



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Concentração de hemoglobina fetal e valores do doppler transcraniano em crianças com anemia falciforme

William César Bispo Barreto

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Barreto, William César Bispo

B273 Concentração de hemoglobina fetal e valores do doppler transcraniano em crianças com anemia falciforme / William César Bispo Barreto. Salvador: WCB, Barreto, 2014.

VIII; 40 fls.: il. [fig. graf. tab., quadro].

Inclui anexos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Isa Menezes Lyra.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Anemia falciforme 2. Hemoglobina fetal. 3. Ultrassonografia Doppler Transcraniana. 4. Acidente vascular encefálico. I. Lyra, Isa Menezes. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU : 616.15



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Concentração de hemoglobina fetal e valores do doppler transcraniano em crianças com anemia falciforme

William César Bispo Barreto

Professor orientador: Isa Menezes Lyra

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

Monografia: *Concentração de hemoglobina fetal e valores do doppler transcraniano em crianças com anemia falciforme*, de **William César Bispo Barreto.**

Professor orientador: Isa Menezes Lyra

COMISSÃO REVISORA:

- **Isa Menezes Lyra**, graduação em Medicina pela Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública (1988), mestrado em Medicina (Hematologia) pela Universidade Federal de São Paulo (1996) e Doutorado em Medicina e Saúde - UFBA (2009). Preceptora do programa de residência médica de Pediatria do complexo Hupes-UFBA.
- **Marilda de Souza Gonçalves**, Professora Doutora Associada IV da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, professora permanente do curso de pós-graduação em Farmácia da Faculdade de Farmácia da UFBA e do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia e professora colaboradora no curso de Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA.
- **Maria da Glória Bomfim Arruda**, Professora Adjunto Nível IV, de Medicina, Disciplina de Hematologia, da Universidade Federal da Bahia. Coordenadora Médica do Serviço de Oncohematologia/TMO do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA.
- **Valter dos Anjos Almeida**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Aprenda como se você fosse viver para sempre. Viva como se você fosse morrer amanhã.”
Mahatma Gandhi

Aos meus pais e meus irmãos, pela força e confiança.
Aos meus amigos, pela distração e companheirismo.
Aos meus tios, Bolívar e Joselma, pela paciência e sabedoria.
Aos meus primos, Renan e Duda, pelos momentos de alegria.
À minha amiga e companheira, Sállima, pela bondade e inteligência.

EQUIPE

- William César Bispo Barreto, Estudante de Medicina (FMB – UFBA), Rua Comendador Horácio Urpia, 126, apt 801, Graça, Salvador, Bahia, Brasil. CEP: 40150-250. Correio-e: williamcesar86@hotmail.com
- Isa Menezes Lyra, Hospital Universitário Edgar Santos/UFBA.
- Camilo Vieira Santos, Ambulatório Magalhães Neto/UFBA.
- Marilda de Souza Gonçalves, Faculdade de Farmácia/UFBA, FIOCRUZ.
- Lázaro Lacerda Santos, Estudante de Medicina (EBMSP), Estudante de direito (UFBA).

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgar Santos - HUPES
- Ambulatório Magalhães Neto – AMN
- Faculdade de Farmácia

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB);
2. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha orientadora, Doutora Isa Menezes Lyra, pela presença constante e importantes orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ Ao Doutor Camilo Vieira Santos, pela ajuda no desenvolvimento do projeto e orientação na análise de dados.
- ◆ À minha companheira Sállima Marques, pela colaboração no levantamento das fontes bibliográficas e elaboração do trabalho.
- ◆ À professora Marilda Gonçalves, pela sabedoria e colaboração no desenvolvimento do projeto.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS	2
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
II.1 Principal	5
II.2 Secundários	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	13
IV.1 Desenho do estudo	13
IV.2 População	13
IV.3 Critérios de inclusão	13
IV.4 Critérios de exclusão	13
IV.5 Métodos	14
IV.6 Análise estatística	15
IV.7 Aspectos éticos	15
V. RESULTADOS	17
VI. DISCUSSÃO	22
VII. CONCLUSÕES	25
VIII. SUMMARY	26
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
X. ANEXOS	30
• ANEXO I: Parecer do comitê de ética e pesquisa	

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

FIGURAS

FIGURA 1. Frequência do alelo beta S nas diferentes regiões do Brasil.....pag. 6

FIGURA 2. Modelo esquemático do processo de oclusão vascular na Doença Falciforme.....pag. 8

TABELAS

TABELA 1. Distribuição dos pacientes com anemia falciforme do estudo atendidos no ambulatório de DTC/UFBA quanto a idade, gênero e procedência, no período de janeiro de 2011 a junho de 2013.....pag. 17

TABELA 2. Dados hematológicos e perfil das hemoglobinas dos pacientes com anemia falciforme do estudo atendidos no ambulatório de DTC/UFBA, no período de janeiro de 2011 a junho de 2013.....pag.18

TABELA 3. Valores obtidos nas artérias cerebrais médias direita (ACMD) e esquerda (ACME), através do DTC, dos pacientes com anemia falciforme do estudo atendidos no ambulatório de DTC/UFBA, no período de janeiro de 2011 a junho de 2013.....pag. 18

TABELA 4. Correlação entre dados hematológicos/índices hematimétricos e Velocidade Média Máxima (VMMA_{MAX}) nas artérias cerebrais médias direita (ACMD) e esquerda (ACME) dos pacientes acompanhados no Ambulatório Magalhães Neto (Salvador-Bahia) entre os anos de 2011 e 2013.....pag. 21

GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Resultado do Doppler Transcraniano nos pacientes com anemia falciforme do estudo (N=74), atendidos no ambulatório de DTC/UFBA, no período de janeiro de 2011 a junho de 2013.....pag. 19

GRÁFICO 2. Resultado do Doppler Transcraniano por faixa etária nos pacientes com anemia falciforme do estudo (N=74) atendidos no ambulatório de DTC/UFBA, no período de janeiro de 2011 a junho de 2013.....pag. 19

GRÁFICO 3. Resultado do Doppler Transcraniano por gênero nos pacientes com anemia falciforme do estudo, atendidos no ambulatório de DTC/UFBA, no período de janeiro de 2011 a junho de 2013..... pag. 20

QUADROS

QUADRO 1. Manifestações clínicas de pacientes com de anemia falciforme nas diversas faixas etárias.....pag. 9

QUADRO 2. Frequência indicada para a realização do DTC em pacientes com doença falciforme de acordo com os valores obtidos na velocidade média máxima (VMMAX) de fluxo sanguíneo cerebral.....pag. 15

FLUXOGRAMA

FLUXOGRAMA 1. Representação esquemática do delineamento do estudopag. 16

I. RESUMO

TÍTULO: CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL E VALORES DO DOPPLER TRANSCRANIANO EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME.

INTRODUÇÃO: A anemia falciforme é uma desordem genética de prevalência mundial elevada e caracterizada por um espectro amplo de manifestações clínicas, dentre as quais se destaca o acidente vascular encefálico (AVE). Estudos têm demonstrado que a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC) alterada está associada ao risco maior de AVE. Entretanto, fatores preditores de uma VFSC alterada vêm sendo avaliados através do Doppler Transcraniano (DTC), que é um método não invasivo e importante na medição desse fluxo sanguíneo cerebral. **OBJETIVO:** Avaliar se há associação entre o nível de Hemoglobina Fetal (HbF) e a velocidade do DTC. **DESENHO DO ESTUDO:** Trata-se de um estudo transversal com avaliação de indivíduos com anemia falciforme e sem episódios prévios de AVE. **POPULAÇÃO E MÉTODOS:** A amostra foi constituída por indivíduos que compareceram ao ambulatório de DTC da neuropediatria do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira (CPPHO) do Complexo HUPES ou que estiveram em seguimento hematológico no ambulatório de Hematologia Pediátrica do CPPHO/UFBA. **ANÁLISE ESTATÍSTICA:** Foi realizada com o auxílio do programa de estatística SPSS, versão 20.0 para Windows. **RESULTADOS:** Dos 74 pacientes estudados, a média de idade foi de 6,82 com desvio padrão de 3,53 ($6,82 \pm 3,53$). A concentração de hemoglobina (Hb) variou de 5,3 – 12,5 g/dL ($7,8 \pm 1,2$), de HbS 51,1 – 94,3% ($83,4 \pm 8,3$), de HbA₂ 1,8 – 4,9% ($3,5 \pm 0,5$) e de HbF 1,3 – 40,7% ($12 \pm 7,1$). O resultado do DTC foi 77% (57/74) normal, 17,6% (13/74) condicional e 5,4% (4/74) anormal. Entre os gêneros, o masculino apresentou um valor percentual maior de exames com resultado condicional 61,5% (8/13). Nos pacientes com Hb ≤ 7 g/dL, os valores de VFSC em ambas as artérias cerebrais médias foram maiores quando comparados com pacientes com Hb > 7 g/dL. **DISCUSSÃO:** Apesar de não terem sido obtidas associações com significância estatística, houve uma tendência a relação inversa entre o nível de HbF e a VFSC. Este achado é corroborado pelos estudos de Steinberg e de Silva et al. **CONCLUSÕES:** Não observamos associações com significância estatística entre a VFSC e os níveis de HbF. Estudos com um número maior de pacientes são necessários para tentar confirmar a associação entre a HbF e a VFSC.

