

Volume XVII

cadernos

HEMOMINAS

**Distúrbios
neurológicos
na Doença
Falciforme**

Organizadores:

Eustáquio Claret dos Santos

Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti

Cadernos Hemominas

Distúrbios neurológicos na Doença Falciforme

1ª Edição

Belo Horizonte

Fundação Hemominas

2017

Ficha catalográfica

2017 Distúrbios neurológicos na Doença Falciforme [recurso eletrônico] /
Organizadores: Eustáquio Claret dos Santos; Anna Bárbara de Freitas
Carneiro Proietti. . Belo Horizonte: FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 2017.

1 recurso online: pdf.

150 p. : il. ; . (Cadernos Hemominas; v. 17)

Inclui bibliografia.

Vários colaboradores.

ISBN: 978-85-60055-07-4

1. Anemia Falciforme. 2. Doenças do Sistema Nervoso. I. Santos,
Eustáquio Claret dos. II. Proietti, Anna Bárbara de Freitas Carneiro. III.
Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais. IV. Série.

NLM: WH 170

Sumário

1. Epidemiologia da doença falciforme

Marina Fonseca Silva

Pedro Henrique Fonseca Silva

Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti

2. Acidente Vascular Cerebral na criança e adolescente

Célia Maria da Silva

André Rolim Belisário

3. AVC em adulto

Mariana Mendes Teixeira

Marina Fonseca

Júlia Pessoa de Assis

Eustáquio Claret dos Santos Júnior

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues

Shannon Kelly

Célia Maria Silva

Luiz Cláudio Ferreira Romanelli

Anna Barbara Freitas Carneiro Proietti

Eustáquio Claret dos Santos

4. Doppler transcraniano – uso no adulto e seu valor

Luiz Cláudio Ferreira Romanelli

Eustáquio Claret dos Santos

5. Imagem e doença falciforme

José Carlos Martins

Breno Rabelo de Carvalho Silva

6. Deficit cognitivo

Luiz Cláudio Ferreira Romanelli

Débora Marques de Miranda

7. Epilepsia

Maria do Carmo Vasconcelos Santos

8. Cefaléia

Marcelo Gabriel Vega

Márcia Prates Silveira Dias Coelho

9. Infecção do Sistema Nervoso

Helena Providelli de Moraes

Paulo Pereira Christo

10. Comprometimento periférico na doença falciforme

Arthur Claret Marques Barbosa dos Santos

Eustáquio Claret dos Santos

11. Complicações neuro-oftalmológicas da doença falciforme

Alexandre Simões Barbosa

12. Retinopatia falciforme

Alexandre Simões Barbosa

Apresentação

A Fundação Hemominas, sempre empenhada na melhoria constante de seus trabalhos e, sobretudo, do atendimento aos pacientes, tem a satisfação de apresentar à comunidade do SUS o novo volume de sua série de Cadernos Hemominas, com o título de Distúrbios neurológicos na Doença Falciforme, fruto do trabalho alentado de vários colaboradores, especialistas, pesquisadores e alunos das áreas de neurologia e hematologia. Esperamos que o presente volume seja útil na prática diária e nas pesquisas e estudos, servindo de fonte de conhecimento para aqueles que atendem pacientes com Doença Falciforme, onde os aspectos neurológicos assumem especial relevância.

Fundação Hemominas

Colaboradores

Alexandre Simões Barbosa é Oftalmologista, especialista em Neuro-oftalmologia e Retina, Doutor em Oftalmologia pela UFMG.

Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti é Médica e pesquisadora na área de hematologia, virologia e segurança transfusional. Fundação Hemominas.

Arthur Claret Marques Barbosa dos Santos é Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG.

Breno Rabelo de Carvalho Silva é Médico Assistente da Clínica Axial Centro de Imagem é Belo Horizonte.

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues - Médica hematologista, mestre e doutora em Doença Falciforme. Fundação Hemominas, Juiz de Fora.

Débora Marques de Miranda é Co-coordenadora do Laboratório de Neurociências e NITIDA, Professora Adjunta do Departamento de Pediatria UFMG, Belo Horizonte, MG.

Eustáquio Claret dos Santos é Médico Neurologista e pesquisador na área de acidente vascular encefálico na doença falciforme da Fundação Hemominas.

Eustáquio Claret dos Santos Júnior ó Residente de Neurocirurgia do Biocor Instituto ó Nova Lima.

Helena Providelli de Moraes ó Residencia em Neurologia no Hospital das Clinicas-UFMG

José Carlos Martins ó Médico Neuroradiologista da Clínica Axial Centro de Imagem ó Belo Horizonte.

Júlia Pessoa de Assis ó Acadêmica de Medicina da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - FASEH.

Luiz Cláudio Ferreira Romanelli ó Médico Neurologista da Fundação Hemominas e Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Marcelo Gabriel Vega ó Médico Neurologista do Hospital Unimd BH

Márcia Prates Silveira Dias Coelho ó Médica Neurologista do Hospital Unimd BH

Maria do Carmo de Vasconcellos Santos ó Médica Neurologista. Preceptora da Residência de Neurologia da Santa Casa de Belo Horizonte.

Mariana Mendes Teixeira ó Acadêmica de Medicina da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - FASEH.

Marina Fonseca Silva ó Acadêmica de Medicina da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - FASEH.

Paulo Pereira Christo ó Professor da Pós-graduação da Santa Casa de Belo Horizonte, Neurologista do Hospital das Clinicas da UFMG. Neurologista do Hospital Eduardo de Menezes - FHEMIG

Pedro Henrique Fonseca Silva ó Acadêmico de Medicina da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - FASEH.

Shannon Kelly - Médica hematologista e pesquisadora do Bloodsystems Research Institute, São Francisco, California, Estados Unidos.

Epidemiologia da Doença Falciforme

Marina Fonseca Silva

Pedro Henrique Fonseca Silva

Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti

A Doença Falciforme (DF) é um termo genérico que engloba um grupo de anemias hemolíticas hereditárias caracterizadas pela alteração estrutural na cadeia da beta-globina levando à produção de uma hemoglobina anormal denominada HbS. A produção de HbS, e não hemoglobina normal (HbA), é devida a uma mutação no sexto códon do gene que codifica a cadeia beta. De acordo com o tipo de alteração presente na hemoglobina, pode-se classificar essa hemoglobinopatia em formas clínicas distintas: forma homozigótica SS, que é a Anemia Falciforme - AF (HbSS), e as formas heterozigóticas, representadas pelas associações de HbS com outras variantes de hemoglobinas, tais como: HbC, HbD e as interações com as talassemias (0 e +). (ANVISA, 2002)

A solubilidade da HbS é inferior à da HbA, havendo polimerização quando os eritrócitos são expostos a ambientes acidóticos ou hipóxicos, o que culmina na transformação da forma clássica do eritrócito de bicôncavo para a de uma foice. Após ser repetidamente submetida a afoiçamentos na microcirculação, a célula pode perder a capacidade de retornar à sua forma discoide bicôncava normal. (BUNN HF, 1997)

A maioria dos sinais e sintomas presentes no quadro clínico dos pacientes com doença falciforme se justifica pela ocorrência de oclusões nos vasos sanguíneos, principalmente em pequenos vasos, ocasionando complicações como as crises álgicas, úlceras de membros inferiores, síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, priapismo, necrose asséptica do fêmur, acidente vascular encefálico (AVE), retinopatia, insuficiência renal crônica, dentre outros. (BUNN HF, 1997)

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA FALCIFORME NO MUNDO

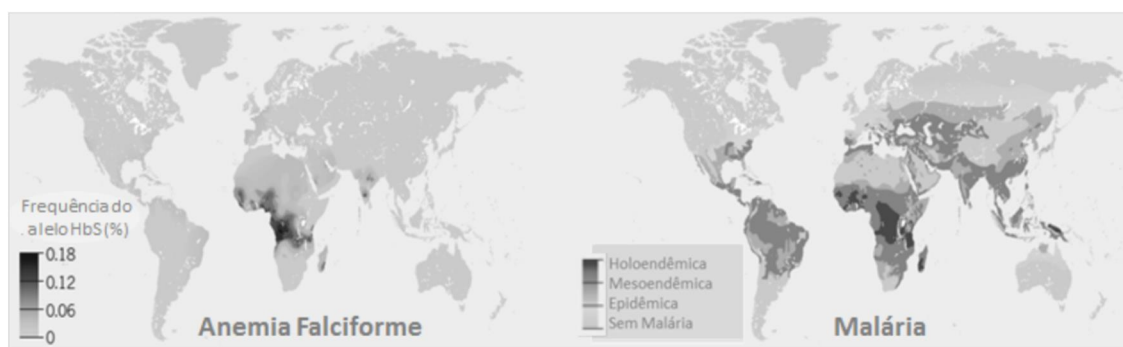
A DF é mais prevalente em áreas com climas quentes - África Subsaariana, as regiões do Hemisfério Ocidental (América do Sul, Caribe e América Central), Oriente Médio, Índia e partes do Mediterrâneo. Já está estabelecido na literatura que a concentração geográfica de pessoas com DF ocorreu porque as pessoas com traço falciforme, isto é, aqueles que carregam o gene da célula falciforme, mas geralmente são saudáveis, têm maior resistência à malária, resultando na seleção preferencial do gene. Não sendo coincidência a doença falciforme e a malária compartilhem distribuições globais similares (Figura 1).(PIEL, 2010)

Cerca de 70% dos casos globais de DF estão na África. A Organização Mundial de Saúde estima que, em alguns países africanos, incluindo a República Democrática do Congo, Gana e Nigéria, a prevalência do traço falciforme esteja entre 10% e 30%, resultando numa prevalência estimada de pelo menos 2% na maioria dos casos. Na África, pelo menos 50% das crianças nascidas com doença falciforme morrem antes do quinto aniversário.(PIEL, 2010)

O aumento do movimento populacional associado à globalização está levando células falciformes para regiões que anteriormente tinham incidências negligenciáveis da doença. Essas migrações aumentaram a prevalência de doenças em áreas que não estavam previamente associadas ao transtorno, como a Europa Ocidental, a costa oriental da América do Sul e a América do Norte. Mais de 12 mil pessoas no Reino Unido e 100 mil nos EUA sofrem com a doença. Um estudo recente estimou que cerca de 305 mil crianças nasceram com DF em todo o mundo em 2010, dos quais dois terços nasceram em África, e isso poderia aumentar em 25% a taxa da doença para aproximadamente 404 mil em 2050.(PIEL, 2010)

A melhoria do tratamento médico, levando à maior expectativa de vida, está contribuindo para o aumento da prevalência da DF. Com tantas intervenções, mais pessoas sobreviverão para transmitir os genes das células falciformes aos seus filhos.

Figura 1: Distribuição do gene HbS e endemicidade da malária



Fonte: modificado de Pleasants, 2014

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA FALCIFORME NO BRASIL

A DF é a síndrome hematológica e genética de maior prevalência do Brasil, em sua forma homocigota e sintomática (HbSS). O Brasil registra em torno de 2.500 a 3.000 nascimentos vivos anualmente com a DF, sendo os estados com maior número de casos a Bahia, o Rio de Janeiro e o estado de Minas Gerais. (MINISTERIO DA SAÚDE, 2012)

O número de nascidos vivos com o traço falciforme (HbAS) alcança 200.000 crianças por ano na população brasileira, sendo esses indivíduos, em geral, assintomáticos. Estima-se que mais de sete milhões de pessoas sejam portadoras do traço falcêmico (HbAS) e que existam entre 25 e 30 mil indivíduos com DF no Brasil, com uma média de nascimento de uma criança com anemia falciforme para cada mil recém-nascidos vivos. (ANVISA, 2002)

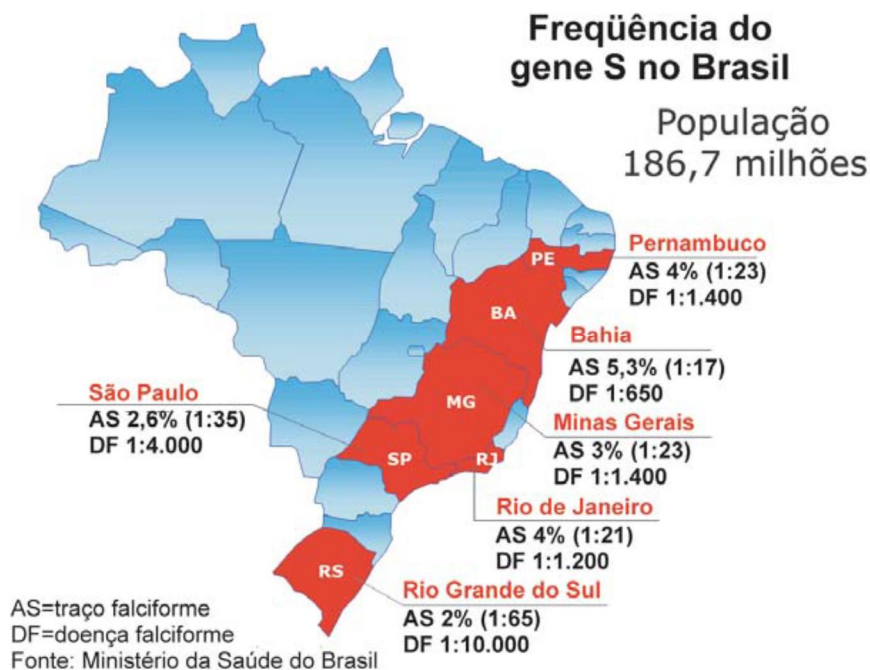
O diagnóstico neonatal da DF foi implantado no Brasil através da Portaria nº 822, do Ministério da Saúde, de 06/06/2001, sendo que, em Minas Gerais, o Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad) já realizava exames para detecção de hemoglobinopatias desde o início do ano de 1998, em parceria com a Fundação Hemominas.

Devido às condições biossociais e históricas, a distribuição do gene S no Brasil é bastante heterogênea. A prevalência de alelos heterocigotos para a HbS é maior nas

Regiões Norte e Nordeste (6% a 10%); enquanto nas Regiões Sul e Sudeste a prevalência é menor (2% a 3%), porém é necessário ressaltar que, independentemente das estatísticas, a DF é considerada um grave problema de saúde pública em todo o país. O Quadro 1 e a Figura 2 mostram os principais dados da DF no Brasil segundo o Ministério da Saúde do Brasil. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

MINISTÉRIO

Figura 2: Distribuição da frequência do gene S e da DF no Brasil



Quadro 1. Prevalência estimada do gene S no Brasil

DOENÇAS FALCIFORMES NO BRASIL

Prevalência estimada do gene S

- Traço Falciforme (Hb AS)

População geral: 4% (2% a 8%)

Entre Afro-descendentes: 6% a 10%

Nascimento anual: 200.000

Expectativa de indivíduos HbAS: 7.200.000

- Anemia Falciforme (Hb SS)

Casos estimados: 25.000 a 30.000

Número de casos novo por ano: 3.500

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil

Capítulo 2

Acidente vascular cerebral na criança e adolescente

Célia Maria da Silva

André Rolim Belisário

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E FATORES DE RISCO

A Doença Falciforme confere elevado risco para acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) em crianças e adolescentes. Ocorre mais frequentemente para os genótipos HbSS e HbSβ⁰talassemia, acometendo aproximadamente 11% dos indivíduos até os 20 anos de idade, na ausência de rastreamento precoce de risco pelo Doppler transcraniano (DTC) e prevenção primária.

O risco é mais elevado na primeira década de vida, principalmente entre dois e cinco anos de idade, com incidência de 1 por 100 pacientes-ano. Observa-se queda da incidência na segunda década com novo aumento após os 29 anos de idade. A incidência de AVC hemorrágico é menor nas crianças, mas pode ser responsável por até 3% dos casos. O índice de mortalidade é de 25% nos casos de AVC hemorrágico, e é menor no AVC isquêmico. A ocorrência de sequelas é elevada no AVC isquêmico, resultando em disfunções motoras e déficits cognitivos permanentes, de acordo com a extensão, área acometida e gravidade do evento.

A incidência de AVC hemorrágico tem pico entre 20 e 29 anos de idade (**Ohene-Frempong et al., 1998; Switzer et al., 2006.**).

Sem tratamento transfusional regular, o AVC isquêmico apresenta recorrência em mais da metade dos casos, com 80% ocorrendo nos dois ou três primeiros anos após o evento primário (**Powars et., 1978**).

Vários fatores de risco clínicos e laboratoriais foram associados ao desenvolvimento de AVCi como baixo nível basal de hemoglobina, síndrome torácica aguda (STA) repetitiva e/ou recente (até duas semanas após), níveis elevados de pressão arterial sistólica e ataque isquêmico transitório (AIT) prévio. Já para o AVC hemorrágico, o nível baixo de hemoglobina basal e a contagem basal elevada de leucócitos são fatores implicados para a ocorrência do evento, além de transfusão sanguínea e uso de corticosteroides recentes (**Ohene-Frempong et al., 1998; Strouse et al, 2006**).

