 Artigo sobre a evolução de 54 crianças que tiveram indicação para prevenção primária	69
6.4 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico e Ataque Isquêmico Transitório	88
6.5 Exames de Imagem	89
6.6 Programa de Transfusão Regular	90
6.7 Uso de Hidroxiureia	91
6.8 Esplenectomia e risco de Doença Cerebrovascular	92
6.9 Doença Cerebrovascular em dois subgrupos da coorte	92
7 DISCUSSÃO	94
7.1 Aspectos Gerais	94
7.2 Infarto Cerebral Silencioso	95
7.3 Rastreamento pelo DTC, classificação dos exames e adesão	95
7.4 Idade média das crianças ao primeiro exame de DTC	96
7.5 Exames inconclusivos ou incompletos	97
7.6 Exames com a classificação de alto risco	97
7.7 Prevenção Primária do evento AVC isquêmico em pacientes de alto risco pelo DTC	98
7.8 Aloimunização	101
7.9 Variáveis Hematológicas	101
7.10 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico	102

7.11 Ataque Isquêmico Transitório	104
7.12 Avaliação da DCV pelos exames de imagem	104
7.13 Esplenectomia e risco de doença cerebrovascular	105
7.14 Intensificação da Terapêutica na Doença Falciforme (Transfusões regulares, Hidroxiureia, TCTH)	106
8 CONCLUSÕES	108
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
10 ANEXOS	127

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

ACA: Artéria Cerebral Anterior
ACI: Artéria Carótida Interna
ACM: Artéria Cerebral Média
ACM/ACA: Artéria Cerebral Média e Artéria Cerebral Anterior (bifurcação)
ACP: Artéria Cerebral Posterior
AF: Anemia Falciforme
AIT: Ataque Isquêmico Transitório
ALT: Alanina aminotransferase
AST: Aspartato aminotransferase
ARM: Angioressonância magnética cerebral
AVC: Acidente Vascular Cerebral
AVCi: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
AVCh: Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
BAS: Artéria Basilar
BIF: Bifurcação
CAR: Haplótipo República Centro-Africana
CVO: Crise Vaso-Oclusiva
DCV: Doença Cerebrovascular
DF: Doença Falciforme
DHL: Desidrogenase láctica
DMT: Dose máxima tolerada
DTC: Doppler Transcraniano
EUA: Estados Unidos da América
G₆PD: Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
Hb: Hemoglobina
Hb A: Hemoglobina A Hb SS: Hemoglobinopatia SS (anemia falciforme)
Hb S β^0 : S-Beta talassemia zero
Hb F: Hemoglobina fetal
Hb S: Hemoglobina S
Hb SC: Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e C
Hb SD: Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e D
Hb SD-Punjab: Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e D-Punjab

HBH: Hemocentro de Belo Horizonte
HCM: Hemoglobina Corpuscular Média
HEMOMINAS: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
HLA: Antígeno Leucocitário Humano
HPLC: *High Performance Liquid Chromatography* (Cromatografia Líquida de Alta Resolução)
HU: Hidroxiureia
ICS: Infarto Cerebral Silencioso
IEF: Eletroforese por Focalização Isoelétrica
LDH: *Lactic dehydrogenase* (desidrogenase láctica)
M1: Segmento distal da artéria cerebral média
MHz: Megahertz
MG: Minas Gerais
MS: Ministério da Saúde
N: Número de amostras
NO: Óxido nítrico
NUPAD: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG
O₂: Oxigênio
PAS: Pressão Arterial Sistólica
PSF: Programa de Saúde da Família
PTN-MG: Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais
PTR: Programa de Transfusão Regular
RNM: Ressonância Magnética Cerebral
SAT O₂: Saturação de oxigênio
SEA: Sequestro Esplênico Agudo
S/HPFH: Associação da Hb S com persistência hereditária da hemoglobina fetal
SNC: Sistema Nervoso Central
SS: Genótipo homocigoto para hemoglobina S
STA: Síndrome Torácica Aguda
STOP: *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease*
SWITCH: *Stroke with transfusion changing to hydroxyurea*
S/ α tal: Associação da hemoglobina S com α -talassemia
S β tal: Genótipo duplo heterocigoto para hemoglobina S e β - talassemia

S β^+ tal: Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e β^+ talassemia

S β^0 tal: Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e β^0 talassemia

Tal: Talassemia

TAMMV: *Time-average mean of maximum velocity*

TC: Tomografia Cerebral

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

TF: Traço Falciforme

TMO: Transplante de Medula Óssea

TN: Triagem Neonatal

TTC: Terapia de Transfusão Crônica

UBS: Unidade Básica de Saúde

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

VCM: Volume Corpuscular Médio

VMM: Velocidade Média Máxima

Lista de Tabelas

Tabela 1: Classificação dos exames de DTC realizados em 712 crianças com doença falciforme (SS e S β^0 -talassemia) no período de 2007-2018	66
Tabela 2: Distribuição da ocorrência de exames DTC de alto risco entre 75 crianças com DF acompanhadas pelo Hemocentro de Belo Horizonte no período de 2007-2018	67
Tabela 3: Distribuição das crianças com DF acompanhadas pelo Hemocentro de Belo Horizonte em relação à frequência de ocorrência de evento cerebrovascular no período de 2007-2018	89
Tabela 4: Distribuição dos quatro tipos de exames de imagem, categorizados se “normais” ou com alteração realizados no período de 2007-2018	90
Tabela 5: Distribuição das crianças com DF, segundo critérios de inclusão no regime de terapia transfusional contínua no período de 2007-2018	91
Tabela 6: Associação entre doença cerebrovascular e esplenectomia que ocorrera antes da doença cerebrovascular em crianças com HbSS	92
Tabela 7: Frequência de doença cerebrovascular no grupo de crianças nascidas entre 2005 e 2008 comparada ao de crianças nascidas entre 2009 e 2012	93

Lista de Figuras

Figura 1: Fisiopatologia da Anemia Falciforme	24
Figura 2: Polígono de Willis	58
Figura 3: Protocolo de rastreamento e prevenção primária de AVC isquêmico no Hemocentro de Belo Horizonte – MG	59
Figura 4: Tela principal do Programa <i>Access</i> (Microsoft [®])	62
Figura 5: Fluxograma das crianças em alto risco pelo DTC e conduta	68
Figura 6: Distribuição das crianças em regime de transfusões regulares	68
Figura 7: Fluxograma das crianças com AVC e conduta	88

Lista de Quadros

Quadro 1: Recomendações para a frequência de Doppler transcraniano de acordo com os resultados do exame	34
Quadro 2: Fatores de risco associados à doença cerebrovascular	41
Quadro 3: Indicações clínicas e laboratoriais para início da terapia com hidroxíureia em crianças com DF	50
Quadro 4: Classificação de risco para desenvolvimento de AVC isquêmico	58

1 Introdução

A anemia falciforme (AF) é doença hereditária autossômica recessiva caracterizada pelo estado homozigoto da mutação pontual HBB:c.20A>T que resulta em hemoglobina S (PAULING et al, 1949; STEINBERG, 2008). No estado de Minas Gerais, de 1,8 milhões de crianças nascidas entre os anos de 1998 e 2005, o Programa Estadual de Triagem Neonatal (PTN-MG) detectou a proporção de uma criança com anemia falciforme (HbSS) a cada 2.400 nascidos vivos (FERNANDES et al, 2010).

Em determinadas situações como hipóxia, desidratação e acidose, as moléculas de Hb S formam polímeros alongados, dando origem à falcização (STUART e NAGEL, 2004; FRENETTE e ATWEH, 2007). Esse evento primário é indispensável na patogênese da anemia falciforme (STUART e NAGEL, 2004). Os fenômenos vaso-oclusivos repetidos e a hemólise crônica são os principais determinantes das manifestações clínicas da doença. Crises álgicas, síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico agudo (SEA), anemia aplástica aguda, infecções e acidente vascular cerebral (AVC) são as manifestações mais comuns em crianças (TARER et al, 2006).

O AVC é uma das complicações mais graves da anemia falciforme. AVC isquêmico (AVCi) é mais comum nas crianças. Nos adultos, predomina a hemorragia intracraniana (POWARS et al, 1978). Em relação àquelas sem a doença, crianças com anemia falciforme possuem risco 300 vezes maior de apresentarem AVC (HOPPE et al, 2007), com incidência de 0,5% a 1,0% ao ano (ADAMS, 2007). Também ocorrem ataques isquêmicos transitórios, principalmente nas crianças de 2 a 5 anos, definidos como eventos isquêmicos cujos sintomas se resolvem em menos de 24 horas de evolução, sem sequelas motoras (OHENE-FREMPONG et al, 1998).

O primeiro episódio de AVCi ocorre mais comumente na primeira fase da infância (1,02 por 100 pacientes/ano em crianças de 2 a 5 anos). Entre 6 e 9 anos, a incidência diminui para 0,79 por 100 pacientes/ano (OHENE-FREMPONG et al, 1998). Dados do *Dallas Pediatric Sickle Cell Program* mostraram que a taxa global de AVC entre os indivíduos SS e S β^0 -tal foi de 0,85 por 100 pacientes/ano em indivíduos acompanhados até 18 anos de idade. O mesmo estudo mostrou que as probabilidades estimadas de sobrevida livre do primeiro AVCi com 2, 6 e 10 anos são de 99,5, 94,3 e 91,6 em crianças SS e S β^0 -tal (QUINN et al, 2004). Até os 20 anos de idade, cerca de 11% de pacientes com anemia falciforme apresentarão AVC sintomático (OHENE-FREMPONG et al, 1998).

A fisiopatologia do AVC ainda é pouco entendida e poucos preditores do evento são conhecidos. O exame de Doppler transcraniano cerebral (DTC), que mede as velocidades de fluxo sanguíneo nos vasos cerebrais, é importante ferramenta e ajuda na detecção precoce de crianças com anemia falciforme em risco de sofrer AVCi. Exame de DTC anormal permite incluir as crianças de alto risco em regime de transfusão crônica para evitar a ocorrência do primeiro episódio de AVCi (ADAMS, 2005).

Adams et al (1992) demonstraram que 40% de crianças com velocidade média máxima (VMM) de fluxo sanguíneo cerebral ≥ 200 cm/s na artéria cerebral média ou artéria carótida interna desenvolveram AVCi nos primeiros três anos de DTC. A realização, no mínimo anual, do DTC é recomendada para crianças com anemia falciforme (HbSS/S β^0 tal) entre dois e 16 anos de idade (STUART e NAGEL, 2004; ADAMS, 2005; BROUSSE et al, 2015).

Na fase aguda do AVCi, é indicada transfusão sanguínea de troca com a finalidade de reduzir a Hb S para níveis inferiores a 30%, seguido de programa transfusional continuado para manter a concentração abaixo desse nível. Essa terapia associou-se com menor risco de AVCi recorrente quando comparada com transfusão simples (BROUSSE et al, 2015), pois reduziu a taxa de reincidência de 50% para cerca de 10% (ADAMS, 2005). Na ausência de transfusão, a taxa de AVCi recorrente é elevada. A duração dessa terapia transfusional é indefinida (ADAMS e BRAMBILLA, 2005; BROUSSE et al, 2015).

Transfusões mensais regulares representam, igualmente, o único tratamento com eficácia comprovada na prevenção de AVC, pois reduzem significativamente o risco de ocorrência do primeiro episódio em crianças com anemia falciforme que apresentem resultados anormais no DTC. O estudo STOP (*Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease*), um ensaio clínico controlado e randomizado realizado em crianças com anemia falciforme e risco elevado de desenvolvimento de AVCi detectado pelo DTC mostrou uma diferença com redução de 92% do risco do primeiro AVCi, comparado o grupo tratado em regime de transfusão regular crônica com o grupo submetido à observação (ADAMS et al, 1998; JORDAN et al, 2012).

O estudo STOP 2 avaliou a interrupção do regime de transfusão regular crônica após normalização da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em crianças com anemia falciforme e risco elevado de desenvolvimento de AVCi detectado pelo DTC. O estudo teve que ser interrompido após evidências de que a descontinuidade do regime de

transfusões poderia causar a reversão da velocidade de fluxo cerebral para níveis de risco elevado e até mesmo a ocorrência do AVC (ADAMS, 2005).

A terapia transfusional traz riscos para os pacientes, como reações transfusionais, infecções, aloimunização e sobrecarga de ferro. Como a retirada do tratamento transfusional pode acarretar a recorrência de AVC, a terapia com hidroxiureia (HU) tem sido aventada como alternativa, sendo iniciada antes da supressão do regime de transfusões (WARE et al, 1999; WARE et al, 2004). Entretanto, a terapia primária com HU parece não ter a mesma eficácia na prevenção de AVC, quando comparada com o programa transfusional continuado (LAGUNJU et al, 2013).

DTC aliado a intensificação terapêutica, seja com o uso isolado ou combinado de regime de transfusão regular, de transplante de medula óssea e de terapia com hidroxiureia reduziu o risco de AVC até os 18 anos de 11% para 1,9% (BERNAUDIN et al, 2011).

2 Justificativa

Minas Gerais (MG) é estado modelo no Brasil e no mundo em relação ao diagnóstico precoce da doença falciforme, com a introdução do Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais (PTN-MG) em março de 1998. Este programa é coordenado pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD, Faculdade de Medicina da UFMG) que encaminha os recém-nascidos diagnosticados com doença falciforme para acompanhamento multidisciplinar na Fundação Hemominas. Todas as crianças são atendidas conforme protocolo da instituição.

A fisiopatologia do AVCi na DF implica em hemácias falciformes, causando oclusão vascular aguda, associada à vasculopatia prévia, principalmente em segmentos distais da artéria carótida interna intracraniana e porções proximais das artérias cerebrais média e anterior. Este estreitamento é visível tanto na angiorressonância magnética (ARM) quanto na ultrassonografia Doppler transcraniana (DTC), nesta última devido ao aumento das velocidades do fluxo sanguíneo nos vasos estudados (ADAMS et al, 1992; ADAMS et al, 1997).

Assim, por ser mais barato, oferecer menos risco aos pacientes e ser bastante preciso, o DTC constitui instrumento de rastreamento para crianças com risco de desenvolver AVCi. A identificação antecipada de crianças com alto risco de desenvolver AVCi permite intervenções preemptivas, tais como regime de transfusão crônica, transplante de medula óssea e a terapia com hidroxiureia, antes do desenvolvimento de possíveis sequelas neurológicas e neurocognitivas. Além disso, evita essas terapias potencialmente tóxicas em pacientes com risco reduzido de AVCi pelo DTC.

O rastreamento pelo DTC tem sido oferecido a todas as crianças com HbSS e HbS β^0 -talassemia em acompanhamento no Hemocentro de Belo Horizonte, desde 2007, a partir dos dois anos de idade. Mostra-se ferramenta viável, de baixo custo, além de apresentar boa segurança, sendo bem tolerado pelas crianças. Possui sensibilidade e especificidade próximas da angiografia cerebral que, embora considerada o teste padrão-ouro, é de custo mais elevado, apresenta riscos de complicações e exige preparo hematológico do paciente (ADAMS et al, 1992).

Justifica-se, portanto, a realização do presente estudo, pois será feita ampla análise dos resultados do DTC realizados durante 12 anos em crianças triadas pelo NUPAD e matriculadas no Hemocentro de Belo Horizonte (Fundação Hemominas), exames que

foram executados por uma única profissional, coorientadora deste trabalho de tese, garantindo uniformidade na interpretação e conduta frente aos resultados obtidos.

3 Revisão de Literatura

3.1 Anemia Falciforme: aspectos conceituais, clínicos e fisiopatológicos

Como já referido na Introdução, a anemia falciforme é a forma mais grave de apresentação da doença falciforme (DF). Nessa forma da doença, existe homozigose dos alelos β^s no gene responsável pela síntese da cadeia β da hemoglobina (Hb), o que determina a formação da HbS (PAULING et al, 1949). Em condições de baixa oxigenação a HbS polimeriza-se e altera a estrutura da hemácia de forma irreversível determinando oxigenação ineficiente, reação inflamatória endotelial, anemia hemolítica, vaso-oclusão e hipóxia podendo desencadear episódios dolorosos agudos, AVC, STA, SEA e priapismo, entre outras manifestações (RODRIGUES et al, 2016; MEIER, WRIGHT e MILLER, 2014).

As manifestações da DF foram inicialmente atribuídas apenas à polimerização de HbS intraeritrocitária em sangue desoxigenado. Como consequência, os eritrócitos perdem a deformabilidade necessária para atravessar microvasos, resultando em anemia hemolítica crônica e oclusão microvascular recorrente (ABBOUD, 2020). Evidências posteriores têm indicado papel relevante de outros fatores fisiopatológicos: o alto nível de hemólise causa redução na biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), provocando diminuição da vasodilatação; existe aumento da ativação global de fatores inflamatórios e plaquetários, adesão de células falciformes ao endotélio vascular, hipercoagulação e consequente aumento da resistência vascular (Figura 1) (CONNES, VERLHAC e BERNAUDIN, 2013; HYACINTH et al, 2014; NOUBOUOSSIE et al, 2013; DE MONTALEMBERT e WANG, 2013; ISLAM e ANOOP, 2011; TABARI e ISMAIL, 2013; MIRRE et al, 2010).

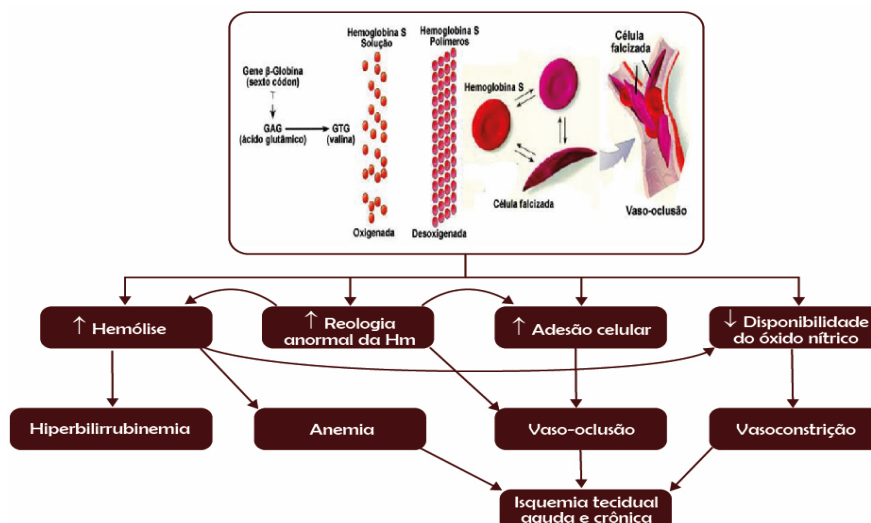
Em resposta à hemólise, eritropoiese vigorosa com reticulocitose torna-se característica vitalícia da doença. A magnitude da reticulocitose durante a infância pode servir como marcador de mortalidade precoce ou de gravidade da doença subsequente (MEIER, WRIGHT e MILLER, 2014; MEIER et al, 2016).

A expressão clínica da doença varia amplamente. Em geral, os subtipos HbSS e HbS β^0 -talassemia são mais graves do que HbSC e HbS β^+ -talassemia. Em pacientes HbS/ β^+ -tal, há produção variável de hemoglobina A normal, o que limita a polimerização de HbS (KOSSOROTOFF et al, 2014). Além da influência do genótipo, polimorfismos nos sistemas que controlam a inflamação e tônus vascular podem

contribuir para a variabilidade considerável na gravidade da doença (DE MONTALEMBERT e WANG, 2013).

A introdução da triagem neonatal rotineira e o manejo abrangente da DF levou a uma melhoria da sobrevida, principalmente em países desenvolvidos (LAGUNJU et al, 2013).

Fisiopatologia da Doença Falciforme



Modificado: Steinberg, M H. N Engl J Med, 1999; Meier, ER. Pediatr Clin N Am, 2018.

Figura 1: Fisiopatologia da Anemia Falciforme

3.2 Morbimortalidade na Anemia Falciforme

Recentemente, várias ações têm contribuído significativamente para a redução da mortalidade em pacientes com DF, tais como controle de infecções por meio de imunização e do uso profilático de antibióticos durante os primeiros anos de vida; vigilância e orientação adequada para os pais ou cuidadores no reconhecimento de sinais precoces de SEA, diagnóstico e tratamento da STA e identificação das crianças em risco para o desenvolvimento de AVC pelo DTC, combinada com terapia precoce de transfusões sanguíneas quando os resultados do exame são anormais (LOBO et al, 2011).

Hidroxiureia (HU) é reconhecida como potente agente farmacológico para indução de HbF, apresenta comprovada eficácia laboratorial e clínica para pacientes

com DF e tem sido utilizada com frequência, pois reduz a gravidade da doença e a morbimortalidade (BRASIL, 2018).

Nos países desenvolvidos, a sobrevida de crianças com DF tem aumentado muito, devido à detecção precoce da doença e alto padrão de cuidados. O estudo de Quinn et al (2010) evidenciou mortalidade de 0,25 por 100 pacientes-ano e estimativa de sobrevida de 97,5% aos 18 anos (1988-2007), equivalente à da coorte de *Dallas* (1983-2007) com 0,52 óbitos/100 pacientes-ano e 93,9% de estimativa de sobrevida e à da coorte de *East London* (1982-2005) com 0,27 óbitos/100 pacientes-ano e 99,0% de sobrevida aos 20 anos. O estudo de Dallas também mostrou melhoria da sobrevida aos cinco anos de idade, desde a introdução da vacina antiestreptocócica pneumoniae em 2000 (QUINN et al, 2010).

Estudo realizado em Minas Gerais caracterizou o óbito de 78 crianças com DF triadas pelo PTN-MG no período de 1998-2005 e concluiu que a maioria dos óbitos ocorreu em crianças com idade abaixo de dois anos e genótipo HbSS, devido, principalmente, à infecção (septicemia e pneumonia). “*Causa mortis*” indeterminada no atestado de óbito foi frequente, o que indicou falta de conhecimento dos médicos sobre a DF e eventos agudos determinantes dos óbitos (FERNANDES et al, 2010).

Outro estudo realizado no mesmo estado caracterizou os 193 óbitos de crianças com DF diagnosticadas pelo PTN-MG entre 1998-2012 e comparou os primeiros com os últimos anos. A taxa de mortalidade até sete anos das crianças nascidas entre 1998-2005 foi 5,43% *versus* 5,12%, entre 2005-2012 ($p=0,72$), indicando que a triagem para DF, mesmo abrangente, não foi suficiente para reduzir significativamente a mortalidade, necessitando-se de desenvolvimento econômico e social do estado e ampliação, pela educação continuada, do conhecimento sobre a doença entre os profissionais de saúde e familiares (SABARENSE et al, 2015).

Anemia e reticulocitose entre crianças assintomáticas com AF foram associadas a aumento significativo de mortalidade ou AVC durante a infância, a tempo marcadamente mais curto para a primeira hospitalização e a frequência três vezes maior de eventos clínicos. Pacientes com baixa hemoglobina basal (< 7 g/dL) apresentaram maior taxa de AVC ou mortalidade (24,7%) (MEIER et al, 2016; MEIER, WRIGHT e MILLER, 2014). Na ausência de programas de prevenção, o AVC é responsável por até 10% das mortes em pessoas com DF resultando em redução de 25-30 anos na expectativa de vida (LOBO et al, 2011; MAZZUCCO et al, 2017).

Após nove anos de seguimento, Steinberg et al (2010) observaram que a mortalidade foi associada com a menor concentração de Hb F, taxa de episódios dolorosos agudos e STA. Os pacientes que tomaram HU por, pelo menos um ano, tiveram uma redução de 40% na mortalidade. A probabilidade de sobrevida em dez anos foi de 86% em casos tratados com HU, comparados com 65% em pessoas não tratadas. Uma queda no nível de LDH, marcador de hemólise intravascular, em resposta a HU, juntamente com Hb F foram os melhores preditores de sobrevida. A mortalidade foi reduzida em indivíduos tratados a longo prazo, e é seguro seu uso prolongado, corroborando com outros estudos.

Estudos demonstraram que a taxa média de incidência anual de internação por AVC reduziu 45%, de 0,51 por 100 pacientes/ano (1993-1998) para 0,28 por 100 pacientes/ano (1999-2009). O total de dias hospitalares e as taxas atribuídas ao AVC também reduziram 45% e 24%, respectivamente (MCCAVIT et al, 2013; WEBB e KWIATKOWSKI, 2013).

No estudo realizado em Filadélfia, que comparou os oito anos anteriores à instituição da prevenção primária de AVC com os oito anos posteriores, a taxa de incidência de AVC reduziu 91%, de 0,67/100 pacientes-ano para 0,06/100 pacientes-ano. Na Califórnia, houve declínio de 80% na taxa de admissões hospitalares para primeiro AVC, de 0,88/100 pacientes-ano (1991 a 1998), para 0,17/100 pacientes-ano (1999- 2000). Estudo mais recente mostrou redução do primeiro AVC de 0,46 para 0,18 com implementação da triagem regular pelo DTC (ENNINFUL-EGHAN et al, 2010).

Estudo de McCavit et al (2013) revelou redução em 63%, no período de 1999-2000, das taxas de incidência nacional de hospitalização por AVC. Esta redução precoce e significativa pode ser atribuída ao rastreamento intensivo das crianças com maior risco de AVC. Porém, segundo estudo de Madden et al (2014) pacientes com DF, hospitalizados por AVC, continuam a ter maior taxa de mortalidade (3,2% a 0,1%), aumento da duração da internação e elevado custo global de hospitalização em comparação a pacientes admitidos por qualquer outra causa.

3.3 Doença Cerebrovascular na Anemia Falciforme: conceito, classificação, frequência e fisiopatologia

As complicações cerebrovasculares são bastante comuns em pacientes com DF. Doença cerebrovascular (DCV) afeta quase metade das crianças até 14 anos. Ela é

definida pela ocorrência de pelo menos um dos seguintes eventos clínicos ou de exames auxiliares: AVCi, ataque isquêmico transitório (AIT), infartos cerebrais silenciosos (ICS), angiografia de ressonância magnética (ARM) alterada ou DTC indicando alto risco de AVCi (referido no item 3.4), definido como constatação da maior velocidade média de fluxo sanguíneo cerebral (TAMMV) ≥ 200 cm/s na artéria cerebral média (ACM) ou na artéria carótida interna (ACI), ou então, dois exames de DTC consecutivos revelando TAMMV igual ou acima de 170 cm/s nas artérias cerebrais anteriores (ACA) (KWIATKOWSKI et al, 2006). Algumas crianças apresentam, simultânea ou consecutivamente, mais de um desses itens.

O AVC é definido como déficit neurológico agudo, de instalação súbita e rápida evolução, decorrente de novas lesões isquêmicas ou hemorrágicas identificadas na RM (Ressonância Magnética) e TC (Tomografia de Crânio), que leva a sinais e sintomas neurológicos focais motores e/ou sensoriais durando mais de 24 horas (MCLAUGHLIN e BALLAS, 2016; BERNAUDIN et al, 2011). AVCs são classificados como isquêmicos, hemorrágicos e ataques isquêmicos transitórios (AITs) (WEBB e KWIATKOWSKI, 2013).

O AVC é uma das complicações mais graves da DF ocorrendo em aproximadamente 11% dos indivíduos homozigotos (HbSS) com idade abaixo de 20 anos, com incidência predominante entre 4 e 15 anos de idade, além de ser responsável por 20% da mortalidade dos pacientes. O risco de AVCi em uma criança com DF é cerca de 300 vezes maior que de uma criança saudável, aumentando exponencialmente para 3.000 vezes em crianças com fluxo sanguíneo cerebral anormal pelo DTC (ISLAM e ANOOP, 2011; OLIVEIRA et al, 2008; MCLAUGHLIN e BALLAS, 2016; BROUSSE et al, 2009; MIRRE et al, 2010; RODRIGUES et al, 2016). Crianças com forma homozigótica HbSS têm doze vezes mais risco de ter AVC do que as que têm outros tipos de DF. Segundo Rodrigues et al (2016), a incidência de AVC entre crianças do sexo masculino foi de 24,1%, contra 9,6% entre as do sexo feminino, mas o número de casos analisados foi pequeno (n = 110). Essa diferença não foi, entretanto, observada por outros autores (OHENE-FREMPONG et al, 1998).

A incidência do AVCi, que constitui 54% de todos os AVCs em DF, é mais elevada durante a primeira década de vida e após os trinta anos de idade, com incidência de 1,02% ao ano entre 2 e 5 anos, reduzindo-se entre 20 e 29 anos, para atingir o pico novamente aos 29 anos de idade (CANCIO et al, 2015; CONNES, VERLHAC e BERNAUDIN, 2013; BROUSSE et al, 2009). O AVC hemorrágico (AVCh) prevalece

em adolescentes e jovens adultos na segunda e terceira décadas de vida (CANCIO et al, 2015; MUNUBE et al, 2016).

No estudo prospectivo de Bernaudin et al (2011), o risco cumulativo de DTC anormal aos 14 anos foi de 29,6%, com "platô" a partir dos nove anos. O risco de estenose aos 14 anos foi de 22,6% e o de infarto silencioso aos 8 e 14 anos, 28,2% e 37,4%, respectivamente. O alto risco de infarto silencioso observado nessa coorte mostrou que a detecção de vasculopatia precoce por DTC e instituição de programa de transfusão continuada e, em alguns casos, de hidroxiureia, parece não ser suficiente para a prevenção primária desse tipo de neurolesão e sugere a necessidade de outros tipos de intervenção preventiva.

