

PROTOCOLO DE USO DO DOPPLER TRANSCRANIANO COMO PROCEDIMENTO AMBULATORIAL NA PREVENÇÃO DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

BASES TÉCNICAS

A Doença Falciforme (DF) se constitui numa das doenças genéticas e hereditárias mais comuns no Brasil, ocorrendo, predominantemente, entre afrodescendentes. O termo DF abrange a anemia falciforme (AF), forma da doença que ocorre nos homocigotos para a presença de hemoglobina S (Hemoglobina (Hb)SS), assim como as combinações patológicas do gene da hemoglobina S com outras alterações hereditárias das hemoglobinas, como a hemoglobinopatia SC e S/Beta talassemia.

Complicações advindas da DF, como insuficiência renal, crise vasoclusiva, síndrome torácica aguda e acidente vascular encefálico (AVE) demonstraram resultar em redução de 25 a 30 anos da expectativa de vida das pessoas com a doença, em comparação com a população geral sem DF.

Recentemente, diversos aspectos tiveram expressiva contribuição para a redução da mortalidade dos pacientes com DF, incluindo o controle de infecções por meio das imunizações e uso profilático de antibióticos nos primeiros anos de vida; a maior vigilância e adequada orientação para o reconhecimento precoce do sequestro esplênico pelos pais ou cuidadores; o diagnóstico e o tratamento da síndrome torácica aguda; e a identificação das crianças de risco para desenvolvimento de acidente vascular encefálico (AVE) por meio do uso doppler transcraniano (DTC), combinado com a instituição precoce das transfusões de hemácias, em casos de exame alterado.

O acidente vascular encefálico (AVE) é sempre uma complicação neurológica grave e importante causa de morbidade e mortalidade precoce em crianças, adolescentes e em adultos. A taxa de morte é de 20% em pacientes não tratados, atingindo níveis de até 50% nos casos de hemorragia.

A prevalência de acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes com DF é de 8% a 10%. O acidente vascular encefálico (AVE) é um acontecimento relativamente raro na criança (3 casos 100.000 pacientes/ano), entretanto, em crianças com DF, essa taxa varia entre 600-1.000 eventos /100.000 pacientes/ano.

Segundo o estudo do Cooperative Study of Sickle Cell Disease Group (CSSCD), a incidência de acidente vascular encefálico (AVE) (número de eventos agudos/100 pacientes/ano) é de 0,61 para pacientes com anemia falciforme (genótipo SS); 0,17 para DF (genótipo SC ou hemoglobinopatia SC); 0,11 para S/talassemia beta.

O primeiro evento agudo ocorre mais frequentemente na primeira década de vida (entre os 3 e 10 anos de idade, com idade média de ocorrência de 7,7 anos). Estima-se que 11%, 15% e 24% terão sintomas e sinais neurológicos de acidente vascular encefálico (AVE) até os 20, 30 e 45 anos de idade, respectivamente.

O evento agudo pode ocorrer espontaneamente ou no contexto de alguma complicação aguda como, por exemplo, infecção.

Os principais fatores associados à maior chance de um paciente com doença falciforme evoluir com doença cerebrovascular são: história prévia de infarto isquêmico silencioso; hipertensão arterial e síndrome torácica aguda, ausência de talassemia alfa, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), níveis baixos de Hemoglobina (Hb) e elevados de desidrogenase lática (LDH), leucocitose sem infecção, hipóxia noturna e níveis persistentemente baixos de Hemoglobina (Hb) total e de Hemoglobina (Hb) fetal; doença de grandes artérias relacionadas ao antígeno leucocitário humano (HLA) A 0102 e A 2612, doença de pequenas artérias relacionadas ao HLA DPB1 0401.

Em doentes com menos de 20 anos e em adultos com mais de 30 anos, há predomínio do acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico. Entre os 20 e 30 anos, predomina o acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico (hemorragia intracraniana epidural, subdural ou subaracnoidea).