Adams et al., em 1992 e depois com o estudo *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia* (STOP), demonstraram que o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) na artéria cerebral média (ACM) e/ou artéria carótida interna ($\times 200$ cm/segundo) conferia risco de AVCi de 10% ao ano para as crianças rastreadas pelo Doppler transcraniano (**Adams et al., 1992; Adams et al., 1998**).

2. BASES FISIOPATOLÓGICAS DA DOENÇA CEREBROVASCULAR E AVC ISQUÊMICO NA CRIANÇA COM DOENÇA FALCIFORME

As bases fisiopatológicas para o AVC isquêmico são complexas e ainda não totalmente elucidadas. A vasculopatia da macro-circulação cerebral, com estenose progressiva dos grandes vasos do Polígono de Willis, principalmente da parte distal da ACI e das regiões proximais das ACM e anteriores (ACA) é responsável pela maioria dos eventos.

A predominância das lesões funcionais corresponde aos territórios irrigados pela ACM e ACA e o território limítrofe entre elas, poupando a circulação posterior (**Switzer et al., 2006**). A estenose dos vasos cerebrais também leva à formação de aneurismas e circulação colateral (Moya-moya) que foi observada em 20 a 40% dos casos com AVC clínico. Estes predisõem a eventos hemorrágicos posteriores.

A anemia e hemólise são fatores intimamente relacionados à doença cerebrovascular. A anemia leva ao aumento da velocidade do FSC e os mecanismos fisiológicos de autorregulação da vasodilatação dos vasos cerebrais não permitem a adequada relação entre a demanda e o suprimento de oxigênio necessário. O suprimento da demanda de oxigênio ficaria prejudicada, para o metabolismo cerebral, mormente na presença de

eventos agudos como infecções, síndrome torácica aguda, febre e crises convulsivas, aumentando o risco de ocorrência de eventos cerebrovasculares agudos (**Connes et al., 2013**).

A hemólise intravascular interfere com a produção do óxido nítrico (NO) pois a liberação da enzima arginase hidrolisa a arginina, reduzindo a sua produção. Além disso, a biodisponibilidade do NO seria reduzida com o aumento de seu consumo pelos radicais do heme no meio intravascular. Essa redução do óxido nítrico dificultaria o relaxamento da musculatura lisa dos vasos, com aumento da resistência vascular (**Kato, Gladwin e Steinberg, 2007**).

Segundo vários estudos, valores elevados do fluxo sanguíneo cerebral estariam relacionados à contagem elevada de reticulócitos (**Silva et al. 2011; Bernaudin et al., 2011**). Os marcadores de hemólise intravascular (aumento dos níveis de bilirrubina, desidrogenase láctica e de aspartato aminotransferase) estariam implicados na vasculopatia, levando à ativação das células do endotélio vascular e estimulando a expressão de moléculas inflamatórias (VCAM1, L-selectina), além de propiciar a adesão das células da circulação (reticulócitos, leucócitos, plaquetas). O heme intravascular poderia levar à estimulação de fenômenos inflamatórios e induzir a expressão de fator tissular com aumento da produção de trombina e ocorrência de fatores trombóticos, como demonstrado por aumento dos níveis de dímero D, associados ao aumento da LDH (**Bernaudin et al., 2008; Connes et al., 2013, Kato, Steinberg e Gladwin, 2017**).

Kirkham et al (2011) mostraram que baixa saturimetria associada a baixo nível de hemoglobina levavam a aumento da velocidade do FSC e a maior risco de eventos. Sinais de apneia noturna não predisseram AVC e a adenoidectomia pareceu não exercer nenhum efeito protetor.

A hemólise estaria envolvida na vasculopatia cerebral tanto para a gênese do AVC isquêmico (macrocirculação) quanto para os infartos silenciosos (microcirculação). (**Connes et al., 2013; Brousse et al., 2015**).

Apesar de ser uma doença causada por uma mutação de ponto no gene da globina beta, a diversidade fenotípica da doença falciforme, incluindo a ocorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC), é parcialmente explicada por polimorfismos em muitos

outros genes. Muitos estudos têm sido realizados para avaliar a relação entre variantes genéticas e a ocorrência de AVC em indivíduos com doença falciforme. Apesar de vários estudos terem identificado polimorfismos associados ao risco de AVC, poucas foram validados, principalmente porque a interpretação desses estudos fica prejudicada por amostras relativamente pequenas, variações metodológicas e/ou ausência de coortes de pacientes para a validação dos resultados (**Menna, 2013**).

O efeito protetor da co-herança de alfa-talassemia contra o desenvolvimento de AVC têm sido relatado na maioria absoluta dos estudos (**Gill et al. 1995; Ohene-Frempong et al., 1998; Hsu et al., 2003; Bernaudin et al., 2008; Flanagan e al., 2011; Bernaudin et al., 2011; Domingos et al., 2014; Cox et al., 2014; Neonato et al., 2000**), incluindo naqueles realizados na população de crianças com anemia falciforme de Minas Gerais (**Belisário et al., 2010; Belisário et al., 2015**).

Nos últimos anos, alguns estudos sugeriram a influência de outros genes na fisiopatologia do AVC na doença falciforme. Um estudo utilizando uma modelagem de rede Bayesiana testou 108 polimorfismos em 39 genes e identificou 31 polimorfismos em 12 genes que interagem com o nível de Hb F para modular o risco de AVC. O valor preditivo positivo foi avaliado em uma coorte independente de indivíduos com anemia falciforme e foi capaz de prever a ocorrência de AVC com uma taxa de verdadeiros positivos de 100% e uma taxa de verdadeiros negativos de 98,14%, totalizando uma acurácia global de 98,2%. Os polimorfismos nos genes *ADCY9*, *ANXA2*, *BMP6*, *CCL2*, *CSF2*, *ECE1*, *ERG*, *MET*, *SELP*, *TEK* e *TGFBR3* tiveram o maior efeito independente sobre o risco de AVC (**Sebastiani et al., 2005**).

Posteriormente, outro estudo confirmou parcialmente esses resultados. Além do efeito protetor da coexistência de alfa-talassemia, polimorfismos nos genes *ANXA2*, *ADCY9*, *TEK* e *TGFBR3* modularam significativamente o desenvolvimento de AVC (**Flanagan et al., 2011**). Nas crianças com anemia falciforme de Minas Gerais, evidências sugerem que polimorfismos em *TEK* e *TGFBR3* influenciam o risco de AVC (**Belisario et al., 2016**).

Um estudo de associação genômica ampla em combinação com o sequenciamento do exoma identificou associação entre mutações nos genes *GOLGB1* (Y1212C) e

ENPPI(K173Q) com proteção contra o AVC em uma coorte de 677 crianças com anemia falciforme (Flanagan et al., 2013). Posteriormente, a variante *ENPPI* (K173Q) teve o efeito validado em uma coorte de 395 crianças do estado de Minas Gerais (Belisario et al., 2015).

Além das variantes genéticas mencionadas anteriormente, o AVC em crianças com anemia falciforme acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte aparentemente sofre influência de um polimorfismo no gene *TNF*^{12; 14}. Por outro lado, os haplótipos do agrupamento de genes da beta globina e a deficiência de G6PD parecem não influenciar (Belisario et al., 2010; Belisario et al., 2016).

Nas duas últimas décadas, vem-se acumulando conhecimentos sobre a fisiopatologia da doença cerebrovascular e dos eventos neurológicos na DF e, com isso, as estratégias preventivas e terapêuticas vem-se tornando mais efetivas.

3. DOPPLER TRANSCRANIANO E PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO AVC ISQUÊMICO NA CRIANÇA E ADOLESCENTE COM DOENÇA FALCIFORME

O exame de DTC convencional mede a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, em tempo real, nos segmentos arteriais do Polígono de Willis e determina a velocidade média máxima (VMM) (do inglês TAMMV *time-average mean of maximum velocity*), de acordo com ciclo cardíaco, abrangendo a sístole e a diástole. Os grandes vasos da circulação cerebral são insonados pelas janelas acústicas da calota craniana (janelas transtemporais no osso temporal, oftálmicas no globo ocular) e transforaminal no forame magno. Entretanto, na criança, o uso da janela oftálmica é limitado pelo desconforto e pela possibilidade de lesões traumáticas.

Os vasos acessados pelas janelas transtemporais são a artéria cerebral média (ACM), a bifurcação da artéria carótida interna (Bif), a porção distal da artéria carótida interna (ACI), a artéria cerebral anterior (ACA), a artéria cerebral posterior (ACP) e topo da basilar (TOP) Esses vasos são acessados nas janelas direita e esquerda, e a artéria basilar (AB) na janela transforaminal ou occipital (Fujioka et al. 1992; Nichols III et al., 2011).

A velocidade do FSC varia de acordo com a idade e com os níveis de hemoglobina. A criança, ao nascer, exibe VMM de 24 cm/segundo na ACM, elevando-se para 42 cm/segundo durante os três primeiros meses de vida. Aumenta progressivamente de 72 ± 14 cm/segundo dos 3-12 meses para 80 ± 10 cm/segundo entre 1-3 anos. A VMM é mais alta entre 4 e 6 anos de idade, com pico aproximadamente de 100 cm/segundo. Depois, cai para 80 cm/segundo aos 10-18 anos de idade. Adultos saudáveis exibem VMM de 60 cm/segundo na ACM.

Na criança com anemia falciforme, as velocidades são mais elevadas, detectando-se VMM de 130 cm/segundo na ACM (**Bode e Eden, 1989; Adams, 2007**). O uso de transfusões sanguíneas e hidroxiureia reduzem a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral.

Em 1990, Adams e colaboradores estabeleceram, pioneiramente, os parâmetros para detecção de estenose nas grandes artérias cerebrais de crianças com anemia falciforme, através do DTC. Compararam os resultados do DTC com angiografia, ressonância magnética e tomografia computadorizada. Os segmentos arteriais com estenose comprovada exibiram velocidade média que variou de 190 cm/segundo a 250 cm/segundo.

O método Doppler transcraniano apresenta boa segurança e é bem tolerado pelas crianças. Tem custo reduzido e, devido à sua portabilidade, pode ser utilizado em ambulatório, clínicas e trabalhos de campo. Apresenta sensibilidade e especificidade próximas da angiografia cerebral que é considerada o teste padrão-ouro, mas que pode levar a complicações clínicas e exige preparo hematológico prévio (**Adams et al., 1992**).

O teste Doppler transcraniano (DTC) deve ser realizado em crianças com os genótipos HbSS e HbS β^0 talassemia, dos dois aos 16 anos de idade. A criança deve estar acordada, livre de eventos agudos e sem transfusão há pelo menos quatro semanas (**Lobo et al., 2013**).

Os pacientes com genótipo HbSC (hemoglobinopatia SC) apresentam risco aumentado para AVC agudo (em torno de 2% até os 20 anos) (**Ohene-Frempong et al., 1998**).

Entretanto, valores de velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, com estratificação de risco para AVCi, ainda não foram determinados nos pacientes com HbSC. **Deane** e colaboradores (2008) descreveram velocidades mais baixas de fluxo sanguíneo cerebral para as crianças com HbSC, em média 94 cm/segundo, e anormalmente elevadas quando acima de 128 cm/segundo. Já **Vieira et al.** (2016) encontraram média de velocidades de 104,9 cm/segundo e valores anormalmente elevados quando acima de 143,5 cm/segundo. Mais estudos são necessários para determinar esses parâmetros e definir a real importância do DTC na triagem de risco das crianças com HbSC (**Pecker et al., 2017**).

O estudo STOP estratificou o risco para AVC isquêmico de acordo com a velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral: VMM (TAMMV) \times 200 cm/segundo: Alto Risco; VMM entre 170 e 199 cm/segundo: Risco Condicional ou Intermediário e VMM abaixo de 170 cm/segundo: Baixo Risco. (Na figura 1 vê-se o DTC de criança com HbSS, com estratificação de Risco Alto para AVC isquêmico).

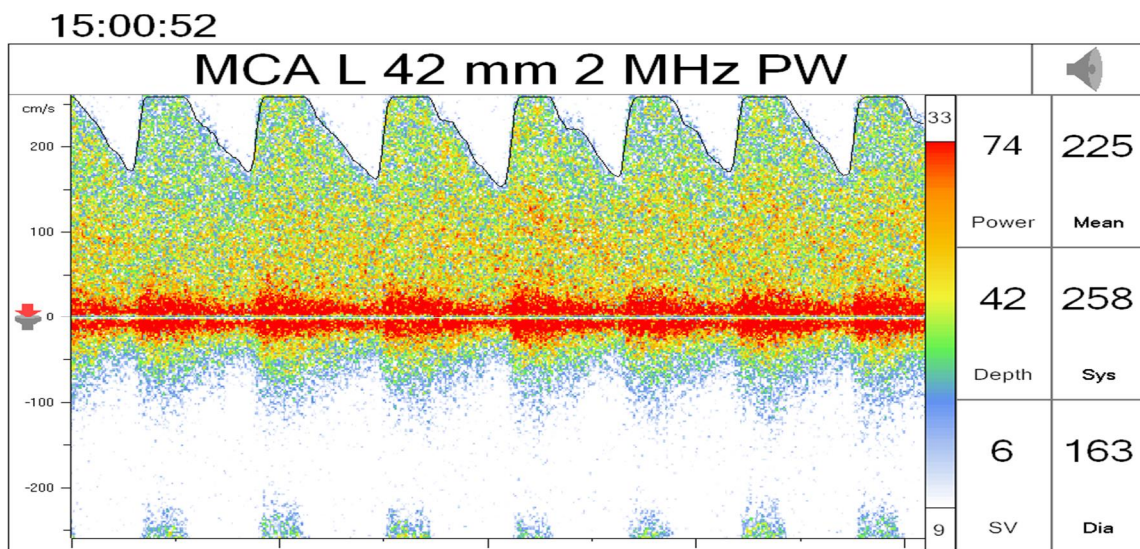


Figura1: Alto Risco para AVC Isquêmico pelo DTC: ACME VMM = 225 cm/segundo

O uso do DTC para rastreamento de crianças e adolescentes com com HbSS e HbS β^0 talassemia e a estratificação de risco para AVC isquêmico são procedimentos com evidência científica estabelecida pelo estudo STOP (**Adams et al, 1998**). Altas velocidades de fluxo sanguíneo cerebral (\times 200 cm/segundo), detectadas pelo DTC na ACM e/ou ACI distal, constituem o fator de risco mais significativo para predição de

acidente vascular isquêmico nesses pacientes, elevando o risco basal do evento de 0,5% para 10%. O uso de regime de transfusão regular reduziu o risco do evento em 92%, quando comparado com o tratamento convencional de simples observação. (**Adams et al., 1998, STOP**).

Após seguimento dos paciente de risco alto em transfusão regular com o objetivo de reduzir a concentração de HbS para valores abaixo de 30%, houve reversão para risco baixo pelo DTC, em grande porcentagem de pacientes. Os autores do STOP promoveram, então, outro estudo (**STOP II**) para avaliar a possibilidade de cessar as transfusões Houve, entretanto, nova elevação da VMM pelo DTC, com reversão para alto risco ou, mais preocupante ainda, a ocorrência de AVCi em número significativo de casos. Assim, concluíram que os pacientes deveriam ser mantidos em regime de transfusões regulares indefinidamente (**Adams e Brambilla, 2005 STOP II**).

Com as evidências do benefício do rastreamento pelo DTC para detecção de risco para o AVCi e a redução dos eventos com as transfusões regulares, essas medidas foram adotadas por diversos centros nos Estados Unidos e Europa. Essa prática teve impacto relevante na redução no número de internações por AVCi, pois demonstrou-se declínio significativo na incidência do AVCi nas crianças com doença falciforme (**Fullerton et al, 2004; Powars et al. 2004**).

Na França Bernaudin e colaboradores, (2011 e 2016), relataram o impacto do rastreamento pelo Doppler transcraniano e adoção de intervenção terapêutica preventiva, em crianças de uma coorte de triagem neonatal. As crianças com HbSS e S β^0 talassemia foram submetidas ao teste de DTC antes dos dois anos de idade, com seguimento no mínimo anual e a partir dos cinco anos de idade, realizava-se angiorressonância magnética (ARM) a cada dois anos. Os pacientes com DTC anormal ou com estenose eram submetidas ao regime de transfusão regular. Após um ano de transfusões, se revertiam para risco baixo ao DTC e não apresentavam sinais de vasculopatia^à ARM, eram transferidos para terapêutica com hidroxiureia. Após se alcançar a dose máxima tolerada deste droga (em torno de três meses), o regime transfusional era suspenso. Os pacientes que tinham doadores compatíveis eram submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas para a cura da doença.

Usando-se essas diretrizes, houve redução significativa do risco de AVE e as taxas de 11% do evento até os 18 anos caíram para 1,9%.

Com o uso crescente da hidroxiureia entre pacientes adultos e crianças, estudos com característica de série de casos mostraram que essa droga reduz a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral. Pode ser, portanto, que a droga seja útil tanto para a prevenção primária como secundária do AVC isquêmico (**Gulbis et al., 2005; Ware et al., 2004**).