Conforme o genótipo, a incidência de AVC (número de eventos agudos/100 pacientes /ano) é de 0,61 para pacientes com HbSS, 0,17 para HbSC, 0,11 para HbS/ β^+ talassemia e 0,10 para HbS/ β^0 talassemia. O estudo americano cooperativo de doença falciforme (CSSCD) relata risco de AVC para pacientes SS ou SC de 11% e 2%, respectivamente, até 20 anos, 15% e 4% respectivamente até 30 anos e 24% e 10% até os 45 anos de idade (OHENE-FREMPONG et al, 1998).

3.3.1 Acidente Vascular Cerebral isquêmico

O AVCi é causado pela redução da oferta tissular de oxigênio e do suprimento energético decorrentes do comprometimento do fluxo sanguíneo (isquemia) para uma determinada região cerebral. Os mecanismos mais comuns de AVCi são a oclusão de grandes vasos, a embolia de origem cardíaca e a oclusão de pequenas artérias (POWERS et al, 2018).

Embora não haja consenso na definição por imagem (em geral por ARM) do que seria uma estenose clinicamente significativa, o valor de 50% de estreitamento do lúmen da artéria cerebral média, tronco comum da artéria carótida interna ou da artéria cerebral anterior é o mais frequentemente citado (JORDAN e DEBAUN, 2018; BERNAUDIN et al, 2011; ABOUD et al, 2004).

O AVCi está associado a vários fatores, como diminuição brusca dos níveis basais de hemoglobina, aumento da demanda por oxigênio em processos febris ou convulsões, diminuição da concentração de oxigênio por processos pulmonares agudos, estenose de

vasos intracranianos e outros fatores gerais, como hipertensão arterial, diabetes e hiperlipidemia (JORDAN e DEBAUN, 2018).

Os sintomas frequentes do AVCi incluem déficit motor, hemiparesia ou monoparesia, afasia, convulsão e outros sinais e sintomas, podendo variar de acordo com a extensão e localização da oclusão (WEBB e KWIATKOWSKI, 2013).

Aumento nas velocidades de fluxo sanguíneo cerebral nas ACM, ACA e ACI está associado com o desenvolvimento do AVCi (CONNES, VERLHAC E BERNAUDIN, 2013). Velocidades muito baixas detectadas pelo DTC (≤ 70 cm/s) podem indicar estenose arterial grave que também está associada a alto risco de AVCi (MAZZUCCO et al, 2017).

Aumento de fluxo sanguíneo cerebral na artéria basilar (BAS >130 cm/seg) pode representar fluxo sanguíneo compensatório secundário à estenose na circulação cerebral anterior (SILVA et al, 2011). Entre crianças que apresentam velocidades elevadas nas ACI/ACM e, também, velocidades na ACA ≥ 170 cm/s, o risco de AVCi é mais que o dobro em comparação com crianças que apresentam velocidades normais na ACA (MAZZUCCO et al, 2017).

Velocidades de fluxo sanguíneo cerebral \geq que 200 cm/s nas artérias cerebrais médias ou carótidas internas foram associadas a 40% de risco de desenvolver AVCi em 3 anos, enquanto as velocidades de fluxo sanguíneo inferiores a 170 cm/s e entre 170-199 cm/s foram associadas a um risco de 2% e 7%, respectivamente (LAGUNJU, SODEINDE e TELFER, 2012; BUCHANAN et al, 2013; LAGUNJU et al, 2014).

Estudo de Bishop et al (2011) demonstrou que crianças com episódio de AVCi podem experimentar progressão da vasculopatia cerebral apesar da instituição do programa de transfusão regular (PTR). Em contrapartida, o PTR em crianças com DTC anormal antes de um AVCi confere proteção bastante satisfatória contra o desenvolvimento e/ou progressão da vasculopatia cerebral. Importante ressaltar que alguns AVCis ocorrem sem vasculopatia prévia, durante doença clínica aguda como por exemplo, STA (ADAMS et al, 1998), crise de anemia aplástica (WIERENGA, SERJEANT e SERJEANT, 2001) e meningite bacteriana (DE MONTALEMBERT et al, 1993).

3.3.2 Recorrência de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

O risco histórico de recorrência de AVC em pacientes com DF sem suporte hemoterápico após o episódio inicial foi de 67%, com média de acompanhamento de 9

anos após o primeiro episódio (POWARS et al, 1978). A incidência de AVCs recorrentes (secundários) varia de 47% a 93% em pacientes não tratados (WARE e HELMS, 2012; AYGUN et al, 2009). Existe ampla evidência de que a instituição de TTC ou de hidroxiureia diminui essa frequência, embora não tenham a capacidade de abolir episódios subsequentes (ALI et al, 2011; MIRRE et al, 2010).

Para prevenção do AVCi recorrente, as crianças devem receber transfusões mensais crônicas continuadas indefinidamente para serem eficazes (DEBAUN et al, 2016). Tal procedimento, porém, têm efeitos colaterais substanciais que limitam seu uso a longo prazo (WARE et al, 2011).

Até 30% dos AVCs são reincidência de AVC ou AIT prévio, acarretando maior morbidade e mortalidade, além de elevados custos de hospitalização e reabilitação (AYGUN et al, 2012). Dessa forma, faz-se necessária implementação de medidas eficazes para prevenção secundária do AVC, ou seja, prevenção da ocorrência de novo episódio, com controle dos fatores de risco modificáveis e tratamento adequado.

Recorrências provavelmente não estão relacionadas apenas com o nível de HbS, mas também com a gravidade da DCV. Pacientes com estenose arterial grave ou moyamoya podem sofrer AVC apesar de mantidos níveis de HbS abaixo de 30% (DE MONTALEMBERT e WANG, 2013; MIRRE et al, 2010). Em alguns estudos, pacientes foram identificados tendo AVCs quando os níveis de HbS estavam inferiores a 20% e, em vários casos, menos de 10% (DEBAUN, 2011).

Segundo Ali et al (2011) e Terrell et al (2020), a síndrome de Moya Moya foi considerada como fator de risco para recorrência de AVC no contexto de um programa de transfusão regular. Corroborando com Connes, Verlhac e Bernaudin (2013), estenose de grandes vasos pode resultar no desenvolvimento de vasos colaterais moya moya, encontrados em 20% a 40% de pacientes com história de AVC.

O PTR tem sido indicado como profilaxia para a recorrência de infarto cerebral desde 1976 por Lusher et al (1976). Infelizmente, o risco de AVC retorna uma vez que o esquema de transfusão seja interrompido (OLIVEIRA et al, 2008). Essa interrupção, mesmo após dez anos de terapia, está associada com taxa de recorrência de 50% (SARODE et al, 2011; GREENWAY, WARE e THORNBURG, 2011; AYGUN et al, 2009; BROUSSE et al, 2009). Ainda segundo Hulbert et al (2011), 67% das crianças terão recorrência de AVCs na ausência de PTR e 20% terão um segundo AVC, apesar do tratamento.

De forma semelhante às transfusões, uso de HU reduz, mas não elimina o risco elevado de AVC recorrente (GREENWAY, WARE e THORNBURG, 2011). No estudo de Ali et al (2011), dez por cento dos pacientes no grupo tratado tiveram recorrência de AVC após 75 semanas de tratamento com HU (25 mg/kg/dia) produzindo uma taxa de incidência de 2/100 pacientes-ano. No grupo não tratado, 60% dos pacientes sofreram recorrência de AVC com incidência de 29/100 pacientes-ano, sendo que o tempo médio para a recorrência foi de 55 semanas. Para a prevenção da recorrência de AVC, HU em dose máxima tolerada deve ser fortemente considerada em locais onde os programas de transfusão crônica estão indisponíveis, limitados ou não aceitos pelos pais ou responsáveis pela criança.

No estudo de Greenway, Ware and Thornburg (2011), 29% dos pacientes tiveram AVC recorrente durante tratamento com HU associado à flebotomia (“sangria”). Vinte por cento dos pacientes que realizaram transfusões sobrepostas com HU tiveram AVC recorrente numa mediana de 2,6 anos e 40% dos pacientes que não fizeram esse tratamento apresentaram AVC recorrente numa mediana de 0,94 anos. Tratamento de longo prazo com HU reduziu, mas não eliminou, o risco de recorrência de AVC. A flebotomia permitiu reduzir a sobrecarga de ferro.

O PTR reduz significativamente a taxa de AVC recorrente para 2-6 eventos por 100 pacientes-ano. A profilaxia com HU também reduz essa taxa, mas com estimativa um pouco maior de 3-7 eventos por 100 pacientes-ano (WARE et al, 2011). Contudo, TTC é o tratamento de escolha quando disponível (ALI et al, 2011).

3.3.3 Ataque Isquêmico Transitório

O ataque isquêmico transitório (AIT) é causado pelo comprometimento do fluxo sanguíneo (isquemia) para uma determinada região cerebral. Esse fenômeno isquêmico cerebral geralmente é de curta duração (< 24 horas) e intensidade, não levando a dano tissular irreversível, com déficit neurológico passageiro (POWERS et al, 2018).

AIT está associado a estudos anormais de imagem na ausência de déficits neurológicos focais (MCLAUGHLIN e BALLAS, 2016). Sinais e sintomas de AIT resolvem-se em 24 horas, mas o risco de AVC subsequente é muito grande (ISLAM e ANOOP, 2011).

Segundo De Montalembert e Wang (2013), AITs são relativamente infrequentes em crianças e representaram aproximadamente 10% do número total de eventos cerebrovasculares.

3.3.4 Infarto Cerebral Silencioso

Os infartos cerebrais silenciosos (ICS) são lesões isquêmicas detectadas por ressonância magnética em pacientes sem história de AVC e estão associados a funcionamento cognitivo comprometido (CONNES, VERLHAC e BERNAUDIN, 2013; BERNAUDIN et al, 2016; MCLAUGHLIN e BALLAS, 2016). Os ICS raramente são fatais, em oposição ao AVC hemorrágico que está associado a 25% de mortalidade (ISLAM e ANOOP, 2011).

ICS são comuns em crianças com DF e estão associados com incidência aumentada de AVC, variando de 17% a 35% (JOLY et al, 2016; ISLAM e ANOOP, 2011; ABOUD et al, 2011). Vinte cinco por cento das crianças apresentaram evidência de ICS na RM antes dos 6 anos de idade (KASSIM e DEBAUN, 2014) e 21,8% entre 6 e 19 anos (WEBB e KWIATKOWSKI, 2013). Incidência de 37% ainda foi observada aos 14 anos de idade, (CANCIO et al, 2015; BERNAUDIN et al 2011, DeBAUN et al, 2012 e DeBAUN et al 2014) especialmente em pacientes sem história de DTC anormal e sem programa de transfusão, sugerindo fortemente que a triagem não detecta todos os pacientes em risco de ICS e destacando a necessidade de identificar fatores de risco adicionais para uma melhor prevenção do ICS (BERNAUDIN et al, 2015).

A presença de ICS em crianças com DF associa-se ao risco de AVC em 14 vezes (CONNES, VERLHAC e BERNAUDIN, 2013). Apesar da ausência de sinais e sintomas de déficits neurológicos, crianças que experimentam ICS têm sequelas graves, como redução da função neurocognitiva e mau desempenho escolar (BERNAUDIN et al, 2011), além do risco aumentado de AVC subsequente (CANCIO et al, 2015).

Estenoses intracranianas, anemia grave com níveis de hemoglobina inferiores a 7 g/dL, gênero masculino e estenose carotídea interna extracraniana foram fatores de risco independentes e significativos para ocorrência de infartos silenciosos (CONNES, VERLHAC e BERNAUDIN, 2013; BERNAUDIN et al, 2015).

Novos episódios ou progressão de ICS ocorreram em 45% das crianças com histórico de AVC e em TTC para prevenção secundária: 17,5% tiveram AVCs recorrentes e 27,5% tiveram novos ICS (CONNES, VERLHAC e BERNAUDIN, 2013; HULBERT et al, 2011; CANCIO et al, 2015).

Angiorressonância e ressonância magnética (RNM) para evidenciar infartos "silenciosos" e/ou vasculopatia devem ser consideradas para pacientes com DTC

condicional ou anormal, história familiar de AVC ou evidência de anormalidades neurocognitivas (WEBB e KWIATKOWSKI, 2013).

Crianças com ICS e DTC alterado apresentaram redução de 58% na recorrência de ICS durante TTC (DEBAUN et al, 2014; BERNAUDIN et al, 2015). Porém, segundo Kassim e DeBaun (2014), TTC não elimina a incidência de novos ICS, contradizendo os estudos acima. Estudo de Webb e Kwiatkowski (2013) mostrou progressão dos ICS em 25% dos indivíduos apesar destes estarem em transfusão sanguínea contínua.

3.4 Doppler transcraniano – DTC

Doppler transcraniano (DTC) convencional é o método de escolha para rastreamento de risco de AVCi e indicação de profilaxia do evento. É exame indolor, de fácil acesso, que pode ser realizado em regime ambulatorial ou à beira do leito, e que deve ser repetido com a frequência estabelecida no Quadro 1.

Quadro 1: Recomendações para a frequência de Doppler Transcraniano de acordo com os resultados do exame

Resultado do DTC	Velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (cm/s)	Frequência de realização do exame
Ausência de janela	-----	Uso de outros recursos de imagem para analisar eventos cerebrovasculares
Dificuldade técnica devido à falta de cooperação	-----	Repetir em 3 meses. Recomenda-se avaliação por outro examinador
Baixa velocidade do fluxo sanguíneo cerebral	< 70 cm/s	Repetir após 1 mês. Considerar a necessidade de ARM, caso a baixa velocidade persista
Velocidade normal do fluxo sanguíneo cerebral	< 170 cm/s	Repetir anualmente
Condicional baixa	Entre 170 e 184 cm/s	Repetir a cada 3 meses. Se resultados subsequentes forem normais, deve-se espaçar os exames
Condicional alta	Entre 185 e 199 cm/s	Repetir após 1 mês. Se exames permanecerem inalterados, recomenda-se repetir a cada 3 meses. Se 2 resultados consecutivos forem anormais, recomenda-se discutir o risco de AVC e considerar regime de transfusão crônica
Anormal	Entre 200 e 219 cm/s	Repetir após 1 mês. Se o valor permanecer ≥ 200 cm/s recomenda-se discutir o risco de AVCi e considerar regime de transfusão crônica. Se a velocidade reduzir-se para 170-199, recomenda-se repetir o exame em 1 mês, se condicional alta (entre 185 e 199 cm/s); ou em 6 meses, se condicional baixa (entre 170-184 cm/s). Se o resultado estiver normalizado (< 170 cm/s), recomenda-se repetir em 1 ano.
	> 220 cm/s	Discutir risco iminente de AVCi e considerar regime de transfusão crônica

(Adaptado de LOBO et al, 2011 - Consenso Nacional de DTC na prevenção de AVCi)

A velocidade do fluxo sanguíneo cerebral varia de acordo com a idade e com os níveis de hemoglobina. A criança, ao nascer, exibe VMM de 24 cm/segundo na ACM; ela sobe para 42 cm/segundo nos três primeiros meses de vida. Aumenta progressivamente de 72 ± 14 cm/s dos 3-12 meses para 85 ± 10 cm/s entre 1-3 anos. A VMM é mais alta entre 4-6 anos de idade, com pico de aproximadamente 100 cm/segundo. Depois disso cai para 80 cm/s aos 10-18 anos (BODE e EDEN, 1989).

Segundo alguns autores, as velocidades de DTC em lactentes são inversamente proporcionais à concentração de hemoglobina e diretamente proporcionais ao aumento da idade. Anormalidades na ARM foram observadas em crianças de 7 a 48 meses e reforçam a necessidade de se iniciar a triagem de DTC, no mínimo a partir dos dois anos e anualmente até os 16 anos de idade (CROSBY et al, 2016; WEBB e KWIATKOWSKI, 2013) em pacientes com DF, independentemente do genótipo da doença, mas com prioridade para HbSS e HbS/ β^0 talassemia (LOBO et al, 2011; WEBB e KWIATKOWSKI, 2013).

O exame deve ser realizado e interpretado de acordo com os parâmetros definidos pelo estudo STOP (LOBO et al, 2011; Figura 2: referida no item 5.4.1). As velocidades intracranianas variam de 10 a 15% com fatores fisiológicos e patológicos que alterem o fluxo sanguíneo cerebral (TELFER et al, 2016). Por isso, é preciso que o exame seja realizado com a criança acordada, na ausência de eventos agudos, uma vez que hipóxia, febre, hipoglicemia e anemia podem alterar as velocidades do fluxo sanguíneo cerebral. Após transfusões, deve-se aguardar um prazo de trinta dias para sua realização (ADAMS et al, 1998, LOBO et al, 2011).

Hokazono et al (2011) afirmam que velocidades normais do fluxo sanguíneo cerebral obtidas através do DTC são influenciadas por vários fatores, sendo três os principais determinantes: diferença no gradiente de pressão ao longo do vaso, comprimento do vaso e área da seção transversal (calibre), e viscosidade sanguínea. O hematócrito e a contagem de leucócitos e de plaquetas influenciam a viscosidade do sangue e, portanto, poderão influenciar as velocidades do fluxo sanguíneo. Ainda segundo Colombatti et al (2009), as velocidades podem sofrer ampla variação em indivíduos normais e dependem de fatores como idade, correção de ângulo de insonação e diâmetro do vaso.

Como ilustra o Quadro 4 (referido no item 5.4.1), a classificação de risco para AVCi segundo a TAMMV nas ACM e ACI distal tem sido categorizada como risco padrão (<170 cm / s), baixo risco condicional (170 a 184 cm / s), alto risco condicional

(185 a 199 cm / s) e alto risco ou anormal (≥ 200 cm/s) (STUART e NAGEL, 2004; ADAMS, 2005; BROUSSE et al, 2015). Muitos autores ressaltam que TAMMV > 170 cm/s na ACA também deva ser considerada como de alto risco para AVCi (KWIATKOWSKI et al, 2006). Outros programas consideram que o nível de risco quanto à ACA deva ser o mesmo adotado para a ACM e ACI distal (≥ 200 cm/s) (TELFER et al, 2016; HOKAZONO et al, 2011).

Segundo o Quadro 1 (LOBO et al, 2011), o protocolo de triagem inclui estudos DTC anuais para crianças com resultados normais, em seis meses para aquelas com DTC de risco condicional baixo, em três meses para aquelas com risco condicional alto e verificação confirmatória em, no máximo, quatro semanas para crianças com resultados anormais. Para DTC de risco condicional alto, o estudo é repetido dentro de seis semanas para crianças abaixo de 10 anos e em três meses para crianças com 10 anos ou mais (WEBB e KWIATKOWSKI, 2013). Além disso, em crianças com velocidades acima de 200 cm/s, exame clínico e nível de hemoglobina devem ser avaliados para descartar evento anêmico agudo concomitante (TELFER et al, 2016). Se a velocidade estiver ≥ 220 cm/s, pelo risco de AVCi iminente, e afastadas outras comorbidades, considerar o início imediato da TTC, sem aguardar exame confirmatório (ENNINFUL-EGHAN et al, 2010; JORDAN, CASELLA e DEBAUN, 2012; HOKAZONO et al, 2011).

Dados internacionais mostram aumento contínuo nas taxas de realização do exame desde a publicação do estudo STOP em 1998, sendo de apenas 1,8 por 100 pessoas-ano antes de 1998, 5,0 por 100 pessoas-ano entre 1998 e 1999 e 11,4 por 100 pessoas-ano após 1999 (ARMSTRONG-WELLS et al, 2009). Segundo Hussain et al (2015), a incidência de triagem de DTC foi de apenas 2,5% em 1997 e 68,3% em 2008.

A prevalência de AVC pré-DTC foi de 0,44 por 100 anos-pessoa, em comparação com 0,19 pós-DTC (ARMSTRONG-WELLS et al, 2009). A incidência de AVC foi significativa no período pré-DTC (0,67 por 100 pacientes-ano), em comparação com 0,06 por 100 pacientes-ano no período pós-DTC (ENNINFUL-EGHAN et al, 2010; DEBAUN, 2011; JORDAN, CASELLA e DEBAUN, 2012).

Estudo documentou queda nas taxas anuais de primeira admissão de AVC em crianças californianas com DF: 0,88 por 100 pessoas-ano de 1991 a 1998, para 0,50 em 1999 e 0,17 em 2000. Além disso, outro estudo mostrou declínio nas taxas de AVC, de 0,46 por 100 anos-pessoa antes da triagem de DTC para 0,18 quando a taxa de triagem pelo DTC foi de 99% (ARMSTRONG-WELLS et al, 2009).

Rastreamento de alterações do fluxo sanguíneo pelo DTC juntamente com PTR tem diminuído a incidência de AVC, mas o exame tem algumas limitações. Apesar de apresentarem velocidades anormais pelo DTC, muitas crianças não desenvolverão AVC, enquanto outras, em pequeno número, com velocidades de DTC normais, no entanto, terão AVC (QUINN e SARGENT, 2008; BELISARIO et al, 2016).

Estudo de Buchanan et al (2013) confirma que alguns pacientes com baixas velocidades pelo DTC também desenvolvem ICS que podem preceder a ocorrência de AVC e contribuir para o aumento do seu risco. Uma velocidade de DTC inferior à normal pode refletir completa oclusão de uma artéria previamente estenótica, desenvolvimento de circulação colateral com resultante redução do fluxo sanguíneo na maior artéria. Atualmente, não há diretrizes de manejo clínico para crianças com baixas velocidades pelo DTC (< 70 cm/s), devendo profissionais de saúde instituírem as mesmas recomendações para aquelas identificadas com altas velocidades pelo DTC para detecção de estenose arterial ou infartos cerebrais subagudos. Velocidades pelo DTC < 70 cm/s nas principais artérias (ACM, ACA e ACI) devem ser consideradas "anormais" e serem complementadas pela realização de ARM. Se esta não indicar anormalidades, os intervalos entre as avaliações subsequentes do DTC devem ser reduzidos. (BUCHANAN et al, 2013)

No estudo de Telfer et al (2016), os pacientes foram categorizados em grupos cujo primeiro exame ocorreu entre as idades de 2 a 3 anos, 4 a 5, 6 a 10 e 11 a 17 anos, e as proporções classificadas como alto risco foram de 21,1%, 23,6%, 8,8% e 3,7%, respectivamente.

Resultados do estudo STOP mostraram que pacientes com menos de 10 anos de idade e resultados condicionais convertiam para anormais nos 12 meses subsequentes (MCCARVILLE et al, 2008). Estudos anteriores mostraram taxa de conversão de 23% (HANKINS et al, 2008) e 29-55% (ADAMS et al, 2004) com maior risco de conversão para anormal em crianças abaixo de 10 anos de idade e naquelas com velocidades entre 184 e 199 cm/s (LAGUNJU et al, 2015), corroborando com o estudo de Webb e Kwiatkowski (2013), cuja conversão para um DTC anormal foi maior em crianças mais jovens e com velocidades na faixa de "risco condicional alto" (185-199 cm/s) no primeiro exame.

Fatores associados à conversão para DTC normal incluíram menor velocidade inicial pelo DTC, idade mais jovem e maior nível de hemoglobina pré-transfusão durante a terapia transfusional (KWIATKOWSKI et al, 2011).

Crianças cujas velocidades de DTC permaneceram elevadas apesar das transfusões eram mais propensas a terem estenose vascular detectada por angiografia cerebral do que aquelas cujos DTC normalizaram (KWIATKOWSKI et al, 2011). ARM foi recomendada para crianças com resultados de DTC inadequado por janela transtemporal de difícil acesso, velocidade arterial basilar acima de 130 cm/s, e velocidade na artéria cerebral anterior acima de 170 cm/s (BELISÁRIO et al, 2015).

O risco de AVC entre pacientes com velocidades de risco condicional é de 2- 5% ao ano em comparação com 9% ao ano para crianças com velocidades anormais. No entanto, apesar deste menor risco relativo de AVC em crianças com risco condicional, mais crianças têm velocidades na faixa de RC, de modo que o número absoluto das que irão desenvolver AVC sem terapia é comparável àquelas com velocidades anormais. Além disso, crianças com velocidades RC apresentam risco potencial de conversão em velocidades anormais por um aumento progressivo de suas velocidades de fluxo sanguíneo cerebral para o intervalo de alto risco, ao longo do tempo (LAGUNJU, SODEINDE e TELFER, 2012; LAGUNJU et al, 2015).

3.4.1 Obstáculos à realização do Doppler Transcraniano

Apesar da disponibilidade de uma intervenção preventiva, crianças com HbSS ou HbS⁰-tal em alto risco para desenvolvimento de AVC geralmente não recebem o rastreamento pelo DTC no intervalo de tempo recomendado (ECKRICH et al, 2013).

Vários fatores podem contribuir para a baixa adesão ao rastreamento pelo DTC: distância da residência do paciente ao centro de referência, indisponibilidade e/ou problemas com transporte, baixa colaboração do paciente, irregularidade no oferecimento de DTC pela unidade de saúde, falta de conhecimento dos pais da criança sobre a importância do DTC, baixa escolaridade e idade maternas, renda familiar, medo e/ou resistência à terapia de transfusão sanguínea crônica (MCCAVIT et al, 2013; HUSSAIN et al, 2015; BOLLINGER et al, 2011).

No estudo de McCarville et al (2008) foram evidenciadas ausência de pacientes aos exames agendados (72% de todas as barreiras percebidas), distância da residência ao hemocentro (22%), além de crianças não cooperativas (13%) e falta de pessoal treinado (11%).

Falta de conhecimento e/ou consciência pelos médicos sobre as diretrizes para realização de DTC contribuem para insuficiente recomendação (REEVES et al, 2016).

Fatores como experiência, atitudes e compreensão sobre orientações específicas também podem influenciar a adesão do médico às recomendações da triagem pelo DTC (REEVES et al, 2015).

As limitações do exame de DTC incluem dependência do especialista que realiza o exame, ausência de "janelas" transtemporais que podem levar a avaliação mal sucedida, além de dificuldades com posicionamento da sonda e fixação para monitoramento (TABARI e ISMAIL, 2013).

Segundo estudo de Reeves et al (2016), a frequência de oportunidades perdidas para a realização do DTC foi elevada, variando de 61% a 88% ao ano. As taxas de triagem foram baixas em todas as idades, com apenas 14% das crianças entre 12 a 16 anos realizando o exame.

Crianças com uma ou mais consultas ambulatoriais apresentaram 2 a 3 vezes mais chance de realizar a triagem para DTC do que aquelas sem consulta (REEVES et al, 2016). Diante disso, torna-se relevante educação continuada para cuidadores e familiares de pacientes com DF sobre a necessidade e recomendações da triagem pelo DTC e as consequências de um resultado anormal. Materiais escritos, como panfletos ou emails agendados contendo informações sobre o exame podem ser úteis em situações onde o tempo de interação médico-paciente é limitado ou a atenção do cuidador é baixa (BOLLINGER et al, 2011).

DTCs não preveem todos AVCs, mas oferecem a oportunidade de iniciar terapia eficaz (transfusão crônica) para os pacientes do grupo de risco (COLOMBATTI et al, 2009).

3.5 Fatores de risco para o desenvolvimento da Doença Cerebrovascular

A fisiopatologia do AVC na DF ainda é pouco compreendida. Embora muitos preditores do evento sejam conhecidos, destacam-se os parâmetros hematológicos basais como baixo nível de hemoglobina basal (<7 g/dL) e leucometria e contagem reticulocitária elevadas. Situações como hipoxemia, histórico de meningite bacteriana, AIT prévio, presença de IS ao exame de RNM e hipertensão arterial sistólica foram associadas com maior risco de AVC. Além disso, eventos agudos como síndrome torácica aguda recorrente ou recente e aplasia medular pelo eritrovírus B19 podem predispor ao AVC (OHENE-FREMPONG et al, 1998; CONNES, VERLHAC E BERNAUDIN, 2013; DEBAUN et al, 2014).

Evidências mais recentes sugerem que anemia, hemólise, níveis reduzidos de óxido nítrico e consequente dano endotelial são alguns dos principais fatores responsáveis pela vasculopatia cerebral em DF (LAGUNJU et al, 2014; JOLY et al, 2016).

Os reticulócitos têm papel crucial na gênese e progressão da vasculopatia cerebral em crianças com DF (PLATT, 2005). A propensão dos reticulócitos em aderir ao endotélio vascular, resulta em dano endotelial. Além disso, sua elevação resulta em alta taxa hemolítica e consumo de óxido nítrico (NO). A baixa concentração de NO está associada ao relaxamento do músculo liso vascular e ativação plaquetária (KATO et al, 2018). Segundo Meier et al (2016), presença de reticulocitose e redução da Hb basal durante a infância estão associados com risco aumentado de desenvolver alterações de fluxo sanguíneo pelo DTC nas faixas condicional e anormal.

Além disso, leucocitose durante o segundo ano de vida e dactilite até um ano de idade foram associados ao aumento da gravidade da doença futuramente (MILLER et al, 2000). Algumas características laboratoriais estão bem estabelecidas como fatores de risco para o desenvolvimento do AVCi: níveis elevados de reticulócitos, desidrogenase láctica (DHL), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), que são marcadores de hemólise e úteis na predição do AVC (SILVA et al, 2011; ROBERTS et al, 2009; BELISARIO et al, 2016).

O Quadro 2 ilustra os fatores de risco associados a eventos cerebrovasculares mais comuns em pacientes com DF.