Palavras-chave: 1. Anemia falciforme; 2. Hemoglobina Fetal; 3. Ultrassonografia Doppler Transcraniana; 4. Acidente Vascular Encefálico.

II. OBJETIVOS

II.1 PRINCIPAL

Avaliar se há associação entre o nível de Hemoglobina Fetal (HbF) e a velocidade do Doppler Transcraniano (DTC) em crianças com anemia falciforme.

II.2 SECUNDÁRIOS

1. Avaliar a associação da concentração de HbF nas diferentes velocidades do DTC normais, condicionais e anormais, obtidas nas crianças com anemia falciforme.
2. Avaliar a associação entre as concentrações das hemoglobinas S e A₂, identificadas a partir da cromatografia líquida de alto desempenho, com a velocidade média máxima (VM_{MAX}) do fluxo sanguíneo cerebral identificada pelo DTC.
3. Avaliar se há associação entre a concentração de hemoglobina e diferentes velocidades obtidas no DTC: normais, condicionais e anormais.
4. Avaliar a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em diferentes faixas etárias e gêneros nas crianças com anemia falciforme.
5. Descrever o perfil dos resultados de DTC em relação à idade e gênero.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A anemia falciforme é uma doença genética, caracterizada por herança autossômica recessiva, na qual ocorre a presença em homozigose da hemoglobina S (HbS), decorrente da mutação de ponto $GAG \rightarrow GTG$ no sexto códon do gene da globina beta (*HBB*), que leva a substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia polipeptídica da globina beta. Essa hemoglobina possui a propriedade de se polimerizar em condições de oxigenação diminuída, causando alteração importante no citoesqueleto da hemácia, que se deforma e assume a forma de foice. O termo “doença falciforme” refere-se a interações da HbS com outros tipos de hemoglobinas variantes ou talassemias, como, por exemplo, a hemoglobinopatia SC (HbSC), S β talassemia (HbS β), entre outras (1).

Estima-se que aproximadamente 7% da população mundial seja acometida pelos transtornos das hemoglobinas, representados, na sua maioria, pelas talassemias e pela anemia falciforme (2). No Brasil, mais do que 7 milhões de pessoas são portadoras da HbS, das quais aproximadamente 25 a 30 mil têm a forma homozigota, com mais que 3.500 casos novos surgindo a cada ano (3). A Bahia é o estado brasileiro de incidência maior desta doença com cerca de 1 caso por cada 650 nascidos vivos (4) (5) Figura 1 (5).

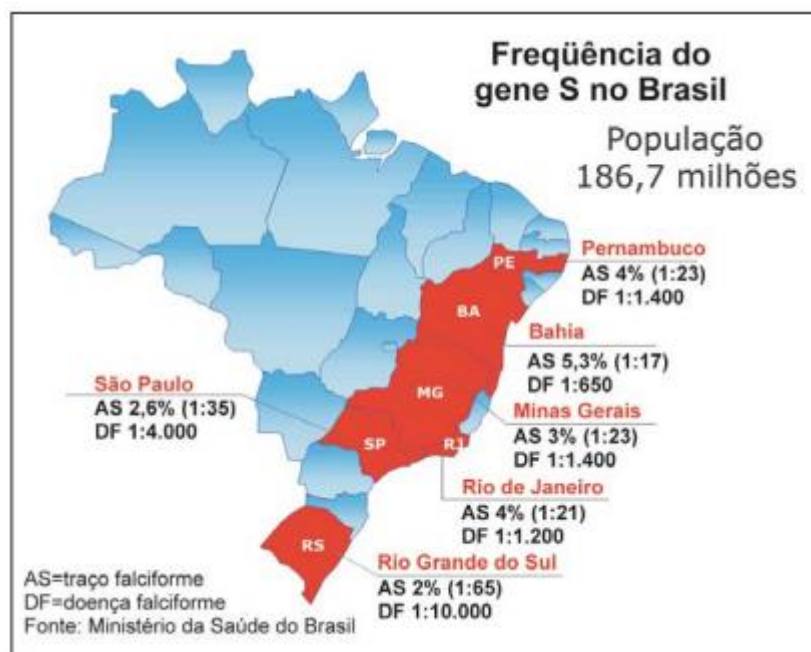


Figura 1. Frequência do alelo beta S nas diferentes regiões do Brasil.

A hemoglobina S (HbS) possui propriedades físico-químicas diferentes da hemoglobina normal (6), com tendência a formar longos polímeros em estados de oxigenação baixa, o que determina a mudança da forma bicôncava da hemácia para forma em foice, tornando-as rígidas, menos flexíveis e com meia-vida média reduzida (1). O enrijecimento da hemácia favorece ainda a sua adesão ao endotélio, desencadeando fenômenos inflamatórios que influenciam também nos leucócitos e plaquetas, ativam a coagulação, provocam lesões microvasculares, causam depleção de óxido nítrico (NO) com consequente vasoconstrição (6).

A polimerização das hemácias depende não só da concentração da HbS, mas de diversos fatores como pH, temperatura, presença de hemoglobinas normais (7) e principalmente a presença da hemoglobina F (HbF), a qual inibe a sua polimerização (8) por não interagir com a HbS, e reduzir a concentração corpuscular média de HbS (9).

O aumento das concentrações de HbF está associado à redução da morbimortalidade na anemia falciforme (10). A HbF é composta por duas cadeias polipeptídicas de alfa (α)-globina e duas cadeias de gama (γ)-globina (8), cuja gênese é regulada por agrupamentos de genes ativados ou suprimidos a depender da fase de vida. Em grande parte da vida intrauterina prepondera a produção da HbF, devido ao aumento na produção das cadeias alfa e gama e à sua combinação, decaindo logo após os primeiros seis meses de vida. A partir dos seis meses, há produção da hemoglobina A, presente nos eritrócitos por toda a fase adulta. Em adultos normais, a distribuição das hemoglobinas se dá da seguinte maneira: HbA (96-98%), HbA2 (2,5-3,5%) e HbF (0-2%)(11).

A HbF se distribui de forma desigual entre os eritrócitos, se restringindo a um pequeno contingente destes, as células F, cujo número é determinado geneticamente. Tais células, nos pacientes com anemia falciforme, contêm cerca de 20% de HbF e 80% de HbS, enquanto os outros eritrócitos possuem apenas HbS (10), e por isso sobrevivem por mais tempo(8). Ressalta-se, no entanto, que nem todas as células F contêm concentração suficiente de HbF de forma a inibir a falcização (10).

Concentrações elevadas de HbF estão associadas ao número menor de episódios agudos de crises dolorosas, de úlceras na perna, de osteonecrose, de síndrome torácica aguda, e, conseqüentemente, a uma doença de gravidade menor. Contudo, a concentração de HbF não parece alterar eventos como: priapismo, excreção urinária de albumina, acidente vascular encefálico (AVE) e infarto cerebral silencioso (9). Muitos estudos sugerem que complicações mais diretamente relacionadas à vaso-oclusão e viscosidade sanguínea foram fortemente

associadas com a concentração de HbF, enquanto que complicações hemolíticas foram menos afetadas (8).

A hemoglobina A₂ (HbA₂) é produzida no período fetal e permanece durante a vida adulta (11), sugerindo o diagnóstico de Talassemia quando apresenta valores acima dos parâmetros da normalidade (12), geralmente acima de 3,5% nos casos de Talassemia Beta.

Pacientes com anemia falciforme apresentam variabilidade fenotípica e suas manifestações estão relacionadas a situações como: fatores adquiridos (nível socioeconômico relacionado com variações na qualidade de alimentação, prevenção de infecções e assistência médica); e genéticos, como a concentração de HbF, a coexistência de talassemia-alfa e o tipo de haplótipo associado ao alelo beta S (6).