Publicado em 2015, o estudo multicêntrico TWITCH (*TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea*) mostrou que crianças com DTC de alto risco que receberam pelo menos um ano de transfusões e nas quais a angiorressonância magnética não mostrava vasculopatia grave podiam ser mantidas em prevenção primária de AVC isquêmico com o uso de hidroxiureia (**Ware e colaboradores, 2015**).

Após o advento do rastreio para identificação de risco de AVC isquêmico pelo DTC, alguns estudos têm mostrado que a adesão ao protocolo de prevenção primária é relativamente baixa. Nos Estados Unidos, Adams e colaboradores (2017) verificaram o seguimento e adesão ao protocolo de exames regulares do DTC entre os Centros que participaram do Estudo STOP. A aderência ao protocolo de rastreio foi de 80% em apenas cinco Centros; quatro não alcançaram 27%. Na Europa, em revisão sistemática conduzida por Mazzucco et al. (2016), os estudos disponíveis não contemplavam os quesitos de adesão, padronização de rastreio e das medidas de prevenção primária do AVC isquêmico. Os autores recomendaram que os estudos clínicos incluam esses quesitos para que futuros protocolos sejam desenhados com diretrizes baseadas em evidência científica.

No Hemocentro de Belo Horizonte, a triagem para identificação de crianças com risco de AVC isquêmico foi iniciada em janeiro de 2007 e posteriormente expandido para as unidades de Montes Claros, Juiz de Fora, Uberaba e Uberlândia. Adotou-se o protocolo STOP que nos pareceu factível no nosso meio. O protocolo utilizado na Fundação Hemominas (Anexo I) rastreia as crianças e adolescentes com HbSS e HbS⁰ talassemia, dos dois aos 16 anos de idade. O exame é repetido anualmente se as VMM encontradas são normais ou baixo risco (VMM abaixo de 170 cm/segundo). Se o DTC revela alto risco (VMM \times 200 cm/segundo), após confirmação dentro de duas semanas,

é indicado o regime de transfusão regular de troca, de forma a manter a HbS entre 30-40% pré-transfusão. Esta conduta é discutida com a família pelo médico assistente e equipe multidisciplinar, após exposição dos benefícios e riscos do regime de transfusões regulares.

As transfusões de troca são realizadas manualmente, respeitando-se a retirada de 10% da volemia do paciente, com administração de volume equivalente de soro fisiológico. Realiza-se, previamente, a fenotipagem estendida para os grupos sanguíneos ABO, RH (CDE/cde), Kell, Kidd e Duffy, na tentativa de se prevenir a aloimunização.

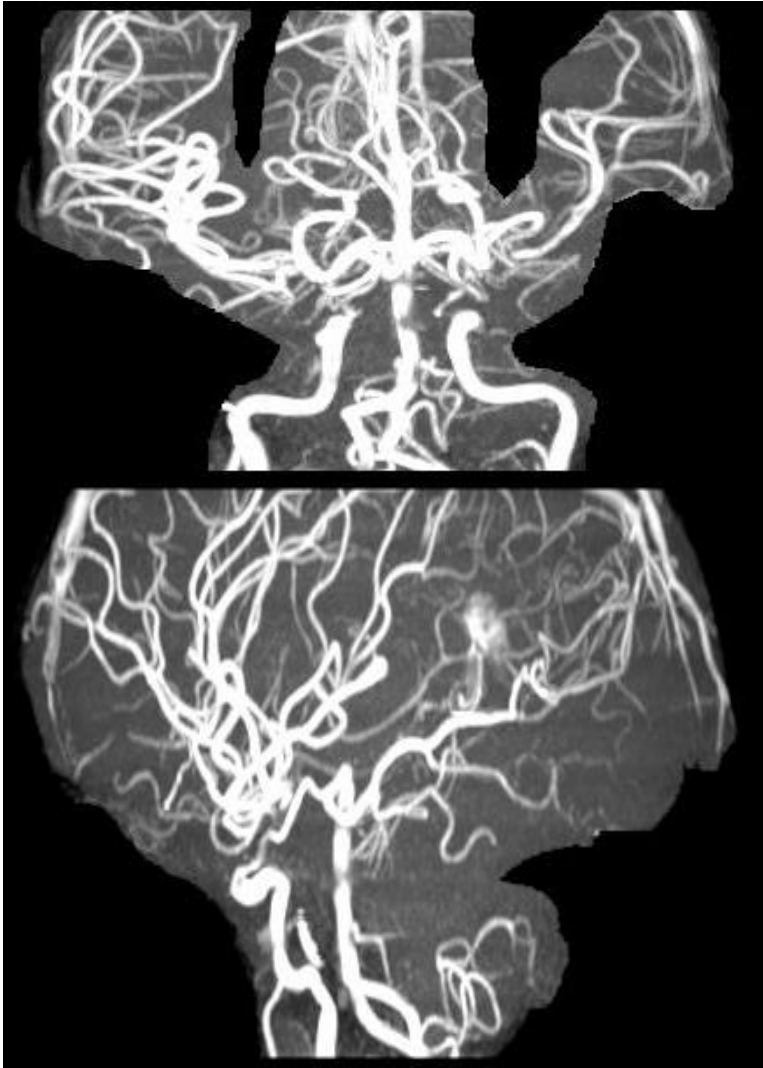
As crianças e adolescentes com risco condicional ao DTC (também denominado risco intermediário) são submetidas ao DTC com mais frequência: para o risco condicional baixo (VMM entre 170 cm/segundo a 184 cm/segundo), o exame é repetido semestralmente; para o risco condicional alto (VMM entre 185 cm/segundo a 199 cm/segundo) novo exame é realizado em três meses. Aos pacientes com risco condicional sem reversão para baixo risco é sugerido o uso da hidroxiureia, após discussão com a família.

Exames de Doppler transcraniano classificados como inadequados, incompletos ou inconclusivos (ausência de janelas, VMM menor que 70 cm/segundo, não insonação de algum vaso, VMM na artéria basilar $\times 130$ cm/segundo, VMM $\times 170$ cm/segundo na ACA ou VMM < 70 cm/segundo nas ACM e/ou ACI) são repetidos pelo mesmo examinador ou outro membro da equipe. Se o exame se mantém inconclusivo, são solicitados a angiorressância magnética ou outros exames de imagem para complementação do estudo dos vasos cerebrais.

Exames sorológicos são realizados semestralmente, além da monitorização dos níveis de ferritina, indicando-se quelação de ferro ao alcançarem valores $\times 1000$ ng/mL.

A equipe multidisciplinar tem papel fundamental na abordagem terapêutica, tanto na tomada de decisão quanto no estímulo à adesão ao tratamento preventivo e acompanhamento clínico (Lobo et al. 2011; Silva et al, 2011).

No Hemocentro-BH, seguindo o protocolo de conduta frente aos resultados do DTC, 42 crianças submeteram-se ao regime de transfusão regular de troca. A maioria dos pacientes apresentou reversão para risco baixo ao DTC e não ocorreu nenhum óbito ou infecção relacionada às transfusões. Uma paciente foi submetida a transplante de células tronco hematopoiéticas e curada da anemia falciforme, após aloimunização e persistência de risco alto ao DTC. Um paciente com DTC de alto risco e alterações à angiorressância antes do regime transfusional evoluiu com vários eventos de AVC isquêmico, apesar de adesão adequada ao regime transfusional regular de troca e o uso concomitante de hidroxuureia (Figura 2). O manejo da sobrecarga de ferro induzida pelas transfusões repetidas tem sido realizado com quelante oral de ferro, com boa adesão. A aloimunização tem sido o maior desafio na abordagem transfusional regular, pois observamos taxas de 30% de pacientes da coorte aloimunizados, muitas vezes com anticorpos múltiplos, dificultando a disponibilidade do hemocomponente e aumentando os riscos transfusionais (**Dados ainda não publicados**). A aloimunização tem sido um dos maiores desafios no manejo de pacientes com doença falciforme em regime de transfusão crônica, inclusive em países desenvolvidos. Recentemente, um estudo realizado na Filadélfia mostrou que 57,7% dos pacientes com doença falciforme em regime de transfusão crônica tornam-se aloimunizados apesar da utilização de compatibilização estendida (**Chou et al., 2013**).



Figuras 2 e 3:ARM de paciente com estenose de ACME, presença de Moya-moya e aneurisma secundários.

4. PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO AVC ISQUÊMICO EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

O tratamento padrão para crianças e adolescentes que tiveram um primeiro evento de AVCi é a transfusão regular de concentrado de hemácias, já que sem tratamento há recorrência do evento em mais da metade dos casos (**Pelegow et al., 1995**).

O uso das transfusões regulares para a prevenção primária baseou-se na experiência dos especialistas e na demonstração da alta recorrência, se esta conduta não for instituída. O

estudo SWITCH (2012) (*Stroke with Transfusions Changing to Hydroxyurea*) avaliou o tratamento padrão com transfusão e queilação em 66 pacientes *versus* tratamento alternativo com hidroxiureia e flebotomia. Os 113 pacientes faziam o tratamento padrão com transfusões regulares e o estudo estratificou-os em dois braços, sendo que para o grupo com hidroxiureia mais flebotomia, as transfusões eram suspensas após se alcançar a dose máxima tolerada da HU. O grupo com tratamento alternativo apresentou sete casos de recorrência de AVC contra nenhum caso no grupo de transfusão. Dentre alguns vieses, nesse estudo, o grupo com hidroxiureia mais flebotomia apresentava maior número de pacientes com Moyamoya, além de não se ter a descrição prévia de vasculopatias em cada grupo (**Estcourt et al., 2017**).

Os estudos com o uso da hidroxiureia têm consolidado a droga como terapêutica extremamente valiosa, tanto no controle dos eventos clínicos, como na proteção dos diversos órgãos. A redução da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral nos pacientes com anemia falciforme foi documentada e os estudos atuais procuram demonstrar a importância do uso da HU, tanto na prevenção primária quanto na prevenção secundária (**Gubis et al., 2005; Ware et al., 2004 e 2012; Estcourt et al., 2017**).

Mesmo com a adoção de regime transfusional regular e com boa adesão, a vasculopatia progressiva e a recorrência do evento podem ocorrer em quase metade das crianças no período de cinco anos. Assim, os protocolos internacionais indicam o transplante aparentado de células tronco hematopoiéticas (TMO) para pacientes com doadores compatíveis. Para aqueles sem doadores compatíveis, estudos experimentais têm aumentado a oferta do TMO com doadores não aparentados, com sangue de cordão ou por meio de TMO com doador haplo-idêntico (**Kassim et al., 2015**).

Não existe, até o momento, nenhum estudo disponível para avaliar a abordagem do AVC isquêmico no paciente adulto com HbSS ou HbS β^0 talassemia usando-se o regime transfusional regular, embora alguns serviços o adotem (**Estcourt et al., 2017; Kassim et al., 2015**).

Em crianças e adolescentes, o regime de transfusão regular provavelmente reduz o risco de recorrência do AVCi e pode conferir vantagem adicional, pois reduz as taxas de síndrome torácica aguda e de crises vaso-oclusivas dolorosas (**Estcourt et al., 2017**).

Diante do cenário atual, os riscos, custos e benefícios da transfusão devem ser avaliados e discutidos com a família e pacientes. A prevenção secundária com transfusões de trocano nosso meio deve almejar a manutenção dos níveis de hemoglobina S em torno de 30%, de preferência utilizando-se a transfusão de troca (manual ou por aférese). Isso reduz o acúmulo de ferro e parece ter efeito protetor mais acentuado. Os efeitos adversos das transfusões devem ser monitorizados e adequadamente abordados.

Acidente vascular encefálico no adulto

Mariana Mendes Teixeira

Marina Fonseca

Júlia Pessoa de Assis

Eustáquio Claret dos Santos Júnior

Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues

Shannon Kelly

Célia Maria Silva

Luiz Cláudio Ferreira Romanelli,

Anna Barbara Freitas Carneiro Proietti

Eustaquio Claret dos Santos.

1. INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A doença falciforme (DF) é uma afecção hematológica, com inúmeras repercussões sistêmicas, inclusive no sistema nervoso central. Dentre tais repercussões, uma das mais graves é o acidente vascular encefálico (AVE). Estima-se que entre pacientes com anemia falciforme entre 35-64 anos a incidência de AVE, seja ele isquêmico ou hemorrágico, é 2,74 vezes maior do que na população afro-americana global (STROUSE, 2011).

No *Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)*, estudo de coorte prospectivo com mais de 4000 crianças e adultos, o AVE hemorrágico ocorreu com maior frequência em adultos jovens, com idade entre 20 e 29 anos, com uma taxa de 440 por 100.000 pessoas-ano, mais de 30 vezes a taxa vista em afro-americanos entre 20-44 anos em um estudo voltado para investigação de AVE na população geral (*Manhattan Stroke Study*: 14 por 100.000 pessoas-ano) (STROUSE, 2011).

Dados obtidos através de outros estudos mostram que os AVES, além de mais frequentes em indivíduos com doença falciforme, são também a maior causa de morbi-

mortalidade nesta população. Por volta dos 20 anos de idade, cerca de 11% destes pacientes já sofreram algum evento cerebrovascular clinicamente manifesto (CARIDADE, 2007), sendo que este número alcança a marca de 24% aos 45 anos (HILLERY, 2004).

A letalidade desta complicação é elevada, 24% das crianças e adultos com AVE hemorrágico no CSSCD morreram nos primeiros 14 dias. A mortalidade foi muito mais comum em hemorragias intracerebrais (50-80%) do que em hemorragias subaracnoideas (0-27%) em diversas casuísticas (STROUSE, 2011).

Em relação ao tipo, há uma diferença por faixa etária. A maioria dos AVEs em crianças é isquêmico, enquanto os AVEs hemorrágicos parecem ter seu pico de incidência em adultos. Ainda no CSSCD, de 22 adultos com anemia falciforme que apresentaram AVEs, 14 apresentaram um episódio hemorrágico primário e oito um episódio isquêmico primário (STROUSE, 2011).

AVEs silenciosos, definidos pela presença de áreas de infarto visualizadas em exames de imagem, mas sem a presença evidente de sintomas clínicos focais neurológicos, estão presentes em 22% dos estudos de imagem de crianças com anemia falciforme (ADAMS, 2005). Este dado é importante porque após a ocorrência de um evento isquêmico assintomático, o risco de haver novo AVE, clinicamente manifesto ou não, aumenta significativamente (OHENE-FREMPONG et al., 1998).

Além disso, a dificuldade de aprendizado, muitas vezes negligenciada como sintoma neurológico dos AVEs em crianças, não é um achado incomum. Dependendo da localização da lesão, diversas manifestações são possíveis, sendo as mais comuns nos testes neuropsicológicos aquelas relacionadas à atenção e ao desempenho de funções executivas. Déficit na capacidade verbal também pode estar presente, sendo comumente identificado em testes de QI (coeficiente de inteligência). Vale dizer, aqui, que ainda não é claro em que medida o comprometimento cognitivo se deve a eventos causados pela DF no sistema nervoso central (SNC). Em concurso, há a própria anemia, hipóxia, desnutrição e condição socioeconômica mais frágil que costuma coincidir com o perfil epidemiológico do paciente falcêmico (SCHATZ, 2006).

2. FISIOPATOLOGIA

a) Anemia falciforme

A fisiopatologia da anemia falciforme baseia-se no comportamento anômalo da hemoglobina S (HbS). Esta apresenta duas características que são as principais responsáveis pelas repercussões clínicas da doença (SWITZER, 2006).

A primeira delas é a baixa solubilidade da HbS. Em função de sua menor eletronegatividade e conseqüente hidrofobia, a HbS tem um limiar de solubilidade muito mais baixo, o que favorece sua autoagregação em forma de polímeros. Agrupada, a HbS não carrega O₂ e as traves formadas pelos polímeros conferem à hemácia um formato alongado, assemelhado a uma foice. Este afoçamento, característico da anemia falciforme, diminui a maleabilidade das hemácias em modificarem sua forma, sendo responsável por diversas repercussões clínicas (BUNN, 1997).

O afoçamento das hemácias em virtude da polimerização é muitas vezes reversível, dependendo da concentração de HbS (sobretudo sua forma desoxi-HbS) em relação ao CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média). Outros fatores associados são: a concentração de outros tipos de hemoglobina (como a hemoglobina fetal, cuja alta afinidade pelo O₂ traz este gás para dentro da célula e diminui a polimerização da HbS); a vigência de situações que intensificam a polimerização, tais como a hipóxia, acidose e desidratação celular. Nestas situações, a concentração de desoxi-HbS aumenta, sendo que ela possui um limiar de solubilidade muito abaixo da CHCM.

Além da tendência à polimerização, a segunda característica importante da HbS é de ser uma molécula extremamente instável, sofrendo oxidação muito mais facilmente que uma hemoglobina normal. A autooxidação de cerca de 40% atinge a cifra de 340% quando a HbS entra em contato com fosfolípidos da membrana plasmática. O resultado é a desnaturação da hemoglobina e a formação de macromoléculas desnaturadas que se ancoram à face interna da membrana plasmática gerando inúmeras conseqüências (KAUL, 1995).

As macromoléculas formadas aumentam o estresse oxidativo dentro da hemácia. Dentre os componentes destas macromoléculas está o ferro não heme, responsável pela

catalização da síntese de espécies reativas de oxigênio prejudiciais à célula (KAUL, 1995).