Quadro 2: Fatores de risco associados à doença cerebrovascular

Fatores de Risco para Eventos Cerebrovasculares		
Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi)	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico (AVCh)	Infarto Cerebral Silencioso (ICS)
AIT prévio	Baixa hemoglobina	Baixa hemoglobina
STA frequente/recente	Elevado número de glóbulos brancos	Elevado número de glóbulos brancos
Aumento da pressão arterial sistêmica	História de Hipertensão	Aumento da pressão arterial sistêmica
ICS prévio	Idoso	História de convulsões
Hipoxemia noturna (<90%)	Transfusão recente com concentrado de hemácias	Gênero masculino
Elevada velocidade do fluxo sanguíneo cerebral no DTC	Frequentes admissões por eventos vasoclusivos; Tratamento recente com esteróides ou drogas anti-inflamatórias não-esteróides	Haplótipo SEN
STA: Síndrome Torácica Aguda; DTC: Doppler Transcraniano; AIT: Ataque Isquêmico Transitório		

Adaptado de WEBB e KWIATKOWSKI (2013)

Infecção pode elevar o risco de AVC, via aumento da viscosidade sanguínea, em associação com leucocitose, febre, desidratação, aumento na demanda de oxigênio cerebral e dano vascular. A pressão arterial sistólica elevada relativa em crianças com DF também é um fator de risco para AVC e ICS (JORDAN, CASELLA e DEBAUN, 2012).

Majumdar et al (2013) mostraram que pacientes com história de AVC ou DTC anormal apresentaram contagem de plaquetas significativamente mais elevada em comparação com controles afroamericanos saudáveis. Concluíram que AVC com estenose intracraniana está associada a aumento da ativação plaquetária na AF.

O declínio na saturação de oxigênio (< 95%), ao longo do tempo, foi associado ao aumento das velocidades do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais (LAGUNJU, SODEINDE e TELFER, 2012; QUINN e SARGENT, 2008). Este aumento compensatório do fluxo sanguíneo cerebral devido à dessaturação de Hb aumenta sua

turbulência no local da estenose e predispõe à lesão vascular e AVCi (QUINN et al, 2009). A saturação de Hb é facilmente medida, potencialmente modificável e útil para identificação de crianças em risco aumentado de AVC (QUINN e SARGENT, 2008). Por isso a importância da mensuração da oximetria de pulso realizada antes dos exames de DTC e nas consultas de acompanhamento clínico de rotina. Ressalte-se que a dessaturação da Hb noturna aumenta a frequência de episódios de dor aguda e eventos cerebrovasculares, tais como convulsões, AIT e AVCi (QUINN et al, 2009).

A velocidade média de fluxo sanguíneo cerebral foi significativamente aumentada em crianças com deficiência de atividade da G6PD, alta contagem de leucócitos e de reticulócitos, altos níveis de volume corpuscular médio e LDH (BERNAUDIN et al, 2008). Deficiência da enzima G6PD interferiria na biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial predispondo a disfunção vascular e desenvolvimento de vasculopatia cerebral crônica (JOLY et al, 2016). Bernaudin et al (2008) relataram pela primeira vez que deficiência de G6PD, anemia e hemólise aumentariam independente e significativamente o risco de vasculopatia cerebral. Porém, segundo estudo de Belisario et al (2016), não se constatou associação da deficiência de G6PD com AVCi clínico ou DTC de alto risco, contradizendo os estudos acima.

A presença de α -talassemia reduz a concentração intraeritrocitária de HbS e consequente polimerização, aumenta a porcentagem de Hb fetal, reduzindo a taxa hemolítica e resultando em aumento do nível de Hb (CONNES, VERLHAC e BERNAUDIN, 2013), além de reduzir significativamente VCM, HCM, contagem de glóbulos brancos e reticulócitos. Por esses motivos, a co-herança de α -talassemia foi fortemente associado à redução do risco de DCV (DTC condicional ou anormal ou AVC), sendo principal fator de proteção reconhecido para AVC (JOLY et al, 2016; BELISARIO et al, 2010; RODRIGUES et al, 2016; BERNAUDIN et al, 2008).

3.6 Programa de Transfusão Regular como Prevenção Primária e Secundária do Acidente Vascular Cerebral

Em 1984, Russell et al forneceram evidências de que a manutenção dos níveis de HbS em níveis abaixo de 30% diminuía a incidência de AVC recorrente em pacientes com DF. Adams et al (1992) estabeleceram o uso de DTC como um meio não invasivo para detectar pacientes com maior risco de AVC por monitoramento da velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral. Posteriormente, o estudo STOP (ADAMS et al,

1998) documentou que o PTR em pacientes com velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral > 200 cm/s preveniu a ocorrência inicial de AVC, diminuindo a incidência anual de 10% para menos de 1% (MADDEN et al, 2014).

O PTR é o tratamento recomendado para prevenção de AVCi primário e secundário em crianças com AF. Prevenção primária corresponde à introdução de um programa de transfusão na ocorrência de anormalidades detectadas pelo DTC. Prevenção secundária refere-se ao PTR visando evitar a reincidência de AVC (FILHON et al, 2012).

Na prevenção primária, o PTR é indicado para crianças que apresentem pelo menos dois exames consecutivos de DTC com velocidade média máxima do fluxo sanguíneo cerebral ≥ 200 cm/s (LOBO et al, 2011). Além disso, velocidades > 220 cm/s em um único DTC indicam o início imediato do PTR, sem aguardar a confirmação do teste, pelo risco iminente de AVCi (DeBAUN et al, 2020).

O PTR diminuiu o risco do primeiro AVCi em 90% em crianças com resultados de DTC anormais (Estudo STOP 1) e sua interrupção foi seguida por alta taxa de conversão para achados anormais de DTC e, com frequência, por AVC (Estudo STOP 2). Esses estudos levaram à recomendação de que crianças com DF recebam transfusão crônica como prevenção primária de AVC se elas tiverem valores de DTC anormais ou como prevenção de AVC secundária em caso de histórico de eventos cerebrovasculares agudos (MIRRE et al, 2010).

As transfusões elevam o nível de hemoglobina, que está associado a uma redução na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral. A redução de HbS anormal pela transfusão leva a uma redução da hemólise e da hemoglobina livre do plasma, o que pode proteger contra AVCi (KWIATKOWSKI et al, 2011).

O PTR tem, adicionalmente, efeito antiinflamatório e de redução da isquemia, da ativação endotelial e de trombose (HYACINTH et al, 2014). Além disso, tornam-se menos frequentes episódios de STA e de dor aguda (KASSIM e DeBAUN, 2014).

Recomenda-se que todas as crianças com velocidades anormais de fluxo sanguíneo cerebral pelo DTC devam receber PTR mensalmente e indefinidamente (LAGUNJU et al, 2013; ISLAM e ANOOP, 2011; ALI et al, 2011) uma vez que o risco de AVC aumenta com sua interrupção (WEBB e KWIATKOWSKI, 2013; WARE e HELMS, 2012). As transfusões devem sempre ser o tratamento inicial e não podem ser interrompidas abruptamente (WARE et al, 2016).

O PTR compreende três modalidades: transfusão simples, transfusão de troca parcial manual e eritrocitaférese (transfusão de troca automatizada), sendo essas duas últimas técnicas de transfusão alternativas comumente empregadas para minimizar a carga de ferro transfusional, diminuindo-se a necessidade da terapia de quelação do ferro (FASANO et al, 2016; JORDAN, CASELLA e DEBAUN, 2012).

Hipertransfusão simples crônica efetivamente previne a ocorrência de AVCs secundários em crianças com AF, mas leva à sobrecarga de ferro, apesar da terapia de quelação (SARODE et al, 2011).

Transfusão de troca parcial manual envolve flebotomia imediatamente antes da transfusão e reduz o acúmulo de ferro em 15 a 20%, quando comparada à transfusão simples (FASANO et al, 2016).

Eritrocitaférese é uma técnica automatizada de troca para retirar glóbulos vermelhos contendo HbS e substituí-los por aqueles contendo HbA, a fim de diminuir a taxa de HbS para menos de 30% (FILHON et al, 2012). Este método reduz a taxa de acúmulo de ferro entre 80% a 90% quando comparada à transfusão simples (FASANO et al, 2016).

O PTR tem sido usado há muito tempo para prevenir AVCs isquêmicos secundários ou recorrentes. As transfusões geralmente são administradas a cada 3-4 semanas com o objetivo de manter Hb S inferior a 30%. Após vários anos de terapia de transfusão, alguns hemocentros aumentam o intervalo para 5-6 semanas, permitindo assim que a HbS aumente para 50% em pacientes selecionados. (AYGUN et al, 2012). A Hb pós-transfusão aumenta para 10 a 12 g/dL. Sem tratamento, o risco de recorrência do AVC é de aproximadamente 70% e com a terapia crônica esse risco é reduzido para 10-20% (WEBB e KWIATKOWSKI, 2013).

Em um estudo de crianças que receberam transfusões por 5,5 anos, 17,5% desenvolveram AVC, enquanto 27,5% apresentaram novos ICS (WARE et al, 2016). Após a ocorrência do infarto cerebral, o programa de prevenção secundária deve ser sistematicamente utilizado, já que o risco de recorrência de AVC é de 70% em 2 a 3 anos sem cuidados preventivos (KOSSOROTOFF et al, 2014).

Programa de transfusão que consiste em manter os níveis de Hb S inferiores a 25% e a Hb basal entre 10 e 12 g/dL foi efetivo na prevenção do AVCi recorrente (DeBAUN, 2011). No estudo de Hulbert et al (2011), AVCs recorrentes ocorreram quando os níveis de HbS estavam inferiores a 30% indicando que o PTR não previne completamente a ocorrência de lesões cerebrais recorrentes, corroborando com estudo

de De Montalembert (2012) que ressalta que a manutenção dos níveis de Hb S abaixo de 30% por transfusão crônica não suprime completamente o risco de recorrência de AVC. As transfusões crônicas também não previnem eficazmente a progressão radiológica de lesões vasculares, mas são a melhor opção em pacientes com vasculopatia cerebral grave (com recorrências anteriores de AVC, estenose grave, doença moyamoya) (DE MONTALEMBERT e WANG, 2013). Conforme ressaltam Islam e Anoop (2011), para manter os níveis de HbS abaixo de 30%, programas de transfusão regular diminuem o risco de recorrência de AVC de 66% para <20%. Após 3 anos, programa menos intensivo para manter um HbS <50%, pode ser suficiente para prevenção secundária da doença.

Pacientes que receberam transfusão simples ao invés de troca quando de AVCi primário tiveram um risco cinco vezes maior de AVC secundário nos cinco anos seguintes (WEBB e KWIATKOWSKI, 2013), em comparação com crianças inicialmente tratadas com transfusão de troca (DeBAUN, 2011).

No que se refere à prevenção primária para crianças com DTC anormal, o PTR reduz as velocidades de fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais e auxilia na prevenção de AVCi, mas nem sempre resultam em velocidades normais ou protegem contra progressão da vasculopatia cerebral (SHEEHAN et al, 2013). Para algumas crianças com DF e história de AVCi anterior, a terapia de transfusão retarda a progressão da vasculopatia, mas não a previne completamente (HULBERT et al, 2011; MIRRE et al, 2010). Fatores que podem ser relevantes incluem gravidade da lesão no início do tratamento e influências genéticas específicas que podem resultar em progressivas lesões vasculares que não respondem à terapia de transfusão (BROUSSE et al, 2009).

Uma vez instalada a DCV morfológicamente detectável, nem transfusões nem HU podem reverter uniformemente ou prevenir a progressão da mesma. Consequentemente, a terapia preventiva como profilaxia primária do AVCi com HU e/ou transfusões antes do DTC anormal, ARM anormal ou AVC continua a ser objetivo crucial (GREENWAY, WARE e THORNBURG, 2011).

Estudo de Kwiatkowski et al (2011) parcialmente contradiz os estudos previamente citados. Ressalta que transfusões podem ter efeito protetor na parede do vaso, além de evitar a progressão de vasculopatia e lesão cerebral do parênquima, particularmente em crianças com angiografia normal anterior ao início da terapia transfusional.

No estudo STOP 2, a interrupção de transfusões em pacientes cujas velocidades de DTC haviam normalizado resultou em alta taxa de reversão para velocidades anormais (DTC anormal), ou em AVCi (ABBOUD et al, 2011), além do desenvolvimento de ICS.

No estudo de Kwiatkowski et al (2011), após início das transfusões, 52% dos pacientes com DTC anormal foram convertidos para DTC normal após uma média de 4,3 meses de transfusões. Os resultados de DTC permaneceram anormais em 21,6% dos pacientes após uma média de 2,4 anos de transfusão.

Na prevenção secundária do AVC, a taxa de recorrência em pacientes tratados com HU foi de 2,9 por 100 pacientes-ano, semelhante ao registrado em pacientes transfundidos cronicamente. No entanto, na prevenção primária do AVC, a incidência em pacientes tratados com HU foi de 0,36 por 100 pacientes-ano, menor do que em pacientes não transfundidos. Em ensaio multicêntrico randomizado comparando hidroxiureia e transfusão para profilaxia secundária de AVC (bem como redução da sobrecarga de ferro com flebotomia versus deferasirox) em crianças que sofreram AVC inicial, recorrência ocorreu em sete dos 67 pacientes tratados com terapia alternativa (hidroxiureia e flebotomia), enquanto nenhuma recorrência ocorreu em 66 pacientes tratados com terapia padrão (transfusão e quelação de ferro) (DE MONTALEMBERT e WANG, 2013).

Nos pacientes em risco de AVCi detectados pelo DTC, HU como tratamento profilático primário pode ser alternativa eficaz e mais simples do que a transfusão crônica, como já foi observado em estudos anteriores (LEFEVRE et al, 2008), mas constitui, claramente, opção menos efetiva do que a TTC nos estudos já realizados.

A interrupção da transfusão crônica pelo início do tratamento com HU em pacientes com velocidades normalizadas e sem estenose pode ser segura, desde que sejam reavaliados pelo DTC trimestralmente e transfusões sejam reiniciadas em caso de reversão do risco para AVC (BERNAUDIN et al, 2016). Porém, quando possível, as transfusões devem ser continuadas até que a dose máxima tolerada da HU seja alcançada (GREENWAY, WARE e THORNBURG, 2011). Transplante medular continua a ser o único procedimento que permite a cessação segura e definitiva de transfusões em todos os pacientes (BERNAUDIN et al, 2016).

Elevada produção de trombina nas crianças com DF está relacionada principalmente com idade mais jovem e intensidade da hemólise (NOUBOUOSSIE et al, 2013). Segundo De Montalembert e Wang (2013), não há evidências para apoiar o

uso de anticoagulantes ou agentes antiplaquetários na prevenção de AVC. Ativação de plaquetas está associada com hipóxia, hipercoagulabilidade e inflamação. Aspirina pode ter um efeito benéfico sobre estes e outros mecanismos em crianças com DF, porém não existem estudos de prevenção primária para complicações do SNC em crianças com DF usando ácido acetilsalicílico. Nesse sentido, benefícios do uso de aspirina contra os riscos e complicações, notadamente hemorragia cerebral, devem ser consideradas antes de seu uso rotineiro (JORDAN, CASELLA e DeBAUN, 2012). Para Kossorotoff et al (2014), o uso de trombolíticos não é recomendado para prevenção de AVCi porque a fisiopatologia da oclusão vascular na DF é bem diferente da que ocorre na trombose convencional, essencialmente constituída por fibrina.

3.6.1 Dificuldades e complicações associadas ao Programa de Transfusão Regular

Algumas dificuldades relacionadas ao PTR foram indisponibilidade de sangue, necessidade de se obter regularmente doadores de sangue, duração indefinida das transfusões, ausência repetidamente da criança da escola, distância da residência da criança ao hemocentro, recusa dos pais em aceitar o tratamento, transmissão de doenças infecciosas, crenças culturais, frequência de reações transfusionais, dificuldades com acesso venoso, além da aloimunização, frequência dos efeitos colaterais relacionados às transfusões, risco de sobrecarga de ferro e custo relativamente elevado da quelação de ferro (LAGUNJU et al, 2013; BELISARIO et al, 2016; MIRRE et al, 2010; LAGUNJU et al, 2015; AYGUN et al, 2012).

Dificuldades no entendimento familiar da necessidade de transfusões na data agendada, dificuldades socioeconômicas e baixo nível de compreensão dos familiares sobre DF, sua gestão e possíveis comorbidades favoreceram menor adesão ao tratamento (OLIVEIRA et al, 2008). Corroborando, estudo de Lagunju et al (2013) mostrou associação estatisticamente significativa entre a classe socioeconômica da família e a aceitação da terapia de transfusão crônica.

Atraso nas datas de transfusões previamente agendadas pode ter impactado na recorrência do AVC. Por isso a importância de se encorajar os médicos e pacientes a aderirem à agenda de transfusão previamente definida (AYGUN et al, 2009).

Quanto às complicações, PTR a longo prazo traz alguns riscos, especialmente infecções virais (hepatites, SIDA, doença de Chagas, sífilis, etc), sobrecarga de ferro e aloimunização.

Uma das principais complicações do PTR é a sobrecarga de ferro transfusional, que pode ser minimizada por terapia quelante. Contudo, baixa adesão à quelação pode acarretar, a longo prazo, complicações hepáticas, endócrinas e cardíacas (FASANO et al, 2016). A sobrecarga de ferro transfusional tem sido associada com crescimento diminuído, lesão orgânica crônica, incluindo fibrose hepática e cirrose, diabetes melito, arritmias cardíacas e morte súbita precoce (WARE et al, 2011).

Terapia de quelação de ferro é indicada para pacientes submetidos a regimes de transfusão simples (mais de seis por ano) e que apresentem uma das seguintes condições: a) ferritina sérica acima de 1.000 ng/mL; b) biópsia hepática com concentração de ferro acima de 3,2 mg/g de fígado seco; ou c) ressonância magnética por T2 com sobrecarga cardíaca ou hepática de ferro (BRASIL, 2018).

A aloimunização em pacientes com DF também é obstáculo relevante para transfusão crônica e está presente em até 47% dos pacientes adultos com DF (MYNAREK et al, 2013; GREENWAY, WARE e THORNBURG, 2011). A fenotipagem e a genotipagem de todas as crianças com DF é medida que diminui a prevalência de formação de aloanticorpos (YEE et al, 2017).

A principal limitação para a prevenção primária do AVC é que a terapia mensal de transfusão sanguínea é bastante onerosa e requer terapia diária de quelação para diminuir a sobrecarga de ferro que ocorre secundariamente à terapia (DEBAUN et al, 2016). Sobrecarga de ferro transfusional pode ser evitada com transfusões de troca e, embora a aloimunização ocorra, o uso de hemácias fenotipadas e genotipadas permite a continuidade da terapia com segurança (ENNINFUL-EGHAN et al, 2010).

3.7 Hidroxiureia no tratamento da vasculopatia cerebral

A hidroxiureia (HU) é atualmente reconhecida como potente agente farmacológico para indução de Hb fetal, principal efeito terapêutico que reduz o percentual relativo de HbS intracelular, inibe a formação de polímeros que induzem à alteração falciforme e prolonga a sobrevivência dos eritrócitos (WARE, 2013; WARE et al, 2016; HANKINS et al, 2015). HU apresenta comprovada eficácia laboratorial e clínica para lactentes, crianças, adolescentes e adultos com DF, e é opção potencial na

prevenção de AVC primário e secundário, quando a terapia de transfusão crônica é inviável (LAGUNJU et al, 2015).

HU diminui a gravidade clínica da DF, reduzindo citocinas inflamatórias, frequência de CVO e STA, número de transfusões sanguíneas e taxas de hospitalização, além de melhoria da sobrevida (WANG et al, 2011). O uso precoce durante a infância é seguro e efetivo (ALSULTAN et al, 2016; HANKINS et al, 2014; HANKINS et al, 2015). A frequência das CVO reduziu-se em 96,4% e a de transfusões em 79,3%. Nenhum dos pacientes apresentou AVC, STA ou SEA após início da HU. A frequência das internações também diminuiu em 93,5% (JAIN et al, 2013; HANKINS et al, 2015).

HU proporciona aumento significativo dos níveis de Hb F, Hb total e VCM, além de redução na contagem de neutrófilos, leucócitos, plaquetas, reticulócitos, células falciformes, moléculas de adesão e na hemólise (ALI et al, 2011; WARE et al, 2011; MEIER et al, 2016; WANG et al, 2011). Noubouossie et al (2013) ressaltam que quanto maior a duração do tratamento com HU, menor o potencial de produção de trombina, devido à redução da hemólise.

No estudo de Meier, Fasano e Levett (2017), 35% dos pacientes que usaram HU não tiveram crise dolorosa, 86% não apresentaram dactilite, e 93% não desenvolveram STA. Esses resultados corroboram a recomendação de que a HU seja oferecida a todos os pacientes com DF a partir de 9 meses de idade, porém ainda não se encontra amplamente disponível em muitos países, especialmente em áreas com escassez de recursos (HANKINS et al, 2015).

O Quadro 3 destaca as indicações clínicas e laboratoriais que devem ser consideradas para início da terapia com hidroxiureia em crianças com DF. No Hemocentro de Belo Horizonte (Hemominas), os hematologistas seguem protocolo institucional padronizado para indicação e início do tratamento com HU (ANEXOS 1 e 2).

Quadro 3: Indicações clínicas e laboratoriais para início da terapia com hidroxiureia em crianças com DF

Indicações clínicas e laboratoriais para considerar a terapia com HU em crianças com anemia falciforme			
Clínica	Laboratorial	Disfunção Orgânica	Mista
Três ou mais episódios de crises álgicas nos últimos 12 meses	Anemia intensa (Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de 3 meses)	Hipoxemia	Baixo crescimento e desenvolvimento
Dactilite	% HbF baixa	Proteinúria de 24 h maior ou igual a 1 g	Irmão em terapia com HU
Dois episódios de Síndrome Torácica Aguda	Elevado número de glóbulos brancos	Velocidades do DTC elevadas (acima de 160 e até 200 cm/s)	Solicitação dos pais
	LDH elevada (duas vezes acima do limite superior nas crianças ou adolescentes)	Doença cerebrovascular	

Adaptado de WARE (2013); (BRASIL, 2018, ver anexo 1 para todos os critérios de inclusão e exclusão preconizados pelo Ministério da Saúde)

A terapia com HU, quando iniciada em uma idade precoce (abaixo de 2 anos) e administrada por um longo período de tempo, parece segura e promove os efeitos hematológicos e clínicos esperados por mais de 15 anos (HANKINS et al, 2014). Além disso, pacientes mais jovens tendem a ter melhor resposta ao tratamento e melhor adesão à medicação (WARE, 2013).

Embora o regime de TTC seja o método de escolha para prevenção primária de AVC, tratamento com HU pode ser indicado nos casos em que os níveis de HbS não se mantêm abaixo de 50%, aloimunização, em situações de sangue fenotipado indisponível e em crianças com acesso venoso inviável (LOBO et al, 2011).

Uma coorte de jovens adolescentes com DF que iniciou o tratamento com HU na infância apresentou benefícios hematológicos contínuos e mantidos por uma década e meia. O crescimento e o desenvolvimento sexual foram normais e comparáveis à população pediátrica em geral, o nível de escolaridade foi apropriado para a idade, os episódios vaso-oclusivos foram poucos e houve utilização mínima de transfusões (HANKINS et al, 2014).

Segundo Thornburg et al (2009), HU na dose máxima tolerada (DMT) é bem aceita por crianças e pode prevenir danos orgânicos crônicos. Nesse estudo, as crianças

também apresentaram alterações benéficas nos exames hematológicos, além de aumento nos parâmetros de crescimento após dois anos de terapia. Mesmo baixa dose fixa de HU (10 mg/kg/dia) provocou aumento significativo dos níveis de HbF com benefícios clínicos em crianças indianas com DF, além da redução de efeitos colaterais (JAIN et al, 2013).

Vinte crianças que tiveram AVCi primário e foram transfundidas durante 27 meses para prevenção secundária, interromperam a transfusão e, após uma sobreposição por um período de 3 a 6 meses, receberam tratamento com HU, resultando em uma taxa de recorrência de apenas 10% (DE MONTALEMBERT e WANG, 2013). Isso indica a importância de se atingir a dose máxima tolerada antes da interrupção das transfusões (BERNAUDIN et al, 2016; GALADANCI et al, 2017).

O período de sobreposição, ou seja, o período de tempo em que a dose de HU é escalonada para a dose máxima tolerada (DMT), deve ser de aproximadamente 6-9 meses e é definido por critérios específicos de toxicidade hematológica dentro do protocolo. Somente após o paciente atingir essa dose estável, as transfusões podem ser interrompidas (WARE et al, 2011).

Segundo estudo de Ware et al (2016), em crianças com alto risco para AVC e velocidades anormais detectadas pelo DTC que estavam no PTR por pelo menos um ano e que não apresentavam vasculopatia grave detectada pela ARM, o tratamento com HU pôde substituir transfusões crônicas para prevenção primária.

Bernaudin et al (2011) ressaltam que a mudança do tratamento de crianças com DTC anormal para HU, após o DTC ter sido normalizado com transfusões, poderá ser feito apenas nos pacientes com angiografia normal. Avaliações trimestrais pelo DTC e reinício imediato das transfusões devem ser adotados em caso de aumento na velocidade de fluxo sanguíneo dos vasos cerebrais. É preciso lembrar, sempre, que o efeito da HU só se completa em torno do sexto mês de tratamento, razão pela qual haverá um período em que ambas as modalidades terapêuticas devem ser administradas concomitantemente (LEBENSBURGER, DeBAUN e THOMPSON, 2011).

O tratamento oral com HU é muito bem tolerado com pouca toxicidade a curto prazo. A maioria dos pacientes jovens consegue alcançar a dose máxima tolerada de 25 a 30 mg/kg/dia, exibindo Hb \geq 9 g/dL e HbF \geq 20%, sem mielossupressão evidente. Os efeitos benéficos em geral não são aparentes no início do tratamento, atingindo efeito máximo somente após 6-12 meses de tratamento (WARE, 2013). Segundo Ware (2013), tendência descendente no VCM e na concentração relativa de HbF ou, então, ascendente

na contagem de neutrófilos e de reticulócitos revelam, muitas vezes, falta de adesão ao tratamento.

Estudo de Lagunju et al (2015) mostrou redução estatisticamente significativa na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral com HU, sendo que 92,3% das crianças com velocidades de DTC > 200 cm/seg tiveram declínio para o intervalo condicional. Em outro estudo, Kratovil et al (2006) apontaram que 80% dos indivíduos com velocidades acima de 170 cm/s tinham normalizado suas velocidades com HU e nenhum apresentou AVC.

Lagunju et al (2015) também mostraram efeito benéfico da HU em crianças com velocidades condicionais, havendo declínio acentuado das velocidades, chegando a níveis normais em cerca de 70% delas. Em 50% das crianças do grupo de observação (sem HU) e com risco condicional, houve aumento nas velocidades do DTC para a categoria de risco anormal e, portanto, aumento do risco de AVCi. Em média, a terapia com HU reduz as velocidades medidas pelo DTC em, aproximadamente, 25 cm/seg (DeBAUN et al, 2016; DeBAUN e KING, 2016).

Hankins et al (2015) ressaltaram que a incidência acumulada de conversão de TAMMV condicional para anormal após 15 meses foram de 9% e 47%, com e sem HU, respectivamente.

Em 25 estudos que iniciaram a terapia com HU, 80% dos pacientes diminuíram suas velocidades (< 200 cm/seg) após 3 meses de tratamento (DeBAUN et al, 2016) e aproximadamente 50% das velocidades ao DTC reduziram-se para níveis normais após uma duração média de 4 meses de TTC (KWIATKOWSKI et al, 2011).

Em pacientes que não receberam HU por não terem indicação de seu uso por outras razões clínicas, a velocidade do fluxo dos vasos cerebrais aumentou significativamente entre 6 e 9 anos de idade. Esse aumento, entretanto, não foi registrado em pacientes tratados com HU. Nos pacientes com DTC anormal, as velocidades diminuíram para intervalos inferiores, fortalecendo a observação de que crianças já com maior velocidade basal no DTC tiveram a maior diminuição em resposta à HU (LEFEVRE et al, 2008).

Segundo Jordan, Casella e DeBaun (2012), embora a HU retarde a progressão da vasculopatia cerebral em crianças muito jovens, efeitos a curto prazo incluem mielossupressão transitória e reversível dependente da dose. A principal preocupação a longo prazo é de que a HU possa ser mutagênica e potencialmente cancerígeno, porém o risco de mutagenicidade parece ser baixo.

Razões para a família recusar o tratamento com HU incluem receio de efeitos colaterais, falta de evidência do seu uso na prevenção de AVC, custo da droga e falta de vontade do paciente e/ou familiar em comprometer-se com o acompanhamento a longo prazo (ALI et al, 2011).

3.8 Transplante de células tronco hematopoiéticas

O tratamento definitivo e a primeira opção para prevenção secundária de AVCi é o TCTH com doador HLA-compatível (Antígenos Leucocitários Humanos). No entanto, a maioria das crianças com DF e AVC não tem doador compatível, tornando tal opção inviável (DeBAUN, 2011).

O TCTH permite a cura de 72-96% dos pacientes com DF, dependendo do estado da doença no momento do transplante (JORDAN, CASELLA e DeBAUN, 2012). Transplantes de doadores irmãos representam a maioria dos transplantes realizados em todo o mundo para hemoglobinopatias (SHENOY et al, 2016). Em pacientes pediátricos, a sobrevivência global, após o transplante, é de mais de 90% em 3 anos, enquanto é de 62% em pacientes adultos (MEIER, FASANO e LEVETT, 2017).