As manifestações clínicas da anemia falciforme habitualmente têm início no primeiro ano de vida, caráter multisistêmico e são constantes por toda a vida do indivíduo, respeitando a variabilidade individual. No quadro 1 podemos observar estas manifestações clínicas por faixa etária (6). Os principais sinais e sintomas estão relacionados à (I) anemia hemolítica e suas complicações – sequestro esplênico, crises aplásticas, hiperhemólise –, (II) síndromes dolorosas, que afetam qualquer segmento musculoesquelético como resultado do fenômeno vaso-oclusivo e cuja intensidade varia em característica dependendo da localização e gravidade do dano tecidual (13). O modelo esquemático da vasocclusão está representado na figura 2 (14).

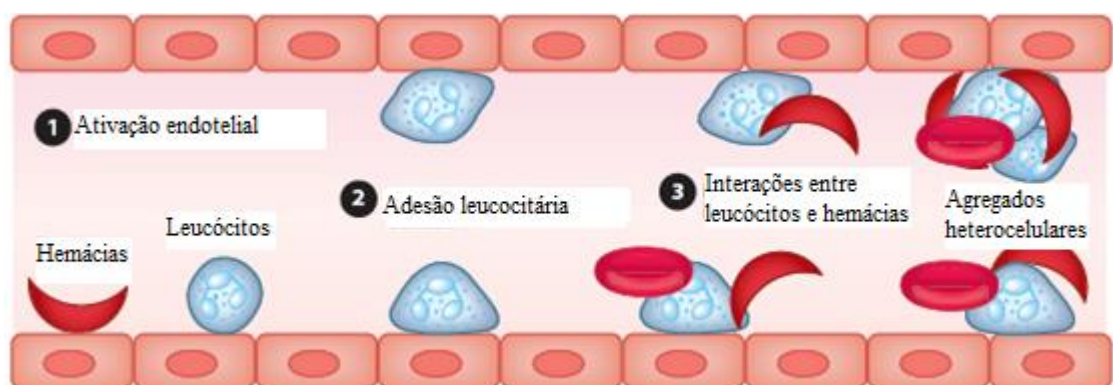


Figura 2. Modelo esquemático do processo de oclusão vascular na Doença Falciforme.

Adaptado de Kassim e DeBaun, 2012.

QUADRO 1. Manifestações clínicas de pacientes com anemia falciforme nas diversas faixas etárias.

Manifestação clínica	Idade		
	0-5 anos	5-15 anos	>15 anos
Asplenia funcional	+++	±	0
Auto-esplenectomia	±	++	+++
Infecções	+++	++	±
Sequestro esplênico	+++	++	±
Dactilite	+++	±	0
Síndrome torácica aguda	+++	++	+
AVE isquêmico	++	+	±
Dor	++	++	+++

Adaptado de Zago MA, 2007

AVE- acidente vascular encefálico; 0- ausente ou raro; ± pouco frequente; ++ - frequente; +++- frequência máxima. Distribuição por faixa etária, das principais manifestações clínicas presentes em crianças com anemia falciforme.

Algumas complicações comprometem a qualidade de vida do paciente, como as úlceras de pernas, retinopatia, necrose óssea (especialmente da cabeça do fêmur) e a litíase biliar. Outras, no entanto, relacionam-se com risco de vida, tais como infecções, sequestro esplênico, complicações cardiorrespiratórias (principalmente insuficiência cardíaca congestiva e a síndrome torácica aguda), insuficiência renal e os acidentes vasculares encefálicos (AVE) (6).

O comprometimento cerebral na anemia falciforme sofre variações de acordo com a idade, podendo ser agudo, ter caráter crônico ou ser silencioso (15).

A histopatologia mais comum encontrada na doença cerebrovascular relacionada à anemia falciforme é o dano endotelial de artérias de médio e grande porte no cérebro, particularmente em pontos de ramificação, produzindo proliferação da camada íntima, deposição de fibrina e formação de trombos (3) (16) (17). A região de bifurcação da artéria

carótida interna em artéria cerebral anterior e artéria cerebral média é o lugar mais comum de estenose ou oclusão (14).

O acidente vascular encefálico (AVE) representa uma das principais causas de morbimortalidade, com incidência de 0,61 eventos por 100 pacientes-ano pelo CSSCD (*Cooperative Study of Sickle Cell Disease*) (18). Afeta principalmente crianças (19), com incidência de 11% em indivíduos com menos de 20 anos de idade (20), predominando em crianças menores que 10 anos de idade, com uma taxa de 1.02 por 100 pacientes-ano naqueles com idades entre 2 e 5 anos e uma taxa de 0.79 por 100 pacientes-ano em crianças com idade entre 6 e 10 anos (18). Os AVEs isquêmicos são mais prevalentes em pacientes jovens, com menos de 20 anos de idade, enquanto que, em pacientes mais idosos, o AVE hemorrágico é o mais comum (16).

Os infartos silenciosos são a causa mais comum de comprometimento neurológico na anemia falciforme. Ao contrário do AVE clinicamente evidente, associado com vasculopatia cerebral de vasos de grande e médio tamanho, os infartos silenciosos não envolvem grandes artérias. Essas lesões são tipicamente pequenas (85% são $\leq 2,5\text{cm}$) e são distribuídas principalmente na substância branca dos lobos frontal e parietal. Os gânglios basais ou tálamo, e tronco cerebral ou cerebelo, são menos envolvidos. Eles ocorrem em 37% das crianças antes dos 14 anos de idade e estão associados com níveis mais baixos de hemoglobina basal, pressão arterial sistólica elevada e sexo masculino (14).

O evento cerebrovascular pode trazer sequelas graves em cerca de 7% das crianças com anemia falciforme, com a possibilidade de novos episódios (0,7% por ano) durante os primeiros 20 anos de vida. Os episódios aparecem isolados ou associados com infecção, desidratação, crises dolorosas agudas, crises aplásicas, priapismo, entre outros (20).

O uso do doppler transcraniano (DTC) para identificar pacientes com risco aumentado para AVE foi introduzido nos anos 90, através do estudo STOP, validado em uma série de estudos, por ser útil em identificar pacientes em risco para essa complicação, que é um evento grave na doença (15). Trata-se de um método não invasivo, de custo relativamente baixo, e bem tolerado em crianças (17).

O DTC permite a detecção precoce de anormalidades arteriais em indivíduos com anemia falciforme (3), uma vez que as lesões cerebrais parecem progredir por meses ou anos antes do desenvolvimento de sintomas (17). O exame avalia a velocidade do fluxo sanguíneo

nos vasos largos intracranianos do círculo de Willis, a qual é influenciada por diversos fatores, dos quais os três principais são: a diferença no gradiente de pressão ao longo do vaso, o comprimento do vaso e a área de secção transversal (calibre), e a viscosidade sanguínea (3).

O exame pode detectar alteração no fluxo sanguíneo cerebral, identificada pelo aumento da velocidade como resultado da redução do diâmetro arterial. Na anemia falciforme, existe um aumento da velocidade devido a anemia grave que aumenta o fluxo sanguíneo cerebral. A velocidade de fluxo sanguíneo elevada quando medida pelo DTC é um poderoso preditor de AVE, cujo risco aumenta em proporção direta com o aumento da velocidade média máxima (VMMA) (21).

O princípio subjacente para a associação entre vasculopatia cerebral, aumento do risco de AVE e velocidade sanguínea cerebral é baseado em princípios físicos, os quais afirmam que o aumento na velocidade do fluxo ocorre quando existe diminuição da área de secção transversal. Além disso, ocorre a diminuição da pressão na região distal do vaso que é particularmente ocluído (14).

O estudo de Adams et al. definiu os valores para a velocidade de fluxo sanguíneo: até 170 cm/s (normal); de 170 a 200cm/s (condicional); e maiores que 200cm/s (crítico/anormal), com risco alto de desenvolver AVE em crianças de 2 a 16 anos (3). Usando DTC, o estudo demonstrou que pacientes com anemia falciforme têm a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral médio 40 a 50% maior em vasos largos do polígono de Willis do que controles saudáveis (17). Eles encontraram também que crianças com AF que apresentam velocidade de fluxo cerebral acima do percentil 95th possuíam risco maior para ocorrência de AVE. Muitas vezes a velocidade sanguínea cerebral normal desses pacientes está associada com estenose de vasos (16). O tempo indicado para que o exame do Doppler Transcraniano seja repetido dependerá do resultado obtido. Se o DTC inicial for normal (VMMA <170 cm/s), o seguimento deve ser realizado anualmente; se condicional baixa (VMMA 170-184 cm/s), a cada 6 meses; se condicional alta (TAMV 185-199 cm/s), a cada 3 meses; e dentro de 1 mês se anormal (VMMA \geq 200cm/s) (22).