Neste contexto, a membrana plasmática com macromoléculas aderidas e diante do estresse oxidativo intracelular fica fragilizada, podendo sofrer lise osmótica ou mecânica. Isto contribui para o quadro de afoçamento irreversível (devido à perda de fluidez da membrana), ocasionando hemólise e acentuação da anemia.

Além do dano direto à membrana, há um prejuízo do transporte iônico com aumento da permeabilidade a cátions. Com a entrada de cálcio, há a ativação de canais de perda de potássio e a conseqüente desidratação celular.

Há, ainda, modificações antigênicas da membrana plasmática que contribuem para a agregação da proteína banda 3 no exterior da célula, o que provoca a opsonização das hemácias pelos autoanticorpos anti-banda-3, naturalmente presentes na circulação. O resultado disto é um aumento na eritrofagocitose realizada no sistema reticuloendotelial (BUNN, 1997).

Outra modificação antigênica é a exposição da fosfatidilserina na membrana. Esta molécula possui propriedades adesiogênicas e pró-inflamatórias que ajudam a explicar a lesão endotelial difusa percebida na anemia falciforme.

Estas duas modificações antigênicas somadas ao afoçamento celular são os principais mecanismos por trás da hemólise extravascular, que corresponde a aproximadamente 2/3 da hemólise total. O 1/3 restante se deve à hemólise intravascular, cuja maior responsável é a lise osmótica causada pela ruptura entre o citoesqueleto e a membrana plasmática, devido ao estresse oxidativo já mencionado.

Após esta lise, a HbS e as macromoléculas patológicas do interior das hemácias caem na circulação, intensificando o processo de lesão endotelial já iniciado pela fosfatidilserina. Uma das principais conseqüências deste extravasamento de conteúdos oxidantes para a luz dos vasos é a depleção do óxido nítrico e a correspondente diminuição de suas propriedades vasodilatadoras, anti-inflamatórias e antitrombóticas. Há também um estímulo às células da imunidade inata a produzirem citocinas pró-inflamatórias, gerando um estado de inflamação sistêmica (BUNN, 1997).

O endotélio responde a este sofrimento difuso com uma hiperplasia e fibrose nas paredes dos vasos de maior calibre, com estreitamento do lúmen, que somado à hipercoagulabilidade facilitam o surgimento de trombos, eventos isquêmicos e hipertensão pulmonar. Nos vasos menores, a constante exposição a fatores adesiogênicos e o afoiçamento das hemácias provocam a vaso-oclusão capilar que causa as crises álgicas e doença da microcirculação.

Em resumo, a HbS provoca o afoiçamento das hemácias através de sua polimerização. Esta deformidade, junto à instabilidade oxidativa intracelular, culminará com a hemólise intra e extravascular. O extravasamento dos conteúdos da hemácia provocará estímulo à resposta inflamatória e dano endotelial difuso. Este, por sua vez, provocará a hiperplasia e fibrose das paredes dos vasos com consequente doença macrovascular, além do aumento da adesividade que causará, junto às hemácias falcêmicas, a vaso-oclusão capilar (KAUL, 1995).

b) Acidente vascular cerebral na anemia falciforme

A etiologia do AVE na anemia falciforme é heterogênea (HILLERY, 2004). Pode envolver estenose de grandes artérias, hemorragia intracraniana e doença microvascular (STOCKMAN, 1972). Eventos isquêmicos são mais comuns em crianças, enquanto eventos hemorrágicos são mais comuns em adultos (SWITZER, 2006).

As razões que têm sido implicadas no maior risco de acidente vascular cerebral em pacientes com doença falciforme são diversas. Entre estas incluem-se: a adesão de leucócitos a outras células do sangue, favorecendo a vaso-oclusão e consequente lesão do endotélio (AWOGU, 2000); anomalias pancelulares lipídicas de membrana, que são mais severas em pacientes com complicações da doença e com maior grau de anemia (OKPALA, 2006); danos diretamente causados pelos eritrócitos falciformes, maior propensão angiogênica, ativação da coagulação, vasoregulação desordenada e um componente de vasculopatia crônica (HEBBEL et al., 2004).

Outra característica importante é o papel desempenhado pela biodisponibilidade reduzida do óxido nítrico (NO), que contribui para a desregulação do tonus vasomotor (BELHASSEN, 2001). Além disso, a reduzida atividade anticoagulante da proteína C e S contribui para a vaso-oclusão na doença falciforme (SCHNOG, 2004).

Cerca de 70 a 80% do acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com anemia falciforme são causados por oclusão trombótica dos grandes vasos. Os grandes vasos que fazem parte do polígono de Willis são os mais comprometidos, mais frequentemente como resultado de doença na bifurcação da artéria carótida (PAVLAKIS 1989).

Com o estreitamento dos vasos de maior calibre, vasos colaterais desenvolvem, às vezes em um padrão semelhante a observada na doença de moyamoya (DOBSON, 2002). Nestes pacientes há um maior risco de acidentes vasculares cerebrais (ROTHMAN, 1986).

Não obstante, as alterações microvasculares podem causar diversos infartos silenciosos do parênquima, cuja manifestação clínica principal é o déficit cognitivo progressivo (HILLERY, 2004).

Em relação aos AVEs hemorrágicos, sua etiopatogenia parece estar associada principalmente à ruptura de aneurismas, cuja incidência é maior em pessoas com anemia falciforme. Os fenômenos de vaso-oclusão e o estresse mecânico causado pelo fluxo sanguíneo turbulento parecem contribuir para o enfraquecimento endotelial, facilitando a dilatação aneurismática (SWITZER, 2006).

No caso das grandes artérias, como se trata de um comprometimento insidioso, é relativamente comum entre os falcêmicos a proliferação de redes vasculares colaterais a partir de um grande vaso estenosado (SWITZER, 2006). Um exemplo disso é a expressiva incidência do fenômeno de *moyamoya* em indivíduos com anemia falciforme (cerca de 30%).

Nesta condição, o emaranhado de novos vasos, de menor calibre, funciona como uma espécie de *by pass*. À arteriografia o novelo de vasos lembra a imagem de uma nuvem de fumaça de cigarro, significado da expressão *moyamoya* em japonês. Como os capilares desta circulação são muito friáveis, o risco de uma hemorragia ou evento isquêmico na região aumenta consideravelmente.

Em crianças com anemia falciforme, o fluxo sanguíneo cerebral é mais acelerado, o que provoca maior turbilhonamento do sangue, agravando a lesão da parede vascular. Consequentemente, o risco de AVE está aumentado nestas crianças.

Além disso, os pacientes com anemia falciforme costumam apresentar diversas alterações nos exames de neuroimagem mesmo sem história de AVE clinicamente manifesto (HILLERY, 2004 e SWITZER, 2006), apresentando áreas de microinfartos relacionadas a complicações microvasculares. Estes microinfartos parecem estar por trás das disfunções cognitivas observadas (ELLIOTT, 2010).

3. QUADRO CLÍNICO

A anemia falciforme possui diversas manifestações clínicas, envolvendo quase todos os sistemas do corpo, incluindo o SNC. As complicações neurológicas em pacientes com DF são conhecidas há décadas, mas as explicações para suas diferentes manifestações clínicas ainda não estão bem elucidadas (KEHINDE, 2008).

A isquemia e o infarto dos tecidos adjacentes aos vasos acometidos pela anemia falciforme podem ocorrer de forma silenciosa e afetar as funções motora e cognitiva. Pacientes falcêmicos aparentemente estáveis do ponto de vista hematológico já podem apresentar complicações neurológicas: AVE e convulsões febris em crianças; convulsões epiléticas, paraplegia e neuropatia sensitiva localizada em adolescentes e adultos. Cefaleia é o sintoma mais associado a crianças e adolescentes (KEHINDE, 2008).

A expectativa de vida média para pacientes com anemia falciforme, atualmente, gira em torno de 50 anos, o que possibilitou que esta doença tenha se tornado uma moléstia crônica. A disfunção neurocognitiva parece ser o problema mais importante (e menos estudado) que afeta a população em seu envelhecimento (PLATT et al., 1994; POWARS et al., 2005).

Estudos pediátricos prospectivos envolvendo a neurocognição e exames de imagem identificaram sérios problemas relacionados a dano cerebral desconhecido em crianças com AF. Comprometimento neurocognitivo global foi observado em pacientes com AVEs clinicamente manifestos, mas crianças neurologicamente intactas também apresentaram comprometimento neurocognitivo que evoluem com o aumento da idade (ARMSTRONG et al., 1996; STEEN et al., 2003; STEEN et al., 2005; HOGAN et al., 2006; BERNAUDIN et al., 2000; KRAL et al., 2006; SCHATZ et al., 2002).

Para conseguir aferir este dado em pacientes de diferentes idades, foi escolhida uma medida de função não verbal em virtude da forte associação entre habilidades não verbais e a disfunção do sistema nervoso central em crianças com AF (ELLIOTT, 2010).

Coeficiente de inteligência (QI) mais baixo, dificuldades de aprendizado e comprometimento da função executiva são comuns em crianças com achados normais aos exames de imagem. Até onde sabemos, estudos controlados sobre a função neurocognitiva em adultos não foram relatados, e o rastreo de rotina após a infância tampouco (ELLIOTT, 2010).

Vários fatores de risco para disfunção cerebral isquêmica na AF aumentam a probabilidade de comprometimento neurocognitivo com a idade, incluindo hipóxia e anemia crônica, tendo estes fatores sido associados a distúrbios de oxigenação e perfusão do cérebro na população em geral (OHENE-FREMPONG et al., 1998; MANFRÈ et al., 1999; PEGELOW et al., 2002; MAROUF et al., 2003; SILVA et al., 2009; NAHAVANDI et al., 2004).

Se a disfunção neurocognitiva parece ser um achado comum em adultos com AF, isto certamente pode contribuir para a deterioração de sua qualidade de vida. Acredita-se que pacientes adultos assintomáticos com a doença e anemia crônica (hemoglobina < 10g/dL) teriam um *score* menor na *performance* de QI (PQI) da escala de inteligência para adultos de Wechsler (WAIS-III), se comparados a um grupo controle (ELLIOTT, 2010).

Há também que se mencionar que o comprometimento de outros órgãos e tecidos na anemia falciforme podem representar fatores de risco complementares associados ao declínio neurocognitivo desta população. São exemplos: a doença pulmonar crônica, falência renal, AVE, hemorragia intracraniana, doença hepática crônica, problemas de saúde mental e hipertensão sistêmica. Consequentemente, o nível de dificuldades cognitivas experimentadas na comunidade de adultos com AF pode estar subestimado (ELLIOTT, 2010).

No que concerne a ocorrência de eventos cerebrovasculares nesses pacientes, há três fenótipos principais na anemia falciforme (acidente vascular isquêmico, hemorrágico e silencioso), com suas respectivas peculiaridades.

O acidente vascular cerebral isquêmico, cujo pico de incidência encontra-se entre 2 a 5 anos, apresenta-se comumente com hemiparesia, afasia e outros déficits focais. Apresentação clínica de acidente vascular cerebral em pacientes com doença falciforme é similar em pacientes sem a doença. No entanto, na população pediátrica, algumas apresentações sutis podem não ser percebidas (LAWRENCE, 2016).

Na ressonância magnética (RM), infartos nos territórios da artéria carótida interna distal (ACId) e artéria cerebral média (ACM) podem ser vistos. Na angiorressonância magnética (ARM) a oclusão de grandes artérias intracranianas e evidências de doença de moyamoya podem ser encontradas. As características histopatológicas incluem hiperplasia da íntima, trombose, hipertrofia do músculo liso e aneurisma. As localizações de lesões ocorrem no lobo temporal, parietal e frontal, e também no gânglio basal e tálamo (HOPPE, 2004).

O acidente vascular cerebral hemorrágico tem seu pico de incidência entre 20-29 anos e pode vir com dor de cabeça severa, alteração de consciência, convulsões generalizadas e síncope. Em neuro-imagem, pode ser visto hemorragia subaracnóidea (HSA) ou hipertensão intracraniana (HIC) devido à ruptura de aneurisma ou colaterais de moyamoya. A histopatologia mostra dilatações aneurismáticas em regiões de hiperplasia da íntima (HOPPE, 2004).

Há, também, uma terceira classe de evento cerebrovascular o infarto silencioso. Nesse caso, a apresentação clínica tende a ser mais discreta. A incidência de pico parece estar entre 6-22 anos de idade e o número de lesões aumenta com a idade. Os sintomas neurológicos são muitas vezes limitados a disfunção neurocognitiva. A neuroimagem mostra infartos em áreas limítrofes dos territórios arteriais, confinados à substância branca profunda (HOPPE, 2004).

Fatores de risco

No estudo cooperativo da doença falciforme, foram identificados os seguintes fatores de risco de AVE em pacientes com anemia falciforme (OHENE-FREMPONG, 1998):

- a) História prévia de infarto cerebral ou ataque isquêmico transitório (risco relativo-RR: 56);
- b) Anemia profunda com baixo nível de hemoglobina basal (RR: 1,9 a cada decréscimo de 1g/dL);
- c) Frequência de episódios de síndrome torácica aguda (RR: 2,4 por evento por ano)
- d) Episódio de síndrome torácica aguda nos últimos 14 dias (RR: 7,0);
- e) Pressão sistólica elevada (RR: 1,3 a cada acréscimo de 10mmHg);
- f) Leucocitose (RR: 1,9 para cada aumento de 5.000/microL) (Este fator de risco se relaciona sobretudo a AVE hemorrágico).

Outros estudos trazem fatores de risco adicionais, tais como faixa etária entre 2 e 8 anos, a existência de um irmão portador da mesma doença que tenha tido um AVE, meningite bacteriana, repetidos episódios de crise convulsiva, disfunção ou infarto esplênico perto da idade de 1 ano, priapismo, piora no desempenho escolar ou teste de atenção anormal e piora nas habilidades motoras finas (POWARS, 2000).

5. DIAGNÓSTICO

a) Diagnóstico da anemia falciforme

O diagnóstico da anemia falciforme é laboratorial. Há uma queda variável do hematócrito e hemoglobina (de moderada a grave) e reticulocitose entre 3-15% ou mais, hiperbilirrubinemia indireta, aumento da desidrogenase láctica (LDH) e queda da haptoglobina. A proteína C reativa (PCR) e as contagens de plaquetas e leucócitos também podem estar elevadas devido à resposta inflamatória sistêmica.

No esfregaço de sangue já é possível identificar células afoiçadas, mas a confirmação diagnóstica é dada pela eletroforese de hemoglobina.

b) Diagnóstico do AVE (acidente vascular encefálico)

i. Tomografia computadorizada sem contraste e Ressonância magnética

A avaliação inicial do AVE agudo em portadores de doença falciforme é realizada basicamente através dos mesmos meios utilizados na população não portadora de hemoglobinopatia: a tomografia computadorizada de crânio (TCC) e a ressonância magnética (RM).

A TCC é útil para definir a existência ou não de lesões intracerebrais, sobretudo hemorrágicas. No entanto, ela pode não detectar um evento isquêmico agudo em suas primeiras horas ou dias. Por outro lado, a RM oferece uma visualização anatômica do infarto cerebral em alta resolução (HOPPE, 2004). Este exame é capaz de detectar até mesmo lesões residuais de infartos cerebrais silenciosos na substância branca e cinzenta (ÂNGULO, 2007).

Além dos infartos cerebrais, a RM também possibilita o diagnóstico de aneurismas no polígono de Willis, estenoses de vasos e da doença de *moyamoya* (ÂNGULO, 2007).

ii. Angiorressonância e angiotomografia

No caso de AVEs hemorrágicos, costuma-se acrescentar ainda a angiorressonância, o que aumenta apenas 10 minutos ao tempo padrão necessário para a RM. Este exame oferece informações importantes acerca do status da circulação cerebral de pacientes com anemia falciforme sintomático e de alto risco, mais frequentemente revelando lesões estenóticas ou oclusivas nas artérias cerebral média e carótida interna distal, apresentando especificidade equivalente à do Doppler ou da angiografia. Dessa forma, a angiorressonância, como técnica precisa e não invasiva que produz imagens de alta qualidade, descarta a necessidade de uma angiografia com cateter (POWARS, 2000).

A angiotomografia, por sua vez, aparece para oferecer um nível mais apurado de detalhes do que a angiorressonância, mas requer contraste intravenoso e, por isso, não é rotineiramente realizada (HOPPE, 2004).

iii. Outras técnicas

O atual arsenal diagnóstico para eventos cerebrovasculares em pacientes falcêmicos conta, ainda, com a espectroscopia por ressonância magnética (ERM), que pode

evidenciar uma série de alterações metabólicas em áreas de isquemia recente (POWARS, 2000).

Em um esforço para identificar um dano isquêmico anterior ao desenvolvimento das lesões evidenciadas nos estudos de imagem, técnicas mais sensíveis têm sido desenvolvidas nos últimos anos. Vários estudos avaliaram a fisiologia do cérebro através da tomografia por emissão de prótons (PET). Utilizando marcadores radioativos, o PET mede indiretamente a integridade dos neurônios corticais quantificando a perda de receptores do GABA, da mesma forma como mede o metabolismo da glicose e o fluxo sanguíneo microvascular (POWARS, 2000).