Indicações para TCTH ainda se baseiam na gravidade da doença: presença de AVCs, DTC anormal (TAMMV > 200 cm/s), aloimunização, STA recorrente (≥ 2 episódios nos dois últimos anos) e graves crises de dor apesar do uso de HU (≥ 3 episódios ao ano). Outras complicações, tais como hipertensão pulmonar, osteonecrose de múltiplas articulações, insuficiência renal significativa e hepatopatia também são usadas como indicações para proceder ao TCTH em alguns casos (ALSULTAN et al, 2016; KASSIM e DeBAUN, 2014; SHENOY et al, 2016).

Muitas vezes, quando o paciente atende aos critérios para TCTH, ele tipicamente já sofreu sérias sequelas da doença o que aumenta a probabilidade de morbimortalidade peri-transplante (MEIER, FASANO e LEVETT, 2017). Portanto, o transplante ainda é um desafio a ser enfrentado por familiares e pacientes, pois muitos casais recorrem à fertilização in vitro com seleção prévia de gametas em busca do tratamento definitivo e da tão sonhada e almejada cura.

3.9 Terapia Gênica

Embora o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas seja a única cura conhecida para a doença, com altas taxas de sucesso, a disponibilidade limitada de doadores de irmãos e o alto risco de efeitos colaterais relacionados ao transplante levaram à comunidade científica a procurar terapias adicionais. Terapia gênica *ex vivo* através da adição de genes de globina foi investigado extensivamente e atualmente está sendo testado em ensaios clínicos. Avanços rápidos e substanciais nas ferramentas de engenharia do genoma, particularmente no CRISPR / Cas9, levantou a possibilidade de correção genética em células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), bem como células-tronco hematopoiéticas e progenitoras derivadas do paciente (HSPCs) (DEMIRCI, UCHIDA e TISDALE, 2018).

Ensaio de adição de genes já mostraram que expressão de alto nível de β -globina antifalciforme pode reverter as complicações da doença. Avanços recentes nas tecnologias de transferência e edição de genes, melhor esclarecimento de regulação da eritropoiese e melhores métodos de transplante têm incrementado o otimismo em relação à cura definitiva para a DF (DEMIRCI, UCHIDA e TISDALE, 2018).

4 Objetivos

4.1 Objetivo Geral

Descrever o uso da ultrassonografia (Doppler) transcraniana na detecção de doença cerebrovascular em crianças com anemia falciforme (HbSS e HbS β^0 talassemia) triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais e acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte/MG.

4.2 Objetivos Específicos

* Classificar os resultados dos exames de DTC em baixo risco, condicional baixo, condicional alto, alto risco para DCV e inadequados, no período de 12 anos (2007-2018), estabelecendo-se a frequência relativa desses estratos.

* Descrever a evolução clínica das crianças com anemia falciforme que apresentaram alto risco para AVCi pelo DTC ou nas quais foram detectadas alterações relevantes na angiorressonância magnética (ARM) e que se submeteram à prevenção primária do evento, por meio do programa de transfusão regular (PTR) e/ou hidroxiureia no mesmo período.

* Comparar o grupo de crianças com anemia falciforme nascidas entre 2005 e 2008, seguidas até 2014, com aquelas nascidas entre 2009 e 2012, seguidas até 2018, verificando a incidência de Doppler transcraniano alterado e os desfechos observados.

5. Metodologia

5.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo do tipo coorte, parte retrospectiva, parte prospectiva, realizado em crianças com anemia falciforme (HbSS e HbS β^0 -talassemia), diagnosticadas pelo PTN-MG, nascidas entre 1999 e 2014 (16 anos) e acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte.

5.2 Caracterização da População Estudada

A casuística consta de crianças nascidas entre 01/01/1999 e 31/12/2014 com perfil hemoglobínico HbSS ou HbS β^0 -talassemia, acompanhadas pelo Hemocentro de Belo Horizonte até 31 de dezembro de 2018 e que realizaram o DTC pelo menos uma vez.

5.3 Critérios de Exclusão

A triagem para doença falciforme em Minas Gerais pelo NUPAD teve início em março de 1998. Optou-se por não incluir, no presente estudo, as crianças nascidas em 1998 para evitar eventuais vieses decorrentes dos primeiros meses de implantação do programa.

Foram excluídas as crianças que residiam em outros municípios e realizavam acompanhamento clínico e ambulatorial nos outros seis Hemocentros do Estado: Montes Claros, Governador Valadares, Juiz de Fora, Uberlândia, Uberaba e Pouso Alegre e cinco Núcleos Regionais localizados em Sete Lagoas, Diamantina, Divinópolis, Manhuaçu e Patos de Minas. Também foram excluídas as crianças com genótipos de HbS/persistência hereditária de hemoglobina fetal (S/HPFH), HbS β^+ talassemia, HbSC e HbSD.

A exclusão desses subtipos foi baseada nos exames de triagem neonatal, realizados pelo Nupad por meio da eletroforese por focalização isoeletrica (IEF), cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) e confirmação por PCR alelo-específica para o códon 7 do gene *HBB* (a partir de 2010). Os genótipos das crianças nascidas no ano de 2009 foram confirmados no Laboratório de Pesquisa da Fundação Hemominas.

Os diagnósticos de S/HPFH e S β -talassemia (por sequenciamento do gene *HBB*) foram baseados em técnicas de biologia molecular efetuados no Serviço de Pesquisa da Fundação Hemominas, em pesquisas anteriores desenvolvidas pelo coordenador do projeto. A exclusão, no presente estudo, desses quatro genótipos visou a tornar mais homogênea a amostra de crianças, uma vez que, pela literatura consultada, a frequência de alterações cerebrovasculares é menos comum nessas crianças e elas não constavam das prioridades de testagem no HBH, assim como em outros serviços no Brasil e no mundo, por vários anos.

5.4 Coleta dos dados/Procedimentos/Definições

5.4.1 Doppler Transcraniano

Os exames de DTC foram realizados ou supervisionados pela coorientadora do projeto (C.M.S.), treinada no *Medical College of Georgia*, EUA. Foi utilizado o protocolo STOP, com DTC pulsado e sonda de 2 MHz acústica infantil (Companion III; VIASYS/Nicolet ou SONARA/tek) e realização do teste Doppler completo, insonando-se 15 segmentos arteriais do polígono de Willis: segmento M1 da artéria cerebral média (ACM) e verificação de toda sua extensão de 2 em 2 mm, bifurcação da artéria carótida interna (ACI), artéria carótida interna distal ou terminal, artéria cerebral anterior (ACA), artéria cerebral posterior (ACP), em ambas janelas transtemporais e a artéria basilar na janela transforaminal. Múltiplas medidas foram realizadas em profundidades variadas de cada lado e para cada vaso, entre 40 e 60 mm. A mais alta velocidade média registrada para cada artéria foi assumida como a mais representativa e foi gravada como o TAMMV ou VMM (Figura 2).

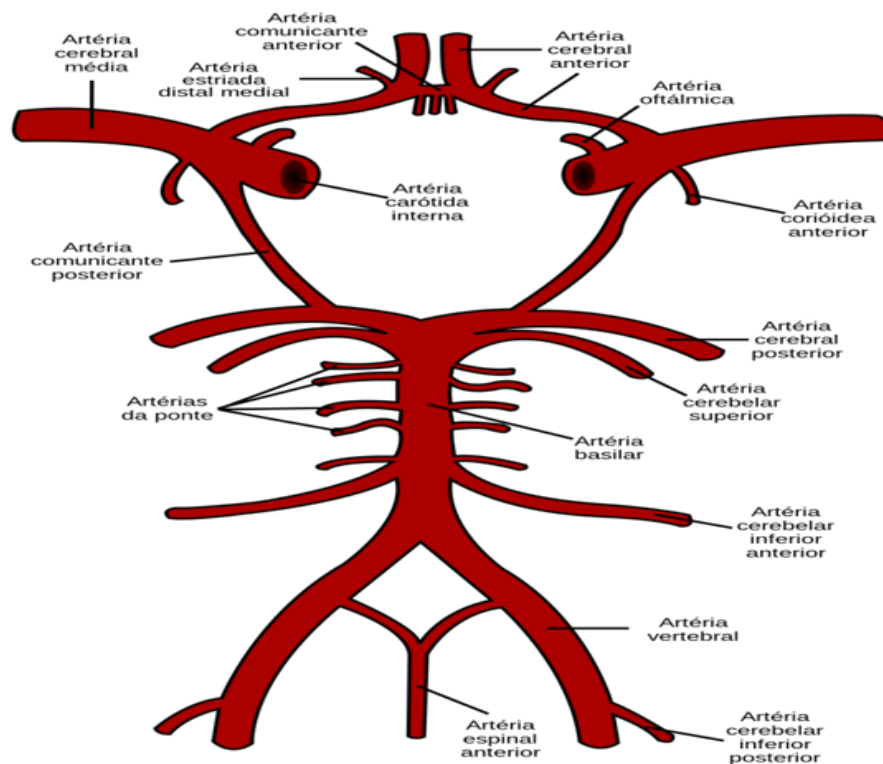


Figura 2: Polígono de Willis ([http://pt.wikipedia.org/wiki/Círculo arterial cerebral](http://pt.wikipedia.org/wiki/Círculo_arterial_cerebral) acesso em 30/05/20)

De acordo com a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral nas ACM e ACI, os exames de DTC são classificados, como mostra o Quadro 4. Ausência de insonação das artérias cerebrais médias de um dos lados, VMM inferior a 70 cm/s em uma das artérias cerebrais médias ou ausência de janelas acústicas transtemporais foram considerados testes de DTC inadequados, com risco indefinido para AVC isquêmico (ADAMS, 1998). Essas crianças eram, então, submetidas à angiorressonância magnética.

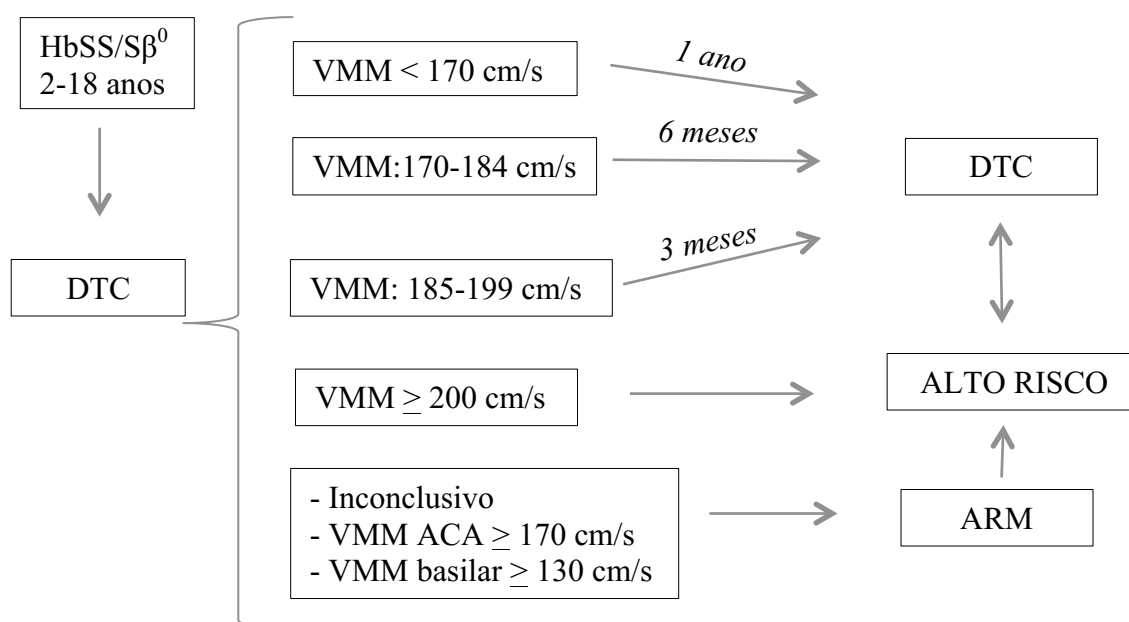
Quadro 4: Classificação de risco para desenvolvimento de AVC isquêmico

VMM em ACM ou ACI	Risco
70-169 cm/s	Baixo (teste DTC “normal”)
170-184 cm/s	Condicional Baixo
185-199 cm/s	Condicional Alto
>200 cm/s	Alto (teste DTC “anormal”)

(STUART e NAGEL, 2004; ADAMS, 2005; BROUSSE et al, 2015)

Exames classificados como anormais foram repetidos por uma ou mais vezes (testes confirmatórios), com intervalo de uma a duas semanas. Todas as crianças no

grupo de alto risco foram encaminhadas para início da terapia de transfusão crônica. Os intervalos regulares entre os exames de DTC foram 12, 6 e 3 meses para as crianças com baixo risco, risco condicional baixo e risco condicional alto (VMM entre 185 e 199 cm/s), respectivamente. As crianças com exames inadequados ou inconclusivos, com VMM na ACA ≥ 170 cm/s ou com VMM na artéria basilar ≥ 130 cm/s foram encaminhadas para ARM. Aquelas que apresentaram sinais de vasculopatia, após exames de imagem, foram também classificadas como alto risco para ocorrência de AVCi e encaminhadas para o PTR como ilustra a Figura 3.



Regime transfusional regular de troca manual para manutenção de Hb S \cong 30%
Hemácias compatibilizadas para CDE, Kell, Kidd e Duffy
Uso de quelante de ferro se ferritina ≥ 1000 ng/mL
Exames periódicos: ferritina, sorologias, pesquisa de anticorpos irregulares

Figura 3: Protocolo de rastreamento e prevenção primária de AVC isquêmico no Hemocentro de Belo Horizonte – MG

5.4.2. Variáveis Clínicas

Para os fins propostos nesta pesquisa, as variáveis clínicas utilizadas foram definidas da seguinte forma:

*Doença cerebrovascular (DCV): definida pela ocorrência de pelo menos um dos seguintes eventos clínicos tais como acidente vascular cerebral isquêmico, ataque

isquêmico transitório (AIT), infartos cerebrais silenciosos, DTC alterado com classificação de alto risco e ARM (Angiografia de Ressonância Magnética) com alterações sugestivas de vasculopatia obstrutiva (BELISARIO et al, 2015).

*Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi): síndrome neurológica aguda causada por oclusão vascular, identificada por exames de imagem e causadora de sintomas neurológicos focais ou sinais que duram mais de 24 horas (MCLAUGHLIN e BALLAS, 2016).

*Ataque Isquêmico Transitório (AIT): fenômeno isquêmico cerebral de menor duração (< 24 horas) e intensidade, não levando a dano tissular irreversível, com déficit neurológico súbito, porém passageiro, geralmente com duração de poucos minutos (POWERS et al, 2018).

*Infarto Cerebral Silencioso (ICS): lesões isquêmicas detectadas por ressonância magnética em pacientes sem história de AVC; estão associadas a funcionamento cognitivo comprometido (BERNAUDIN et al, 2016).

*Síndrome Torácica Aguda (STA): aparecimento de um novo infiltrado pulmonar à radiografia de tórax, acompanhado de febre e dificuldade respiratória.

*Idade: data de término do acompanhamento da coorte subtraída da data de nascimento da criança.

*Esplenectomia: cirurgia de remoção do baço realizada em crianças que apresentaram no máximo dois episódios de SEA prévios, para prevenção de recidiva que ocorre em até 50% das que sobrevivem ao primeiro episódio, associando-se à mortalidade de 20% (KALPATTHI et al, 2010). Além dessa indicação, esplenectomia pode ser realizada nos casos de hiperesplenismo secundário a aumento moderado a acentuado do volume esplênico.

*Prevenção transfusional primária: corresponde à introdução de um programa de transfusão na ocorrência de anormalidades detectadas pelo DTC ou pela ARM (FILHON et al, 2012).

*Prevenção transfusional secundária: corresponde à terapia de transfusão contínua visando evitar a reincidência de AVC (FILHON et al, 2012).

*Programa de Transfusão Regular: tratamento recomendado para prevenção de AVC primário e secundário em crianças com AF (FASANO et al, 2016).

*Hidroxiureia: agente farmacológico para indução de Hb F e que reduz o percentual de HbS intracelular, inibe a formação do polímero falciforme e prolonga a

sobrevida dos eritrócitos, além de outros efeitos benéficos na evolução clínica das crianças (WARE, 2013; WARE et al, 2016; HANKINS et al, 2015).

*Angiorressonância Magnética: exame de imagem, geralmente solicitado quando resultado do exame de DTC é inconclusivo ou sugere presença de vasculopatia, para confirmação de DCV.

*Transplante de Medula Óssea: consiste no tratamento de infusão de progenitores hematopoiéticos doados por outro indivíduo, familiar ou não (DeBAUN, 2011).

* Exame de DTC incompleto ou parcial (inconclusivo): quando não se consegue insonar todas as artérias e segmentos do polígono de Willis pelos seguintes motivos: 1) ausência de janelas transtemporais acessíveis: a criança apresenta um ou ambos os lados “fechados” dificultando ou impossibilitando a insonação por meio da sonda do doppler; 2) presença de sinais de vasculopatia ou DCV progressiva, AVC prévio, presença do fenômeno “aliasing”, ondas chanfradas ou curva não envelopada, assimetria de VMM ou VMM basilar elevada (>130 cm/s) durante a realização do exame; 3) não cooperação ou não permissão para a realização do exame pela criança; 4) Presença de evento agudo ou transfusão recente: podem alterar as velocidades do fluxo sanguíneo cerebral tornando o exame inconclusivo; 5) Outras dificuldades técnicas.

Para as crianças que foram submetidas ao programa de transfusão profilática, terapia com HU ou transplante de medula óssea, utilizaram-se para cálculo do valor basal de cada criança, dados clínicos e laboratoriais realizados antes desses procedimentos.

Valores obtidos em exames de DTC realizados após a transfusão de sangue (antes de decorrido o prazo de trinta dias) e durante doença clínica grave (crises de dor, infecção grave, SEA e crise aplásica) foram desconsiderados, caso tenham sido inadvertidamente feitos.

As crianças que faltaram ao agendamento de exame DTC ou não compareceram à sala de exame após registrarem sua entrada no Hemocentro de BH, foram contatadas por telefone e reagendadas.

No que se refere ao objetivo de comparação entre dois grupos da coorte conforme a data de nascimento das crianças (2005-2008 *versus* 2009-2012; quatro anos, em ambas as coortes), foram utilizadas informações referentes ao acompanhamento clínico da população de estudo no período compreendido entre 2005 e 2014 (início e fim do acompanhamento da primeira coorte) e entre 2009 e 2018 (início e fim do acompanhamento da segunda coorte), de modo que as crianças nascidas em 2005 e

2009, ano de início das duas coortes, foram acompanhadas por dez anos. As demais foram acompanhadas durante 9, 8 e 7 anos, conforme o ano de nascimento. Quanto aos exames de DTC, ambas as coortes também tiveram o mesmo período de acompanhamento (2007 a 2014, como período máximo de oito anos para as nascidas em 2005; 2011 a 2018, os mesmos oito anos para aquelas nascidas em 2009). Incluiu-se o ano de 2005 no período do estudo para comparação, pois crianças nascidas nesse ano submeteram-se ao DTC em 2007, com dois anos de idade, conforme o protocolo do HBH.

Nas crianças de alto risco pelo DTC ou com anormalidades na ARM que iniciaram a prevenção primária por meio de transfusões contínuas foram coletados os dados de seguimento dos casos (ocorrência de AVCi, reversão de risco ao Doppler transcraniano, substituição das transfusões por hidroxiureia, etc).

Todas as informações (dados pessoais, estudo familiar, dados clínicos e laboratoriais) foram retiradas dos prontuários médicos arquivados no ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte e lançadas no programa *Access* (Microsoft[®]), em arquivo específico que já vem sendo utilizado em pesquisas anteriores do orientador e atualizado de forma permanente (Figura 4).

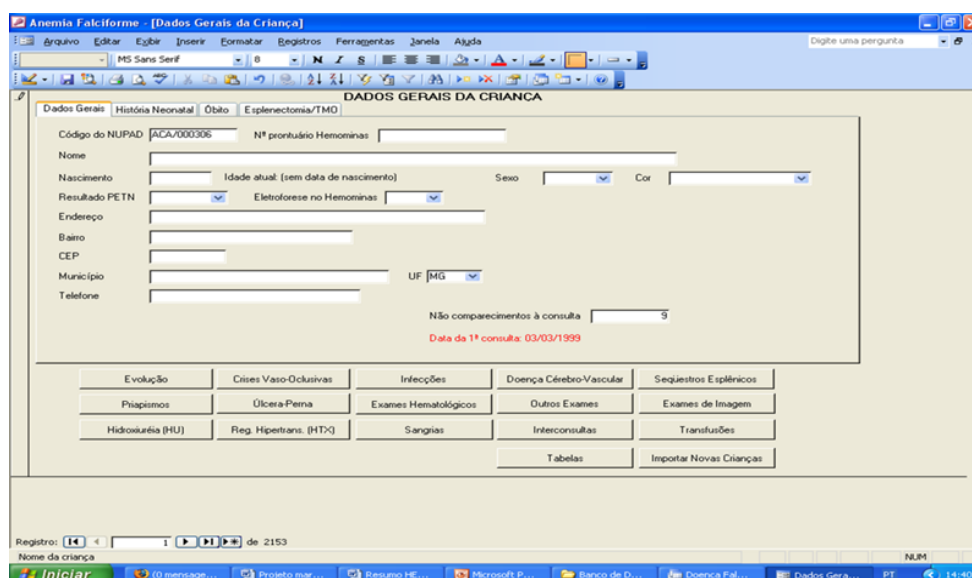


Figura 4: Tela principal do Programa *Access* (Microsoft[®])

5.5 Análise Estatística

O estudo é descritivo e os resultados foram expressos em valores absolutos e percentuais. A frequência de exames de DTC de baixo risco, de risco condicional alto ou baixo e de risco alto para AVCi foi expressa como percentuais relativos ao número total de exames realizados.

Do total das 718 crianças referenciadas no artigo (ver item 6.3.1), foi extraída uma subamostra de 369 crianças homozigotas para o gene β^S que não haviam sofrido AVCi ou AIT como evento precedente ao primeiro DTC realizado na criança e para as quais se dispunha de genotipagem para a co-herança de alfa talassemia e de dados basais hematológicos (Belisario et al 2016). Destas, em 39 havia sido indicada a prevenção primária de AVCi, devido a DTC de alto risco ou ARM alterada. Esses dois subgrupos foram comparados quanto ao gênero, idade quando do primeiro DTC e variáveis hematológicas basais. O gênero e a co-herança de alfa talassemia foram comparados em tabela simples 2x2 e aplicado o teste exato de Fisher, bicaudal. Para as variáveis contínuas, as médias dos dois subgrupos foram comparadas com o teste t de Student, considerando a distribuição dos valores como heterocedástica, isto é com variâncias significativamente diferentes. Foram consideradas estatisticamente significativas as probabilidades de erro alfa inferiores a $P < 0,05$.

No que se refere ao terceiro objetivo, a frequência de DCV (DTC de alto risco ou AVCi) no grupo de crianças nascidas entre 2005 e 2008 foi comparada com a do grupo nascido entre 2009 e 2012 por meio do teste exato de Fisher bicaudal. Foi considerada significativa a diferença de frequências que atingisse o valor de $P < 0,05$.

5.6 Aspectos Éticos

A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e da Fundação Hemominas (Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais) com parecer consubstanciado nº 2.388.032 em 20/11/2017 (ANEXO 3).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 4) foi apresentado ao responsável legal do potencial participante e o Termo de Assentimento (ANEXO 4), quando necessário, foi apresentado à própria criança (crianças com sete anos ou mais).

O estudo foi explicado verbalmente pelos pesquisadores envolvidos durante as consultas de rotina do acompanhamento clínico.

A consulta aos prontuários foi realizada de modo a garantir o sigilo das informações pessoais de cada sujeito da pesquisa. Os pesquisadores envolvidos se comprometeram a utilizar os dados coletados exclusivamente para os fins previstos na pesquisa.

5.7 Financiamento

Como se trata de pesquisa observacional ligada à prática clínica de seguimento de crianças triadas pelo PTN-MG e encaminhadas para a Fundação Hemominas, foram necessários recursos de pequena monta para comprar “material de escritório” e pequena quantidade de insumos para caracterizar genotipicamente as crianças nascidas no ano de 2009, conforme explicitado no item 5.3 Critérios de Exclusão. Os recursos foram viabilizados pelo Edital Fapemig PPM-IX, do qual o orientador é beneficiário. O orientador do projeto é beneficiário de Bolsa ao Pesquisador, classe 2, concedida pelo CNPq, processo 312112/2020-3.

6 Resultados

6.1 Resultados gerais

A coorte inicialmente constava de 744 crianças, nascidas entre 1999 e 2014. Foram excluídos 32 casos: 27 não tinham realizado nenhum exame de DTC no período do estudo e as outras cinco haviam realizado exames de DTC somente após a data de seguimento, ou seja, após 31 de dezembro de 2018.

A coorte em estudo consta, portanto, de 712 crianças, sendo 669 (94%) com perfil hemoglobínico HbSS e 43 (6,0%) com HbS β^0 -talassemia. Quanto ao gênero, 372 (52,2%) eram do feminino e 340 (47,8%), do masculino. Dez crianças (1,4%) com perfil hemoglobínico HbSS faleceram, sendo 5 (50%) do gênero masculino. A idade média ao óbito foi de 8,7 anos de idade e nenhum deles foi associado a DCV.

O número total de registros relativos ao estudo da doença cerebrovascular foi de 3.382, sendo 3.281 registros (97,0%) referentes a exames de DTC e 101 (3,0%) de eventos clínicos de DCV. Quarenta e cinco crianças apresentaram 68 registros (2,0%) do evento AVC e 22 crianças apresentaram 33 registros (1,0%) do evento AIT. Infarto cerebral silencioso, detectável por ressonância magnética, não foi pesquisado sistematicamente nas crianças, sendo apenas 57 as que realizaram RNM, a maioria tendo como indicação a confirmação do AVCi por imagem ou outras indicações clínicas.

Dos 3.281 registros no sistema referentes a exames de DTC, 46 (1,4%) em 40 crianças que compareceram não foram realizados, devido às seguintes razões: irritabilidade, febre, sono, choro, criança não permitiu a realização ou não cooperou, internação, mãe não aguardou a realização do exame, transfusão recente, pane no aparelho. Três crianças apresentaram janelas transtemporais inacessíveis e o exame não foi realizado. A razão mais frequente para a não realização do teste foi a falta de cooperação por parte da criança (50%).

No período de 12 anos do estudo, 3.235 exames de DTC (3.281 registros menos 46 exames não realizados) foram efetivamente realizados em 712 crianças, média de 4,5 exames/criança. A classificação destes exames está registrada na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação dos exames de DTC realizados em 712 crianças com doença falciforme (HbSS e HbS β^0 -talassemia) no período de 2007-2018

Conclusão exames DTC	Número total de exames DTC	%
Baixo Risco	2.303	71,2
Condicional baixo	273	8,4
Condicional alto	142	4,4
Alto risco	162	5,0
Exames de DTC incompletos ou parciais (inconclusivos)	355	11,0
Total	3.235	100,0

A idade média ao primeiro exame de DTC de 321 crianças nascidas entre 01 de janeiro de 2007 e 31 dezembro de 2014 foi de 3,3 anos. A escolha dos períodos que foram comparados deveu-se a que durante os dois primeiros anos de implantação do programa de rastreamento no Hemocentro de Belo Horizonte poderia ter havido sobrecarga na marcação dos exames devido a que crianças com idade mais avançada, ou seja, nascidas antes de 2007, estarem sendo convocadas para DTC com certa prioridade. A indicação do protocolo de atendimento de crianças com anemia falciforme é que se faça o primeiro DTC com a idade de dois anos. Comparando-se o primeiro período que contém 173 crianças nascidas entre janeiro de 2007 a dezembro de 2010 com o segundo período (148 crianças nascidas entre janeiro de 2011 a dezembro de 2014), as médias de idade ao primeiro DTC foram de 3,4 e 3,1 anos, respectivamente ($p = 0,1$).

6.2 Exames de DTC incompletos ou parciais (inconclusivos)

Dos 3.235 exames de DTC realizados, 355 (11,0%) foram registrados como incompletos ou parciais (inconclusivos), devido a vários fatores que dificultaram sua realização. A maioria destes exames (37,2%) foi realizada parcialmente. Janelas acústicas inacessíveis constituíram a causa de 77 exames inconclusivos (21,7%). Sinais de vasculopatia progressiva estavam presentes em 71 exames (20,0%). A falta de cooperação por parte da criança motivou o registro de exame inconclusivo em 44

oportunidades (12,4%). Foram 197 crianças que tiveram algum exame registrado como inconclusivo (média de 1,8 exames por criança). A maioria (56,3%) apresentou apenas um exame inconclusivo; sete crianças (3,6%) apresentaram cinco ou mais exames inconclusivos, pela presença de vasculopatia subjacente.

6.3 Exames com a classificação de alto risco

Dos 3.235 exames de DTC realizados, 162 (5,0%) foram classificados como indicando “alto risco para AVC” entre 75 crianças (10,5% da coorte), todas com HbSS.

A tabela 2 demonstra o número de exames DTC de Alto Risco apresentado por cada criança.