Crianças cujo tempo médio de velocidade medida na parte distal da artéria carótida interna ou artéria cerebral média é anormal têm aproximadamente seis vezes risco maior de AVE do que aqueles com velocidades normais (< 170 cm/s), chegando a um risco de 9% por ano. O AVE também pode ocorrer naqueles pacientes com velocidades condicionais (VMMA entre 170 e 199 cm/s), com um risco estimado de 2-5% por ano (22).

A relação entre medidas elevadas de DTC e a incidência de AVE parece ser dependente de idade. Indivíduos maiores de 16 anos não parecem ter aumento significativo do risco de AVE com medidas DTC elevadas, porém ainda são necessários estudos para demonstrar a existência desta associação (14).

A prevenção do AVE nos pacientes com resultado anormal em dois exames é realizada através de transfusão sanguínea (3), usada com o objetivo de manter as concentrações de HbS entre 30% e 50% (16), sendo altamente efetiva na redução do risco de recorrência de AVE em pacientes com anemia falciforme em torno de 90% naqueles pacientes com DTC anormal (14) (18) (21).

Não existe consenso em relação ao manejo de crianças com velocidades condicionais. Embora velocidades condicionais possam normalizar ou permanecer no âmbito condicional, uma substancial proporção de pacientes irão converter para valores anormais. Dentro do estudo STOP a taxa de conversão para valores anormais VMMAx foi de aproximadamente 29% entre crianças com pelo menos uma velocidade condicional e de 55% entre crianças com dois exames com valores condicionais (VMMAx 185-199 cm/s) (22).

Considerando que os níveis elevados de HbF podem estar associados a diminuição da morbimortalidade dos pacientes com anemia falciforme, alterando principalmente as complicações associadas com vaso-oclusão, e sendo o AVE uma das principais causas de mortalidade nesses pacientes, temos por objetivo verificar a associação entre a concentração de HbF com os resultados encontrados no Doppler Transcraniano de crianças com anemia falciforme, para estabelecer uma possível associação protetora entre valores elevados de HbF e VFSC.

IV. METODOLOGIA

IV.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal com avaliação de indivíduos com anemia falciforme e sem episódios prévios de acidente vascular encefálico.

IV.2 POPULAÇÃO

A amostra foi constituída por indivíduos que compareceram ao ambulatório de DTC da neuropediatria do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira (CPPHO) do Complexo HUPES ou estavam em seguimento hematológico no ambulatório de Hematologia Pediátrica do CPPHO/UFBA.

IV.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Pacientes com anemia falciforme e sem episódios prévios de AVE.
2. Pacientes encaminhados para a realização do DTC no ambulatório de DTC.
3. Pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

IV.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Pacientes que faziam uso de hidroxiureia ou qualquer medicamento que estimulasse a síntese de hemoglobina fetal.
2. Pacientes que receberam transfusão sanguínea nos últimos três meses antes da coleta dos exames laboratoriais ou da realização do DTC, devido a alteração nos resultados destes.
3. Pacientes que por qualquer motivo não conseguiram realizar os exames laboratoriais e/ou o Doppler Transcraniano.

IV.5 MÉTODOS

Os pacientes com anemia falciforme que compareceram ao ambulatório de neuropediatria do CPPHO do HUPES ou que se encontravam em seguimento hematológico no ambulatório de Hematologia Pediátrica do CPPHO/UFBA foram encaminhados para a realização do doppler transcraniano. O DTC foi realizado em todos os indivíduos da amostra com sonda de 2 MHz, com objetivo de avaliar a velocidade média do fluxo na artéria cerebral média e porção distal da artéria carótida interna (bilateralmente), através da janela transtemporal, de acordo com protocolo pré-estabelecido pelo estudo STOP (23). Esses pacientes foram convidados a participar do estudo e, após confirmação, assinaram o TCLE. Em seguida, esses pacientes foram encaminhados ao laboratório do Complexo Hupes para coleta de amostra sanguínea para realização do hemograma e Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC) . Os dados hematológicos e índices hematimétricos foram determinados utilizando-se contador eletrônico de células (*Coulter Count T-890*). O perfil de hemoglobinas foi determinado por HPLC pelo princípio de troca iônica, utilizando o aparelho BIO-RAD, modelo VARIANTTM e o kit comercial *Sickle Cell Short Program*, referência do catálogo 270-0500. Os procedimentos para as análises foram realizados de acordo com as recomendações do fabricante. No fluxograma 1 podemos observar de forma esquemática a metodologia utilizada.

O exame laboratorial hematológico foi realizado no mesmo dia do Doppler Transcraniano, para reduzir a existência de viés dentro do estudo. Além disso, todos os exames de DTC foram realizados pelo mesmo médico. O tempo indicado para a repetição do Doppler Transcraniano dependeu do resultado e está de acordo com o Consenso Brasileiro de Doppler Transcraniano. Quadro 2 (24)

QUADRO 2. Frequência indicada para a realização do DTC em pacientes com doença falciforme de acordo com os valores obtidos na velocidade média máxima (VMMAx) de fluxo sanguíneo cerebral.

Resultado do DTC	VFSC	Frequência do exame
Ausência de janela	-	Usar outro método diagnóstico para análise de evento cerebrovascular
Pouca colaboração do paciente	-	Repetir a cada três meses (preferencialmente por outro examinador)
VFSC baixa	<70cm/s	Repetir o exame em um mês
Normal	(entre 70 e 170cm/s)	Repetir anualmente
Condicional baixo	(entre 170 e 184cm/s)	Repetir com intervalo de três meses
Condicional alto	(entre 185 e 199cm/s)	Repetir após um mês
	(entre 200 e 219cm/s)	Repetir após um mês
Anormal	220cm/s	Considerar terapia transfusional, risco eminente de AVE.

IV.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

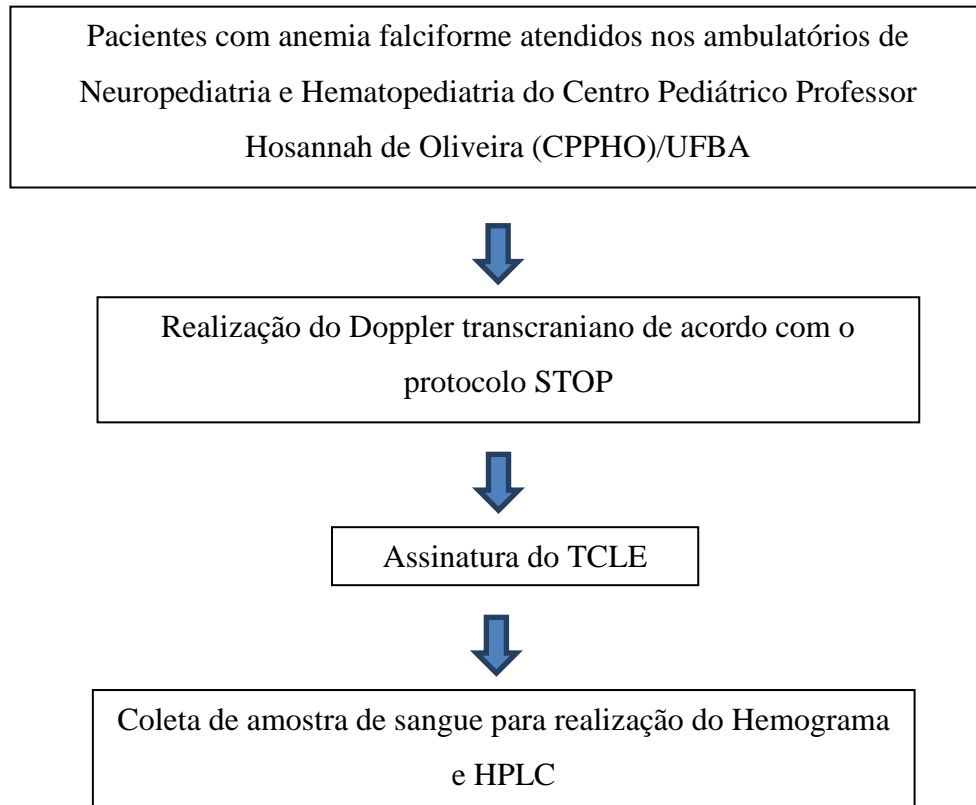
A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa de estatística SPSS, versão 20.0 para Windows. Foi utilizada estatística descritiva com medidas de frequência e de dispersão (média, mediana, moda, desvio padrão, prevalência, razão de prevalência com respectivos intervalos de confiança). Para a busca de correlação foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, que fornece o valor de p, sendo considerado estatisticamente significante quando seu valor for <0,05.