Contudo, a tecnologia do PET falha ao tentar mostrar lesões da substância branca em regiões fronteiriças de alta convexidade, como consegue mostrar a RM. As comparações entre a sensibilidade e especificidade dos métodos de imagens funcionais do cérebro (PET e SPECT) e na RM não são relatadas (POWARS, 2000).

6. PREVENÇÃO PRIMÁRIA

O principal exame capaz de prever o risco de AVE em adultos com anemia falciforme é a angiorressonância. No caso das crianças e adolescentes, o melhor instrumento é a velocidade do fluxo sanguíneo na artéria carótida interna ou cerebral média, por meio do Doppler transcraniano. Velocidades acima de 170 cm/segundo já são preocupantes. Acima de 200 cm/segundo representam um forte indicador de risco de AVE, mesmo na ausência de evidências à angiorressonância (KWIATKOWSKI, 2006).

Como teste de triagem, o DTC é indicado para todas as crianças na idade de 2 anos com HbSS ou HbSB talassemia. Se as velocidades dos vasos insonados são normais ou inferiores a 170 cm/s, recomenda-se repetir anualmente. Se o fluxo de sangue é entre 170 e 190, o intervalo diminuiu para cada 3-6 meses. Velocidades superiores a 200 cm/s, o DTC deve ser repetido em um mês. Uma segunda medida alterada (> 200cm/s), indica-se transfusões crônicas (MACK, 2016).

Evidenciado o risco, a prevenção primária mais eficaz é a transfusão de troca parcial crônica, mantida por tempo indeterminado. No *Stroke Prevention Trial in Sickle Anemia* (STOP I), um total de 130 crianças sem história pregressa de AVE e com fluxo > 200

cm/segundo foi dividido em dois grupos. Um dos grupos foi submetido a transfusões de troca parcial crônica visando a manutenção de uma taxa de hemoglobina HbS menor que 30% do total de hemoglobina. O estudo teve de ser prematuramente interrompido ao final de seu vigésimo mês em virtude dos benefícios claramente alcançados pelos integrantes do grupo submetido às transfusões profiláticas. Enquanto o grupo submetido à transfusão registrou um caso de AVE isquêmico, o grupo sem prevenção teve 10 AVEs isquêmicos e um hemorrágico (ADAMS, 1998).

Posteriormente, no mesmo estudo, foi testada a hipótese de que as transfusões seriam necessárias por tempo indeterminado. Dentre os pacientes inicialmente transfundidos, uma parte interrompeu a prevenção e outra a manteve. Seis novos AVEs ocorreram, sendo cinco no grupo que interrompeu a profilaxia e apenas um dentre os que continuaram com ela (WANG, 2013).

As terapias com hidroxureia, AAS ou transplante de células tronco hematopoiéticas ainda não possuem seu risco-benefício elucidado pelas evidências científicas.

Importante dizer que as medidas profiláticas para fatores de risco para AVE compartilhados por pessoas não portadoras de anemia falciforme, tais como tabagismo, dislipdemia, fibrilação atrial, HAS, também devem ser observadas pelos indivíduos falcêmicos (DREYER, 2014).

Nas crianças o seguimento longitudinal após triagem neonatal e com adoção de medidas como o uso de penicilina profilaticamente até os cinco anos, imunizações contra os germes encapsulados e o uso da hidroxureia são importantes para redução das infecções e a manutenção dos níveis de hemoglobina. As reduções bruscas nos níveis de hemoglobina podem precipitar eventos no SNC, devido hipóxia e isquemia (BOOTH et al.2010).

7. PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

a) Hemotransfusão

Após um episódio de AVE em paciente com anemia falciforme, a chance de recidiva em três anos é de aproximadamente 66%, sobretudo em pacientes menores de 20 anos

(PEGELOW, 1995). Além disso, sequelas mais importantes em extensão e duração são mais comuns em eventos recorrentes do que em eventos primários (WANG, 2013).

Nesse sentido, a prevenção secundária é de extrema importância. A principal terapia profilática é baseada na hemotransfusão de troca parcial crônica. Quando utilizada a ponto de manter a fração de HbS menor que 30% do total, consegue reduzir o risco de recidiva para menos que 10% (RUSSEL, 1984).

Entre os tipos de transfusão crônica de hemácias, tem sido cada vez mais usada a transfusão de troca automatizada de glóbulos vermelhos, também chamada eritrocitaférese, que tem a vantagem de limitar a carga de ferro, comparada a transfusão simples (HILLARD, 1998). Esta técnica também pode reduzir a HbS para um nível predefinido (QUIROLO, 2015). No entanto, trata-se de um método mais caro, que exige pessoal treinado e equipamentos especializados. Além disso, existem algumas barreiras para o método, como os custos elevados, a dificuldade de conseguir um acesso venoso especial (principalmente em crianças) e o aumento da exposição ao sangue causam preocupações devido aos efeitos colaterais como aloimunização (VENKATESWARAN, 2011). Não obstante, o uso desta técnica parece estar aumentando, especialmente entre os adultos (KELLY, 2016).

A duração da profilaxia através de hemotransfusão é indeterminada. Estudos que abordaram as consequências do abandono das transfusões após determinado período de tempo (STOP II) demonstraram um aumento no risco de recorrência (ADAMS, 1998). Há um relato de dez pacientes que receberam o tratamento por nove anos e meio após o AVE primário, interrompendo as transfusões ao final deste período. Em apenas um ano depois, metade destes pacientes já havia sofrido um evento isquêmico recorrente (WANG, 1991).

Descontinuação de transfusão crônica (simples ou troca) em crianças com anemia falciforme após transição para um programa de adulto está associada com morte após cerca de três anos da transição (MCLAUGHLIN AND BALLAS, 2016).

Contudo, a hemotransfusão por tempo indeterminado traz para o paciente uma série de efeitos colaterais indesejados. Dentre eles, podemos citar a hemocromatose secundária, reações imunes e infecção (COHEN, 1992). É possível escapar de tais efeitos através de

outras formas de profilaxia, mantendo proteção semelhante (mas o padrão-ouro para prevenção secundária ainda é a hemotransfusão).

b) Hidroxiureia

A hidroxiureia é uma opção complementar importante, pois pode ser usada em condições nas quais a transfusão precisa ser descontinuada. Isto ocorre, por exemplo, quando as hemotransfusões são interrompidas, por questões religiosas, reações autoimunes, sobrecarga de ferro, alergia aos eventuais quelantes de ferro utilizados ou até mesmo diante da ocorrência de AVE na vigência do tratamento (KWIATKOWSKI, 2012).

O objetivo da administração de hidroxiureia é aumentar os níveis de hemoglobina fetal (HbF) no sangue, o que ocasiona melhora da anemia e reduz os fenômenos inflamatórios (WARE, 1999). A dose inicial é de 15 a 20mg/kg/dia, sendo aumentada até 35mg/kg/dia dependendo de sua toxicidade em cada caso.

Estudos iniciais para pesquisar a eficácia da hidroxiureia constataram uma melhora na eficácia da prevenção de um segundo evento isquêmico quando associada à hemotransfusão (3,6% dos pacientes teve um novo AVE). Em crianças, foi verificada inclusive uma importante queda na velocidade do fluxo em grandes artérias cerebrais, medida pelo Doppler transcraniano.

Um importante estudo multicêntrico realizado para pesquisar as consequências da substituição da hemotransfusão pela hidroxiureia foi o *Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea* ó SWiTCH Trial. Este estudo reuniu crianças e adolescentes, com história de AVE, seguidos por no mínimo um ano e meio de terapia transfusional, causando hemocromatose secundária. A ideia foi comparar um grupo que daria continuidade à hemoterapia associando a ela quelantes do ferro. No outro grupo, as transfusões seriam substituídas pela hidroxiureia e o acúmulo de ferro seria drenado por flebotomia. No primeiro grupo, que recebeu o tratamento padrão, não houve AVEs. Já no grupo experimental, 10% dos pacientes sofreram um evento cerebrovascular. Em relação à concentração de ferro no fígado, os resultados foram os mesmos em ambos os grupos (WARE, 2012).

A terapia com hidroxiureia pode levar à mielotoxicidade e causar neutropenia e trombocitopenia, devendo ser feito o monitoramento constante da contagem destas células. O potencial carcinogênico da droga parece ser pequeno (SWITZER, 2006).

Apesar dos resultados do SWiTCH indicarem certa superioridade da hemotransfusão sobre a hidroxiureia, estudo recente concluiu que, para crianças com doença falciforme e altas velocidades no DTC, dose máxima tolerada de hidroxiureia não é inferior a transfusão de sangue (WARE, 2016). Este estudo foi o *Twitch-Transcranial Doppler* que comparou a eficácia da hidroxiureia com transfusões regulares para prevenção primária de acidente vascular cerebral, tendo mostrado uma proteção equivalente para as duas modalidades terapêuticas (WARE et al., 2015).

c) Transplante de medula óssea

Embora a morbimortalidade do transplante de células tronco ainda seja motivo de preocupação, a pequena experiência que se tem a respeito sugere que a doença cerebrovascular não progride após sua realização. Dada a dependência de transfusões, demonstrada pelo STOP 2, e dados os problemas associados às transfusões de longo prazo visando a prevenção de AVEs, o transplante de células tronco deve ser considerado como uma opção para prevenção primária do acidente vascular encefálico na DF (STROUSE, 2011).

Capítulo 4

Doppler transcraniano ó uso no adulto e seu valor

Luiz Cláudio Ferreira Romanelli

Eustáquio Claret dos Santos

INTRODUÇÃO

O valor atribuído ao doppler transcraniano (DTC) na avaliação de crianças com doença falciforme (DF) para estabelecimento e estratificação do risco de acidente vascular cerebral (AVC) encontra-se bem estabelecido (Adams et.al., 1990, 1992, 1998; Silva,et.al., 2008). Diferentemente, da aplicação do DTC nesta faixa etária, o uso deste método em adultos com DF, com fins de predição do risco de AVC e de orientação quanto a necessidade de introdução de terapêutica como medida de prevenção primária, não está estabelecido.

Os parâmetros do DTC utilizados em crianças para definição do risco de AVC não são apropriados para o uso em adultos. Modificações hemodinâmicas ocorrem com o decorrer da idade. O fluxo sanguíneo cerebral encontra-se mais elevado por volta dos quatro anos de idade, cerca de 85 cc/100 g tecido/minuto, então declina para aproximadamente 65 cc/100 g tecido/minuto até a idade de 20 anos e cerca de 35 cc/100g tecido/minuto aos 85 anos de idade. Além desta redução de fluxo, com o decorrer da idade, as artérias apresentam um discreto aumento dos seus diâmetros (Nichols at al. 2008). Desta forma, as velocidades médias de fluxo (VMF) reduzem naturalmente com o aumento da idade. Estudos realizados na população com idade superior a avaliada no protocolo STOP demonstram claramente a inadequação deste protocolo para a população com mais de 16 anos.

Como na população geral, o exame de DTC permite avaliar a circulação cerebral através das janelas insonadas e fornece de forma inócua informações importantes do fluxo das artérias cerebrais. Há que se considerar, entretanto, que nem sempre é possível obter-se

janela favorável para sua realização e nestes casos outros métodos diagnósticos, de maior custo e invasibilidade, como angiorressonância e angiografia são necessários. Em cerca de 5 a 10% dos casos não se consegue insonação adequada (Kassab et al., 2007). O emprego deste método em portadores adultos de doença falciforme também apresenta a inconveniência de não estar padronizado, carecendo da definição de parâmetros.

A literatura ainda é escassa e deficiente de trabalhos metodologicamente apropriados para a definição destes parâmetros nesta população específica. Neste capítulo buscamos trazer informações existente na literatura em confronto com a nossa experiência no segmento de pacientes adultos portadores de hemoglobinopatia SS (HbSS).

REVISÃO

As velocidades do DTC em pacientes adultos com estenoses intracranianas mostraram-se inferiores aquelas descritas para a população pediátrica com DF e não está claro o quão preditivo é este exame para avaliar o risco de AVC em adultos (Valadi et al., 2006; Silva et al., 2009). Como o risco de AVC em adultos com AF não é conhecido, Valadi e colaboradores (2006) examinaram 112 pacientes adultos com doença falciforme e 53 indivíduos controles saudáveis e compararam as velocidades obtidas às encontradas em crianças falcêmicas. Procuraram também correlacionar a influência da idade e do hematócrito no DTC. Encontraram uma VMF máxima mais alta ($110,9 \pm 25,7$ cm/s) em portadores de HbSS comparado as observadas em controles saudáveis ($71,1 \pm 12,0$ cm/s). As VMF observadas nos portadores de HbSS foram proporcionalmente inversas ao hematócrito. O ponto de corte para discriminação em relação a história prévia de AVC ou AIT com relação a VMF máxima foi de $124,2 \pm 39,6$ cm/s considerando apenas AVC e $120,8 \pm 36,7$ cm/s considerando AIT e AVC. Sampaio Silva et al. 2006, estudaram 56 portadores de HbSS, com idade 27 ± 10 anos (17 a 55 anos) e compararam a controles saudáveis. As VMF máximas observadas nos portadores de HbSS foram mais elevadas ($117,7 \pm 21,6$ cm/s) em comparação aos controles ($72,45 \pm 11,48$ cm/s), destacando ainda a presença de assimetria entre as artérias cerebrais médias de 16% e localizada de 12% no grupo portador de HbSS e de zero por cento no grupo controle. Silva et al., 2009 evidenciaram VMF nas artérias carótidas internas distais (ACId) e cerebrais médias (ACM) de $116,9 \pm 21$ cm/s em uma população de 50 pacientes

portadores de HbSS com idade média de $26,8 \pm 10,1$ anos. Determinou ainda um ponto de corte para VMF $\geq 123,5$ cm/s nas ACId e ACM como critério de estenose, com acurácia de 91%, sensibilidade de 100% e especificidade de 73% (IC 95%: 0,79-1,0). Em ambos os estudos não ocorreram VMF ≥ 200 cm/s (limiar usado em crianças para definição de risco e indicação de tratamento profilático de AVC) mesmo em indivíduos adultos com história prévia de AVC ou AIT.

Nestes trabalhos os autores chamam a atenção para o declínio da velocidade associado a idade que também é observado no grupo estudado de pacientes falciformes. Os autores discutem a necessidade de determinação de novos valores de VMF capazes de definirem pacientes em risco para AVC na população adulta.

Adegoke et al. 2016, estudaram a circulação posterior em uma população adulta, idade $27,1 \pm 10,1$ anos, de portadores de HbSS (N=56) e controles saudáveis (N=56) e também observaram VMF mais elevadas na circulação posterior em comparação aos controles, proporcional a observada na circulação anterior. Neste estudo as VMF máximas observadas nos portadores de HbSS e controles foram respectivamente: artéria basilar - $75 \pm 14,9$ cm/s e $44,6 \pm 7,6$ cm/s; artéria cerebral posterior esquerda - $44,7 \pm 12,1$ cm/s e $34,8 \pm 6,7$ cm/s; artéria cerebral posterior direita - $44,4 \pm 10,9$ cm/s e $37,9 \pm 7,5$ cm/s. Em outro estudo, realizado por Belizna et al. 2012, os autores avaliaram uma população de 47 portadores de HbSS com ou sem história de AVC, com a idade média de 27 anos (18 a 29 anos) em relação a rigidez da parede e as VMF nas artérias carótidas em comparação a controles saudáveis. Os autores observaram uma VMF de 138 ± 25 cm/s, equivalendo um aumento de 40% na VMF e um aumento de 90% na rigidez no grupo com história de AVC e um aumento de 23% na VMF e de 8% na rigidez no grupo sem história de AVC, em comparação aos controles.

RESULTADOS DOPPLER TRANSCRANIANO EM ADULTOS ó FUNDAÇÃO HEMOMINAS

Buscando confrontar nossos resultados com a literatura, descreveremos abaixo os resultados do DTC em portadores de HbSS da Fundação Hemominas. Apenas os indivíduos assintomáticos, encaminhados para exame de controle foram incluídos. Pacientes com história prévia de AVC, febre, crise álgica no dia do exame e/ou transfusões nos últimos dois meses foram excluídos. Optamos por descrever as VMF

considerando as mesmas profundidades para os segmentos arteriais analisados. Os resultados obtidos encontram-se descritos na tabela 1. Dos 44 exames sumarizados na tabela 1, houve um predomínio do sexo feminino (30/68%) e a metade destes pacientes encontravam-se em uso de hidroxiuréia (22/50%). A hemoglobina basal e a saturação não foram obtidas em todos os indivíduos analisados.