Tabela 2: Distribuição da ocorrência de exames DTC de alto risco entre 75 crianças com DF acompanhadas pelo Hemocentro de Belo Horizonte no período de 2007-2018

Frequência de exames de DTC de Alto Risco	N (%)
Único exame	25 (33,3)
2 exames	26 (34,7)
3 exames	15 (20,0)
4 ou mais exames	9 (12,0)
Total	75 (100,0)

Dentre 75 crianças, em 43 delas houve a instituição do regime de transfusão regular (prevenção primária de AVC) após a confirmação de alto risco por um outro exame a curto intervalo de tempo (1 a 2 semanas) ou por imagem de ARM dos vasos cerebrais (Figura 5). Em 21 crianças, não houve confirmação do resultado de alto risco, pois um outro exame de DTC a curto intervalo de tempo demonstrou valores de VMM correspondentes a risco condicional alto, condicional baixo ou até de baixo risco. Em oito crianças, o exame com classificação de alto risco havia sido precedido por AVCi e, portanto, sem valor preditivo. Em três crianças, embora houvesse confirmação de exame com resultado de alto risco, os pais ou responsáveis não aquiesceram em iniciar o programa de transfusão regular (PTR). Em duas dessas três crianças, foi iniciada a terapêutica com hidroxiureia e na terceira, sobreveio episódio de AVCi três meses após

a constatação do DTC de “alto risco”, sem que nenhuma terapêutica houvesse sido iniciada (Figura 5).

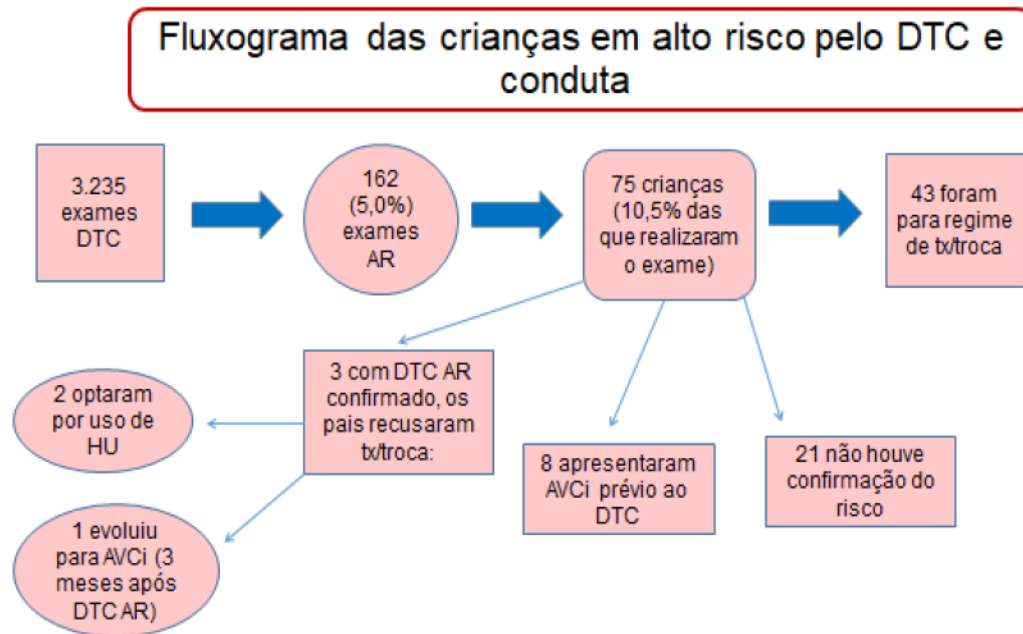


Figura 5: Fluxograma das crianças em alto risco pelo DTC e conduta

Adicionalmente, oito crianças iniciaram a prevenção primária do AVC porque exames de angiorressonância magnética revelaram anormalidades de artérias cerebrais após exames único ou múltiplos de DTC inconclusivos (Figura 6).

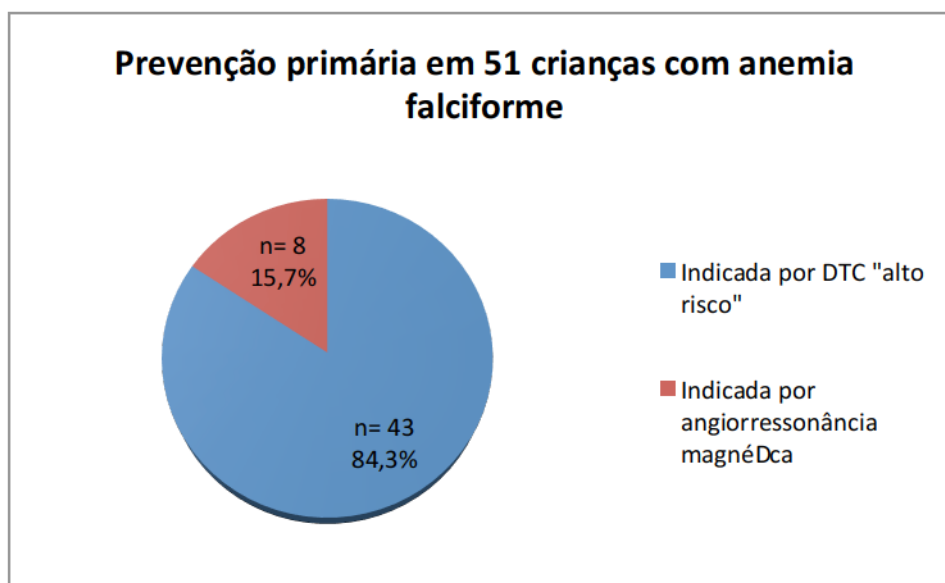


Figura 6: Distribuição das crianças em regime de transfusões regulares

A evolução dessas 54 crianças com anemia falciforme e que tiveram indicação para iniciar a prevenção primária com PTR foi a base para o artigo aceito para publicação no periódico *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, abaixo transcrito.

6.3.1 Artigo sobre a evolução de 54 crianças que tiveram indicação para prevenção primária

Este artigo foi submetido ao periódico *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, em 14 de fevereiro de 2021. Após ser analisado por revisores e editores, ele retornou aos autores em 6/5/2021 com a solicitação de algumas alterações. Segue nas próximas páginas a versão revisada pelos autores, submetida ao periódico no dia 8/5/2021. Esta versão foi aceita pelo Editor Geral no dia 17/05/2021 e será publicada *online* proximamente.

Follow-up of children with sickle cell anemia screened with transcranial Doppler and enrolled in a primary prevention program of ischemic stroke

Alessandra Palhoni Sabarense^{1*}, Célia Maria Silva^{2*}, Maristela Braga de Sousa Rodrigues Muniz², Marcos Borato Viana³

¹Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

² Fundação Hemominas, Belo Horizonte, Brazil

³Faculdade de Medicina/NUPAD, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

*The first two authors contributed equally

ORCID numbers: Alessandra P. Sabarense: 0000-0003-0302-4836; Célia M. Silva: 0000-0003-3674-4266; Maristela BSR Muniz: 0000-0002-3065-2435; Marcos B. Viana: 0000-0001-9665-2115

Corresponding author: Marcos Borato Viana, Rua Pedro Dutra, 195/204, Belo Horizonte, 31270-390, Brazil, +55-31-992023938, vianamb@gmail.com

Abstract word count: 246

Main text word count: 3593

Number of tables: 3

Number of figures: 2

Number of references: 30

Abstract

Background: Stroke is a serious complication of sickle cell anemia (SCA). Transcranial Doppler (TCD) is the risk screening tool for ischemic strokes. The objective of the study was to describe the clinical progression of children with SCA who presented with high risk for stroke by TCD or relevant changes by magnetic resonance angiography (MRA) and underwent the regular transfusion program (RTP) and/or hydroxyurea (HU) treatment between 2007 and 2018.

Method: This was a neonatal retrospective/prospective cohort study with children born between 1999 and 2014 with the homozygotic form (HbSS) or S β^0 -thalassemia, who underwent TCD at least once.

Results: Of the 718 children screened during this period, 675 had HbSS and 43 S β^0 -thalassemia. In 54 children (7.5%), all with HbSS, a high risk TCD (n=45) or, when the TCD was inconclusive, MRA with cerebral vasculopathy (n=9) was detected. Of these, 51 started RTP and the families of three refused treatment. Of the 43 children with high-risk TCD who initiated RTP, 29 (67.4%) reverted to low risk. In 18 of them (62%), HU was started at the maximum tolerated dose (MTD) before transfusion discontinuation. None of these 29 patients had a stroke. Eight children (18.6%) maintained a high-risk TCD even using RTP/HU, and two had a stroke.

Conclusions: TCD was confirmed as a viable tool for tracking patients with a risk for stroke. The RTP was effective in preventing the primary event. New strategies are necessary to prevent stroke using HU and new drugs, besides bone marrow transplantation.

Key words: Sickle cell anemia; Stroke; Primary prevention; Transcranial Doppler; Hydroxyurea

Introduction

Sickle cell anemia (SCA) is the most severe form of sickle cell disease (SCD). This subtype presents homozygosis of the β^s alleles in the gene responsible for hemoglobin (Hb) chain β synthesis, resulting in HbS formation. Hb polymerization occurs under low oxygenation conditions, leading to structural red blood cell change. Successive deoxygenation events result in irreversible sickling, causing hemolysis, vessel occlusion, endothelial inflammatory reaction, ischemia, and tissue reperfusion injury. Consequently, acute painful episodes, stroke, acute chest syndrome (ACS), acute splenic sequestration (ASS), priapism, and other symptoms are observed.¹

SCD has a high prevalence worldwide, being a public health problem in Brazil. In Minas Gerais, Brazil, neonatal hemoglobinopathy screening was implemented in March 1998. According to the data from the Diagnostic Support Action and Research Center (NUPAD), the homozygotic form (HbSS) has an incidence of 1:2400 live births. Sickle cell trait is present in 1:33 newborns. Screening, follow-up, and treatment are provided by the Brazilian Public Health System (SUS).²

Cerebrovascular complications, including changes detected by transcranial Doppler (TCD) ultrasound, silent infarction (SI), transient ischemic attack (TIA), and clinical stroke are frequent and affect almost half of the patients aged up to 14 years.³

The Belo Horizonte Blood Center (HBH), affiliated to SUS, has registered stroke rates that corroborate the international literature. The incidence was 0.77/100 patient-years, with a cumulative clinical stroke probability of 8.3% at 10 years of age in smaller cohort than the present one.^{4,5}

Stroke presents as a sudden onset of acute neurological deficit and rapid progression resulting from new ischemic or hemorrhagic lesions identified by brain computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), causing motor and/or sensory focal neurological signs and symptoms lasting more than 24 hours.⁶

SCD stroke pathophysiology is still poorly understood. Although several predictors are known, basal hematological parameters, such as low basal hemoglobin level (<7 g/dL) and high leukocyte and reticulocyte counts have been considered important predictors. Situations, such as hypoxemia, history of bacterial meningitis, prior TIA, SI on MRI, and systolic arterial hypertension are associated with a higher risk of stroke. Additionally, acute events like recurrent or recent ACS and medullary aplasia by erythrovirus B19 may predispose to stroke.⁷⁻⁹

There is consensus in the literature that abnormal TCD (v.g. high-risk classification for stroke) in children indicates a chronic transfusion regimen to prevent the first episode, i.e., primary prevention using the regular transfusion program (RTP).^{10,11} However, the use of RTP after an abnormal TCD eventually treats about 40% of children who would not progress to clinical stroke, exposing them to repeated transfusions, which are not risk-free.¹²

TCD screening combined with therapeutic intensification, whether isolated or combined RTP, bone marrow transplant, and hydroxyurea (HU) therapy, reduced the risk of stroke to up to 18 years of age from 11% to 1.9%.³ Another study¹³ similarly showed that the incidence of stroke was reduced from 0.67 to 0.06 per 100 patient-years after the introduction of TCD.

TCD screening has been provided since 2007 to all children aged ≥ 2 years with SCA and $S\beta^0$ -thalassemia followed up at the HBH. It is a feasible, low-cost tool that is well tolerated by children. It has a sensitivity and specificity similar to those of cerebral angiography, which, although considered the gold standard test, is more expensive, presents risk of complications, and requires hematological preparation of the patient.¹⁴

The objective of the study was to describe the clinical progression of children with SCA who presented with a high-risk for stroke by TCD or relevant changes by magnetic resonance angiography (MRA) and underwent the regular transfusion program (RTP) with or without hydroxyurea (HU) treatment between 2007 and 2018.

Material and Methods

A cohort study, part retrospective, part prospective, included children with SCD born between 1999 and 2014, with HbSS or HbS β^0 -thalassemia diagnosed through the Neonatal Screening Program and followed up by HBH, in Belo Horizonte, MG, Brazil. This program covers all cities in Minas Gerais, with a coverage of 94% of the neonates.² Briefly, the relative incidence of neonatal screening test results in this program is 56.3% with an HbFS profile (SS or S β^0 -thalassemia), 39.4% with an HbFSC profile (HbSC), 3.6% with an HbFSA profile (Hb S β^+ -thalassemia), and 0.7% with an HbFSD profile¹⁵.

All data on clinical, laboratory, and imaging tests were extracted from medical records and registered in a special database using the Access software (Microsoft®). As stated in the Introduction, TCD at HBH was started in 2007 and, accordingly, children

born from 1999 to 2004 had no TCD at the age of two, as recommended by the protocol set in 2007.

Of the 718 children screened in that period, 675 (94%) had the HbSS profile, and 43 (6%) had the HbS β^0 -thalassemia subtype; 375 (52.2%) were girls. Ten children (1.4%), five girls, with the HbSS subtype died. The mean age at death was 8.7 years and none of these deaths was due to stroke. Children living in other cities under clinical and outpatient follow-up in the other six blood centers in the state were not included in the study. As well, children with HbS/hereditary persistence of fetal hemoglobin, HbS β^+ -thalassemia, HbSC, and HbSD genotypes did not take part of the study. The diagnosis was based on neonatal screening tests by isoelectric focusing electrophoresis and high-resolution liquid chromatography performed by the NUPAD. After 2010, the diagnosis was confirmed by allele-specific PCR for codon seven of the *HBB* gene.

TCD was performed or supervised by one of the authors (C.M.S.), trained at the Medical College of Georgia, USA, using the Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) protocol with pulsed TCD and 2 MHz probe, and the complete Doppler test was performed with insonation of 15 arterial segments of the Willis polygon: M1 segment of the middle cerebral artery (MCA) and verification of all its extension every 2 mm, bifurcation of the internal carotid artery (ICA), distal or terminal internal carotid artery, anterior cerebral artery (ACA), and posterior cerebral artery (PCA) in both transtemporal windows and in the basilar artery in the transforaminal window. The maximum mean velocity (MMV) recorded in each artery was considered the most representative velocity. TCD results were classified by cerebral blood flow velocity in the MCA and ICA: 70–169 cm/s, low risk (“normal” TCD test); 170–184 cm/s, low conditional; 185–199 cm/s, high conditional; and ≥ 200 cm/s, high-risk (“abnormal” TCD test).¹⁰

Absence of MCA insonation on one side, MMV < 70 cm/s in one of the MCAs, or absence of transtemporal acoustic windows were considered inappropriate TCD tests, with an undefined risk for ischemic stroke.¹⁰ Tests classified as “abnormal” (high risk) were repeated one or more times (confirmatory tests) at an interval of 2 to 4 weeks.

All children in the high-risk group were referred to start the RTP. The regular intervals between TCD examinations were 12, 6, and 3 months for children with low risk, low conditional risk and high conditional risk, respectively. Children with inadequate or inconclusive results, with ACA MMV ≥ 170 cm/s, or with basilar artery

MMV ≥ 130 cm/s were referred for MRA. Those with signs of vasculopathy were also classified as high-risk for stroke and referred for RTP (Fig. 1).

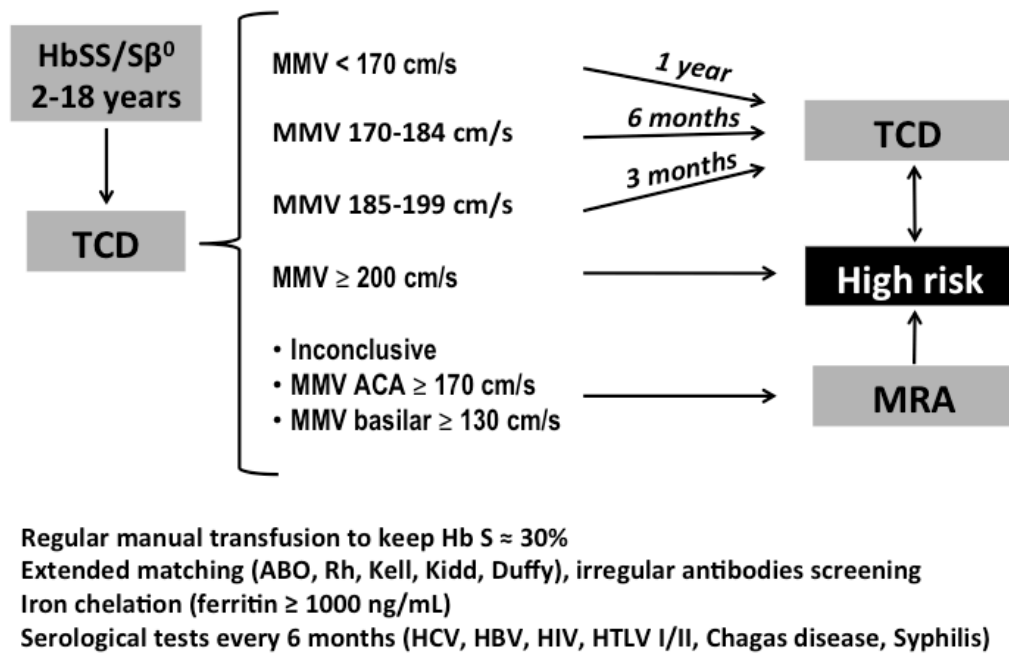


Fig. 1 – Transcranial Doppler screening protocol for primary prevention of ischemic stroke at Belo Horizonte Blood Center, Brazil

This research was approved by the Ethics Committees of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) and the Hemominas Foundation (Hematology and Hemotherapy Center of Minas Gerais). The informed consent form was presented to the legal guardian of the potential participant, and the consent form, when necessary, was presented to the child himself (children aged ≥ 7 years).

Statistical analysis

The data on all children in the study are summarized as absolute and relative frequencies. From a previous smaller study done by the same research group,⁵ 39 children out of 54 of the present study had an indication for primary prevention of stroke due to high-risk TCD or abnormal MRA. They had been genotyped for co-inheritance of the deletional $-\alpha^{3,7}$ thalassemia and had had baseline hematological data recorded for that study. They were compared with 369 SS children who had not undergone stroke or TIA as an event preceding the first TCD, and also had genetic and hematological data and belonged to the cohort of the present study. This was necessary

for statistical nonbiased comparability. These two subgroups were compared for sex, age at the time of the first TCD, and baseline hematological variables. Sex and alpha thalassemia co-heritage were compared in a simple 2x2 table and subjected to the Fisher's exact test. The other quantitative variables had the means of the two subgroups compared using the Student's t-test, considering the distribution of values as heteroscedastic, i.e., with significantly different variances. An alpha error probability lower than $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The 718 SCD children who were followed up at the HBH underwent at least one TCD. Fifty-four children (7.5%), all homozygous for the β^S gene, were considered at high-risk for stroke: 45 children (83.4%) for exhibiting high-risk TCD and nine (16.6%) for presenting MRA findings with signs of cerebral vasculopathy after inadequate or inconclusive TCD; 36 (66.7%) were girls.

The mean age of the 54 children at the first TCD was 4.9 years. The mean age of the 45 children with high-risk TCD was 5.2 years, and the mean age of the nine children diagnosed with severe vascular injury by MRA at the first TCD was 4.5 years. At the end of the cohort follow-up, in December 2018, the mean age of the 54 children was 13.3 years.

Of the 54 children, 51 started the RTP at a mean age of 6.3 years. The parents of three children refused the transfusion program. Two had been screened as high-risk by TCD. One of them had a stroke 3 months after the high-risk TCD, and a transfusion regimen for the secondary prevention of a new event was started. The second child started HU therapy and presented reversal to low-risk 3 years later without a stroke. The third case presented MRA changes in 2014. She was already being treated with HU since 2012 due to abnormal TCDs in four successive examinations. Her parents also refused to start regular transfusions. She did not have a stroke in the clinical follow-up, thus, continuing the HU therapy.

Of the 43 children with high-risk TCD who started RTP after confirmatory examination, 29 (67.4%) reverted to low-risk. Of these, the 18 (62.1%) who had undergone at least one year of the RTP with no signs of vasculopathy or SI evidenced by imaging examinations (MRA+MRI) started HU at the maximum tolerated dose (MTD) if not already using it for other clinical indications. The transfusion program was maintained for another 6 months and then discontinued. None of them had a

subsequent stroke. Nine children (31%) remained in the RTP associated with HU, and two (6.9%) only in RTP because the parents refused HU (Table 1). Stroke was not observed in any of these 29 patients.

Table 1 – Follow-up of 45 children with high-risk TCD and primary prevention of ischemic stroke in a cohort of newborns in Belo Horizonte, Brazil

	High-risk TCD
Number of children	45
Parents refused RTP	2
Children who started RTP	43
Reversion to low-risk TCD	29 (67.4%)
Twitch to HU (after 1 year in RTP)	18
Maintenance of RTP + HU	9
Maintenance of RTP (parents refused HU)	2
Conditional TCD reversion	6 (14.0%)
Maintenance of RTP + HU	5
Submitted to BMT	1
TCD high-risk persistence	8 (18.6%)
Maintenance of RTP + HU	6
Overt stroke regardless RTP + HU	2

TCD: Transcranial Doppler; RTP: regular transfusion program; HU: hydroxyurea; BMT: bone marrow transplantation.

Six children in the RTP (14%) presented only conditional-risk reversion in subsequent examinations, even if HU was associated with RTP. One of them underwent bone marrow transplantation and was cured. None of the six children had a stroke over the clinical follow-up.

Eight children (18.6%) continued presenting high-risk TCD even after RTP associated with HU. Two of them had a stroke, at 6 and 1.5 years after the initial high-risk TCD, respectively; they were retained in the RTP for secondary prevention of new strokes (Table 1).

All the eight children starting RTP due to significant MRA abnormalities (Table 2, Fig. 2) concomitantly used HU. The RTP was discontinued in two patients, one due to alloimmunization with no compatible blood regularly available, and the other because a new MRA 1.5 years after the first showed abnormality reversal, and three

consecutive TCD studies showed low risk for stroke. Both patients were treated with HU. None of the eight children had a stroke over the clinical follow-up.

Table 2 – Children submitted to the primary prevention program after inconclusive transcranial Doppler and diagnosis of being at high risk to ischemic stroke by abnormal magnetic resonance angiography (MRA) images

Children	Age at 1 st TCD (years)	Abnormalities in MRA or MRI
#1	3.7	07/2016 - MRA: partial occlusion of the proximal segment M1 of the left middle cerebral artery. 06/2018 - MRA: no abnormality. 07/2016- MRI: no abnormality
#2	3.0	09/2013 - MRA: stenosis of the left internal carotid artery; vascular proliferation type moyamoya. 07/2015 - MRA: stenosis of the right internal carotid artery and moyamoya syndrome
#3	3.4	10/2018 - MRA: stenosis of both internal carotid artery, anterior cerebral arteries and middle cerebral arteries; moyamoya syndrome. MRI: gliosis and silent infarcts
#4	7.5	05/2015 - MRA: moyamoya syndrome
#5	7.6	04/2012 - MRA: stenosis of left internal carotid and carotid bifurcation
#6	4.3	08/2013 - MRA: severe stenosis of the right internal carotid artery and occlusion of the left internal carotid artery. 10/2015: MRA: occlusion of the internal carotid arteries. 09/2018: MRA: severe vasculopathy
#7	2.6	05/2017 - MRA: stenosis of both internal carotid arteries and moyamoya syndrome. MRA - 02/2019: progression of vasculopathy; probable silent infarct and moyamoya syndrome
#8	4.4	02/2009 - MRA: stenosis of both middle cerebral arteries + moyamoya syndrome. Areas of left fronto-parietal cerebral softening, probably related to prior stroke
#9*	3.8	03/2014 - MRA: stenosis of both middle cerebral arteries + moyamoya syndrome

* Parents of this child did not consent on starting the regular transfusion program; prior HU administration was kept instead. Ischemic stroke did not occur up to December 2018.



Fig. 2 – Magnetic resonance angiography in the child #6 (Table 2), showing occlusion of the left internal carotid artery (arrow).

As mentioned in the statistical analysis, 39 of the 54 children (72.2%) at high-risk for stroke were compared with 330 SS children. These 330 children did not have a stroke or TIA before the first examination and had no high-risk TCD over their clinical follow-up. Of the 39 in the RTP, only three were due to vascular lesion signs indicative of high-risk for stroke at imaging examinations; the others initiated RTP because of a high-risk TCD.

There was a significant predominance of girls (66.6%) in the 39 children who started the RTP when compared to the others (48.2%; $p=0.04$). Age at first TCD was not significantly different in both groups ($p=0.4$). Alpha-thalassemia co-inheritance was present in only 12.8% (5/39) of the children who started RTP. In the other group, co-inheritance was present in 30% (99/330, $p=0.024$, Table 3).

The 39 children in this study presented lower mean total Hb, higher leukocyte count, and higher reticulocyte count than the group of 330 children, all statistically significant comparisons. The mean platelet count and fetal hemoglobin concentration showed no significant differences (Table 3).

Table 3 – Demographic and hematologic characteristics of 39 children with SS disease on a regular transfusion program for ischemic stroke prevention compared with 330 children for whom the transfusion program was not indicated⁵

	With primary stroke prevention (n = 39)	Without primary stroke prevention (n = 330)	p*
Feminine sex	26/39 (66.7%)	159/330 (48.2%)	0.04
Mean age (years) at first DTC (SEM**)	5.37 (0.34)	5.68 (0.13)	0.40
Basal Hb, g/dL (SEM)	7.49 (0.11)	7.93 (0.05)	0.001
Basal leukocyte count x10 ⁹ /L (SEM)	16.44 (0.57)	15.01 (0.19)	0.031
Basal reticulocyte percentage (SEM)	18.11 (0.42)	14.25 (0.22)	<0.00001
Basal platelet count x10 ⁹ /L (SEM)	430.76 (13.32)	413.77 (6.12)	0.25
Porcentagem de Hb Fetal (SEM)	13.10 (1.10)	14.54 (0.14)	0.23
α-thalassemia co-inheritance	5/39 (12.8%)	99/330 (30.0%)	0.024

* Two-tail exact Fisher test for nominal variables; heteroscedastic t test for continuous variables

** Standard error of the mean

Discussion

Stroke is one of the most serious complications of SCA. The increased brain blood flow velocity detected by TCD in the distal MCA and/or ICA is a risk factor for stroke in children and adolescents, with RTP being effective in reducing the risk of the event. In the present study, the feasibility of identification of children at risk for stroke by TCD was demonstrated at the HBH; the RTP reduced the brain blood flow velocity in most patients detected as having a high risk for strokes (Table 1).

The STOP study screened 1930 children, identified 130 with abnormal TCD (MMV \geq 200 cm/s), and showed a 92% reduced occurrence of strokes in the group that received regular transfusions compared to the group under observational conduct. Twelve stroke events were recorded over the 16-month study, 11 in the conservative treatment group and only one in the transfusion group.¹⁰ However, transfusions were

not free of complications and the time of primary prevention with chronic transfusions was questioned, which resulted in the STOP II study. After 30 months of transfusions, 41 patients had their transfusions discontinued, with 14 of them converting to high-risk by TCD, and two of them had strokes, indicating the need to maintain regular transfusions.¹⁶ In 2006, a new evaluation of the STOP study showed that six more strokes occurred in addition to the 12 stroke events over the study period, five of them in the transfusion group. The other occurred in a patient who left the transfusion regimen right after the end of the STOP study. After a 30-month follow-up, patients who had abnormal TCD flattened the survival curve, with reduced risk of stroke in 40% over 3 years, suggesting that a subgroup of patients decreased the risk of the event even without transfusions.¹²

In France, 92 children from the Créteil neonatal cohort identified with abnormal TCD and with a mean age of 1.7 ± 0.6 years at the first examination were followed up. The TCD was normalized (MMV < 170 cm/s) in 83.5% (76/91) after 0.3 to 6.9 years of chronic transfusion. Fifteen patients maintained abnormal TCD even with transfusion, and the five of them with compatible donors underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Forty-five patients had the transfusions discontinued and received HU after TCD normalization, and another 24 children with compatible donors also underwent HSCT. No patient had a stroke after starting the chronic transfusions. Only one 1.5-year-old child had an event after the abnormal TCD and before starting the transfusion regimen.¹⁷

In the US, 88 children from the STOP II study were analyzed, with 46 (52.3%) presenting normalized TCD. The tests were still above or equal to 200 cm/s in 19 children (21.6%), although with significantly decreased velocity in several children. The velocity reverted to the level of conditional risk in 17 children (19.3%). At a maximum follow-up time of 3.5 years, no child had a stroke in any of the subgroups mentioned.¹⁸ Therefore, these data corroborate our study, except for the two cases of stroke at 6 and 1.5 years after the beginning of the RTP and subsequent addition of HU.