IV.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho é parte do projeto “**Identificação de Pacientes Portadores de Doença Falciforme com Risco Aumentado Para o Desenvolvimento de Acidente Vascular Encefálico Através da Realização do Doppler Transcraniano e Perfil Clínico Associado**”, o qual foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo HUPES- UFBA e aprovado sob o parecer número 314.636 de 21/06/2013, sem pendências. Os participantes ou seus responsáveis (no caso dos pacientes com idade menor que 21 anos) foram informados dos objetivos da pesquisa, e só participaram do estudo os que assinaram o TCLE. O estudo

respeita os preceitos definidos no Código de Ética para pesquisas envolvendo seres humanos e não inclui realização de procedimentos invasivos ou que possam causar danos à saúde, de acordo com a declaração de Helsinque

Fluxograma 1. Representação esquemática do delineamento do estudo



V. RESULTADOS

Foram entrevistados 133 pacientes no período de janeiro de 2011 a junho de 2013, dos quais 59 não atendiam aos critérios de inclusão, sendo a mostra composta por 74 pacientes. A maioria dos pacientes foi do gênero masculino e procedentes do interior do estado da Bahia. A idade dos pacientes variou de 2 a 16 anos, sendo que a faixa etária com número maior de pacientes foi de 2 a 5 anos (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com anemia falciforme do estudo atendidos no ambulatório de DTC/UFBA quanto a idade, gênero e procedência, no período de janeiro de 2011 a junho de 2013.

	n	%	Média	Mediana	Moda	Desvio Padrão
Idade	74		6,82	5,5	5,0	3,53
2 a 5 anos	37	50,0	4,1	4,0	5,0	0,8
6 a 9 anos	22	29,7	7,2	7,0	7,0	1,0
≥ 10 anos	15	20,3	12,8	13,0	14,0	1,7
Masculino	42	56,8				
Feminino	32	43,2				
Procedência						
Interior da Bahia	55	74,3				
Não informado	4	5,4				
Salvador	15	20,3				

Fonte: Ambulatório de DTC/UFBA

Os dados hematológicos e índices hematimétricos dos pacientes estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Dados hematológicos e perfil das hemoglobinas dos pacientes com anemia falciforme do estudo atendidos no ambulatório de DTC/UFBA, no período de janeiro de 2011 a junho de 2013.

	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
Hemoglobina (g/dL)	5,3	12,5	7,8	7,5	1,2
Perfil de Hemoglobina					
HbS (g/dL)	51,1	94,3	83,4	85,1	8,3
HbA ₂ (g/dL)	1,8	4,9	3,5	3,5	0,5
HbF (g/dL)	1,3	40,7	12	10,8	7,1

Fonte: Ambulatório de DTC/UFBA.

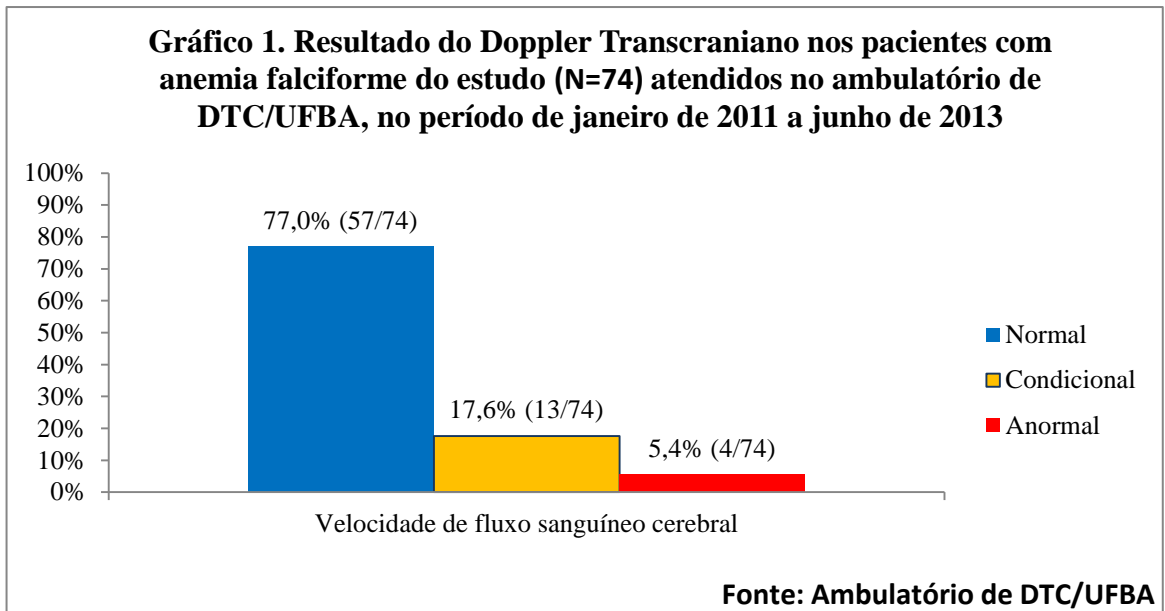
A velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC) foi obtida através do DTC nas artérias cerebral média direita (ACMD) e esquerda (ACME). A artéria cerebral média direita apresentou uma velocidade maior de fluxo médio, principalmente na faixa etária de 2 a 9 anos, com uma correlação significativa entre as duas artérias ($p < 0,05$). Os pacientes com idade ≥ 10 anos apresentaram valores menores de DTC em todas as variáveis analisadas do que as outras faixas etárias, em ambas as artérias cerebrais médias (Tabela 3).

Tabela 3. Valores obtidos nas as artérias cerebrais médias direita (ACMD) e esquerda (ACME), através do DTC, nos pacientes com anemia falciforme do estudo atendidos no ambulatório de DTC/UFBA, no período de janeiro de 2011 a junho de 2013

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	
ACMD	Idade	74	76,0	284,0	137,9	133,0	38,9
	2 + 5 anos	37	84,0	284,0	142,1	135,0	39,8
	6 + 9 anos	22	80,0	222,0	141,0	132,5	39,9
	≥ 10 anos	15	76,0	183,0	122,0	112,0	32,9
ACME	Idade	74	64,3	221,0	131,7	126,5	32,6
	2 + 5 anos	37	85,0	220,0	135,6	131,0	33,2
	6 + 9 anos	22	84,0	221,0	139,2	136,0	33,9
	≥ 10 anos	15	64,3	142,0	111,5	117,0	20,4

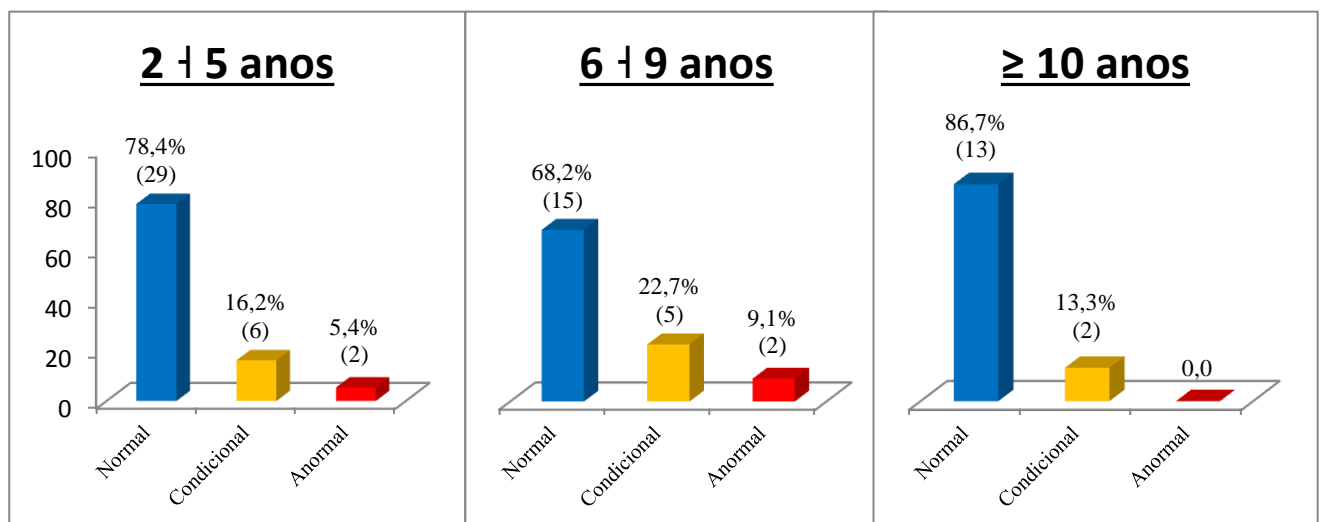
Fonte: Ambulatório de DTC/UFBA

A maioria dos pacientes apresentou resultado do Doppler Transcraniano normal, como pode ser observado no gráfico 1.