Além dos pacientes que terão acidente vascular encefálico (AVE) sintomático, estima-se que mais de 25% dos pacientes apresentarão, até os 14 anos de idade, infarto isquêmico cerebral silencioso ou assintomático. O infarto silencioso é a forma mais comum de dano neurológico, e tem sido cada vez mais reconhecido e diagnosticado pela constatação da ocorrência de sequelas neurológicas ou neurocognitivas, que geralmente são definitivas e que levam a prejuízos irreversíveis na qualidade de vida do paciente, tais como: retardo mental, epilepsia, deficiência motora, problemas escolares relacionados ao distúrbio de linguagem, baixo coeficiente de inteligência e menor rendimento escolar. O tratamento desta complicação ainda não está bem estabelecido.

O risco de sequelas neurológicas ou neurocognitivas definitivas após o primeiro evento agudo transitório é de 60%; e estudos revelam maior ocorrência de AVC sintomático em pacientes que exibem infartos silenciosos em estudos de ressonância magnética cerebral.

Caso o paciente não seja tratado após o primeiro evento cerebral agudo, a chance de recorrência de acidente vascular encefálico (AVE) é de 70%. Na maioria dos casos, o episódio agudo subsequente é mais grave e de maior risco de morte que o primeiro, geralmente ocorrendo no mesmo sítio anatômico; usualmente ocorre dois a três anos após o evento agudo inicial.

A instituição de regime crônico de transfusão de sangue reduz dramaticamente o risco anual de recorrência a menos de 10% versus 30% a 40% se o paciente não receber tratamento adequado. Entretanto, se houver a suspensão das transfusões, independentemente do tempo transfusional, a taxa de recorrência volta a ser de 70%. Estes dados sugerem que o tratamento com transfusões regulares deva ser prolongado, provavelmente por toda a vida.

O tratamento crônico de transfusões de hemácias tem sido reconhecido como o de escolha pela sua eficácia na prevenção primária e da recorrência de acidente vascular encefálico (AVE). Apesar disso, acredita-se que este tipo de tratamento ainda é subutilizado em crianças, adolescentes e adultos com doença falciforme. Esta constatação foi feita em pacientes norte-americanos com doença falciforme e pode refletir a realidade brasileira. Nos EUA, apenas 10% a 20% dos pacientes com doença falciforme são acompanhados em centros de referência e, segundo o estudo do Cooperative Study of Sickle Cell Disease Group (CSSCD), apenas 5% dos pacientes encontrava-se em esquema regular de transfusão de hemácias.

O seguimento de pacientes submetidos a transfusões em esquema crônico, para prevenção primária do acidente vascular encefálico (AVE), reduz significativamente os níveis de Hemoglobina (Hb) livre. Além disso, outros marcadores de hemólise como níveis de LDH e alaninoaminotransferase (ALT/TGP) têm seus níveis reduzidos.

A triagem precoce e o rastreamento sistemático para identificação de risco de doença cerebrovascular pelo doppler transcraniano (DTC), bem como, a adoção de programa transfusional regular nas crianças com alto risco de apresentarem acidente vascular encefálico (AVE), modificam radicalmente o prognóstico, a qualidade de vida e a sobrevivência das pessoas com DF.

Intervenções educativas são essenciais aos pais ou cuidadores e às crianças sobre a importância da realização sistemática do doppler transcraniano (DTC) e a necessidade de intervenção terapêutica diferenciada para aquelas com alto risco de apresentarem acidente vascular encefálico (AVE).

A decisão terapêutica para as crianças com alto risco de acidente vascular encefálico (AVE) detectado pelo doppler transcraniano (DTC) deve ser compartilhada entre pais ou cuidador e equipe médica. É importante a discussão sobre as diferentes possibilidades terapêuticas, seus riscos e benefícios para a prevenção primária de evento cerebrovascular agudo.

PROTOCOLO DE USO DO DOPPLER TRANSCRANIANO COMO PROCEDIMENTO AMBULATORIAL NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

QUANTO AO GENÓTIPO DA HEMOGLOBINOPATIA

O doppler transcraniano (DTC) deve ser utilizado para a prevenção primária do acidente vascular encefálico (AVE) em pessoas com DF, independentemente do genótipo da doença, com prioridade para os portadores dos genótipos Hemoglobina (Hb)SS e S/beta talassemia.