A recent Brazilian study reported the follow-up of 15 patients with abnormal TCD under chronic transfusion for primary prevention of stroke, with a progressively decreased MMV by TCD in 14 patients. After at least 2 years, 11 patients showed normal results in the test, three reverted to conditional-risk, and only one maintained an abnormal result. None of the patients had strokes. The iron overload approach was effective with oral chelator and only one patient had alloimmunization.¹⁹

In this study, in the 18 children who had normalized TCD and no signs of vasculopathy or parenchymal brain injury, RTP was replaced by HU at MTD after one year. Before the publication of the TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH)¹⁹ study, French researchers already used the replacement of chronic transfusions by HU or HSCT as a stroke prevention protocol for patients with compatible donors after TCD normalization.³ Subsequently, the TWiTCH study demonstrated the non-inferiority of HU in the primary prevention of stroke after at least one year of regular transfusion regimen in patients not presenting with vasculopathy signs or brain tissue lesions on imaging examination.²⁰

This study reported that six patients reverted to conditional risk by TCD, and none of them had a stroke over the follow-up period. As already mentioned, one of these children with alloimmunization underwent a bone marrow transplant in 2010, and is presently well and cured. In 2011, the TCD was normal. The literature reports that in the presence of severe SCA phenotypes with complications, absence of HU response, and availability of compatible donor, the patient should undergo transplantation.²¹

The comparison between our results with those of the French group showed inferior results in the present cohort. This difference could be explained by the later screening of the patients, with a mean age of 4.8 years at the first TCD, compared with that of 1.7±0.6 years in the French study. The highest incidence of ischemic stroke is in the age range of 2 to 5 years, and cerebrovascular disease is progressive and irreversible in the most severe cases even with chronic transfusions. The lower adherence and more limited resources available in the public health system in Brazil should also be highlighted.

The French cohort reported that MRA scans performed 3 to 6 months after the abnormal TCD in 91 patients showed that 65 (71.4%) of them presented normal exams, and 26 (28.6%) showed signs of vascular stenosis. The MMV shown by the TCD was significantly higher in patients with vascular stenosis. Of the patients with normalized TCD, seven presented vascular stenosis by MRA, which receded during transfusion therapy.¹⁷ In this study, nine children underwent RTP based on the MRA findings since TCD was inconclusive.

In the present study, the most severe complication of the transfusion regimen was alloimmunization, which was present in 27% of children already in 2013, with antibodies mainly against the Rh system (anti-C and anti-E antibodies) and the Kell²² system. In 2015, the alloimmunization rate in the cohort was already 45% (data not

shown). Although the HBH has performed extended erythrocyte phenotyping since 2004 and genotyping since 2006, this alloimmunization rate is quite high and makes it difficult to find compatible erythrocyte concentrates to maintain regular transfusions for patients with rarer phenotypes. Alloimmunization was reported in 58% of patients who were chronically transfused at a hospital in Philadelphia, with erythrocyte genotyping being suggested as a complement to serologic tests. This technique could refine erythrocyte compatibilization, reducing alloimmunization. However, there are still questions about the real effectiveness of this technique in reducing the problem, and additional studies are needed to recommend this procedure.²³⁻²⁵

It is currently not possible to identify predictive factors of SCA severity right at birth, but it is possible to outline a severity profile in the first 2 years of age by observing clinical and hematological progression that show several phenotypes in children with the same genotype.²⁶⁻²⁸ The hematological variables of the 39 children analyzed in the present study, which were part of the previous study sample of this cohort (369 children), were compared with those of children who did not have strokes and TIA or signs of cerebrovascular disease.⁵ As in the previous studies with the same cohort, the protective action of alpha-thalassemia co-heritage for cerebrovascular disease²⁹ was corroborated, as also reported by others.³⁰

In the present study, children with a high-risk TCD had a lower mean total basal Hb and higher leukocyte and reticulocyte count, similar to those in previous studies with a subsample of the present cohort.⁵ A review of the CSSCD data showed that the highest reticulocyte count in the first year of life, even in asymptomatic patients, had the highest clinical predictive value for stroke and mortality in children. Basal hemoglobin was also a significant factor, although at a lower intensity. Basal leukocytes and dactylitis, previously considered relevant, were not significant when adjusted for reticulocyte count.²⁶

The limitations to this study include its retrospective design, the absence of RMA images for some children with high-risk TCD at the time RTP was started, and incomplete data on alloimmunization during or after RTP.

In conclusion, this study showed TCD as a feasible tool to screen risk for stroke, with prophylactic transfusions being effective in reducing brain blood flow MMV and preventing primary events. More than 60% of high-risk TCD patients reverted to low risk, and more than 80% reverted to low or conditional risk. Only two children progressed to stroke, even after using prophylactic transfusions and HU.

Alloimmunization is a major problem in the management of children in the RTP; thus, new strategies to prevent and control cerebrovascular disease are expected to ensure better quality of life to these patients.

Conflicts of interest: The authors report no conflict of interest.

Acknowledgments: The authors acknowledge all subjects and parents for their cooperation in the study. The authors also thank the financial support of Fundação Hemominas, Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad-UFMG), and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; award number 312112/2020-3).

References

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:18010.
2. Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)*.;86(4):279-84.
3. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood*. 2011;117(4):1130-40.
4. Silva CM, Giovani P, Viana MB. High reticulocyte count is an independent risk factor for cerebrovascular disease in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):116-21.
5. Belisário AR, Sales RR, Toledo NE, Muniz MB, Velloso-Rodrigues C, Silva CM, et al. Reticulocyte count is the most important predictor of acute cerebral ischemia and high-risk transcranial Doppler in a newborn cohort of 395 children with sickle cell anemia. *Ann Hematol*. 2016;95(11):1869-80.
6. McLaughlin JF, Ballas SK. High mortality among children with sickle cell anemia and overt stroke who discontinue blood transfusion after transition to an adult program. *Transfusion*. 2016;56(5):1014-21.

7. 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;91(1):288-94.
8. Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2013;161(4):484-98.
9. DeBaun MR, Gordon M, McKinsty RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2014;371(8):699-710.
10. 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 ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339(1):5-11.
11. Adams RJ. TCD in sickle cell disease: an important and useful test. *Pediatr Radiol*. 2005;35(3):229-34.
12. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006;108(3):847-52.
13. 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;157(3):479-84.
14. Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie V, Lott T. Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. *Stroke*. 1992;23(8):1073-7.
15. Sabarense AP, Lima GO, Silva LM, Viana MB. Survival of children with sickle cell disease in the comprehensive newborn screening programme in Minas Gerais, Brazil. *Paediatr Int Child Health*. 2015;35(4):329-32.
16. 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;353(26):2769-78.

17. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Hau I, Leveillé E, et al. Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities. *Blood*. 2016;127(14):1814-22.
18. Kwiatkowski JL, Yim E, Miller S, Adams RJ; STOP 2 Study Investigators. Effect of transfusion therapy on transcranial Doppler ultrasonography velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(5):777-82.
19. Franco JM, Borges CCL, Ansaloni MA, Mauro RDL, Souza YCDC, Braga JAP. Chronic transfusion therapy effectiveness as primary stroke prophylaxis in sickle cell disease patients. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(1):12-17.
20. 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;387(10019):661-70.
21. Bernaudin F. Why, Who, When, and How? Rationale for Considering Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease. *J Clin Med*. 2019;8(10):1523.
22. Silva CM, Fernandes APPC, Belisário AR, Chaves FO, Nogueira FL, Lima KCS, et al. Ischemic stroke prevention in sickle cell disease: data from Belo Horizonte Blood Center, Brazil. 7th Annual Sickle Cell Disease Research and Educational Symposium and 36th National Sickle Cell Disease Scientific Meeting. *Am J Hematol*. 2013;p.15. <https://doi.org/10.1002/ajh.23621>.
23. Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood*. 2013;122(6):1062-71.
24. Fasano RM, Chou ST. Red Blood Cell Antigen Genotyping for Sickle Cell Disease, Thalassemia, and Other Transfusion Complications. *Transfus Med Rev*. 2016;30(4):197-201.
25. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv*. 2020;4(2):327-55.
26. Meier ER, Wright EC, Miller JL. Reticulocytosis and anemia are associated with an increased risk of death and stroke in the newborn cohort of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Am J Hematol*. 2014;89(9):904-6.

27. Meier ER, Fasano RM, Levett PR. A systematic review of the literature for severity predictors in children with sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;65:86-94.
28. Serjeant GR, Chin N, Asnani MR, Serjeant BE, Mason KP, Hambleton IR, et al. Causes of death and early life determinants of survival in homozygous sickle cell disease: The Jamaican cohort study from birth. *PLoS One.* 2018 Mar 1;13(3):e0192710.
29. Belisário AR, Nogueira FL, Rodrigues RS, Toledo NE, Cattabriga AL, Velloso-Rodrigues C, et al. Association of alpha-thalassemia, TNF-alpha (-308G>A) and VCAM-1 (c.1238G>C) gene polymorphisms with cerebrovascular disease in a newborn cohort of 411 children with sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2015;54(1):44-50.
30. Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2005;129(4):465-81.

6.4 Acidente vascular cerebral isquêmico e ataque isquêmico transitório

No período do estudo, ocorreram 68 registros do evento AVCi em 45 crianças (6,3% da população em estudo); 28 (62,2%) eram do sexo masculino e 17 (37,8%), do feminino. Trinta e três crianças (73,3%) sofreram AVCi antes da realização do primeiro DTC, quinze delas em data anterior ao início de realização do DTC no Hemominas (2007), como ilustra a figura 7.

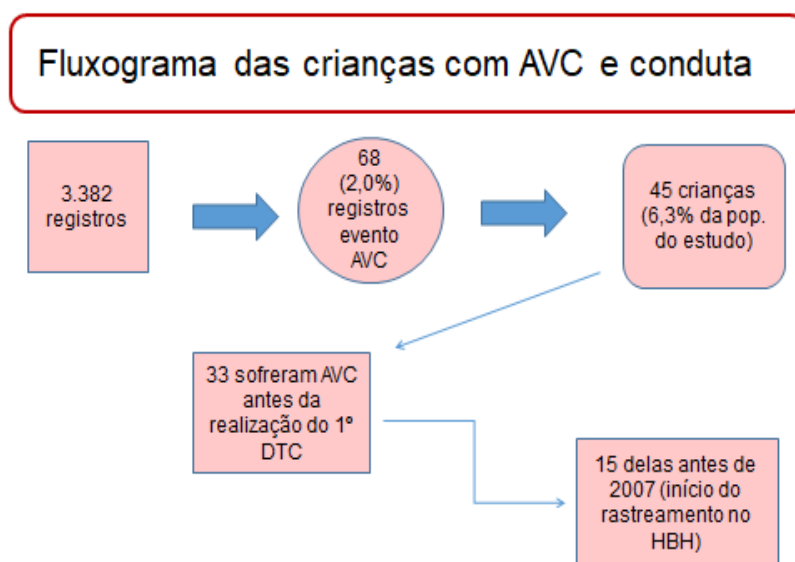


Figura 7: Fluxograma das crianças com AVCi e conduta

A média de idade ao primeiro episódio de AVCi foi de 4,7 anos e a média de idade ao segundo episódio foi de 7,9 anos. Nota-se que das 45 crianças, 13 (23,3%) apresentaram dois ou mais episódios de AVCi, mesmo em programa de transfusão regular (PTR) (Tabela 3). O tempo médio entre o primeiro e o segundo episódios de AVCi foi de 3,8 anos.

Tabela 3: Distribuição das crianças com DF acompanhadas pelo Hemocentro de Belo Horizonte em relação à frequência de ocorrência de evento cerebrovascular no período de 2007-2018

Frequência de ocorrência de evento cerebrovascular	Número de crianças que apresentaram AVC (%)	Número de crianças que apresentaram AIT (%)
Único episódio	32 (76,7%)	17 (77,3%)
Dois episódios	8 (9,3%)	2 (9,1%)
Três episódios ou mais	5 (14%)	3 (13,6%)
Total	45 (100%)	22 (100%)

Em quatro crianças havia registro de AVCi no prontuário médico, mas em duas, o episódio não foi comprovado por exame de imagem e nem havia sequelas do episódio, optando-se, aparentemente, por não iniciar o PTR. Em duas crianças, o AVCi ficou comprovado, mas o PTR não foi iniciado, provavelmente por problemas sociais dos familiares da criança. Não há registro de um segundo episódio de AVCi em nenhuma das quatro crianças.

Como já assinalado no artigo aceito para publicação, duas crianças em alto risco pelo DTC, mesmo em PTR por mais de dois anos, sofreram o primeiro episódio de AVC.

No período do estudo ocorreram 33 registros do evento AIT em 22 crianças (3,1% da coorte); 11 (50,0%) eram do sexo feminino. A média de idade ao primeiro episódio de AIT foi de 6,6 anos.

Em cinco crianças (uma delas com dois episódios) que apresentaram AIT não foi iniciado PTR, nas quais houve dúvida sobre se o evento realmente havia ocorrido.

Doze crianças apresentaram ambos os eventos, AVCi e AIT em momentos distintos. Dez tiveram AVCi previamente ao AIT e duas tiveram AIT previamente ao AVCi. Em todas foi iniciado o PTR.

6.5 Exames de imagem

Das 712 crianças da coorte, 189 (26,5%) realizaram exames de imagem tais como tomografia computadorizada de crânio (TCC), ressonância magnética (RNM),

angiografia cerebral e angiorressonância magnética cerebral (ARM). Cento e quarenta e uma crianças (19,8% da coorte) realizaram 222 exames de ARM, o mais frequente exame solicitado. Foram 389 exames de imagem realizados para detecção de DCV.

A Tabela 4 ilustra a distribuição dos quatro tipos de exames de imagem, assinalando se foram considerados “normais” ou com alguma alteração.

Tabela 4: Distribuição dos quatro tipos de exames de imagem, categorizados se “normais” ou com alteração realizados no período de 2007-2018

Exames de imagem realizados na coorte	Alterado (%)	Normal (%)	Total (%)
TCC	44 (42,3%)	60 (57,7%)	104 (100%)
RNM	31 (54,4%)	26 (45,6%)	57 (100%)
ARM	115 (51,8%)	107 (48,2%)	222 (100%)
Angiografia Cerebral	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
Total	195 (50,1%)	194 (49,9%)	389 (100%)

Das 45 crianças que apresentaram o evento AVC, 37 (82,2%) realizaram exames de imagem após o evento e estes estavam alterados: em 26 a ARM estava alterada, três crianças apresentaram exames de ARM sem alteração e 8 crianças embora não tenham realizado ARM exibiram alterações nos demais exames de imagem. Em sete crianças não foram encontrados registros nos prontuários de realização de exames de imagem. Uma criança apresentou vasculopatia em exames de imagem realizados antes da ocorrência do AVC clínico.

6.6 Programa de transfusão regular

Em relação ao PTR, das 712 crianças incluídas no estudo, 115 (16,2%) tiveram a indicação do regime de transfusões e em 594 (83,8%) essa terapêutica não estava indicada. Todas estas tinham o subtipo HbSS, exceto uma com HbS⁰-talassemia, cuja indicação para o programa foi motivada por priapismo recorrente.

Os critérios de inclusão para o início do PTR estão representados na Tabela 5. Nota-se que a maioria das indicações para o PTR (83%) foi para prevenção primária ou secundária de AVCi. Doze indicações para sequestro esplênico agudo referem-se ao

PTR até a realização da esplenectomia. Na categoria “Outros” incluem-se STA, priapismo recorrente, úlcera de perna ou vários episódios de internação devido à CVO de repetição.

Tabela 5: Distribuição das crianças com DF, segundo critérios de inclusão no regime de terapia transfusional contínua no período de 2007-2018

Critérios de inclusão em terapia transfusional contínua	N	(%)
Prevenção Primária de AVC por DTC ou ARM alteradas	54	46,2
Prevenção Secundária de AVC	43	36,8
Sequestro esplênico agudo	12	10,2
Outros	8	6,8
Total	117*	100,0

*Duas crianças apresentaram dois motivos para iniciar a hemotransfusão: sequestro esplênico agudo e Prevenção Primária de AVC.

A idade média ao primeiro registro do PTR para as crianças em prevenção primária de AVCi foi de 6,6 anos (DP 2,6). Já para as crianças submetidas à prevenção secundária, a média foi de 4,6 anos (DP 2,4). Houve diferença significativa na idade média das crianças que iniciaram PTR primária e secundária ($P=0,0003$).

6.7 Uso de hidroxiureia

Quanto à hidroxiureia, 455 crianças (63,9% da coorte) iniciaram seu uso por um ou mais critérios de inclusão de acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2018). Entre essas, 127 crianças (27,9%) iniciaram o uso de HU por motivo de doença cerebrovascular, seja isoladamente ou em associação com outras indicações. Duzentos e oitenta e cinco (62,6%) crianças iniciaram HU por outras indicações, sendo a mais frequente por crises algícas repetidas. Em 43 crianças (9,5%), o motivo do início da HU não se encontrava registrado no prontuário.

A idade mediana ao início da HU para todas as crianças foi de 6,9 anos (intervalo interquartil: 4,7 – 10,45). Apenas pelo critério de doença cerebrovascular isoladamente ou em associação com outras indicações, a mediana foi de 6,6 anos (intervalo interquartil: 5,2 – 9,3).

6.8 Esplenectomia e risco de doença cerebrovascular

Excluídas as 43 crianças com HbS β^0 -talassemia, 130 das 669 crianças com HbSS (19,4%) realizaram esplenectomia antes do registro de DCV (quatro categorias: DTC de alto risco, ARM com anormalidades sugestivas de DCV com DTC inconclusivo, AVCi e AIT). Comparando-se os grupos de crianças que realizaram esplenectomia pré-DCV (com DCV *versus* sem DCV), 12,5% das crianças, ou seja, 12 dentre as 96 com DCV (alto risco pelo DTC ou AIT ou AVCi) sofreram esplenectomia prévia ao DCV. Mais crianças (118/573; 20,6%) sem DCV (baixo risco, condicional baixo e alto) haviam sofrido esplenectomia, contrariamente à hipótese de estudo (Tabela 6), mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (P = 0,07).

Tabela 6: Associação entre doença cerebrovascular e esplenectomia que ocorrera antes da doença cerebrovascular em crianças com HbSS

			Esplenectomia antes da DCV*		Total
			Não	Sim	
DCV, Sim x Não	Sim	Frequência	84	12	96
		% em DCV simXnão	87,5%	12,5%	100,0%
	Não	Frequência	455	118	573
		% em DCV simXnão	79,4%	20,6%	100,0%
Total		Frequência	539	130	669
		% em DCV simXnão	80,6%	19,4%	100,0%

* DCV, doença cerebrovascular, compreendendo DTC de alto risco, ARM com anormalidades sugestivas de DCV com DTC inconclusivo, acidente vascular cerebral isquêmico e ataque isquêmico transitório.

6.9 Doença cerebrovascular em dois subgrupos da coorte

Comparando-se dois subgrupos da coorte conforme a data de nascimento das crianças (2005-2008 *versus* 2009-2012; quatro anos em ambas os subgrupos), a frequência dos eventos de DTC de alto risco e de AVCi foram de 7,2% e 4,8% no grupo cuja data de nascimento foi de 2005 a 2008 (4 anos) e seguidos até dezembro de 2014.

A frequência dos eventos de DTC de alto risco e de AVCi foram de 5,6% e 4,3% no grupo cuja data de nascimento foi de 2009 a 2012 (4 anos) e seguidos até dezembro de 2018. A diferença quando foram somados os eventos que caracterizavam doença cerebrovascular (DTC alto risco, AVCi e AIT) não foi estatisticamente significativa: 12,6% vs 10,4% (P= 0,61; Tabela 7).

Tabela 7: Frequência de doença cerebrovascular no grupo de crianças nascidas entre 2005 e 2008 comparada ao de crianças nascidas entre 2009 e 2012

		Doença cerebrovascular (DCV*)			
		SEM DCV	COM DCV	Total	
Data de nascimento	2005 - 2008	Frequência	146	21	167
		% conforme data de nascimento	87,4%	12,6%	100,0%
	2009 - 2012	Frequência	145	17	162
		% conforme data de nascimento	89,5%	10,5%	100,0%
Total	Frequência	291	38	329	
	% conforme data de nascimento	88,4%	11,6%	100,0%	

* DCV, doença cerebrovascular, compreendendo DTC de alto risco, ARM com anormalidades sugestivas de DCV com DTC inconclusivo, acidente vascular cerebral isquêmico e ataque isquêmico transitório.

7. Discussão

7.1 Aspectos Gerais

A DF apresenta alta prevalência em todo o mundo, sendo um problema de saúde pública também no Brasil. Em Minas Gerais a triagem para hemoglobinopatias foi implantada em março de 1998. De acordo com os dados do Núcleo de Ações e Pesquisas em Apoio Diagnóstico (NUPAD), a incidência da forma homozigótica (HbSS) é de 1:2.400 nascidos vivos. O traço falciforme incide em 1:33 dos recém-nascidos. A triagem, seguimento e tratamento são disponibilizados integralmente pelo Sistema Público de Saúde brasileiro (SUS) (FERNANDES et al. 2010; SABARENSE et al. 2015).

A doença cerebrovascular (DCV) é complicação frequente nas crianças com anemia falciforme, sendo representada pelo DTC de alto risco, alterações estenóticas dos grandes vasos do Polígono de Willis, infartos silenciosos, ataques isquêmicos transitórios (AIT) e AVCi expressos clinicamente, que chegam a acometer cerca de 50% das crianças até 14 anos (BERNAUDIN et al, 2011).

No Hemocentro de Belo Horizonte (HBH) a taxa de AVC é similar àquelas relatadas pela literatura internacional. A incidência do evento foi de 0,77/100 pacientes anos com a probabilidade cumulativa de AVC clínico de 8,3% aos 10 anos de idade (SILVA et al, 2011; BELISÁRIO et al, 2015).

O rastreamento pelo DTC é oferecido desde 2007 no HBH-MG a todas as crianças com HbSS e HbSB⁰-talassemia, a partir dos dois anos de idade.

Dez crianças deste estudo faleceram e nenhum desses óbitos foi associado a AVC. No Estudo Cooperativo de Doença Falciforme (CSSCD), Ohene-Frempong et al. (1998) não relataram nenhum óbito por AVC isquêmico, mas uma taxa de 26% de mortes por AVC hemorrágico, nos pacientes de todas as faixas etárias. A maior incidência de AVC hemorrágico está entre 20 e 30 anos de idade, embora possa também ocorrer em crianças. Estudos em nosso meio mostram que a mortalidade por todas as etiologias ocorre majoritariamente nas crianças com DF abaixo de dois anos de idade. A causa mais frequente são eventos infecciosos (FERNANDES et al. 2010, SABARENSE et al. 2015).

7.2 Infarto Cerebral Silencioso

A DCV associa-se a déficits motores e cognitivos, tanto em decorrência do AVC como dos infartos cerebrais silenciosos (ICS) que acometem 37,7% das crianças até os 14 anos (BERNAUDIN, 2019). A incidência do ICS aumenta com a idade, 39% aos 18 anos e 50% aos 30 anos. Ela é dez vezes maior que a incidência do AVC ou recorrência do próprio evento (JORDAN e DeBAUN, 2018). No SIT (Silent Infartion Transient Trial (DeBAUN et al. 2014) a incidência de ICS foi de 47,3/100 pacientes-ano.

No nosso estudo, o ICS não foi pesquisado sistematicamente e não foi possível estimar a sua incidência. Em estudo transversal, conduzido por Castro e Viana (2019), foi encontrado déficit cognitivo acentuado nas crianças com anemia falciforme em comparação com controles saudáveis da mesma faixa etária, estudantes de escola pública. Foram identificados ICS em 31,2% (20/64) do grupo de crianças com anemia falciforme em exames de ressonância magnética cerebral.

7.3 Rastreamento pelo DTC, classificação dos exames e adesão

No presente estudo, foram realizados 3.235 exames de DTC, sendo 5% dos resultados anormais (alto risco), 12,8% exames condicionais, 71,2% de baixo risco e 11% inconclusivos. Quando comparamos os nossos dados com o estudo STOP, observamos taxas semelhantes, embora naquele estudo as crianças recrutadas não tenham feito parte de uma coorte única. Elas foram rastreadas pelos centros participantes em unidades de referências e possivelmente foram incluídas crianças com maior gravidade clínica.

Os dados do estudo STOP (ADAMS et al. 1998), em 1.934 crianças contabilizaram 3.929 exames de DTC, exibindo os seguintes resultados: anormais 9,4%, condicionais 17,3%, normais 67,9% e inadequados 5,4%. No estudo de Kanter et al. (2021) (DISPLACE STUDY), no qual se registra o número mais elevado de pacientes em acompanhamento de rastreamento pelo DTC, na era pós-STOP, a taxa de DTC anormal foi de 2,9%.

A adesão ao rastreamento anual do DTC em nossa coorte não pôde ser avaliada, pois os pacientes que agendavam o exame no sistema de marcação e não compareciam, eram excluídos do mesmo e não eram registrados nos respectivos prontuários. Como o

exame foi realizado por uma única profissional, coorientadora desta tese, estima-se, taxa de comparecimento em torno de 70% dos pacientes agendados.

Bollinger et al. (2011), em estudo qualitativo com 36 cuidadores, observaram que as barreiras mais significativas para a falta de adesão ao rastreamento anual pelo DTC eram motivadas pela falta de conhecimento do exame e desconhecimento do risco de AVC nas crianças com DF. Os autores sugeriram um novo paradigma no cuidado de pacientes com doenças crônicas. Assim, o empoderamento, educação continuada e as orientações pela equipe multiprofissional deveriam ser reforçados.

Há grande distância entre as recomendações sugeridas e a prática efetiva quanto ao melhor tratamento e medidas preventivas de complicações da DF. As barreiras tanto em nível do paciente e cuidador, bem como dos provedores de saúde mostram dificuldades logísticas de agendamentos e comunicação. Além disso, fica evidente a necessidade de investimentos no manejo da DF (KANTER et al. 2021).

7.4 Idade média das crianças ao primeiro exame de DTC

Embora o protocolo de rastreamento do HBH defina o início do rastreamento pelo DTC a partir de dois anos de idade, o presente estudo revelou que a idade média do primeiro exame foi de 3,3 anos. No relato de Bernaudin et al. (2016) a idade média de início do rastreamento foi de 1,7 anos ($\pm 0,6$ anos). Como será constatada na análise dos DTC de alto risco e evolução da DCV, essa diferença pode ter impactado negativamente na efetividade do nosso programa.

Quando se compara o período inicial do programa de rastreamento (2007-2010) com o período seguinte (2011-2014), as idades médias ao primeiro DTC foram de 3,4 e 3,1 anos, respectivamente, o que mostra pouco incremento na captação mais precoce das crianças. Ressalte-se que muitos pacientes apresentam a DCV precocemente, antes até de dois anos, e com caráter progressivo, perdendo-se a oportunidade de abordagem preventiva nessas crianças (BERNAUDIN et al. 2016). Esses autores mostram ainda, que o rastreamento precoce e a prevenção primária com transfusões em pacientes com DTC anormal, reduziram o risco de AVC na idade de 18-20 anos de 11% para 1,9% (BERNAUDIN et al. 2016).

Estudo de Kanter et al. (2021), ao analisarem 5.116 crianças com AF elegíveis para o rastreamento para o DTC, observaram que o primeiro exame de DTC havia sido

realizado, em média, aos 5,9 anos de idade. Vários centros participaram do estudo (DISPLACE Study) e houve variação na adesão de 30,9% a 74,7% (média: 49,9%), independente do local, tipo de instituição ou participação em estudos de prevenção de AVC.

7.5 Exames inconclusivos ou incompletos

Os exames classificados como inconclusivos ou incompletos, seja por problemas técnicos de insonação ou pela presença de doença cerebrovascular com estenoses graves ou obstrução das artérias envolvidas, obviamente não fornecem informação adequada do risco para o AVCi.

Observa-se que os resultados assim classificados (11%) acompanham as taxas verificadas nos primeiros anos de estudo de DTC (11,6% SILVA et al 2011; 12,8% BELISÁRIO et al 2010), provenientes de amostras menores desta mesma coorte. Quando comparamos com os resultados de exames inadequados (5,4%) no estudo STOP (ADAMS, 2005), observa-se um excesso desses resultados na presente coorte. Isso poderia ser explicado pela repetição dos exames de DTC em crianças com vasculopatia grave já instalada, na tentativa de se obterem resultados válidos.

7.6 Exames com a classificação de alto risco

Vale ressaltar que 6,3% das crianças deste estudo apresentaram DTC alterado (alto risco). Nessa porcentagem não se incluem os nove pacientes com vasculopatia acentuada detectada pelo angiorressonância magnética do encéfalo e às quais também foi oferecido o regime de transfusão regular para a prevenção primária do AVCi.

Observa-se queda do índice de exames alterados (alto risco) quando comparados com a mesma coorte no período de 2008 a 2015 em estudo de Belisário et al. (2016), que exibiu 8,6% de exames de alto risco. Além disso, o índice é menor do que o observado por Adams et al. (1998), no estudo STOP com 9,4% dos exames alterados. Isso pode dever-se ao maior monitoramento do rastreamento na coorte, além do uso mais amplo de hidroxiureia, indicada para situações clínicas, como crises vasclusivas, síndrome torácica aguda e outras.

7.7 Prevenção Primária do evento AVC isquêmico em pacientes de alto risco pelo DTC

A identificação das crianças com risco para AVCi pelo DTC se mostrou viável no HBH-MG e o PTR propiciou a redução da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral na maioria dos pacientes detectados com alto risco para AVC isquêmico. Vinte e nove pacientes (29/43=67,4%) apresentaram normalização do DTC (VMM < 170 cm/s) e (6/43=14%) reverteram para risco condicional (VMM<200 cm/s) e nenhum deles apresentou AVC.