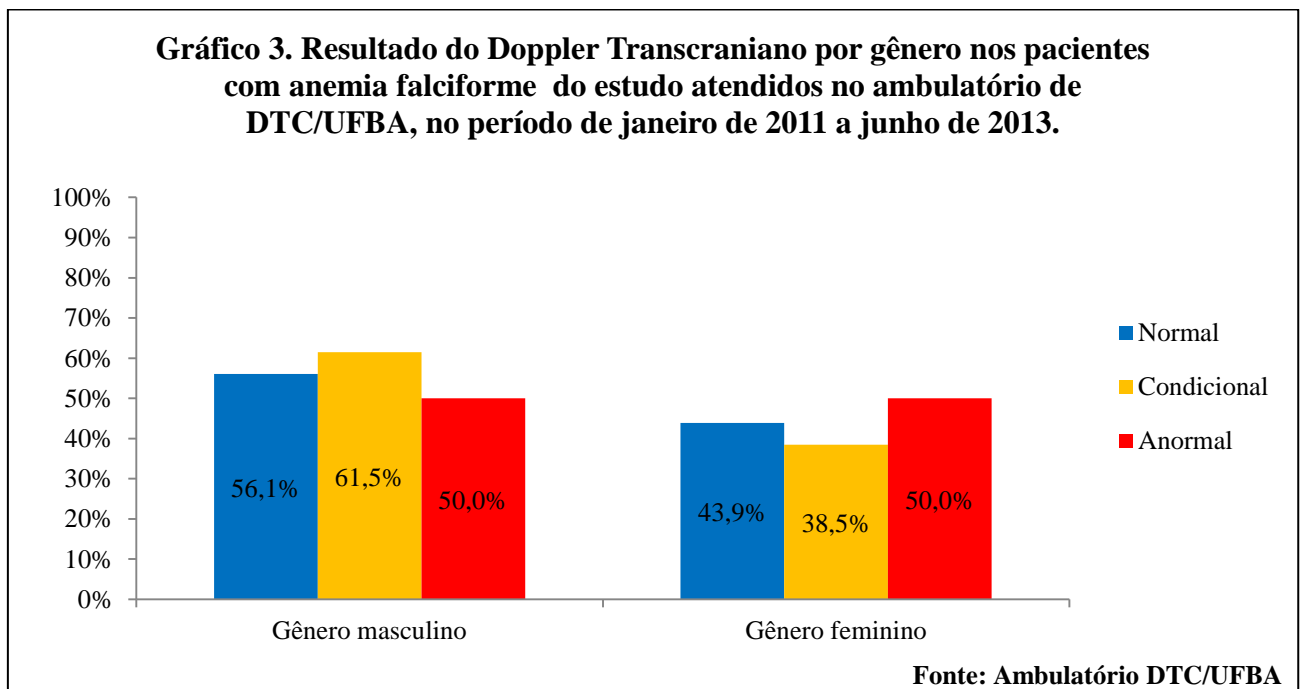
Avaliando-se a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral estratificada por idade, percebeu-se que a distribuição dos pacientes com resultado de DTC anormal está concentrada na faixa etária dos 2 a 9 anos. Os pacientes com idade ≥ 10 anos apresentaram percentual maior de exames normais (Gráfico 2).

Gráfico 2. Resultado do Doppler Transcraniano por faixa etária nos pacientes com anemia falciforme do estudo (N=74) atendidos no ambulatório de DTC/UFBA, no período de janeiro de 2011 a junho de 2013.



Fonte: Ambulatório DTC/UFBA

Quando da distribuição da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral pelo gênero, percebeu-se que o número maior de exames DTC condicional estava entre os pacientes do gênero masculino, não sendo observada diferença entre os gêneros nos DTC com valores anormais (Gráfico 3).



A tabela 4 mostra a análise entre os dados hematológicos/índices hematimétricos com VFSC média nas artérias cerebrais médias direita e esquerda. Para valores de Hb menores ou iguais a 7 g/dL, a média da VFSC de ambas as artérias cerebrais médias foi maior que as encontradas para valores de Hb menores que 7 g/dL.

Verificou-se que existe uma correlação negativa, com significância estatística ($p < 0,05$), da concentração de Hb com o valor da VFSC na ACME somente quando o valor da Hb encontra-se acima de 7 g/dL; valores menores de Hb não apresentaram correlação com a VFSC. (Tabela 4).

Com relação aos outros parâmetros, percebeu-se correlação positiva entre as concentrações de HbS e a VFSC em ambas as artérias cerebrais médias, de forma que

concentrações maiores de HbS estão associados com velocidades maiores de fluxo cerebral. Quando controlado pela idade, essa correlação foi estatisticamente significativa para ambas as artérias cerebrais médias ($p = 0,045$ e $p = 0,032$).

Notou-se ainda que tanto as concentrações de HbA₂, quanto as de HbF, se correlacionam negativamente com a VFSC nas artérias cerebrais médias, numa relação inversa, onde concentrações elevadas das HbA₂ e HbF estão associadas aos valores menores de velocidade de fluxo nas ACMD e ACME. No entanto, nenhuma das correlações foi estatisticamente significativa (Tabela 4).

Tabela 4. Correlação entre dados hematológicos/índices hematimétricos e Velocidade Média Máxima (VMMA_X) nas artérias cerebrais médias direita (ACMD) e esquerda (ACME) dos pacientes com anemia falciforme do estudo acompanhados no Ambulatório Magalhães Neto (Salvador-Bahia) entre os anos de 2011 e 2013.

	<u>ACMD</u>		<u>ACME</u>	
	Valor de p	Média	Valor de p	Média
Hemoglobina				
Hb ≤ 7,0	p= 0,9	148,1	p= 0,8	136,8
Hb > 7,0	p= 0,1	135,0	p= 0,01*	130,3
Perfil de Hemoglobina				
HbS	p= 0,1		p= 0,1	
HbA ₂	p= 0,3		p= 0,5	
HbF	p= 0,4		p= 0,6	

Fonte: Ambulatório DTC/UFBA

*Valores de p obtidos através do coeficiente de correlação de Pearson. Valor de p significativo, quando $p < 0,05$

VI. DISCUSSÃO

Houve predominância do gênero masculino no estudo, semelhante à distribuição por gêneros descrita por Enniful-Eghan et al.(18) e Brambilla et al. (25), ambos realizados com pacientes HbSS e HbS β^0 talassemia. A delimitação da faixa etária (2 a 16 anos) foi semelhante a realizada por estudos importantes em pacientes com doença falciforme, como o STOP de Adams et al. (26), Pavlakis et al. (27) e Hankins et al. (22).

Em relação aos valores de DTC observamos fluxo normal em cerca de 77% (57/74) dos resultados, diferentemente do encontrado por Brambilla et al. (29,8%) (25), mas semelhante ao encontrado no estudo de Pavlakis et al. (97%) (27) realizado nos EUA com crianças HbSS e HbS β^0 talassemia, Adams et al. (67%) (21) e Hankins et al. (84,3%) (22). A VFSC foi condicional em 17,6% (13/74) dos pacientes, também semelhante ao encontrado por Adams et al. (17,6%) (21). A VFSC anormal foi obtida em 5,4% (4/74) dos pacientes, sendo esta distribuição bastante semelhante à encontrada por Hankins et al. (5,1%) (22). O trabalho de Adams et al. (21) mostra 6% (140/2324) de VFSC anormais, enquanto Hokazono et al. (3), em estudo realizado no sudeste do país, obtiveram 1,6% (1/62), trabalhando com pacientes HbSS e HbS β^0 talassemia.

Velocidades maiores de fluxo cerebral em ambas as artérias cerebrais médias para pacientes com idade menor que 10 anos. Adams et al. (21) mostraram em seu estudo que a velocidade na artéria cerebral média aumenta lentamente entre um e quatro anos de idade, com valores maiores ocorrendo entre as idades de quatro e seis anos, com diminuição progressiva linear da velocidade em seguida, com média de 80 cm/s entre 10 e 18 anos. A explicação proposta para tal fato por Pawlak et al. (28) é a de que há um crescimento proporcional de ambas as artérias acompanhando o desenvolvimento da criança de forma a reduzir a velocidade de fluxo.