QUANTO À IDADE DOS PACIENTES

Recomendação: o doppler transcraniano (DTC) deve ser utilizado para a prevenção primária do acidente vascular encefálico (AVE) em pessoas com DF e idade entre 2 e 16 anos de idade, tomando-se como base o estudo Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP).

QUANTO À PERIODICIDADE A SER ADOTADA, DIANTE DOS RESULTADOS OBTIDOS.

O doppler transcraniano (DTC) convencional é o método de escolha e deve ser repetido periodicamente, conforme os critérios estabelecidos no Quadro 1. O exame deve ser realizado e interpretado de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo estudo STOP. O exame deve ser realizado com o paciente acordado, afebril e após pelo menos 4 semanas da ocorrência de eventos agudos e transfusão de hemácias.

Embora os parâmetros estabelecidos no estudo STOP tenham sido arbitrariamente definidos, as categorias de risco demonstraram excelente desempenho na estratificação do risco de acidente vascular encefálico (AVE) e na decisão da instituição da terapia transfusional. Assim recomenda-se a adoção do protocolo do estudo STOP para a realização do doppler transcraniano (DTC) como método de prevenção primária de acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes com DF. O doppler transcraniano (DTC) pode apresentar variações individuais devido a fatores fisiológicos (como o sono, por exemplo) e a fatores patológicos (como a febre, por exemplo), que elevam a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC), motivo pelo qual se recomenda que o exame seja adiado por 4 semanas nesses casos.

A realização do doppler transcraniano (DTC) com base na metodologia adotada no estudo STOP compreendeu a insonação de 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 até bifurcação; bifurcação da carótida interna (ACI); ACI distal ou terminal; artéria cerebral anterior; artéria cerebral posterior, em ambas janelas transtemporais; e a artéria basilar (topo ou sua bifurcação) por meio da janela transforaminal. O critério preditivo de risco de acidente vascular encefálico (AVE) pelo estudo STOP foi determinado pela velocidade média máxima do FSC encontrada nos segmentos da ACM, ACI distal e bifurcação, bilateralmente. As informações da onda espectral não foram utilizadas no estudo STOP, assim como não foram avaliadas as janelas transorbitária e submandibular. Deve-se observar que velocidades muito baixas (menos de 70 cm/s) podem ser indicativas de estenose de acidente vascular encefálico (AVE), motivo pelo qual se recomenda a repetição do exame após 1 mês, ou exame de imagem conforme o caso.

Além disso, o painel considerou essenciais as intervenções educativas dirigidas aos pais ou cuidadores, assim como às crianças, sobre a importância da realização sistemática do doppler transcraniano (DTC) e a necessidade de intervenção terapêutica específica para aquelas com alto risco de apresentarem acidente vascular encefálico (AVE).

QUANTO AO EMPREGO DE DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC) CONVENCIONAL VERSUS DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC) POR IMAGEM

Como já mencionado anteriormente, o doppler transcraniano (DTC) convencional é o método de escolha para a prevenção primária do acidente vascular encefálico (AVE) em pessoas com DF e o exame deve ser realizado e interpretado de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo estudo STOP.

As técnicas de doppler transcraniano (DTC) por imagem não foram investigadas nos estudos STOP. Entretanto, foram publicados alguns trabalhos científicos utilizando o doppler transcraniano (DTC) por imagem que procuraram avaliar e estabelecer possível correlação entre os achados com este método e os dados obtidos com o doppler transcraniano (DTC) convencional. Observou-se que as velocidades obtidas pelo doppler transcraniano (DTC) por imagem variaram desde valores semelhantes até valores 20 por cento mais baixos do que pelo doppler transcraniano (DTC) convencional e esta variação depende da correção do ângulo de insonação.