O estudo STOP, conduzido por Adams et al. (1998) após rastrear 1930 crianças, identificou 130 pacientes com DTC anormal (VMM \geq 200 cm/s) e mostrou redução de 92% de ocorrência de AVC no grupo que recebeu transfusões regulares, quando comparado com o grupo que recebeu tratamento conservador observacional. Foram computados, durante 16 meses de estudo, 12 eventos de AVC, sendo 11 no grupo com tratamento conservador e apenas um no grupo de tratamento com transfusões. Estas não são isentas de complicações e a duração da prevenção primária com transfusões crônicas, foi questionada, sendo realizado o estudo STOP II. Após 30 meses de transfusões, 41 pacientes tiveram as transfusões suspensas e então 14 deles apresentaram conversão para AR ao DTC e dois deles apresentaram AVC, apontando para a necessidade de manutenção das transfusões regulares (ADAMS e BRAMBILLA, 2005; STOP II). Em 2006, nova avaliação dos resultados do estudo STOP mostrou que, além dos 12 eventos de AVC ocorridos no período do estudo, mais seis ocorreram, sendo cinco no grupo sem transfusão e um paciente que abandonou o regime transfusional, logo após o término do estudo STOP. Observou-se ainda que após 30 meses de acompanhamento os pacientes que tiveram DTC anormal atingiram achatamento na curva de sobrevida, com redução do risco de AVC para 40% em 3 anos, sugerindo que um subgrupo de pacientes diminuiu o risco do evento, mesmo sem transfusões (LEE et al. 2006).

Na França, Bernaudin et al. (2016) acompanharam 92 crianças da coorte neonatal de Créteil, identificados com DTC anormais, com idade média de $1,7 \pm 0,6$ anos ao primeiro exame. Houve normalização do DTC (VMM < 170 cm/s) em 83,5% (76/91), após 0,3 a 6,9 anos de transfusão crônica. Quinze pacientes mantiveram o exame DTC anormal, mesmo em transfusão, e cinco deles que tinham doador compatível foram submetidos ao TCTH. Quarenta e cinco pacientes, após normalização do DTC, tiveram

as transfusões suspensas e receberam HU, e outras 24 crianças que tinham doador compatível também foram submetidas ao TCTH. Nenhum paciente desenvolveu AVC após iniciar as transfusões crônicas. Apenas uma criança de 1,5 anos apresentou o evento, após o DTC anormal, antes de iniciar o regime transfusional (BERNAUDIN et al. 2016).

No Brasil, estudo de Franco et al. (2020) mostrou a experiência de um centro de tratamento de DF em São Paulo e relataram a evolução de 15 pacientes com DTC anormal, colocados em transfusão crônica para prevenção primária de AVC. Observaram redução progressiva das VMM ao DTC em 14 pacientes, e depois de pelo menos dois anos, 11 pacientes normalizaram o exame, três reverteram para risco condicional e apenas um manteve exame anormal. Nenhum dos pacientes desenvolveu AVC. A abordagem da sobrecarga de ferro foi efetiva com o quelante oral e apenas um paciente apresentou aloimunização (FRANCO et al. 2020).

No nosso estudo, para 18 pacientes dos 29 que normalizaram o DTC, o tratamento transfusional de pelo menos um ano foi substituído pela HU, em dose máxima tolerada. Foram submetidos a ARM e RNM que não mostraram sinais de vasculopatia ou lesão parenquimatosa cerebral. Antes da suspensão do PTR, foi iniciado o uso concomitante de HU por pelo menos seis meses. Ressalte-se que a maioria destas crianças já estava em uso de HU. Antes da publicação do estudo TWiTCH (WARE et al, 2016), Bernaudin et al. (2011) já utilizavam em seu protocolo de prevenção de AVCi a substituição das transfusões crônicas por HU ou TCTH para aqueles que tinham doador compatível, após normalização do DTC (BERNAUDIN et al. 2011).

No presente estudo, os demais pacientes que normalizaram o DTC se mantiveram no PTR, sendo nove deles com terapêutica transfusional associada à hidroxiureia, e dois somente com transfusão, já que os pais recusaram a administração de HU. O estudo TWiTCH publicado em 2016 mostrou a não inferioridade da HU na prevenção primária do AVCi, após pelo menos um ano de regime transfusional regular nos pacientes que não apresentavam sinais de vasculopatia ou lesões no tecido cerebral aos exames de imagem, embora o seguimento tenha sido de apenas 24 meses, demandando maior período de observação (WARE et al, 2016).

No presente estudo, observou-se ainda que seis pacientes (14%) reverteram para risco condicional ao DTC e nenhum deles apresentou AVC isquêmico durante o seguimento. Uma das crianças, em risco condicional alto, tornou-se aloimunizada, dificultando a disponibilidade de sangue compatível para as transfusões. Como tinha

doador compatível, foi submetida ao transplante de medula óssea alogênico aos nove anos de idade em 2010 e foi curada. Em 2011, o DTC normalizou-se.

Oito crianças (18,6%) mantiveram o DTC anormal, apesar das transfusões e HU, e duas delas sofreram AVCi, seis anos e um ano e meio após o início do PTR. Estas crianças foram mantidas no PTR mais HU, agora para prevenção secundária de novo evento. Nas últimas décadas, experiência positiva foi acumulada com o TCTH em diversos centros. Na presença de fenótipos graves da DF com complicações, ausência de resposta à HU e presença de doador compatível, havendo condições adequadas para a sua realização, o transplante deve ser oferecido (BERNAUDIN, 2019).

No nosso estudo, identificaram-se ainda nove pacientes (16,6%) com DTC inadequados e sinais de vasculopatia à ARM e para oito, o programa de transfusões regulares foi iniciado, já que os pais de um o recusaram e optaram pela manutenção de HU, em uso desde 2009. Destas oito crianças que iniciaram o PTR, em duas o programa foi suspenso: uma devido a aloimunização com fenótipo eritrocitário de difícil disponibilidade e em outra, novos exames de imagem revelaram desaparecimento das lesões vasculares e os três exames de DTC posteriores se normalizaram. Ambas continuam em uso de HU. Nenhuma das nove crianças sofreram AVC clínico.

Ao se compararem nossos achados com os do grupo francês, observou-se resultado inferior em nossa coorte. As razões para esses resultados poderiam ser explicadas pelo rastreamento mais tardio de nossos pacientes, com 4,8 anos de idade, em média, ao primeiro exame de DTC comparada com a idade de $1,7 \pm 0,6$ anos daquele estudo. Saliente-se que a maior incidência do AVCi se encontra na faixa de dois a cinco anos de idade e que a doença cerebrovascular apresenta caráter progressivo e irreversível nos casos mais graves, mesmo com as transfusões crônicas. Ressalte-se, ainda, as dificuldades de adesão e os recursos financeiros mais limitados do nosso sistema público de saúde.

Em 2021, Kanter et al. chamaram a atenção para as práticas ainda precárias de rastreamento de DTC no mundo real, na maior coorte de seguimento até o momento.

Ainda em relação ao estudo de Bernaudin et al. (2016) observou-se que 65 das 91 crianças (71,4%) apresentavam ARM normal 3 a 6 meses depois do DTC anormal e 26 (28,6%) exibiam sinais de estenose vascular. As VMM anteriormente constatadas ao DTC eram significativamente mais elevadas em pacientes que apresentavam estenose vascular no exame de ARM. Dentre os pacientes que normalizaram o DTC, sete tinham

estenose vascular à ARM que desapareceu durante a terapêutica transfusional (PLATT, 2005; ADAMS et al, 1998; BERNAUDIN et al, 2016).

7.8 Aloimunização

Em 2005, Murao e Viana analisaram retrospectivamente 828 pacientes com doença falciforme, acompanhados no Hemocentro-BH e observaram que 10% dos já transfundidos desenvolveram aloanticorpos, direcionados principalmente ao sistema Rh. Os fatores de risco associados a maiores taxas de aloimunização foram número de transfusões recebidas, idade mais elevada à primeira exposição e o gênero feminino. Depois desse estudo, a fenotipagem eritrocitária estendida foi introduzida no hemocentro (MURAO e VIANA, 2005).

Na presente casuística, a complicação mais impactante do regime transfusional foi a aloimunização, presente em 27% das crianças já em 2013, com anticorpos principalmente para o Sistema Rh (anticorpos anti-C e anti-E), e o Sistema Kell. (SILVA et al, 2013). Em 2015, a taxa de pacientes aloimunizados da coorte já era de 45% (dados não mostrados). Embora o HBH-Hemominas realize a fenotipagem eritrocitária estendida a partir de 2004 e a genotipagem desde 2006, esta taxa de aloimunização é alta e dificulta o encontro de concentrado de hemácias compatíveis para manutenção das transfusões regulares para pacientes com fenótipos mais raros. Em 2013, Chou et al. relataram aloimunização de 58% dos pacientes cronicamente transfundidos em um Hospital da Filadélfia. Na ocasião, sugeriram realização da genotipagem eritrocitária em complementação aos testes sorológicos. Esta técnica refinaria a compatibilização dos eritrócitos, reduzindo as aloimunizações. Entretanto, ainda há dúvidas quanto à real efetividade dessa técnica para a redução do problema, sendo necessários mais estudos para a sua definição (CHOU et al, 2013; FASANO e CHOU, 2016; CHOU et al, 2020; DeBAUN et al, 2020).

7.9 Variáveis Hematológicas

Atualmente ainda não podemos identificar, ao nascimento ou logo após, fatores preditivos da gravidade da anemia falciforme. Vários estudos têm demonstrado o papel de variáveis hematológicas, inclusive da concentração de HbF, de parâmetros laboratoriais indicadores de hemólise, da co-herança de genes da alfa talassemia, além

de modulação por outros genes. As variáveis hematológicas de 39 crianças do presente estudo, pertencentes a casuística de estudo anterior desta coorte (369 crianças) foram comparadas com as crianças que não tiveram AVCi e AIT ou sinais de doença cerebrovascular. A co-herança de alfa talassemia foi observada em 12,8% das crianças indicadas para o PTR, e no grupo das que não sofreram AVCi ou exibiram sinais de vasculopatia, esta co-herança foi de 30%, resultado estatisticamente significativo. Em estudos prévios com a mesma coorte ficou evidenciada a ação protetora da co-herança do gene alfa-talassemia para a doença cerebrovascular (BELISÁRIO et al, 2010; BELISÁRIO et al, 2015), associação também já relatada por outros autores (STEINBERG, 2005).

No presente estudo, as 39 crianças com indicação de PTR apresentaram média de Hb basal total mais baixa e leucometria e contagem de reticulócitos mais elevadas, todas com expressiva significância, principalmente o número basal de reticulócitos. Esses achados também já foram relatados nos estudos da coorte do PTN-MG acompanhados no HBH, da qual participa a subamostra deste trabalho (SILVA et al, 2011, BELISÁRIO et al. 2015; BELISÁRIO et al. 2016).

O Estudo Cooperativo de Doença Falciforme (CSSCD) mostrou que Hb basal baixa e leucometria elevada, além de dactilite no primeiro ano de vida, tinham valor preditivo de maior gravidade da Anemia Falciforme. Meier, Wright e Miller (2014), ao revisar os dados do CSSCD identificaram que a contagem reticulocitária mais elevada no primeiro ano de vida, ainda que em pacientes assintomáticos, tinha valor preditivo de maior índice de AVC e mortalidade na infância (MEIER, WRIGHT e MILLER 2014; MEIER et al, 2017; OHENE-FREMPONG et al, 1998; DeBAUN et al, 2014).

Neste estudo, os níveis basais de HbF e de plaquetas não foram associados com as complicações cerebrovasculares. Meier et al. (2017), em revisão sistemática, também não encontraram associação dos níveis de HbF com as complicações cerebrovasculares (MEIER et al. 2017).

7.10 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

O acompanhamento e desfecho de todos os eventos agudos que caracterizam a doença cerebrovascular não constituíram alvo do nosso estudo. Como parte do registro das crianças que se submeteram a pelo menos um DTC, foram catalogados os eventos de AIT e AVC extraídos dos prontuários e registrados no Banco de Dados. No presente

estudo, observaram-se 68 registros de AVC em 45 crianças (6,3%), com média de idade ao primeiro episódio muito mais baixa do que a observada por Kwiatkowski et al. (2019).

Na literatura internacional, a incidência de AVC está em torno de 0,5 a 1,0% ao ano. Nas crianças com risco elevado pelo DTC, o risco é de 10% ao ano, com redução para menos de 1% ao ano quando se utiliza o regime de transfusão regular (ADAMS et al, 1998 e ADAMS, 2007).

Em estudo realizado por Furlleton et al. (2002), no período de 1979 a 1998, analisando os óbitos por AVC hemorrágico e isquêmico em crianças e adolescentes menores de 20 anos, observou-se queda da incidência do evento em geral. De 4.881 óbitos, o AVC isquêmico foi responsável por 26% dos óbitos, e revelou uma mortalidade de 0,09/100.000/pessoas-ano. Relatou-se declínio de 58% nas taxas de mortalidade de AVC de todos os tipos, e redução de 19% para o AVC isquêmico. As taxas de AVC isquêmico foram semelhantes entre os sexos. A melhoria dos cuidados para a população pediátrica deve ter contribuído para a redução da taxa de mortalidade por AVC. O controle de fatores de risco para crianças com AF como a prevenção primária do evento com transfusões crônicas deve ter tido papel relevante nessa redução. Além disso, as medidas profiláticas como as imunizações contra as bactérias encapsuladas devem ter contribuído para a redução das mortes por AVC.

Kwiatkowski et al. (2019), analisaram 2.808 dos 3.539 pacientes de 19 centros participantes do STOP e STOP 2, no período pós-STOP. Ocorreram 60 eventos (2,1%) nesses pacientes na era pós-STOP, sendo a média de idade ao primeiro AVC 13,7 anos, ocorrendo em média 5,1 anos após o último DTC. A incidência geral do primeiro AVC foi 0,24/100 pacientes-ano e o evento foi mais frequente em pacientes que tiveram DTC prévio anormal ou condicional. A VMM do último DTC também era mais elevada em pacientes que desenvolveram AVC em relação àqueles que não sofreram tal evento.

Na presente casuística, ao se analisarem os quatro primeiros anos do rastreamento com os quatro subsequentes, não foi verificada redução significativa dos eventos de AVCi (4,8% x 4,3%). De forma semelhante, a frequência de DTC de alto risco também não apresentou diferença significativa (7,2% x 5,6%). Estes dados chamam a atenção para falhas no protocolo de rastreamento, conforme já relatado, e que é a realidade em todo o mundo, com idade média de início tardia em relação à recomendação de 2 anos, mesmo no segundo período do estudo.

7.11 Ataque Isquêmico Transitório

O ataque isquêmico transitório é definido como sinais neurológicos de origem vascular que se resolvem em 24 horas sem deixar sequela identificável. Constitui fator de risco para ocorrência do AVC clínico completo (OHENE-FREMPONG et al. 1998) e é recomendado que o evento seja abordado e tratado com transfusões regulares (DeBAUN et al. 2020), tentando-se evitar AVC clínico manifesto.

Na presente casuística, o número de episódios de AIT registrados nos prontuários foi de 33 em 22 crianças. Provavelmente esses eventos foram subnotificados, já que os pais não os relatavam adequadamente e muitas vezes os próprios profissionais não os identificavam em pacientes com eventos prévios, tanto de AVC como do próprio AIT. Muitas das crianças já estavam em programa de transfusão regular e hidroxiureia.

7.12 Avaliação da DCV pelos exames de imagem

Os exames de imagem no presente estudo foram demandados para complementar os casos em que os exames de DTC foram parciais, inconclusivos ou incompletos. Porém, devido às dificuldades tanto dos pais como dos provedores do SUS para a execução desses exames, eles não foram realizados em todos os pacientes cujos exames de DTC trouxeram dificuldades para detecção do risco de DCV.

Os ICS são eventos com lesões cerebrais geradas por distúrbios da microcirculação na substância branca cerebral. São identificados pelo exame de RN magnética cerebral, já que as crianças não apresentam sinais ao exame neurológico padrão. Na RM as lesões são definidas como imagem de 3 mm visíveis em dois planos na sequência FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*). A RN do encéfalo e a TC de crânio evidenciam lesões do parênquima cerebral, com padrão sugestivo de comprometimento hemodinâmico, mas não avalia a hemodinâmica cerebral. A ARM do cérebro avalia os vasos sanguíneos cerebrais detectando as estenoses, as variações anatômicas e aneurismas. A vasculopatia, na ARM definida como estenose maior que 50%, é reconhecida como fator de risco para infarto cerebral. Nos países com maiores recursos como EUA e França as crianças com AF e assintomáticas são avaliadas tanto pelo DTC como por esses exames de imagem. Aquelas que apresentam sinais de DCV e ICS são acompanhadas e encaminhadas para a realização de intensificação terapêutica (JORDAN e DeBAUN, 2018).

Na presente casuística, dos exames de neuroimagem solicitados, nove crianças apresentaram sinais de vasculopatia acentuada e oito delas foram colocados no PTR para prevenção do AVC. Análise mais aprofundada do significado e evolução de lesões detectadas por exames de imagem foge ao escopo do presente estudo.

7.13 Esplenectomia e risco de doença cerebrovascular

O sequestro esplênico agudo (SEA) é evento recorrente com elevado risco de óbito em crianças com AF, sendo importante causa de mortalidade nas crianças. Em estudo de Rezende et al. (2009), em crianças provenientes da triagem neonatal realizada em MG, constatou-se a probabilidade de 40% do primeiro episódio de SEA nas crianças com AF, sendo que esses eventos ocorreram principalmente nos dois primeiros anos de vida. O protocolo de tratamento utilizado nos casos de recorrência de SEA é a esplenectomia, às vezes precedida por PTR por tempo limitado até que a criança atinja dois anos de idade ou aguardando-se vaga para o procedimento cirúrgico.

Há dúvidas se a esplenectomia poderia ser fator para desenvolvimento de complicações cerebrovasculares. Estudos especulam que a esplenectomia seria fator aditivo que levaria a complicações tanto em nível pulmonar quanto na doença cerebrovascular (MACHADO, 2015).

Kalpatthi et al. (2010) avaliaram 57 crianças com AF que se submeteram à esplenectomia e foram seguidos por 6,4 anos após a cirurgia. Quatorze pacientes desenvolveram AVC (5) ou DTC anormal (9) após a esplenectomia. Porém nem todos os pacientes tinham DTC prévio e os autores sugeriram novos estudos para determinação do risco de DCV após a esplenectomia.

Siddiqui and Soh (2015), em estudo de 40 crianças esplenectomizadas entre 1999 a 2014 encontraram aumento transitório da VMM do fluxo sanguíneo cerebral após dois anos (157 ± 33 cm/seg) e após cinco anos (137 ± 25 cm/seg). No período pré-cirurgia, a VMM ao DTC destas crianças havia sido de 129 ± 29 cm/seg.

Na presente casuística, não se observou associação significativa entre DCV e a realização prévia de esplenectomia.

7.14 Intensificação da Terapêutica na Doença Falciforme (Transfusões regulares, Hidroxiureia, TCTH)

O protocolo para transfusão regular nos pacientes em prevenção primária é também usado na prevenção secundária após AVC isquêmico clínico e está descrito na seção Metodologia (5.4.1, Fig. 3). A literatura consolida essa prática como medida efetiva tanto na prevenção de AVC isquêmico como também na prevenção secundária. Na nossa casuística, também foram registradas outras indicações para o uso da transfusão regular, ainda que por períodos temporários, como espera para a realização de esplenectomia devido SEA, priapismo recorrente, STA de repetição e úlcera de perna, além de controle de crises álgicas repetitivas com internação. Essas últimas indicações são baseadas na prática clínica e ainda carecem de estudos controlados, muitas delas já superadas com o uso de outras terapias intensificadoras como a hidroxiureia (HOWARD, 2016; DeBAUN et al, 2020).

O uso da hidroxiureia foi iniciado em adultos, após a publicação do estudo MSH (*Multicenter Study of Hydroxyurea*; CHARACHE et al, 1995) que mostrou grande impacto na redução dos eventos dolorosos, STA, internações e redução da necessidade transfusional. Vários estudos menores mostraram benefícios da droga para as crianças. Em 2011, Wang et al. (*Baby-Hug Study*), observaram que o uso de hidroxiureia era seguro nas crianças a partir de nove meses e que o medicamento promovia a redução de danos orgânicos nos rins e baço. Além disso, observaram redução das crises dolorosas e dactilite, e diminuição nas taxas de STA, internações e número de transfusões. Os autores verificaram a VMM dos pacientes em tratamento e no grupo placebo; a diferença nas velocidades não foi significativa entre os grupos. Após esse estudo, a HU na criança foi cada vez mais utilizada e incorporada aos protocolos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2018).

A maioria das crianças e adolescentes desta casuística iniciaram hidroxiureia seja pelos critérios já aprovados pelo MS como CVO repetidas, mais que um episódio de STA, nível de hemoglobina reduzido, além de outras. A causa mais frequente para o uso da HU foram crises álgicas recorrentes, e a maioria dos pacientes em alto risco pelo DTC estava em uso associado com as transfusões regulares, seja por indicação prévia da droga, ou após verificação de DTC anormal. Os pacientes que normalizavam o DTC faziam a substituição da terapêutica transfusional pelo uso da HU, conforme protocolos já vigentes (BERNAUDIN et al. 2011 e TWITCH Study: WARE et al, 2016). Observa-

se no período deste estudo o início da hidroxiureia em idade relativamente mais tardia, com mediana em torno de seis anos.

O TCTH é único tratamento curativo e definitivo para a AF e as taxas de cura chegam a 95% com risco potencial de doença do enxerto *versus* hospedeiro agudo e crônico, além de infertilidade. O risco-benefício deve ser avaliado de acordo com a gravidade da doença e a possibilidade de oferta do procedimento, com a disponibilidade de recursos locais e regionais. Essa estratégia deve ser apresentada aos familiares e cuidadores, no melhor período de controle da doença, antes de complicações maiores (BERNAUDIN, 2019). Os protocolos do MS e da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea definem os critérios para o TCTH, em pacientes com hemoglobinopatia (SIMÕES et al, 2017). Infelizmente, essa modalidade terapêutica torna-se restrita devido a não disponibilidade de doador compatível na maioria dos pacientes. Estudos de compatibilidade devem ser oferecidos para os familiares. Na nossa casuística, como já relatado, uma criança foi submetida ao TCTH e curada, após detecção de alto risco para AVCi, com dificuldade de transfusões pela aloimunização por múltiplos anticorpos.

8. Conclusões

*O DTC mostrou-se viável em nosso meio para o rastreamento de casos com risco de AVCi e as transfusões profiláticas foram efetivas para a redução das VMM do fluxo sanguíneo cerebral e para prevenção do evento primário.

*Mais de 60% dos pacientes com DTC de alto risco apresentaram reversão para baixo risco e mais de 80% de todos eles apresentaram reversão, ainda que para risco condicional.

*Dezoito por cento das crianças mantiveram o DTC anormal apesar do tratamento e duas evoluíram para AVCi.

*Provavelmente os eventos de AIT foram subnotificados, já que os pais não os relatavam adequadamente e muitas vezes os próprios profissionais não os identificavam em pacientes com eventos prévios, tanto de AVC como do próprio AIT.

*Ao se analisarem os quatro primeiros anos do rastreamento com os quatro subsequentes, não foi verificada redução significativa dos eventos de AVCi e de DTC de alto risco. Esses dados revelam prováveis falhas no protocolo de rastreamento, uma realidade mundial.

*A aloimunização é o maior problema no manejo das crianças no programa de transfusão regular. Uma das crianças, em risco condicional alto, tornou-se aloimunizada, mas como tinha doador compatível, foi submetida ao transplante de medula óssea alogênico e foi curada.

A melhoria no tratamento, o diagnóstico precoce através da triagem neonatal e a prevenção das possíveis complicações tem mudado a história natural da DF, inclusive da doença cerebrovascular. Porém ainda existem barreiras relacionadas às dificuldades logísticas de agendamentos e comunicação por parte da família e profissionais de saúde. O rastreamento pelo DTC, a identificação de risco elevado para DCV, a conscientização da família no que se refere à adesão ao tratamento e acompanhamento ambulatorial regular são medidas necessárias e devem ser implementadas.

A intensificação terapêutica deve ser oferecida a todos os pacientes de forma individualizada e adequada às condições das famílias e aos recursos disponíveis em cada região. Novas estratégias associadas ao uso da hidroxiureia, transfusões crônicas e transplante de medula óssea, além das novas drogas em estudo e a terapia gênica

poderão acrescentar abordagem mais completa das complicações da doença garantindo melhor qualidade de vida aos pacientes.

9 Referências Bibliográficas

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;103(7):2822-6.

Abboud MR et al. Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II. *Blood*. 2011 Jul 28;118(4):894-8.

Abboud MR. Standard management of sickle cell disease complications. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020 Jun;13(2):85-90.

Adams RJ et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood*. 2004 May 15;103(10):3689-94.

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 29;353(26):2769-78.

Adams RJ et al. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol*. 1997 Nov;42(5):699-704.

Adams RJ 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.

Adams RJ et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):5-11.

Adams RJ et al. Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. *Stroke*. 1992 Aug;23(8):1073-7.

Adams RJ. Big strokes in small persons. *Arch Neurol.* 2007 Nov;64(11):1567-74.

Adams RJ. TCD in sickle cell disease: an important and useful test. *Pediatr Radiol.* 2005 Mar;35(3):229-34.

Ali SB et al. Stroke recurrence in children with sickle cell disease treated with hydroxyurea following first clinical stroke. *Am J Hematol.* 2011 Oct;86(10):846-50.

Alsultan A et al. Demands and challenges for patients with sickle-cell disease requiring hematopoietic stem cell transplantation in Saudi Arabia. *Pediatr Transplant.* 2016 Sep;20(6):831-5.

Armstrong-Wells J et al. Utilization of TCD screening for primary stroke prevention in children with sickle cell disease. *Neurology.* 2009 Apr 14;72(15):1316-21.

Aygun B et al. Chronic transfusion practices for prevention of primary stroke in children with sickle cell anemia and abnormal TCD velocities. *Am J Hematol.* 2012 Apr;87(4):428-30.

Aygun B et al. Chronic transfusion practice for children with sickle cell anaemia and stroke. *Br J Haematol.* 2009 May;145(4):524-8.

Belisário AR et al. Association of alpha-thalassemia, TNF-alpha (-308G>A) and VCAM-1 (c.1238G>C) gene polymorphisms with cerebrovascular disease in a newborn cohort of 411 children with sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2015 Jan;54(1):44-50.

Belisário AR et al. Coinheritance of α -thalassemia decreases the risk of cerebrovascular disease in a cohort of children with sickle cell anemia. *Hemoglobin.* 2010;34(6):516-29.

Belisário AR et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Brazilian Children With Sickle Cell Anemia is not Associated With Clinical Ischemic Stroke or High-Risk Transcranial Doppler. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Jun;63(6):1046-9.

Belisário AR et al. Reticulocyte count is the most important predictor of acute cerebral ischemia and high-risk transcranial Doppler in a newborn cohort of 395 children with sickle cell anemia. *Ann Hematol.* 2016 Oct;95(11):1869-80.

Bernaudin F et al. Chronic and acute anemia and extracranial internal carotid stenosis are risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *Blood.* 2015 Mar 5;125(10):1653-61.

Bernaudin F et al. Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities. *Blood.* 2016 Apr 7;127(14):1814-22.

Bernaudin F et al. G6PD deficiency, absence of alpha-thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. *Blood.* 2008 Nov 15;112(10):4314-7.

Bernaudin F et al. Association of Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Transcranial Doppler Velocities in Children With Sickle Cell Anemia. *JAMA.* 2019 Jan 22;321(3):266-276.

Bernaudin F et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood.* 2011 Jan 27;117(4):1130-40.

Bernaudin F. Why, Who, When, and How? Rationale for Considering Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease. *J Clin Med.* 2019 Sep 22;8(10):1523.

Bishop S et al. Effect of chronic transfusion therapy on progression of neurovascular pathology in pediatric patients with sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2011 Aug 15;47(2):125-8.

Bode H, Eden A. Transcranial Doppler in children. *J. Child Neurol* 1989; 4:S68-S76.

Bollinger LM et al. Caregivers' perspectives on barriers to transcranial Doppler screening in children with sickle-cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jan;56(1):99-102.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 7, de 23 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro. (http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_SobrecargaFerro.pdf)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos estratégicos. Portaria conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. (http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_DoencaFalciforme.pdf)

Brousse V et al. How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015 Sep;170(5):615-25.

Brousse V, et al. Does regular blood transfusion prevent progression of cerebrovascular lesions in children with sickle cell disease? *Ann Hematol*. 2009 Aug;88(8):785-8.

Buchanan ID et al. The other side of abnormal: a case series of low transcranial Doppler velocities associated with stroke in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Oct;35(7):543-6.

Cancio MI et al. Silent cerebral infarcts in very young children with sickle cell anaemia are associated with a higher risk of stroke. *Br J Haematol*. 2015 Oct;171(1):120-9.

Castro IPS, Viana MB. Cognitive profile of children with sickle cell anemia compared to healthy controls. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Jul-Aug;95(4):451-457.

Charache S et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1317-22.

Chou ST et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4(2):327-355.

Chou ST et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood.* 2013 Aug 8;122(6):1062-71.

Colombatti R et al. Primary stroke prevention for sickle cell disease in north-east Italy: the role of ethnic issues in establishing a Transcranial Doppler screening program. *Ital J Pediatr.* 2009 Jun 22;35:15.

Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2013 May;161(4):484-98.

Crosby LE et al. Implementation of a Process for Initial Transcranial Doppler Ultrasonography in Children With Sickle Cell Anemia. *Am J Prev Med.* 2016 Jul;51(1 Suppl 1):S10-6.

DeBaun MR, King AA. Prevention of central nervous system sequelae in sickle cell disease without evidence from randomized controlled trials: the case for a team-based learning collaborative. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):632-639.

DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv.* 2020;4(8):1554-88.

DeBaun MR et al. Primary stroke prevention in children with sickle cell anemia living in Africa: the false choice between patient-oriented research and humanitarian service. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2016;127:17-33.

DeBaun MR. Secondary prevention of overt strokes in sickle cell disease: therapeutic strategies and efficacy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:427-33.

DeBaun MR et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. *Blood*. 2012 Apr 19;119(16):3684-90.

DeBaun MR et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):699-710.

Demirci S, Uchida N, Tisdale JF. Gene Therapy for Sickle Cell Disease: An Update. *Cytotherapy*. 2018 July; 20(7): 899–910.

De Montalembert M, Wang W. Cerebrovascular complications in children with sickle cell disease. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1937-43.

De Montalembert M. To SWiTCH or not to SWiTCH? *Blood*. 2012 Apr 26;119(17):3870-1.

De Montalembert M et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease. Risk factors and blood transfusion influence. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J Pediatr* 1993 Mar; 152(3):201–204.

Eckrich MJ et al. Adherence to transcranial Doppler screening guidelines among children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):270-4.

Enniful-Eghan H et al. 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.

Fasano RM et al. Effectiveness of red blood cell exchange, partial manual exchange, and simple transfusion concurrently with iron chelation therapy in reducing iron overload in chronically transfused sickle cell anemia patients. *Transfusion*. 2016 Jul;56(7):1707-15.

Fasano RM, Chou ST. Red Blood Cell Antigen Genotyping for Sickle Cell Disease, Thalassemia, and Other Transfusion Complications. *Transfus Med Rev*. 2016 Oct;30(4):197-201.

Fernandes AP et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)*. 2010 Jul-Aug;86(4):279-84.

Filhon B et al.[Advantages and difficulties of an erythrocytapheresis program for sickle-cell patients: a pediatric experience]. *Arch Pediatr*. 2012 Jun;19(6):572-8.

Franco JM et al. Chronic transfusion therapy effectiveness as primary stroke prophylaxis in sickle cell disease patients. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020 Jan-Mar;42(1):12-17.

Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest*. 2007 Apr;117(4):850-8.

Fullerton HJ et al. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998. *Neurology*. 2002 Jul 9;59(1):34-9.

Galadanci NA et al. Feasibility trial for primary stroke prevention in children with sickle cell anemia in Nigeria (SPIN trial). *Am J Hematol*. 2017 Aug;92(8):780-788.

Greenway A, Ware RE, Thornburg CD. Long-term results using hydroxyurea/ phlebotomy for reducing secondary stroke risk in children with sickle cell anemia and iron overload. *Am J Hematol*. 2011 Apr;86(4):357-61.

Hankins JS et al. From infancy to adolescence: fifteen years of continuous treatment with hydroxyurea in sickle cell anemia. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(28):e215.

Hankins JS et al. Prevention of conversion to abnormal transcranial Doppler with hydroxyurea in sickle cell anemia: A Phase III international randomized clinical trial. *Am J Hematol*. 2015 Dec;90(12):1099-105.

Hankins JS et al. The natural history of conditional transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2008 Jul;142(1):94-9.

Hokazono M et al. 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.

Hoppe C et al. Confirmation of an association between the TNF(-308) promoter polymorphism and stroke risk in children with sickle cell anemia. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2241-6.

Howard J. Sickle cell disease: when and how to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):625-631.

Hulbert ML et al. Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease. *Blood*. 2011 Jan 20;117(3):772-9.

Hussain S et al. Implementation of transcranial Doppler ultrasonography screening and primary stroke prevention in urban and rural sickle cell disease populations. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Feb;62(2):219-223.

Hyacinth HI et al. Frequent red cell transfusions reduced vascular endothelial activation and thrombogenicity in children with sickle cell anemia and high stroke risk. *Am J Hematol*. 2014 Jan;89(1):47-51.

Islam MS, Anoop P. Current concepts in the management of stroke in children with sickle cell disease. *Childs Nerv Syst*. 2011 Jul;27(7):1037-43.

Jain DL et al. Efficacy of fixed low dose hydroxyurea in Indian children with sickle cell anemia: a single centre experience. *Indian Pediatr.* 2013 Oct;50(10):929-33.

Joly P et al. G6PD deficiency and absence of α -thalassemia increase the risk for cerebral vasculopathy in children with sickle cell anemia. *Eur J Haematol.* 2016 Apr;96(4):404-8.

Jordan LC, Casella JF, DeBaun MR. Prospects for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2012 Apr;157(1):14-25.

Jordan LC, DeBaun MR. Cerebral hemodynamic assessment and neuroimaging across the lifespan in sickle cell disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(9):1438-48.

Kalpatthi R et al. Clinical events after surgical splenectomy in children with sickle cell anemia. *Pediatr Surg Int.* 2010 May; 26(5):495-500.

Kanter J et al. Transcranial Doppler Screening in a Current Cohort of Children With Sickle Cell Anemia: Results From the DISPLACE Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021 Mar 31.

Kassim AA, DeBaun MR. The case for and against initiating either hydroxyurea therapy, blood transfusion therapy or hematopoietic stem cell transplant in asymptomatic children with sickle cell disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Feb;15(3):325-36.

Kato GJ et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Mar 15;4:18010.

Kossorotoff M et al. [Cerebral vasculopathy in pediatric sickle-cell anemia]. *Arch Pediatr.* 2014 Apr;21(4):404-14.

Kratovil T et al. Hydroxyurea therapy lowers TCD velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 Dec;47(7):894-900.

Kwiatkowski JL et al. Effect of transfusion therapy on transcranial Doppler ultrasonography velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 May;56(5):777-82.

Kwiatkowski JL, Granger S, Brambilla DJ, et al. Elevated blood flow velocity in the anterior cerebral artery and stroke risk in sickle cell disease: extended analysis from the STOP trial. *Br J Haematol*. 2006;134(3):333-339.

Kwiatkowski JL et al; Post-STOP Study Group. Ischemic stroke in children and young adults with sickle cell disease in the post-STOP era. *Am J Hematol*. 2019 Dec;94(12):1335-1343.

Lagunju I, Sodeinde O, Telfer P. Prevalence of transcranial Doppler abnormalities in Nigerian children with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2012 May;87(5):544-7.

Lagunju I et al. Chronic blood transfusion for primary and secondary stroke prevention in Nigerian children with sickle cell disease: a 5-year appraisal. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Dec;60(12):1940-5.

Lagunju I et al. 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.

Lagunju I et al. Transcranial Doppler ultrasonography in children with sickle cell anemia: Clinical and laboratory correlates for elevated blood flow velocities. *J Clin Ultrasound*. 2014 Feb;42(2):89-95.

Lebensburger JD, DeBaun MR, Thompson AA. What is the evidence for using hydroxyurea for secondary stroke prevention? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:440-2.

Lee MT et al; STOP Study Investigators. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):847-52.

Lefèvre N et al. Use of hydroxyurea in prevention of stroke in children with sickle cell disease. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):963-4.

Lobo CL et al. Brazilian Guidelines for transcranial doppler in children and adolescents with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(1):43-8.

Lusher JM, Haghghat H, Khalifa AS. A prophylactic transfusion program for children with sickle cell anemia complicated by CNS infarction. *Am J Hematol*. 1976;1(2): 265-73.

Machado RF. Hipertensão Pulmonar Associada à Anemia Falciforme. *Pulmão RJ* 2015;24(2):47-54.

Madden NA et al. Practice patterns of stroke screening and hydroxyurea use in children with sickle cell disease: a survey of health care providers. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Aug;36(6):e382-6.

Majumdar S et al. Stroke with intracranial stenosis is associated with increased platelet activation in sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1192-7.

Mazzucco S et al. Transcranial Doppler screening for stroke risk in children with sickle cell disease: a systematic review. *Int J Stroke*. 2017 Aug;12(6):580-588.

McCarville MB et al. Evaluation of a comprehensive transcranial doppler screening program for children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Apr;50(4):818-21.

McCavit TL et al. National trends in incidence rates of hospitalization for stroke in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 May;60(5):823-7.

McLaughlin JF, Ballas SK. High mortality among children with sickle cell anemia and overt stroke who discontinue blood transfusion after transition to an adult program. *Transfusion*. 2016 May;56(5):1014-21.

Meier ER et al. Early Reticulocytosis and Anemia Are Associated with Abnormal and Conditional Transcranial Doppler Velocities in Children with Sickle Cell Anemia. *J Pediatr*.2016 Feb;169:227-31.

Meier ER, Fasano RM, Levett PR. A systematic review of the literature for severity predictors in children with sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis*.2017 Jun;65:86-94.

Meier ER, Wright EC, Miller JL. Reticulocytosis and anemia are associated with an increased risk of death and stroke in the newborn cohort of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Am J Hematol*. 2014 Sep;89(9):904-6.

Miller ST et al. Predicting adverse outcomes in children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study (CSSCD). *N Engl J Med* 2000; 342:83-89.

Mirre E et al. Feasibility and efficacy of chronic transfusion for stroke prevention in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2010 Mar;84(3):259-65.

Munube D et al. Prevalence of stroke in children admitted with sickle cell anaemia to Mulago Hospital. *BMC Neurol*. 2016 Sep 17;16:175.

Murao M, Viana MB. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38:675-82.

Mynarek M et al. Normalized transcranial Doppler velocities, stroke prevention and improved pulmonary function after stem cell transplantation in children with sickle cell anemia. *Klin Padiatr*. 2013 May;225(3):127-32.

Noubouossie DC et al. Thrombin generation in children with sickle cell disease: relationship with age, hemolysis, transcranial Doppler velocity, and hydroxyurea treatment. *Eur J Haematol*. 2013 Jul;91(1):46-54.

Ohene-Frempong K et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998 Jan 1;91(1):288-94.

Oliveira CC et al. Stroke in patients with sickle cell disease: clinical and neurological aspects. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008 Mar;66(1):30-3.

Pauling L, Itano HA, et al. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science.* 1949 Nov 25;110(2865):543-8.

Pavlakakis SG et al. Transcranial doppler ultrasonography (TCD) in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Feb;54(2):256-9.

Platt OS. Preventing stroke in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 2005 Dec 29;353(26):2743-5.

Powars D et al. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med.* 1978 Sep;65(3):461-71.

Powers WJ et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2018; 49: e46–e110.

Quinn CT, Sargent JW. Daytime steady-state haemoglobin desaturation is a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2008 Feb; 140(3): 336-9.

Quinn CT et al. Haemoglobin oxygen saturation is a determinant of cerebral artery blood flow velocity in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2009 May;145(4):500-5.

Quinn CT et al. Survival of children with sickle cell disease. *Blood.* 2004 Jun 1;103(11):4023-7.

Quinn CT et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood.* 2010 Apr 29;115(17):3447-52.

Reeves SL et al. Missed Opportunities for Transcranial Doppler Screening Among Children With Sickle Cell Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Oct;55(12):1093-9.

Reeves SL et al. Physician attitude, awareness, and knowledge regarding guidelines for transcranial Doppler screening in sickle cell disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015 Apr;54(4):336-45.

Rezende PV, Viana MB, Murao M, Chaves AC, Ribeiro AC. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *J Pediatr (Rio J)*. 2009 Mar-Apr;85(2):163-9.

Roberts L et al. Stroke prevention in the young child with sickle cell anaemia. *Ann Hematol*. 2009 Oct;88(10):943-6.

Rodrigues DO et al. Genetic determinants and stroke in children with sickle cell disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 Nov - Dec;92(6):602-608.

Russell MO et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood*. 1984 Jan;63(1):162-9.

Sabarense AP, Lima GO, Silva LM, Viana MB. Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91(3): 242-7.

Sarode R et al. Advantages of isovolemic hemodilution-red cell exchange therapy to prevent recurrent stroke in sickle cell anemia patients. *J Clin Apher*. 2011;26(4):200-7.

Sheehan VA et al. Transcranial Doppler velocity and brain MRI/MRA changes in children with sickle cell anemia on chronic transfusions to prevent primary stroke. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Sep;60(9):1499-502.

Shenoy S et al. A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood*. 2016 Nov 24;128(21):2561-2567.

Siddiqui AH, Soh PB. Changes in cerebral blood flow in children with sickle cell disease after splenectomy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015 May;32(4):269-72.

Silva CM et al. High reticulocyte count is an independent risk factor for cerebrovascular disease in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jan;56(1):116-21.

Silva CM et al. Ischemic stroke prevention in sickle cell disease: data from Belo Horizonte blood center, Brazil. 7 th Annual sickle cell disease research and educational symposium and 36 th National sickle cell disease scientific meeting. *AJH*. 2013. Pag. 15.

Simões BP et al. Consenso Brasileiro de Transplante de Célula Tronco Hematopoiética (TCTH). Hemoglobinopatias. 2017. Disponível em https://sbtmo.org.br/userfiles/aulas/09_Transplante.pdf

Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2005 May;129(4):465-81.

Steinberg MH et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol*. 2010 Jun;85(6):403-8.

Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Scientific World Journal*. 2008 Dec 25;8:1295-324.

Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2004 Oct 9-15;364(9442):1343-60.

Tabari AM, Ismail A. Doppler ultrasound velocimetry of middle cerebral arteries of patients with sickle cell disease at Aminu Kano Teaching Hospital: a preliminary report. *Ultrasound Q*. 2013 Mar;29(1):61-5.

Tarer V et al. Sickle cell anemia in Guadeloupean children: pattern and prevalence of acute clinical events. *Eur J Haematol*. 2006 Mar;76(3):193-9.

Telfer P et al. Transcranial Doppler Screening in a Regional Care Network for Sickle Cell Disease in the United Kingdom. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Oct;38(7):517-24.

Terrell D et al. Cerebral Revascularization for Moyamoya Syndrome Associated with Sickle Cell Disease: A Systematic Review of the Literature on the Role of Extracranial-Intracranial Bypass in Treating Neurologic Manifestations of Pediatric Patients with Sickle Cell Disease. *World Neurosurg*. 2020 May;137:62-70.

Thornburg CD et al. A pilot study of hydroxyurea to prevent chronic organ damage in young children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 May;52(5):609-15.

Wang WC et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011 May 14;377(9778): 1663-72.

Ware RE. Hydroxycarbamide: clinical aspects. *C R Biol*. 2013 Mar;336(3):177-82.

Ware RE, Helms RW; SWiTCH Investigators. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH). *Blood*. 2012 Apr 26;119(17):3925-32.

Ware RE 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.

Ware RE et al. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Dec 1;57(6):1011-7.

Ware RE et al. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood*. 1999 Nov 1;94(9):3022-6.

Ware RE et al. Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *J Pediatr*. 2004 Sep;145(3):346-52.

Webb J, Kwiatkowski JL. Stroke in patients with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol*. 2013 Jun;6(3):301-16.

Wierenga KJ, Serjeant BE, Serjeant GR. Cerebrovascular complications and parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 2001; 139(3):438–442.

Yee MEM et al. Red blood cell minor antigen mismatches during chronic transfusion therapy for sickle cell anemia. *Transfusion*. 2017 Nov;57(11):2738-2746.

10 Anexos

ANEXO 1: Portaria que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme quanto ao uso da Hidroxiureia (Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018)

PORTARIA CONJUNTA Nº 05, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2018

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes deverão preencher todos os critérios a seguir: 1) eletroforese de hemoglobina compatível com o diagnóstico de DF: Hb SS, SC, SD ou SBetaTal, conforme o item 3. Diagnóstico; 2) idade igual ou maior que 2 anos (ou a partir de 9 meses conforme item o 6. Casos especiais); 3) possibilidade de comparecer às reavaliações periódicas; 4) beta-HCG sérico negativo para mulheres em idade reprodutiva; e 5) ter apresentado pelo menos uma das complicações abaixo nos últimos 12 meses: - três ou mais episódios de crises vasclusivas com necessidade de atendimento médico; - dois episódios de síndrome torácica aguda (definida como dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 37,5 oC ou superior, taquipneia, sibilos pulmonares ou tosse); - um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente; - necrose isquêmica óssea; - insuficiência renal; - proteinúria de 24 h maior ou igual a 1 g; - anemia grave e persistente (Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de 3 meses); - desidrogenase láctica (DHL) elevada duas vezes acima do limite superior nas crianças ou adolescentes e acima de três vezes do limite superior no adulto; - alterações no eco-Doppler transcraniano acima de 160 e até 200 cm/s; - retinopatia proliferativa; ou - quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão(s).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que tenham intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos preconizados neste Protocolo. Critérios de exclusão para uso de Hidroxiureia (HU): Também serão excluídos deste Protocolo os pacientes com indicação de uso de HU e que apresentarem qualquer uma das condições a seguir: contagem de neutrófilos abaixo de 2.000/mm³, Hb abaixo de 4,5 g/dL, reticulócitos abaixo de 80.000/mm³ (quando Hb menor que 8 g/dL), contagem de plaquetas abaixo de 80.000/mm³ ou gestação.

CASOS ESPECIAIS

Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a terapia de crianças menores de 2 anos de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-se em consideração o risco de morbimortalidade da DF. Nesses casos, pode-se prescrever a partir de 9 meses de idade, utilizando os mesmos critérios de inclusão acrescidos de pelo menos um dos seguintes fatores abaixo: - dactilite (no primeiro ano de vida); - concentração de Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo); ou - contagem de leucócitos maior que 20.000/mm³ (média de 3 valores fora de evento agudo).

ANEXO 2: Termo de esclarecimento e responsabilidade – Hidroxiureia

Eu, _____
(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento hidroxiureia, indicado para o tratamento da doença falciforme.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico. _____

(Nome do médico que prescreve)

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento hidroxiureia que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- > desaparecimento ou diminuição dos episódios de dor;
- > aumento da produção de Hb fetal;
- > aumento, mesmo que pequeno, da concentração total da Hb;
- > diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda;
- > diminuição do número de hospitalizações;
- > diminuição do número de transfusões sanguíneas;
- > regressão ou estabilização de danos em órgãos ou tecidos;
- > melhora do bem-estar e da qualidade de vida e maior sobrevida.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- > podem ocorrer os seguintes efeitos adversos: diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia e neutropenia), de glóbulos vermelhos (anemia) e do número de plaquetas, cansaço, dor de cabeça, tonturas, desorientação e alucinações; perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre e dor de estômago; elevação de enzimas hepáticas, hepatite medicamentosa, infiltrado pulmonar e fibrose pulmonar, erupções na pele, hiperpigmentação das unhas, queda de cabelos, câncer de pele; perda de função renal, elevação dos níveis sanguíneos de ureia, creatinina e ácido úrico; febre, calafrios, mal-estar;
- > a hidroxiureia atravessa a placenta e vai para a circulação fetal e isso tem um potencial risco de causar defeitos congênitos no feto e até óbito fetal, por isso a gravidez deve ser evitada durante o tratamento com a hidroxiureia. Reprodução: pode causar redução da capacidade reprodutiva de homens e mulheres;
- > a hidroxiureia é excretada através do leite materno e é totalmente contraindicado seu uso em crianças saudáveis; existem duas opções a serem discutidas individualmente: suspensão do aleitamento materno ou suspensão do fármaco – levar em consideração os efeitos benéficos do aleitamento e do tratamento para a mãe.

Estou ciente de que a hidroxiureia somente pode ser utilizada por mim, comprometendo-me a devolvê-la, caso não queira ou não possa utilizá-la, ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Também estou ciente de que o ácido fólico, medicamento complementar ao meu tratamento, pode, raramente, ser maléfico a minha função renal, além de provocar reação alérgica (febre e erupção cutânea).

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:

Data:

Nome do paciente:

Cartão Nacional de Saúde:

Nome do responsável legal:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico responsável:

CRM:

UF:

Assinatura e carimbo do médico:

Data:

Observação: Este termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

ANEXO 3: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doppler transcraniano e doença cerebrovascular em crianças com anemia falciforme acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte/MG

Pesquisador: Célia Maria da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 67592017.4.3001.5149

Instituição Proponente: FUND CENTRO HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.160.220

Apresentação do Projeto:

"Doppler transcraniano e doença cerebrovascular em crianças com anemia falciforme acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte/MG"

O DTC é um instrumento de rastreamento para crianças com risco de desenvolver AVC. A identificação antecipada de crianças com alto risco de desenvolver AVC permite intervenções preemptivas, tais como, regime de transfusão crônica, transplante de medula óssea e a terapia com hidroxiureia, antes do desenvolvimento de possíveis sequelas neurológicas e neurocognitivas. Além disso, evita essas terapias potencialmente tóxicas em pacientes com risco reduzido de AVC pelo DTC. O rastreamento pelo DTC tem sido oferecido a todas as crianças em acompanhamento no Hemocentro de Belo Horizonte, desde 2007, a partir dos dois anos de idade. A média de exames ao ano chega a 250. Mostra-se ferramenta viável, de baixo custo, além de apresentar boa segurança, sendo bem tolerado pelas crianças. Possui sensibilidade e especificidade próximas da angiografia cerebral que, embora considerada o teste padrão-ouro, apresenta riscos de complicações e exige preparo hematológico do paciente. (Adams et al, 1992) Comparando-se os três últimos anos de realização do exame DTC (2015- 2017)x três primeiros anos (2007-2009) houve diminuição do número de crianças que sofreram AVC. O Acidente

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.160.220

Investigador	Projeto_Doutorado_revisado.docx	10/05/2017 12:26:05	Célia Maria da Silva	Aceito
Outros	Carta_Diligencia_CEP_Hemominas.docx	10/05/2017 11:07:52	Célia Maria da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Doppler_TA_vers2.docx	10/05/2017 11:03:10	Célia Maria da Silva	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_901414.pdf	25/04/2017 11:15:53		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cadastro_Hemominas.pdf	25/04/2017 08:55:30	Alessandra Palhoni Sabarense	Aceito
Outros	Termo_Compromisso.pdf	25/04/2017 08:54:13	Alessandra Palhoni Sabarense	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TA.pdf	25/04/2017 08:52:50	Alessandra Palhoni Sabarense	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_2016.pdf	25/04/2017 08:51:52	Alessandra Palhoni Sabarense	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso_pesq.pdf	25/04/2017 08:46:19	Alessandra Palhoni Sabarense	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/04/2017 08:45:28	Alessandra Palhoni Sabarense	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 06 de Julho de 2017

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO 4: Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e de Assentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96

Título da Pesquisa: Doppler transcraniano e doença cerebrovascular em crianças com anemia falciforme acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte/MG

A anemia falciforme é uma doença do sangue causada pela alteração na forma das hemácias, que ficam parecidas com uma foice, ao invés de ter a forma normal, arredondada. Ela é uma doença genética, ou seja, o pai e a mãe podem transmitir para os filhos o gene alterado (hemoglobina S) que causará a doença. A anemia falciforme provoca diferentes sintomas nos pacientes. Alguns casos são mais leves e outros, mais graves. A gravidade da doença depende de fatores ambientais e características genéticas dos indivíduos. A doença cerebrovascular é uma das manifestações clínicas mais graves da anemia falciforme, que ocorre em cerca de 30% das crianças. Nosso objetivo é estudar algumas características, como dados clínicos (condições dos vasos cerebrais, do pulmão, coração e outros órgãos) e dados laboratoriais (composição do sangue, quantidade de oxigênio no sangue e outros) que possam influenciar na ocorrência de doença cerebrovascular, além da adesão à prevenção primária feita com transfusões sanguíneas e hidroxiureia, quando indicados. Alguns resultados poderão auxiliar o médico a conhecer quais os pacientes terão maior risco de ter a doença cerebrovascular e, assim, orientá-los no tratamento mais adequado para evitar as possíveis complicações.

É por isso que pedimos sua autorização para incluir seu (sua) filho(a) neste estudo. Caso você autorize, você não terá nenhum custo. Será necessário coletar dados clínicos no prontuário da criança e, além disso, fazer a avaliação dos vasos sanguíneos cerebrais através do ultrassom transcraniano, um exame simples que não provoca dor, para detecção de doença neurológica. É muito provável, inclusive, que seu (sua) filho(a) já tenha feito um ou mais exames desse ultrassom especial, pois ele faz parte do cuidado já estabelecido para essas crianças. Outro exame bem simples é a quantificação de oxigênio no sangue, através do oxímetro de pulso, sem necessidade de colher o sangue propriamente dito. Estes exames serão realizados no Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte, como parte da avaliação clínica. Os dados coletados nesta pesquisa somente serão conhecidos pelos pesquisadores envolvidos. Na divulgação dos resultados, o nome da criança não será publicado, garantindo todo sigilo e privacidade. Também é importante esclarecer que você tem toda a liberdade para decidir se quer ou não autorizar a participação do seu (sua) filho(a) nesta pesquisa. Se você não autorizar, ele(a) não será prejudicado(a) no atendimento e se desistir durante a pesquisa, não sofrerá nenhum prejuízo.

Qualquer dúvida que você tiver, fale com a Dra Célia Maria Silva ou com o Professor Marcos Borato Viana, nos telefones 31-3264-2975 ou 31-992023938.

Eu, _____,
responsável pelo menor _____,
após esclarecimentos, autorizo o pesquisador a incluí-lo(a) neste estudo.

Assinatura do responsável

Data:

Rua:

Cidade:

Bairro:

CEP:

Telefone:

Assinatura do pesquisador:

Local: _____

Data: ____ / ____ / ____

Pesquisadores responsáveis: Alessandra Palhoni Sabarense Brandão, Célia Maria Silva e Marcos Borato Viana.

Serviço de Pesquisa – Fundação HEMOMINAS: 31-3768-4535

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas: 31-3768-4587

COEP/ UFMG – COMITÊ DE ETICA EM PESQUISA

Av. Presidente Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativo II, 2º andar, sala 2005.
CEP: 31.270-901 – BH – MG / TEL: 3409-4592 / coep@prpq.ufmg

TERMO DE ASSENTIMENTO

Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/12

Título da Pesquisa: Doppler transcraniano e doença cerebrovascular em crianças com anemia falciforme acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte/MG

Você está sendo convidado(a) para participar de um projeto de pesquisa. Seus pais já permitiram sua participação. Participarão desta pesquisa crianças e adolescentes que, como você, têm anemia falciforme.

A anemia falciforme é uma doença do sangue que provoca muitos “incômodos”, como você já deve saber. Algumas pessoas têm “incômodos” mais leves e outras, mais graves. A gravidade dos “incômodos” depende de várias coisas, incluindo o local onde a pessoa mora, o que ela come, se segue as orientações do médico, além de características do DNA. Algumas crianças apresentam maior risco de terem complicações no cérebro, um dos “incômodos” mais graves da anemia falciforme. Por isso, vamos estudar seus vasos cerebrais, pulmão, coração, sangue e quantidade de oxigênio no sangue que possam influenciar na ocorrência dessa doença cerebral. Também pesquisaremos se você está realizando o tratamento adequado (com sangue e medicamentos). Os resultados desta pesquisa ajudarão o médico na prevenção de maiores complicações.

É por isso que pedimos sua permissão para participar desta pesquisa. Caso você autorize, você não terá nenhum custo. Será necessário realizar um exame simples dos seus vasos cerebrais por meio de um aparelho colocado em suas têmporas, que não provoca dor, e outro que irá medir a quantidade de oxigênio no sangue no dedo, sem precisar de colocar agulha. Talvez você, inclusive, já tenha realizado esses tipos de exames anteriormente, pois fazem parte da rotina de atendimento. Além disso, também coletaremos alguns dados no seu prontuário, como, por exemplo, resultados de exames de sangue e informações de quando você teve os “incômodos” da doença. Estes dados ficarão guardados na Fundação Hemominas. Na divulgação dos resultados, o seu nome não será mostrado. Você não receberá dinheiro pela participação na pesquisa. Também é importante esclarecer que você tem toda a liberdade para decidir se quer ou não autorizar sua participação nesta pesquisa. Se você não autorizar, você não será prejudicado no atendimento. Você pode sair da pesquisa mesmo tendo dado a sua autorização para participação, sem nenhuma penalização. Você receberá uma via deste termo de assentimento. Além disso, você terá direito a indenização em caso de eventual dano sofrido em razão da pesquisa.

Qualquer dúvida que você tiver, fale com a Dra Célia Maria Silva ou com o Professor Marcos Borato Viana, nos telefones 31-3264-2975 ou 31-992023938.

Eu, _____, declaro que após ter sido convenientemente esclarecido sobre a pesquisa “Experiência do uso do exame de Doppler transcraniano na detecção da doença cerebrovascular em crianças com anemia falciforme acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte/MG”, dou consentimento para minha participação na pesquisa, até que eu decida em contrário.

Assinatura do menor de 18 anos:

Assinatura do pesquisador:

Local e data: Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__

Pesquisadores responsáveis: Alessandra Palhoni Sabarense Brandão, Célia Maria Silva e Marcos Borato Viana.

Serviço de Pesquisa – Fundação HEMOMINAS: 31-3768-4535

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas: 31-3768-4587

COEP/ UFMG – COMITÊ DE ETICA EM PESQUISA

Av. Presidente Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativo II, 2º andar, sala 2005.
CEP: 31.270-901 – BH – MG / TEL: 3409-4592 / coep@prpq.ufmg