O resultado de DTC condicional foi maior para o gênero masculino, sendo que o resultado anormal foi igual entre os gêneros. Estudo realizado por Kral et al. (29) evidenciou que significativamente mais pacientes do gênero feminino tinham resultado de TCD condicional e anormal. Já Pawlak et al.(28) e Arkuszewski et al. (30) não encontraram diferença significativa entre os gêneros com relação à velocidade de fluxo. Outros dois estudos (Vavilala et al. e Tontisirin et al. *apud* Pawlak et al. (28)) apontam que a diferença

entre os gêneros poderia ser explicada pela diferença na resistência cerebrovascular e reatividade vascular.

A média da VFSC encontrada foi maior na artéria cerebral média direita (137,9 cm/s X 131,7 cm/s na ACME), assim como no estudo de Arkuszewski et al. (30). Esse valor foi superior ao encontrado no estudo Brasileiro realizado em Belo Horizonte-MG (31), que encontrou 123,13 cm/s e 125,25 cm/s na ACMD e ACME, respectivamente. Este estudo demonstrou ainda uma correlação positiva significativa entre as velocidades de fluxo cerebral das ACMD e ACME. A predominância de achados na ACMD é similar aos efeitos observados no lado direito em pessoas idosas e em hipertensos (Krejza et al. e Zbornikova et al. *apud* Pawlak et al. (28)).

Não houve correlação significativa entre a idade e a velocidade de fluxo na artéria cerebral média, em discordância dos achados na literatura. Pavlakis et al. (27) mostraram uma correlação positiva, de forma que a cada 01 mês de aumento da idade está associado com o aumento na média de velocidade de fluxo cerebral de 2 cm/s.

Não foram encontrados valores significativamente relevantes em relação ao nível de HbF e VFSC, apesar de alguns trabalhos, como o de Steinberg (8) mostrarem a HbF como um modulador poderoso das características clínicas e hematológicas na anemia falciforme. O tamanho da amostra pode ter contribuído para este fato. Parece que o efeito protetor de concentrações elevadas de HbF na anemia falciforme não reflete ou, pelo menos, não está claro em relação à melhora clínica de complicações como o AVE, priapismo e excreção urinária de albumina (8). Estudo realizado por Silva et al. (31) também não mostrou relação significativa entre as concentrações de HbF na comparação entre crianças com DTC normal e aquelas com exame alterado. Assim como no estudo realizado no Nordeste do Brasil (10), com 47 pacientes HbSS, que não mostrou significância estatística ($p > 0,05$) quando analisada a concentração de HbF e complicações clínicas, como o acidente vascular encefálico. Porém, neste mesmo estudo, houve uma importante tendência ($p < 0,05$) entre concentrações elevadas de HbF e menor número de pacientes com crises vaso-oclusivas e úlceras de perna.

Observou-se ainda que a concentração de Hb tem um importante papel na VFSC, demonstrando uma correlação negativa, ou seja, quanto maior o valor da Hb, menor a VFSC através do DTC, com um valor de $p < 0,05$ na ACME. Silva et al. (31) mostraram que a concentração de Hb foi maior nas crianças com TCD normal do que naquelas com resultado de TCD alterado, evidenciando que a concentração diminuída de Hb basal se associa com

AVE isquêmico. Hokazono et al. (3), em estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo, demonstraram também a existência desta correlação negativa entre concentração de Hb e o valor de VFSC ($p=0,32$), tanto em pacientes HbSS quanto HbSC, HbS β^0 talassemia e HbS β^+ talassemia. Essa análise direciona uma atenção especial a este parâmetro hematológico, pois já é citado na literatura que valores menores de VFSC, principalmente dentro da faixa normal ($70\text{cm/s} < \text{VFSC} < 170\text{cm/s}$), estão associados a uma incidência menor de AVE, que é a complicação de gravidade maior na anemia falciforme e valores acima de 200cm/s são definidos como de risco alto para a ocorrência do AVE (32). Pavlakis et al. (27) mostraram ainda que o aumento de 1g/dl na concentração de Hb está associado com a diminuição de $3,8\text{ cm/s}$ na velocidade média de fluxo cerebral.

Percebeu-se a correlação positiva entre as concentrações de HbS e a VFSC em ambas as artérias cerebrais médias, de forma que concentrações elevadas de HbS estão associadas com velocidades maiores de fluxo cerebral. Já as concentrações de HbA2 se correlacionam inversamente com a VFSC nas artérias cerebrais médias. No entanto, nenhuma das correlações foi estatisticamente significativa. Não foram encontrados na literatura estudos que abordassem a associação entre concentrações de HbA2 e de HbS com a VFSC.

Estudos adicionais com um número maior de pacientes são necessários para avaliar melhor a existência de associação entre dados hematológicos, índices hematimétricos, gênero e idade com a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral obtida através do Doppler Transcraniano nos pacientes com anemia falciforme que compõem a população pediátrica da Bahia.

VII. CONCLUSÕES

1 – Não foi observada a associação entre concentração de HbF e velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC) em ambas as artérias cerebrais, porém pode ser observada uma tendência entre valores maiores de HbF e menor VFSC.

2 – Observou-se uma possível associação entre a concentração de HbS e a VFSC em ambas as artérias cerebrais médias, embora sem significância estatística. Entretanto, quando controlado pela idade, essa correlação foi significativa para ambas as artérias cerebrais médias.

3 – Não foi observada associação entre concentração de HbA₂ e VFSC nas artérias cerebrais médias.

4 – Observou-se a associação entre valores menores de Hb e maiores de VFSC, com significância estatística na artéria cerebral média esquerda.

5 – A faixa etária de 2 a 9 anos apresentou médias maiores de velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em ambas as artérias cerebrais médias.

6 – O gênero masculino apresentou valor maior de resultados de DTC condicional, porém a porcentagem de exames DTC anormais foi semelhante entre os gêneros.

VIII. SUMMARY

TITLE: FETAL HEMOGLOBIN CONCENTRATION AND VALUES TRANSCRANIAL DOPPLER IN CHILDREN WITH SICKLE CELL ANEMIA.

BACKGROUND: Sickle cell anemia is a genetic disorder of high prevalence worldwide and characterized by a wide spectrum of clinical manifestations, among which stands out stroke. Studies have shown that cerebral blood flow velocity (CBFV) changes are associated with an increased risk of stroke. However, predictor of an altered CBFV has been assessed by transcranial Doppler (TCD), which is a noninvasive and important method in cerebral blood flow examination. **OBJECTIVE:** To evaluate whether there is an association between the concentration of fetal hemoglobin (HbF) and velocity of DTC . **STUDY DESIGN:** This was a cross-sectional study assessing individuals with sickle cell anemia and without previous episodes of stroke. **POPULATION AND METHODS:** The sample consisted of individuals with sickle cell anemia who attend the ambulatory of DTC in pediatric neurology Centre "Professor Hosannah de Oliveira" (CPPHO) Complex HUPES or are in hematologic follow-up at the Pediatric Hematology outpatients CPPHO/UFBa. **STATISTICAL ANALYSIS:** It was conducted by using the statistical software SPSS, version 20.0 for Windows. **RESULTS:** From the 74 studied patients , the mean age was 6.82 (SD \pm 3.53). The hemoglobin (Hb) concentration ranged from 5.3 to 12.5 (7.8 ± 1.2), of HbS 51.1 to 94.3 (83.4 ± 8.3), HbA2 1.8 to 4.9 (3.5 ± 0.5) and HbF 1.3 to 40.7 (12 ± 7.1) . The result of DTC was 77% (57/74) Normal, 17.6% (13/74) conditional and 5.4% (4/74) abnormal. Between genders, the male had a greater percentage of conditional tests (61.5 %). In patients with Hb \leq 7 g/dL, CBFV values on both the cerebral arteries was major when compared with patients with Hb $>$ 7 g/dL. **DISCUSSION:** Although no statistically significant associations were obtained, there was a tendency to an inverse correlation between concentration of HbF and CBFV. This finding is corroborated by studies of Steinberg and Silva et al. **CONCLUSIONS:** We did not observe statistically significant associations between CBFV and HbF concentrations. Studies with a larger number of patients are needed to validate the association between HbF and CBFV.