Desta forma, não existem evidências científicas suficientes para se realizar qualquer recomendação de valores de corte para o doppler transcraniano (DTC) por imagem. Serviços e Instituições que só possuem doppler transcraniano (DTC) por imagem devem levar em consideração as diferenças de velocidades citadas na literatura. Alguns estudos clínicos fornecem equações de regressão para conversão das velocidades de fluxo sanguíneo do doppler transcraniano (DTC) por imagem em velocidades correspondentes no doppler transcraniano (DTC) convencional e, portanto, compatíveis com as utilizadas no estudo STOP. No entanto, deve ser lembrado que tais equações de regressão podem não se aplicar a todos os fabricantes de doppler transcraniano (DTC) por imagem. Recomenda-se que o método empregado doppler transcraniano (DTC) convencional ou doppler transcraniano (DTC) por imagem deva ser citado no relatório de resultado do exame.

TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS E QUELAÇÃO DE FERRO

O regime de transfusão de hemácias a cada 3 a 6 semanas utilizando-se transfusão de troca ou exsangüineotransfusão parcial está indicado para os pacientes que apresentarem pelo menos 2 exames consecutivos de doppler transcraniano (DTC) com velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VSFC) média maior que 200 cm/s. Deve ser feita a fenotipagem do paciente para os sistemas Kell, JK, FY e MNS e, de acordo com as possibilidades de cada serviço, pode-se ampliar para os sistemas LE, P e LU. Utilizar sempre hemácias deleucotizadas e fenotipadas, a princípio, para os sistemas ABO, D, C, c, E, e, K. Recomenda-se que o tempo de armazenamento do concentrado de hemácias a ser transfundido seja de até 7 dias e negativo para a Hemoglobina (Hb) S. O paciente deve ser mantido com dosagem de Hemoglobina (Hb) máxima até 10g/dl e Hemoglobina (Hb)S pré-transfusional menor do que 50%.

A terapia de quelação de ferro está indicada para os pacientes submetidos a regime regular de transfusão simples que tenham recebido mais de vinte unidades de concentrado de hemácias e apresentem nível sérico de ferritina maior que 1.000 ng/mL (pelo menos duas determinações em condições basais) ou siderose hepática grau III ou IV por biópsia hepática ou concentração hepática de ferro maior ou igual a 4 mg de ferro/grama de peso seco por ressonância magnética. As alternativas terapêuticas incluem o deferasirox administrado por via oral e a deferoxamina por via subcutânea.

INDICAÇÃO DE HIDROXIURÉIA

Embora o regime de transfusão de troca seja o método de escolha para a prevenção primária do acidente vascular encefálico (AVE) em pessoas com DF que tenham indicação de tal procedimento, a terapia com hidroxiuréia (HU) pode ser indicada nos casos em que não se consiga manter níveis de Hemoglobina (Hb)S abaixo de 50%; em casos de falta de adesão ao regime de transfusões de hemácias; em casos de aloimunização, nas situações de falta de sangue fenotipado; em casos de crianças sem acesso venoso.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA EM DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC) CONDICIONAL

Inexistem evidências científicas para se recomendar o uso de HU em pacientes com doppler transcraniano (DTC) condicional. Considerando a relativa escassez de dados relativos à administração de HU em pacientes com doppler transcraniano (DTC) condicional, não se recomenda, neste Protocolo, o uso desse medicamento nessa situação.

QUADRO. RECOMENDAÇÕES DE PERIODICIDADE DO DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC), CONFORME O RESULTADO DO EXAME.

Resultado do DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC)	VFSC (cm/s)	Periodicidade do Exame
Ausência de janela	---	Utilizar outro recurso de imagem para analisar o evento cerebrovascular
Dificuldade técnica por falta de cooperação	---	Repetir a cada 3 meses. Recomenda-se avaliação por outro examinador
Baixa VFSC	Menor que 70	Repetir após 1 mês
Normal	Menor que 170	Repetir uma vez por ano
Condicional baixo*	Entre 170 e 184	Repetir a cada 3 meses. No caso de resultados subsequentes normais, deve-se adotar a conduta do grupo normal.
Condicional alto*	Entre 185 e 199	Repetir após 1 mês. Em casos de exames inalterados, recomenda-se repetir a cada 3 meses. Em casos de dois exames alterados, recomenda-se discutir risco de ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE) e considerar regime transfusional crônico.
Anormal	Maior ou igual a 200 - 219	Repetir após 1 mês. Caso o valor se mantenha ³ 200, recomenda-se discutir o risco de ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE) e considerar regime transfusional crônico.