Tabela 1

Dados	N	Lado	Prof. (mm)	Média	DP	INTERVALO	
Idade (anos)	44	-	-	22,5	7,5	16	47
Hemoglobina basal (g/dl)	30	-	-	8,5	1,3	7	11,5
Saturação (%)	31	-	-	91,8	4,9	82	98
A. cerebral média (cm/s)	44	E	50	90,5	22,2	48,9	152
A. cerebral anterior (cm/s)	44	E	60	-77,5	13,5	-54,3	-103
A. cerebral posterior (cm/s)	44	E	56	40,6	8,4	23,1	61,6
A. carót. inter. term. (cm/s)	44	E	60	89,1	21,2	52	145
A. cerebral média (cm/s)	44	D	50	87,9	18,2	53,5	124
A. cerebral anterior (cm/s)	44	D	60	-78,3	13,3	-48,9	-101
A. cerebral posterior (cm/s)	44	D	56	39,0	9,5	24,3	58,9
A. carót. inter. term. (cm/s)	44	D	60	86,2	18,1	54,3	138
A. basilar (cm/s)	44	-	76	-64,55	13,7	-35,8	- 93,2

Prof. ó Profundidade.

Para uma análise das VMF em relação a faixa etária, foram criados 3 grupos: Grupo A - 16 a 19 anos; Grupo B - 20 a 29 anos e Grupo C - Maiores de 29 anos. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos para todas as variáveis analisadas, incluindo sexo ($p = 0,501$) e uso de hidroxiuréia ($p = 1,0$), com exceção para a faixa etária ($p = 0,000$). As outras variáveis estão sumarizadas na tabela 2. Na entre comparação entre as velocidades médias de fluxos entre as artérias cerebrais médias e entre as artérias carótidas internas terminais, observamos a presença de assimetria em 18,2% e 22,7%, respectivamente. Não houve diferença estatística significativa das VMF de todos os segmentos arteriais avaliados e do valor de Hb entre a população em uso ou não de hidroxiuréia ($p > 0,05$).

Tabela 2

Dados	L	Prof. (mm)	Grupo A N = 21		Grupo B N = 17		Grupo C N = 6		p
			Méd.	DP	Méd.	DP	Méd.	DP	
Idade (anos)	-	-	21	1	23	3	39	6	0,000 ^a
Hemoglobina basal (g/dl)	-	-	8,5	1	8,9	1,5	7,5	0,7	0,365 ^a
Saturação (%)	-	-	91,4	4,2	91,9	5,5	92	8,5	0,802 ^a
A. cerebral média (cm/s)	E	50	91,4	20,8	89,0	24,9	91,5	22,6	0,945 ^b
A. cerebral anterior (cm/s)	E	60	-77,3	11,8	-77,4	15,2	-78,8	16,3	0,970 ^b
A. cerebral posterior (cm/s)	E	56	38,7	9,6	41,7	7,4	44,4	5,5	0,275 ^b
A. carót. inter. term. (cm/s)	E	60	90,4	21,5	88,4	22,0	86,5	21,3	0,914 ^b
A. cerebral média (cm/s)	D	50	91,7	20,0	82,2	16,1	90,7	15,3	0,261 ^b
A. cerebral anterior (cm/s)	D	60	-79,5	12,6	-78,3	14,4	-74,2	14,5	0,703 ^b
A. cerebral posterior (cm/s)	D	56	38,6	10,1	38,0	8,1	43,7	10,7	0,433 ^b
A. carót. inter. term. (cm/s)	D	60	89,3	20,8	83,9	15,9	81,8	13,3	0,545 ^b
A. basilar (cm/s)	-	76	-68,7	11,7	61,1	15,7	-59,8	12,0	0,157 ^b

A. ó Artéria; Prof. - Profundidade; L- Lado; Méd. - Média; DP - Desvio Padrão. ^a Teste de Kuskal-Wallis; ^b ANOVA.

DISCUSSÃO

Percebemos que os dados existentes na literatura quanto ao uso do DTC em adultos para predição do risco de AVC e indicação de terapêutica específica são frágeis por serem trabalhos transversais, amostras pequenas e na maioria das vezes de indivíduos com e sem história de AVC conjuntos. No caso dos indivíduos com história de AVC, não há relato de quanto tempo que o mesmo ocorreu. Acreditamos que as alterações hemodinâmicas associadas a vasculopatia possam ser diferentes na fase pré, per e pós AVC. Na fase pré-AVC existe um tecido cerebral viável e a presença de estenose vascular com necessidade de aumento da velocidade de fluxo para manter a oxigenação do tecido. Na fase per-AVC há provável rompimento deste aumento da velocidade de fluxo, que deixa de ser eficiente para manter a oxigenação tecidual, com dano e perda

de tecido cerebral no território vascular comprometido, com provável queda das velocidades de fluxo. Na fase pós-AVC acreditamos que a velocidade de fluxo deve reduzir progressivamente, dada a baixa demanda do tecido necrótico. Inúmeros outros fatores provavelmente influenciam a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral, como a presença de circulação colateral.

Outra explicação para justificar as velocidades mais baixas seria o que chamam de um efeito residual determinado por propriedades vasculares intrínsecas ou mecanismos diferentes para justificar o AVC. Citam o *Collaborative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD) que relatou mais Acidentes cerebrais hemorrágicos do que isquêmicos em adultos de 20 a 29 anos (Ohene-Frempong et al., 1998). As velocidades mais baixas encontradas poderiam ser uma indicação de etiologia diferente para justificar os AVC(s) em adultos com anemia falciforme e, neste caso, o DTC não seria a melhor ferramenta para avaliar risco de acidente vascular cerebral. Concordamos com os autores, que sugerem que a única maneira para avaliar essas possibilidades seria um estudo coorte prospectivo de pacientes portadores de HbSS adultos acompanhados com DTC, como realizado para crianças, além de correlação com estudos de imagem e estratificando grupos em tratamento com hidroxiureia e transfusões.

Concluimos que o ponto de corte sugerido como de risco para AVC em adultos provavelmente não representa inequivocamente um risco futuro de AVC, mas sim o de provável comprometimento segmentar arterial já ocorrido, com menor sensibilidade e especificidade na definição de risco futuro de AVC ou doença vascular em evolução, como definido na população infantil. Acompanhamos alguns poucos pacientes adultos portadores de HbSS com história de AVC na infância, mas diagnóstico tardio da HbSS e que permaneceram sem tratamento preventivo específico durante muitos anos. Na ausência de novos eventos vasculares e história do evento isquêmico ter ocorrido durante um quadro infeccioso ou outro evento clínico, como choque, etc, optamos por acompanhar estes pacientes com DTC, considerando o padrão basal individual do paciente. Achados no DTC de velocidades de fluxo mais elevadas que o habitual ou muito baixas, principalmente se segmentares ou com presença de assimetria na circulação anterior, como: artérias cerebrais médias, carótidas internas terminais e cerebrais anteriores, são sinais de alerta que sugerem a necessidade de extensão da propedêutica.

Consideramos que em adultos com HbSS os exames de DTC, ressonância, angiorressonância e angiografia cerebral se complementam e são necessários para a confirmação ou não da presença de uma vasculopatia. Outros fatores de risco para AVC não relacionados a anemia falciforme, como hipertensão arterial, diabetes e tabagismo, também precisam ser considerados nesta população (Valadi et. al., 2006). Além disso, anormalidades na circulação extracraniana têm sido associadas ao aumento da incidência de acidente vascular encefálico em crianças com doença falciforme, mas isso não tem sido demonstrado em adultos (Galli, Padayachee & Howard, 2013).

O caso abaixo ilustra o valor do doppler para seguimento de paciente que suspendeu hipertransfusão

Caso Clínico

Paciente do sexo feminino, 26 anos, negra, natural de Belo Horizonte, auxiliar administrativa. História de AVC aos quatro anos de idade durante processo infeccioso. Tinha problemas respiratórios frequentes, associados à hipertrofia de adenóide e amígdalas, operada aos 9 anos, com melhora. Permaneceu em regime de hipertransfusão dos quatro aos 16 anos, interrompido com a introdução da hidroxiuréia em 2007. Ressonância magnética do encéfalo de 1997 evidenciou área isquêmica no território da artéria cerebral média esquerda. Angiorressonância realizada em 2008 sem sinais de vasculopatia. Ao exame físico a paciente apresenta hemiparesia e hemiatrofia à direita discretas, sem comprometimento funcional. Desde a suspensão da hipertransfusão em 2007, paciente vem sendo monitorada através do Doppler transcraniano, primeiro ano a cada 3 meses, segundo até 2015 a cada 6 meses e no momento anualmente. O DTC evidencia velocidades médias de fluxo mais baixas na artéria cerebral média esquerda (70,8 cm/s), em comparação à direita (91,2 cm/s), assimetria de 22,4%. Chama atenção no exame da paciente as velocidades médias de fluxo da artéria basilar (88,5 cm/s) e da artéria cerebral anterior esquerda (89,3 cm/s), maiores que da artéria cerebral média esquerda (Figura 1). Este é um exemplo de AVC decorrente provavelmente de uma crise falciforme durante evento infeccioso, sem evidência de vasculopatia cerebral. Doppler transcraniano evidencia assimetria e circulação colateral estável, sem sinais de progressão, durante o período de 10 anos de seguimento.

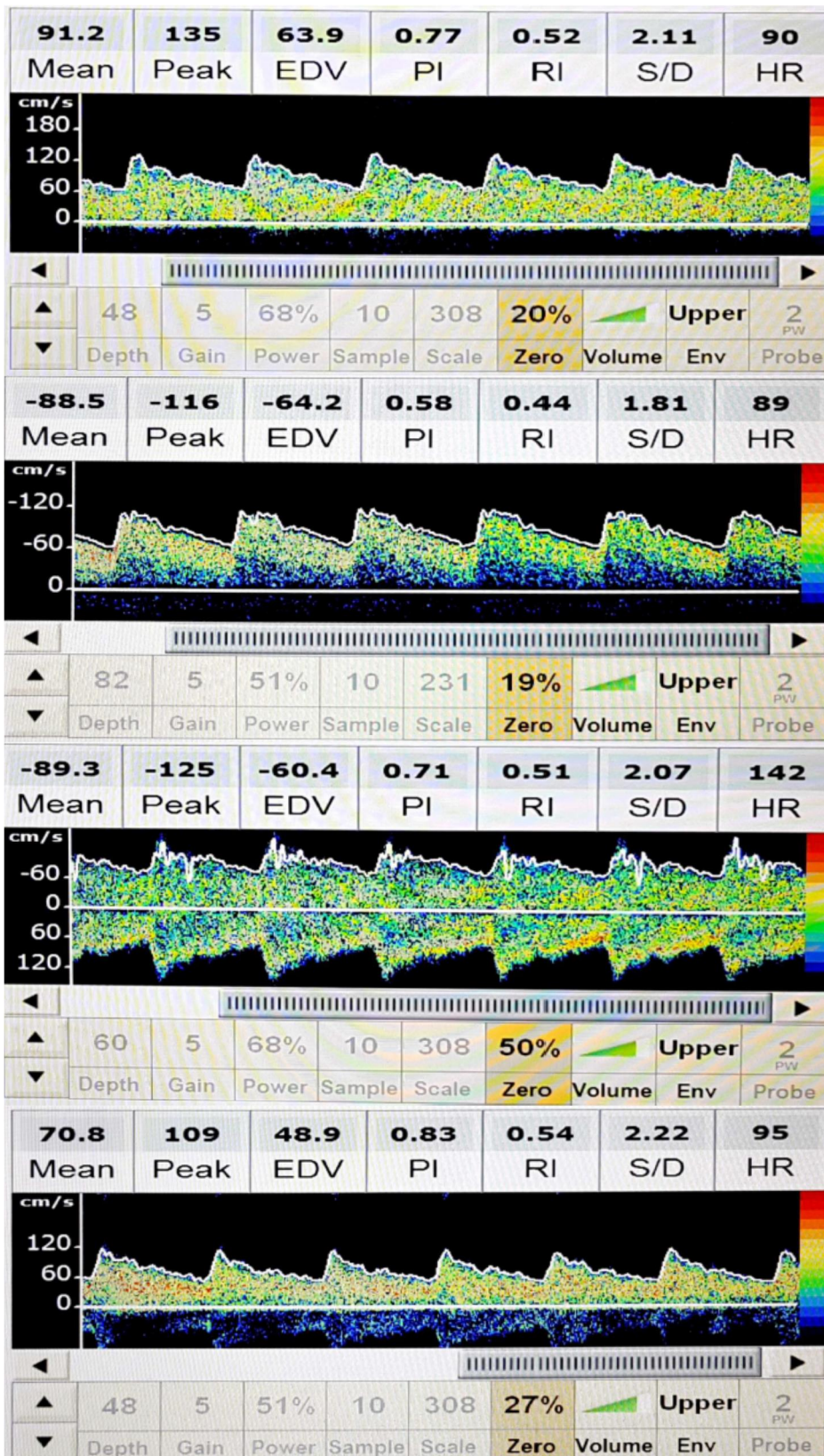


Figura 1 ó imagem com os registros das velocidades médias de fluxo na artérias cerebral média direita, cerebral média esquerda, basilar e artéria cerebral anterior esquerda .

Imagem e doença falciforme

José Carlos Martins

Breno Rabelo de Carvalho Silva

Infartos cerebrais ou isquemias transitórias estão entre as complicações mais severas da anemia falciforme (AF). A doença pode envolver grandes e pequenas artérias destacando-se comprometimento mais frequente das porções supracavernosas das artérias carótidas internas e da parte proximal de seus ramos, levando à estenose progressiva. No decorrer deste processo um padrão conhecido como "Moyamoya" (do japonês - nuvem de fumaça) pode se desenvolver, pela formação de fina rede de colaterais inclusive leptomeníngeos.

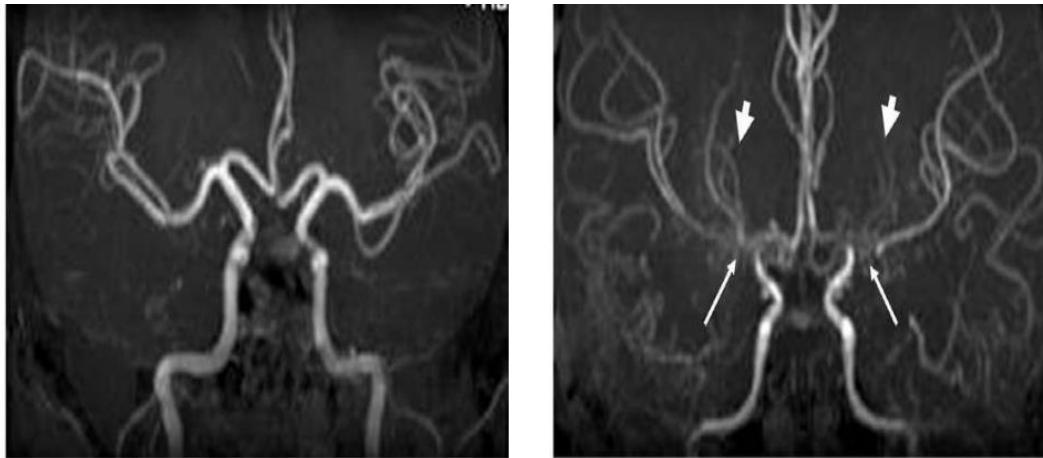
A exata causa da estenose luminal ainda não foi totalmente elucidada, acreditando-se que a lesão endotelial seguida da adesão de elementos anormais seja o principal mecanismo. A anatomia patológica mostra uma hiperplasia intimal não-inflamatória com ou sem trombose . Embora a lesão da parede do vaso resulte mais frequentemente em estenose, pode ocorrer a formação de aneurismas.

O desenvolvimento de circulação colateral pial com dilatação compensatória pode aparecer na sequência FLAIR com hiperintensidade pela lentificação de fluxo e realce marcante na fase contrastada (o chamado sinal de Ivy). Esse padrão angiográfico descrito como síndrome de Moyamoya (SMM), pode ser também observado em outras doenças como síndromes neurocutâneas, meningites bacterianas, tuberculose, uso de anticoncepcionais, tabagismo, aterosclerose, tetralogia de Fallot, Fanconi, periarterite nodosa e outras desordens do tecido conjuntivo, síndrome de Down e status pós - radioterapia.

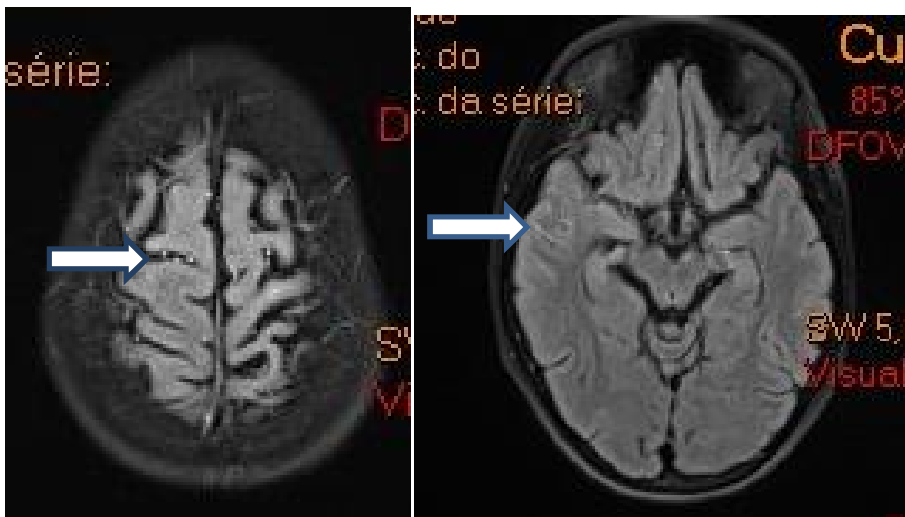
Os achados da SMM em pacientes com AF conferem uma chance 5 vezes maior de isquemia cerebral dentre outros pacientes com a mesma doença e sem esse achado; dessa forma torna-se de fundamental importância o reconhecimento precoce da SMM.