Keywords: 1. Sickle Cell Anemia; 2. Fetal Hemoglobin; 3. Transcranial Doppler Ultrasonography; 4. Stroke.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Zago MA. Hematologia: fundamentos e prática. in Hemoglobinopatias. Editora Atheneu; 2004. p. 239.
2. Loureiro M morgado, Rozenfeld S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil. *Rev. Saude Publica*. 2005;39(6):943–9.
3. Hokazono M, Silva GS, Mariko E, Silva K, Aparecida J, Braga P. Original article 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. 2011;129(3):134–8.
4. Cajado C, Barbosa CG, Adorno E V, Menezes JF, Reis MG, Gonçalves MS, et al. Northeast sickle cell disease sc in nor theast of brazil : a clinical and molecular chara cteriza tion doença falciforme sc no nordeste do brasil : caracterização clínica e molecular. 2010;3(20):20–3.
5. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2007;29(3):203–6.
6. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes : da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. 2007;29(3):207–14.
7. Rocha HHG. Anemia falciforme. Editora Ru. Rio de Jaeiro; 2004. p. 291.
8. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastiani P, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Am. J. Med. Sci.* [Internet]. 1994 Jul 7 [cited 2013 Mar 25];308(1):19–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490337>
9. Thein SL. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Hemoglobin* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Mar 27];35(5-6):589–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967611>
10. Silva, Lilianne B; Gonçalves, Romélia P; Martins MF. Estudo da correlação entre os níveis de hemoglobina fetal e o prognóstico dos pacientes com anemia falciforme. *Assoc. Bras. Hematol. e Hemoter*. 2009;
11. Neto GC de G, Pitombeira M da S. Aspectos moleculares da anemia falciforme Molecular aspects for sickle cell anemia. *J. Bras. Patol. e Med. Lab*. 2003;39:51–6.
12. Melo-reis PR De, Dias- KGB, Mesquita MM De, Castro FDS, Mauro Y, Ternes F, et al. Avaliação dos níveis das hemoglobinas A2 e Fetal dosadas por HPLC em estudantes hígidos da Universidade Católica de Goiás . *Rev. Bras. Análises Clínicas*. 2006;38(4):231–3.

13. Roberto P, Martins J. Morbidity-mortality in sickle cell disease. 2007;(55 34).
14. Kassim A a, DeBaun MR. Sickle cell disease, vasculopathy, and therapeutics. *Annu. Rev. Med.* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Mar 20];64(October 2012):451–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190149>
15. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am. J. Hematol.* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Mar 27];85(1):6–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19902523>
16. 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* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2013 Mar 27];103(7):2822–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684415>
17. Adams R, Mckie V, Nichols F, Carl E. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 1992;326(9):6.
18. 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.* [Internet]. 2010 Sep [cited 2013 Mar 27];157(3):479–84. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20434165
19. French J a, Kenny D, Scott JP, Hoffmann RG, Wood JD, Hudetz a G, et al. Mechanisms of stroke in sickle cell disease: sickle erythrocytes decrease cerebral blood flow in rats after nitric oxide synthase inhibition. *Blood* [Internet]. 1997;89(12):4591–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9192784>
20. Oliveira CC De, Ciasca SM, Moura-Ribeiro MVL. Stroke in patients with sickle cell disease: clinical and neurological aspects. *Arq. Neuropsiquiatr.* [Internet]. 2008;66(1):30–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392410>
21. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, Gallagher D, Vichinsky E, Abboud MR, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* [Internet]. 2004 May 15 [cited 2013 Mar 27];103(10):3689–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751925>
22. Hankins JS, Fortner GL, McCarville MB, Smeltzer MP, Wang WC, Li C-S, et al. The natural history of conditional transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia. *Br. J. Haematol.* [Internet]. 2008 Jul [cited 2013 Mar 27];142(1):94–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477038>
23. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2005;353(26):2769–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382063>

24. Lobo CLDC, Cançado RD, Leite ACCB, Dos Anjos ACM, Pinto ACS, Matta APDC, et al. Brazilian Guidelines for transcranial doppler in children and adolescents with sickle cell disease. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Mar 27];33(1):43–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3521435&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Donald J. Brambilla, PhD1, Scott T. Miller, MD2, and Robert J. Adams M for the S, Teams and S 2 I. Intra-individual variation in blood flow velocities in cerebral arteries of children with sickle cell disease. *Pediatr. blood cancer.* 2007;49(3):318–22.
26. 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;339:5–11.
27. Pavlakis SG, Rees RC, Huang X, Brown RC, Casella JF. Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) in Infants with Sickle Cell Anemia: Baseline Data from the BABY HUG Trial. 2010;54(2):256–9.
28. Pawlak M a, Krejza J, Kwiatkowski JL, Ichord R, Jawad AF. Sickle Cell Disease : Ratio of Blood Flow Velocity of Intracranial to Extracranial Cerebral Arteries: Initial Experience. 2009;251(2).
29. Kral MC, Brown RT, Nietert PJ, Abboud MR, Sherron M, Hynd GW, et al. Transcranial Doppler Ultrasonography and Neurocognitive Functioning in Children With Sickle Cell Disease. 2003;
30. Arkuszewski M, Krejza J, Chen R, Kwiatkowski JL, Ichord R, Zimmerman R, et al. Sickle cell disease: reference values and interhemispheric differences of nonimaging transcranial Doppler blood flow parameters. *Ajnr Am. J. Neuroradiol.* [Internet]. 2011;32(8):1444–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700785>
31. Silva CM, Giovani P, Viana MB. Risk factor for stroke or abnormal transcranial doppler ultrasonography in children with sickle cell anemia. *Pediatr. blood cancer.*
32. Mazumdar M, Heeney MM, Sox CM, Lieu T a. Preventing stroke among children with sickle cell anemia: an analysis of strategies that involve transcranial Doppler testing and chronic transfusion. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Oct [cited 2013 Mar 27];120(4):e1107–e1116. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768181>

X. ANEXOS

ANEXO I: Parecer comitê de ética e pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA - HUPES											
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP											
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA											
Título da Pesquisa: Identificação de Pacientes Portadores de Doença Falciforme com Risco Aumentado Para o Desenvolvimento de Acidente Vascular Encefálico Através da Realização do Doppler Transcraniano e Perfil Clínico Associado.											
Pesquisador: Camilo Vieira											
Área Temática:											
Versão: 3											
CAAE: 11491713.2.0000.0049											
Instituição Proponente:											
Patrocinador Principal: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB											
DADOS DO PARECER											
Número do Parecer: 314.636											
Data da Relatoria: 21/06/2013											
Apresentação do Projeto:											
<p>A incidência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) em crianças e adolescentes portadores de Doença Falciforme é extremamente elevada em comparação à população não afetada. O uso do Doppler Transcraniano permitiu a identificação daqueles com maior risco, possibilitando a prevenção primária de AVC nesta população. Alguns fatores parecem estar mais relacionados com o risco para AVC e a presença de velocidades de fluxo cerebral aumentadas, como reticulocitose, valores de hemoglobina mais baixos e elevados percentuais de hemoglobina S. Este trabalho tem como objetivo acompanhar prospectivamente crianças e adolescentes com doença falciforme e comparar as manifestações clínicas e laboratoriais daqueles com DTC alterados e com DTV normais.</p>											
Objetivo da Pesquisa:											
Objetivo Primário:											
Avaliar a velocidade média de fluxo sanguíneo cerebral, através do Doppler transcraniano, em pacientes portadores de anemia e doença falciforme na faixa etária de dois a 20 anos e 11 meses.											
Objetivo Secundário:											
Correlacionar o curso de evolução clínica dos pacientes com as alterações do fluxo sanguíneo cerebral;											
Correlacionar o nível de hemoglobina, hematócrito, eletroforese de hemoglobina, presença											
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar</td> <td style="text-align: right;">CEP: 40.110-060</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Canela</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: BA</td> <td style="text-align: center;">Município: SALVADOR</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (71)3283-8043</td> <td style="text-align: right;">Fax: (71)3283-8140</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">E-mail: cep.hupes@gmail.com</td> </tr> </table>		Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	CEP: 40.110-060	Bairro: Canela		UF: BA	Município: SALVADOR	Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140		E-mail: cep.hupes@gmail.com
Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	CEP: 40.110-060										
Bairro: Canela											
UF: BA	Município: SALVADOR										
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140										
	E-mail: cep.hupes@gmail.com										
											
Página 01 de 03											

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 314.636

de alfa talassemia, nível sérico de homocisteína e perfil lipídico, leucometria e contagem de reticulócitos, LDH, bilirrubinas com as alterações do fluxo sanguíneo cerebral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos se limitam ao procedimento de coleta de sangue, que são deveras reduzidos e são compensados pelos benefícios gerais que a pesquisa possa acarretar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todo e qualquer projeto de pesquisa envolvendo seres humanos deverá obedecer às recomendações desta Resolução e dos documentos endossados em seu preâmbulo. A responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador retificou as pendências informadas.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo-HUPES, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 314.636

aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária e ANVISA e junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Projeto aprovado.

SALVADOR, 25 de Junho de 2013

Assinado por:

Roberto José da Silva Badaró
 (Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com