		Caso o resultado diminua para 170-199, recomenda-se repetição em 1 mês, se condicional alto (entre 185 e 199); ou em 6 meses, se condicional baixo (entre 170 e 184). Caso o resultado se normalize (< 170), recomenda-se repetição em 1 ano
Maior ou igual a 220		Discutir risco iminente de ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE) e considerar regime transfusional crônico

DTC = Doppler Transcraniano;

VFSC = velocidade de fluxo sanguíneo cerebral;

AVE = acidente vascular encefálico

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie VC, Lott T. Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. *Stroke*. 1992; 23(8): 1073-1077.

Adams RJ; Brambilla D. Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell. 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.

Adams RJ, Ohene-Frempong K. Sickle Cell and the Brain. *Hematology*, 2001: 31-46.

Adams RJ. TCD in sickle cell disease: an important and useful test. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 229-234.

Adams, PJ. Big strokes in small persons. *Arch Neurol* 2007; 64(11):1567-1574.

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.

Bernaudin F, Verlhac S, Coïc L, Lesprit E, Brugières P, Reinert P. Long-term follow-up of pediatric sickle cell disease patients with abnormal high velocities on transcranial Doppler. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 242-248.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.391/GM, de 16 de agosto de 2005. Art. 1º Instituir, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, como diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. DOU No. 1391, de 16 de Agosto de 2005.

Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev bras hematol hemoter*, 2007; 29(3): 204-206.

Goldstein LB, Adams RJ, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001; 32(1): 280-299.

Hankins J, Hinds P, Day S, Carroll Y, Li CS, Garvie P, Wang W. Therapy preference and decision-making among patients with severe sickle cell anemia and their families. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:705-710.

Katz ML, Smith-Whitley K, Ruzek SB, Ohene-Frempong K. Knowledge of stroke risk, signs of stroke, and the need for stroke education among children with sickle cell disease and their caregivers. *Ethn Health*. 2002; 7(2): 115-23.

Kwiatkowski JL, Zimmerman R, Greenbaum B, Ohene-Frempong K. Stroke and elevated blood flow velocity in the anterior cerebral artery in sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 323-326.

Lobo CLC; Cançado RD; Leite ACCB; Anjos ACM; Pinto ACS; Matta APC et al. Brazilian Guidelines for transcranial doppler in children and adolescents with sickle cell disease. *Rev bras hematol hemoter*, 2011; 33(1): 43-48.

McCarville MB, Goodin GS, Fortner G, Day SW, Li C, Adams RJ & Wang WC. Evaluation of a comprehensive transcranial Doppler screening program for children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 818-821.

Morris C. Mechanisms of Vasculopathy in Sickle Cell Disease and Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008: 177-185.

National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical alert: periodic transfusions lower stroke risk in children with sickle cell anemia. <http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/sickle97.html>.

Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998; 91(1): 288-294.

Pegelow CH, Adams RJ, McKie VC, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr*. 1995; 126(6): 896-899.

Platt O, Brambilla DJ, Rosse WF et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639-1644.

Quinn CT, Lee NJ, Shull EP, Ahmad N, Rogers ZR, Buchanan GR. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell anemia: a study of the Dallas Newborn Cohort. *Blood* 2008; 111(2): 544-5448.

Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006; 5: 501-512.

Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Keman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*, 1988; 81(6): 749-755.

Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 191-197.

Zago MA. Considerações gerais sobre as doenças falciformes. In: Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, org.), 2002; pp. 9-11, Brasília: Ministério da Saúde.