O protocolo de transfusões se mostrou eficiente para prevenir sequelas não neurológicas em pacientes com AF, contudo insuficiente para prevenir eventos cerebrovasculares naqueles com SMM. Embora estudos mostrem que o protocolo de transfusões diminua a progressão da SMM particularmente unilateral nesses pacientes, até a presente data não ficou estabelecido que este protocolo favoreça o aparecimento de circulação colateral efetiva. Somam-se possíveis complicações das transfusões crônicas como infecções e hemossiderose.

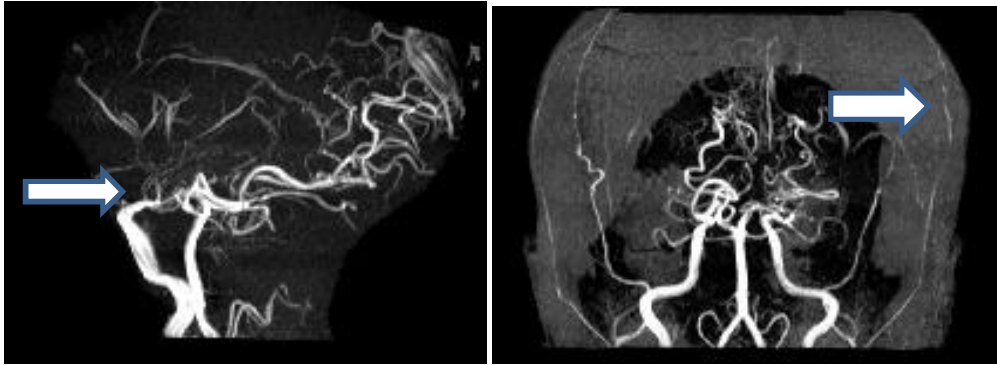
O padrão de Moyamoya observado na base dos lobos frontais nutrido por ramos das artérias etmoidais é também chamado de Moyamoya etmoidal, enquanto aquele observado nos ramos das artérias cerebrais posteriores é chamado de Moyamoya posterior. O padrão conhecido como calvariano é decorrente de circulação colateral entre os vasos piais e ramos das carótidas externas.



Angioressonância pela técnica de TOF 3D. Imagem da esquerda-controle normal e da direita mostrando paciente com AF e SMM (setas maiores apontam para estenose dos segmentos A1 e M1; setas menores apontam circulação colateral com dilatação compensatória das lenticulo-estriadas).

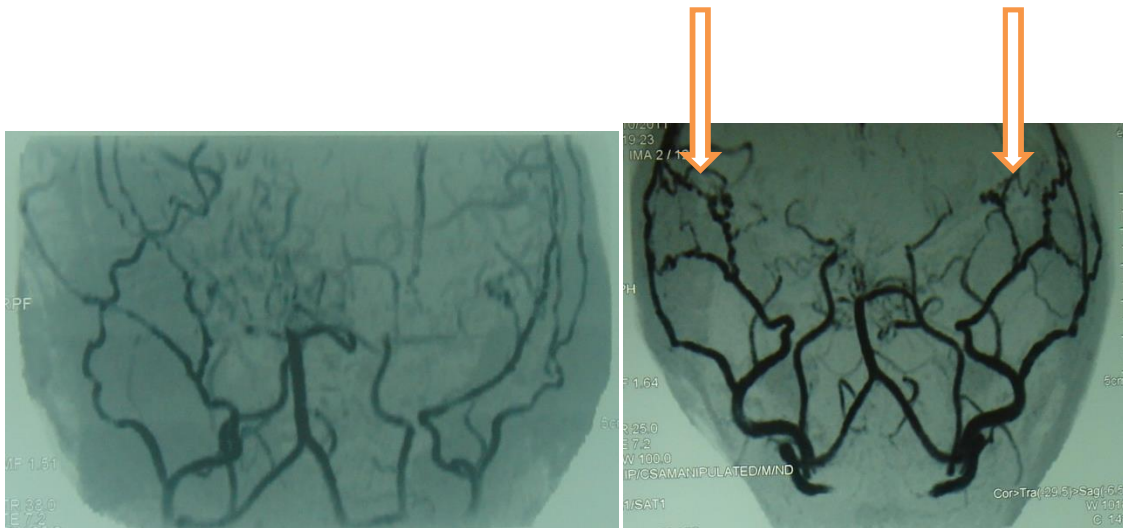


Sequência Flair em paciente com AF e SMM setas mostrando ingurgitamento de vasos leptomenígeos com lentificação de fluxo (sinal de Ivy).

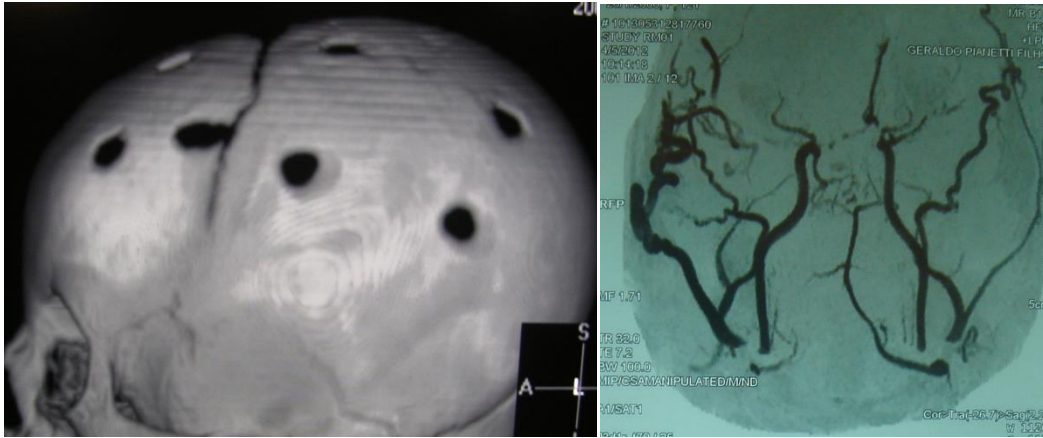


Mesmo paciente da figura anterior, angiorressonância TOF-3D seta da esquerda mostrando oclusão das carótidas supracavernosas com colaterais leptomeníngeos e ingurgitamento de lenticulo-estriadas. Seta da direita mostrando patência das artérias temporais superficiais para procedimento de sinangiose.

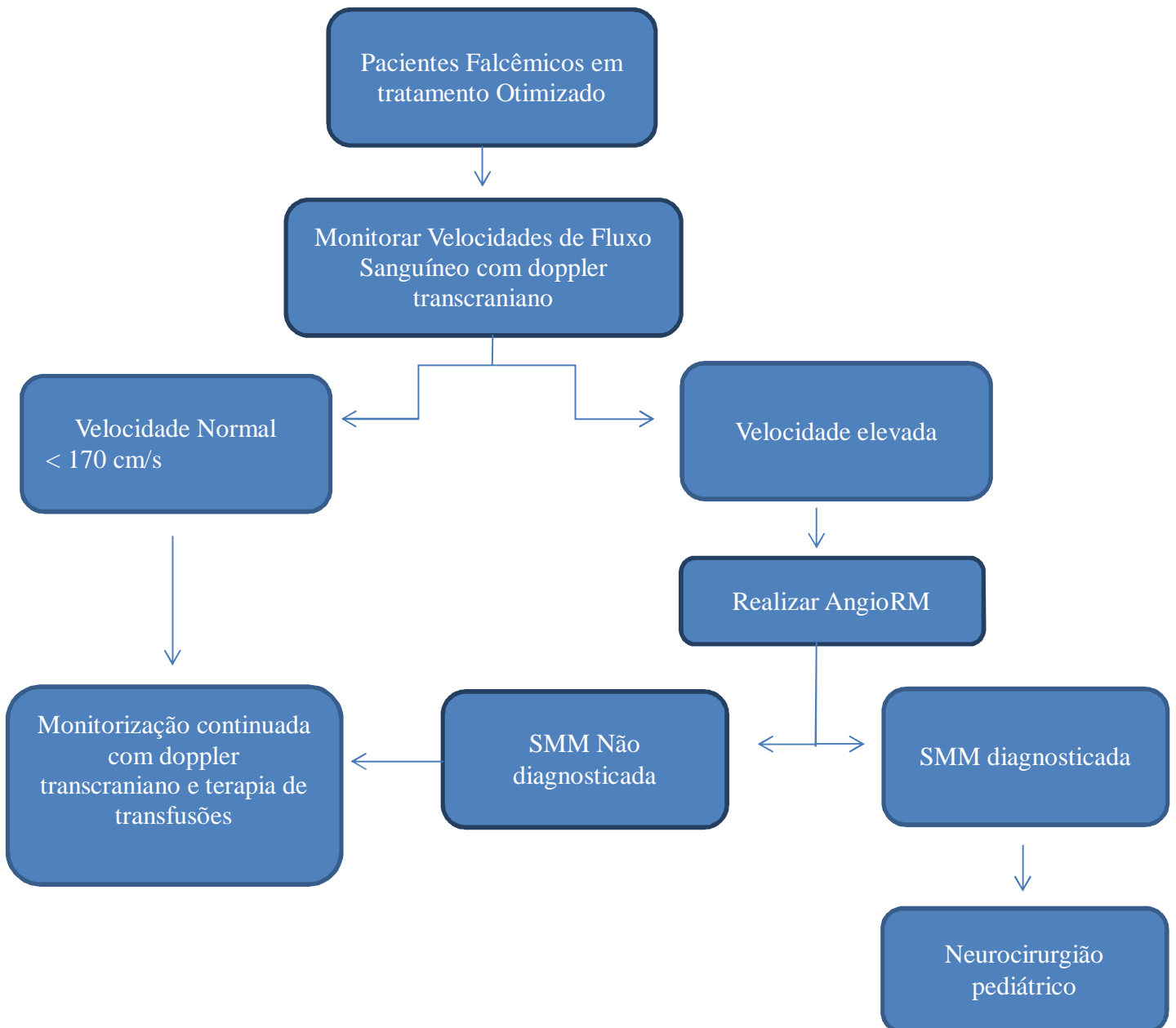
A sinangiose pial é o tratamento neurocirúrgico preferível para pacientes portadores de AF com SMM, pelo baixo risco de complicações, redução significativa das complicações cerebrovasculares, favorecendo o aparecimento de circulação colateral, que pode ser evidenciada sem caráter invasivo e com eficiência comprovada através de angio-RM ou angio-TC.



Angio-RM em paciente com AF e SMM à esquerda antes e à direita após sinangiose. Observar extensa circulação colateral pelas artérias temporais superficiais (setas). Criança apresentava isquemias recorrentes, assintomática após o procedimento (Cortesia Dr. Geraldo Pianetti).



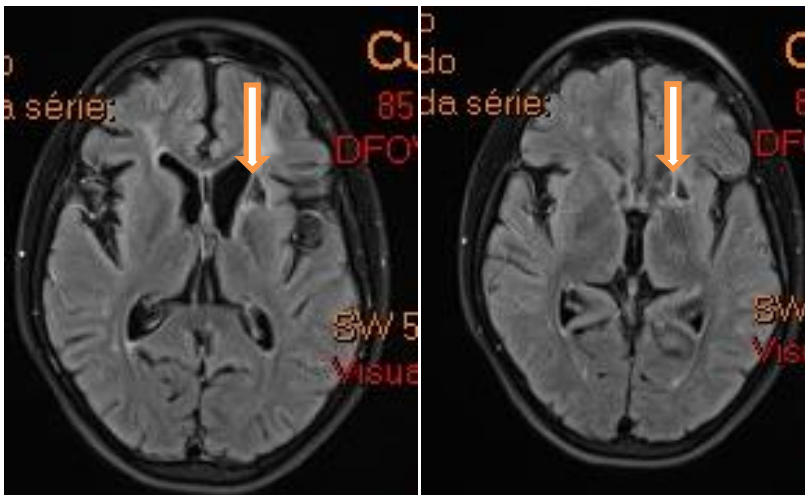
Paciente em acompanhamento de siangiiose reconstrução de TC-3D mostrando trepanações do procedimento e angio-RM confirmando vicariância das artérias temporais superficiais com circulação colateral satisfatória, principalmente à direita. (Cortesia Dr.Geraldo Pianetti).



As manifestações neurológicas da AF incluem infarto sintomático, isquemia silenciosa e hemorragia intracraniana. Pelo menos 25% dos pacientes com AF vão apresentar complicações neurológicas durante a vida e grande parte delas na infância

Infarto territorial

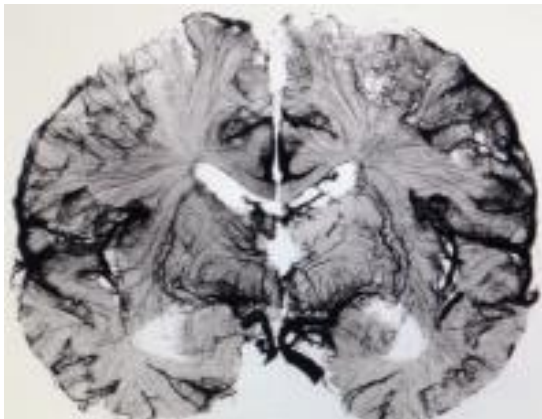
O infarto no território de grandes artérias cerebrais é o tipo mais frequente em crianças portadoras de AF, sobretudo associado à oclusão ou estenose das carótidas supracavernosas ou terço proximal das artérias cerebrais médias. Os efeitos dependerão da velocidade de oclusão, patência do polígono de Willis e da presença de circulação colateral.



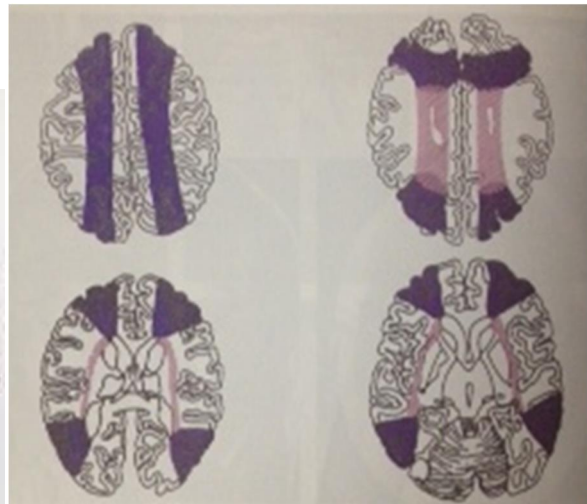
Sequência Flair- Setas mostrando encefalomalácia cavitada no território de lentículo-estriadas à esquerda em paciente com AF e SMM

Isquemia cerebral silenciosa

Aplica-se esse termo quando não há sintomas correlacionados aos achados de imagem como estenose ou oclusão arterial. Tipicamente ocorrem nos chamados territórios transicionais ("watershed zones") que são supridos por pequenos ramos e portanto mais vulneráveis, podendo ocorrer tanto ao nível cortical como profundo (figura abaixo). A isquemia cerebral silenciosa na AF ocorre em 27% das crianças antes do sexto ano de vida e em 37% antes dos quatorze anos.

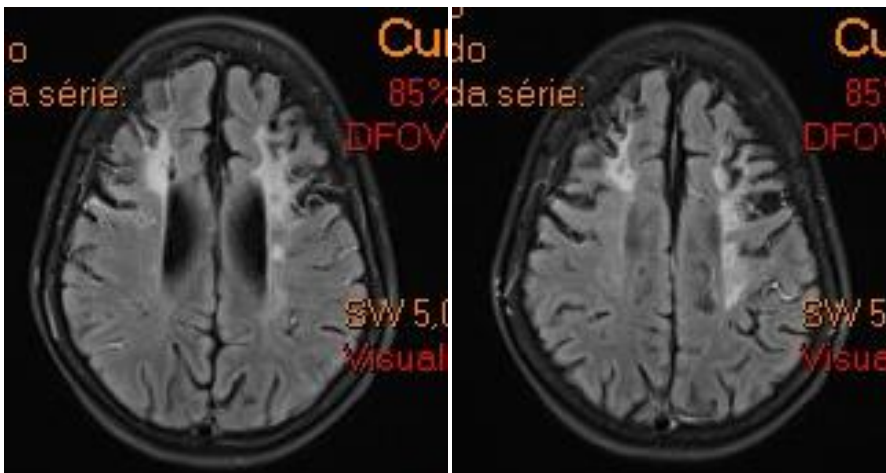


(de Salamon 1971)



(Scott W. Atlas)

Territórios arteriais transicionais (õwatershedö) corticais e profundos



Sequência Flair em paciente com AF e SMM mostrando infartos antigosem territórios transicionais (õwatershedö) corticais e profundos entre ACA/ACM, mais extenso à esquerda.

Hemorragias intracranianas

Os acidentes vasculares hemorrágicos na AF podem ser parenquimatosos devido à transformação hemorrágica dos infartos, subaracnoideanos ou intraventriculares. Uma vez diagnosticados, usualmente por TC simples, a sua causa deve ser determinada. As hemorragias ventriculares na AF são mais frequentes em pacientes mais velhos portadores de padrão Moyamoya. No compartimento subaracnoideano predominam os aneurismas rotos, embora haja relato de ruptura de colaterais friáveis. A AF favorece o aparecimento de aneurismas, geralmente na população mais velha, sendo mais frequentes na circulação posterior e tendendo à multiplicidade, podendo ser diagnosticados por angiorressonância ou angiotomografia.

Miscelânea

A síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES-ínglês) representa uma complicação mais rara da AF, manifestando-se como edema vasogênico com predileção pela substância branca parieto-occipital, embora podendo acometer outras áreas. Na AF, foi reportado em associação a crises hipertensivas, uso de esteróides e múltiplas transfusões. Essa síndrome na AF já foi relacionada ao transplante medular . Embolia gordurosa cerebral secundária às fraturas em ossos infartados, muito raramente já foi relatada.

O valor da imagem nas complicações da anemia falciforme na cabeça e pescoço

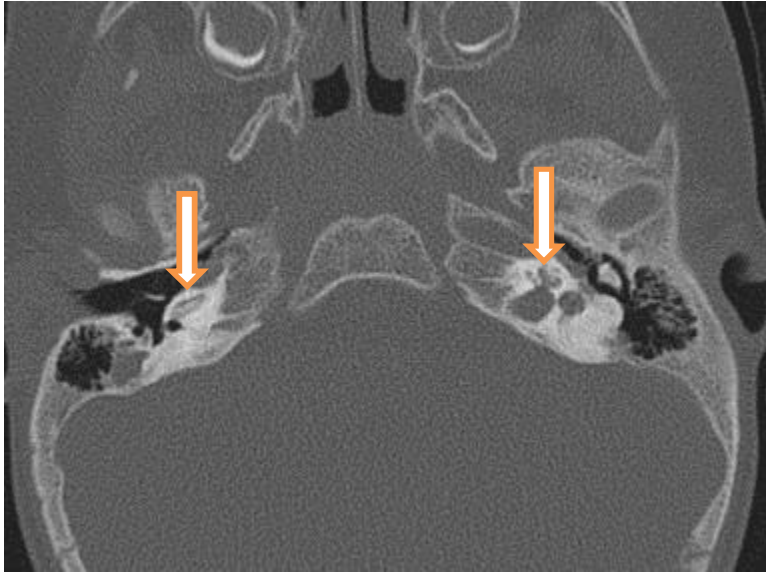
As manifestações clínicas da AF podem ser atribuídas a três principais mecanismos: vaso-oclusão, anemia crônica e infecção .

Manifestações clínico-radiológicas da AF na cabeça e pescoço		
Doenças	Manifestações clínicas	Achados radiológicos
Vaso-oclusão	Cefaleia, dor localizada, edema Perda auditiva Perda visual	Infarto ósseo, Osteomielite, edema de glândula lacrimal hemorragia labiríntica, labirintite ossificante Infarto de parede orbitária e hemorragia subperiosteal
Anemia crônica	Déficit neurológico, Nenhum (acometimento vascular) Obstrução nasal	Estenose de ACI Ectasia, aneurisma, estenose Hematopoiese extramedular
Infecção	Febre, dor localizada, edema Infartamento ganglionar	Osteomielite Linfadenopatia

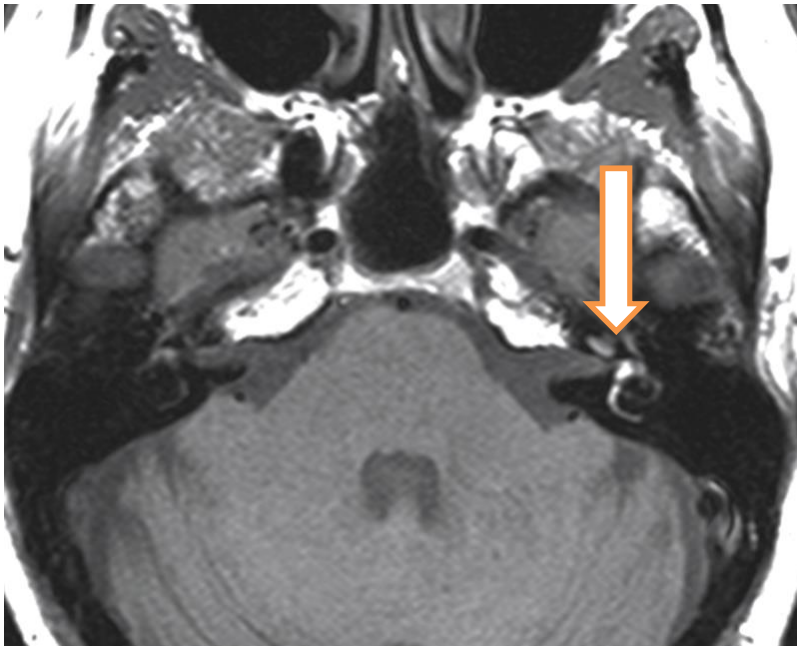
Nota - ACI = Artéria Carótida Interna

Ouvido Interno

A surdez neurossensorial é uma complicação bem reconhecida na AF, com uma incidência variando entre 3,8% a 21,4% em menores de 15 anos acometidos pela doença, contra 0% a 21,4% da população normal. Enquanto nos adultos variando entre 46%-66% contra 7,5%-47% de grupos controles. A causa mais aceita para fisiopatologia é a obstrução arterial (artéria cerebelar anterior inferior e/ou basilar), podendo resultar em hemorragia labiríntica ou labirintite ossificante. A primeira por alteração da hemodinâmica capilar com reperfusão podendo evoluir com fibrose, esclerose e ossificação resultando no último achado. A RM é o método de escolha para avaliar pacientes com suspeita clínica da hemorragia labiríntica, enquanto a TC é mais sensível para detectar a labirintite ossificante.



TC em criança com labirintite ossificante



Sequência axial T1 mostrando hemorragia labiríntica à esquerda (seta)

Órbitas

Infarto de parede orbitária é uma manifestação incomum de AF, entretanto na literatura existem vários casos isolados de pacientes acometidos de fortes dores orbitárias agudas e progressivas associadas a edema, indicativas de infarto ósseo. São mais frequentes em jovens pelas maiores dimensões da medular óssea. A RM é o método mais sensível para detectar os infartos ósseos pela formação de hematomas que podem ser orbitários (subperiosteos) ou epidurais intracranianos. O envolvimento da glândula lacrimal, embora raro, também já foi relatado na AF, podendo ser reconhecido tanto na RM como TC, observando-se intumescimento e intensificação homogênea pelo meio de contraste, devendo-se incluir no diagnóstico diferencial as possibilidades de Sjögren, sarcoidose, granulomatose de Wegener, doença de Mikulicz, pseudotumor inflamatório e processo linfoproliferativo.

Seios paranasais

A hematopoiese extramedular ocorre em anemias crônicas como nas talassemia, AF e desordens mieloproliferativas. Estatisticamente mais frequente no fígado e no baço, podendo também ser observada nas regiões paravertebrais, rins e adrenais. Na região da cabeça e pescoço pode ocorrer nos seios paranasais, orelhas médias, tireóide, linfonodos cervicais e na fossa lacrimal. Os seios maxilares, etmoidais e esfenoidais são em ordem decrescente os mais acometidos. Nessas localizações a hematopoiese extramedular é habitualmente assintomática podendo ser descoberta incidentalmente ou manifestar-se como obstrução nasal. Na TC pode assumir a forma de massa tecidual com densidade de parte mole expandindo as paredes dos seios e ocupando a sua luz. Tanto na TC como na RM apresentam as mesmas características da medular óssea e realce homogêneo na fase contrastada.

Acometimento dos ossos da face e base do crânio

O envolvimento ósseo é responsável pelas manifestações clínicas mais frequentes na AF, embora seja raro nos seios da face pode ocorrer na maxila, sendo mais frequente nas paredes orbitárias, seguido pela mandíbula e base do crânio. O acometimento agudo pode ocorrer nas crises vaso-oclusivas e na osteomielite, bem como na fase crônica por hiperplasia óssea, osteoporose e deposição de ferro na medular óssea por repetidas transfusões. As crises vaso-oclusivas são 50 vezes mais frequentes do que a osteomielite em crianças com AF. Ambas aparecem nos primeiros dias na RM como hiperintensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2, favorecidas pela supressão gordurosa, com realce anômalo na fase contrastada. As coleções subperiosteas podem também ocorrer em ambas, todavia nas crises vaso-oclusivas os componentes hemorrágicos são mais frequentes. Importante atentar para defeitos corticais extensivos à medular óssea mais comuns na osteomielite.

Artérias extracranianas

O comprometimento arterial na AF pode ser classificado como: tortuosidade, estenose, oclusão e pela formação de aneurismas. A tortuosidade é subjetiva podendo ser determinada com base nos seguintes achados: (a) ectasia segmentar, (b) alongamento, e (c) acotovelamento. Podem ser considerados como uma resposta adaptativa à anemia crônica, que por sua vez determina aumento do débito cardíaco e da velocidade de fluxo pela maior necessidade de aporte sanguíneo. O acometimento no pescoço pode ocorrer em qualquer artéria com predileção pelas carótidas externas e vertebrais.

Acredita-se que a lesão da íntima que pode levar à estenose ou oclusão, seja determinada pelo aumento da velocidade de fluxo, dismorfismo da hemácia com aderência ao endotélio, descontinuidade endotelial e hiperplasia intimal.

Capítulo 6

Comprometimento Cognitivo na Anemia Falciforme

Luiz, Cláudio Ferreira Romanelli

Débora Marques de Miranda

1- INTRODUÇÃO

Crianças portadoras de hemoglobinopatia SS (HbSS) apresentam maior frequência de comprometimento cognitivo e dificuldade escolar. Na população adulta, os estudos são menos comuns. Sanger et al. 2016, avaliaram a associação entre comprometimento cognitivo em adultos com HbSS e desemprego e observaram que baixo quociente de inteligência (QI) e nível educacional foram associados a desemprego na população estudada.

Os mecanismos envolvidos no comprometimento neurológico associado a HbSS são múltiplos. Fatores relacionados direta ou indiretamente a anemia, decorrente da hipóxia crônica, além de fatores intermitentes que levam ao agravamento da hipóxia, em paralelo a mecanismos adaptativos, protetores ou danosos, são responsáveis pelo surgimento dos déficits cognitivos (Kirkham e Datta, 2006). Schatz et al. 2002, em uma meta-análise, concluíram que portadores de HbSS sem história de infarto cerebral apresentam pior função cognitiva em comparação com população saudável e que este comprometimento pode estar associado a efeitos diretos ou indiretos da doença. Além dos fatores próprios da anemia falciforme, aspectos psicossociais e econômicos modulam o comprometimento neurológico desde a faixa etária pré-escolar (Drazen et al. 2016).

Neste capítulo discutiremos os mecanismos relacionados ao comprometimento neurológico cognitivo e os fatores descritos e relacionados a este comprometimento que possam nos nortear no seguimento de nossos pacientes.

2- MECANISMOS DE ADAPTAÇÃO A HIPÓXIA

Kirkham e Datta, 2006, em uma revisão sobre mecanismos de adaptação a hipóxia na infância, de diversas etiologias, incluindo a HbSS, explicitam que os mecanismos adaptativos podem ser diferentes em populações distintas. A hipóxia presente em populações infantis que vivem em elevadas altitudes resulta em eritropoiese, aumento do diâmetro antero-posterior do tórax e resposta ventilatória reduzida. Essas alterações são encontradas em populações geograficamente distintas tais como a população andina, tibetanos e etíopios. Alterações genéticas moldam a resposta a hipóxia crônica. Seleção evolutiva de polimorfismos e regulação de genes de forma diferenciada em condições de hipóxia crônica são mecanismos possivelmente alterados nesses contextos.

O potencial de adaptação e dano é amplamente variável com a idade do indivíduo. A hipóxia durante o período fetal ou infância possui mecanismos adaptativos que não estão presentes na fase adulta, como: atenuação da resposta hiperventilatória; maior grau de ramificação alveolar; aumento da densidade de capilares cerebrais; tamanho e forma dos músculos lisos e células endoteliais da parede arterial, como a resposta a estimulação simpática por parte destes músculos. A expressão de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é maior em faixas etárias mais baixas. A anemia aumenta a produção de eritropoietina e conseqüentemente há produção de hemácias mais jovens, mais aderentes e sujeitas a hemólise, afetando a função endotelial e ocasionando dano vascular irreversível. As mudanças eritropoiéticas determinam alterações na espessura do crânio e morfologia dos ossos da face, que potencialmente reduzem o tamanho das vias aéreas e levam a hipóxia intermitente, como na apnéia do sono, que é responsável pelo aumento de proteínas inflamatórias que afetam negativamente a função endotelial com redução do diâmetro arterial.

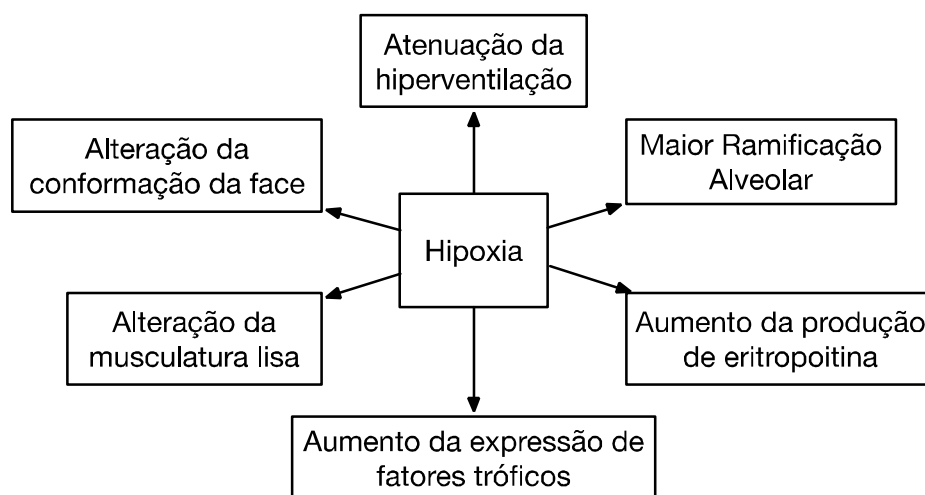


Figura 1- Mecanismos de adaptação hipóxica.

Estas considerações em relação aos mecanismos adaptativos a hipoxia crônica e intermitente nos levam a compreender a história natural da anemia por HbSS. Na história da patologia observa-se a redução dos mecanismos adaptativos a hipoxia após a primeira infância e o surgimento mais frequente de complicações neurológicas como acidentes vasculares cerebrais a partir do período escolar. Entre as complicações com piora após os primeiros anos de vida estão o agravamento intermitente da hipoxia durante processos infecciosos sistêmicos, crises falciformes, apnéia obstrutiva do sono, seqüestro esplênico, síndrome torácica aguda, etc, com dano cerebral focal ou generalizado. Todos esses e consequentemente o somatório destas situações resultam em acúmulo de danos cerebrais e perda cognitiva ao longo do tempo.

3- COMPROMETIMENTO COGNITIVO OBSERVADO NOS ESTUDOS

Ragendran et al. 2016, em um estudo caso controle de crianças de 6 a 15 anos, com e sem HbSS, observaram inteligência média baixa ou retardo mental leve em 70% dos

portadores de HbSS e apenas 16% dos controles. Diversos relatos na literatura e a observação clínica demonstram que portadores de hemoglobinopatia cursam com maior comprometimento na atenção, inteligência, concentração, função executiva, linguagem, memória de trabalho, função executiva e habilidade visuomotora e maior frequência de alterações de comportamento (Berkelhammer et al. 2007). Outro estudo demonstrou que mais de 1/3 de crianças portadoras de HbSS apresentaram escore de QI abaixo de 75%, com maior comprometimento das funções: visuomotora e executiva, com comprometimento visuo-espacial, memória de trabalho, capacidade de planejamento e atenção sustentada, mas sem diferença em relação aos controles em relação a resposta de inibição e memória de trabalho verbal (Hijmans et al. 2011, b). Ruffieux et al. 2013 observaram comprometimento cognitivo leve a grave em 37,5% de 96 portadores de HbSS, com comprometimento em funções executivas, atenção, habilidade sensório motora e memória. Berg et al. 2012 também observaram pior performance em funções executivas em portadores de HbSS em comparação aos controles, também evidenciado por Burkhardt et al. 2017, que além do comprometimento nas funções executivas encontraram associação com pior habilidade motora fina.

Os poucos estudos que avaliam a cognição em adultos portadores de HbSS também referem os mesmos domínios de comprometimento observados nas crianças. Mackin et al. 2014, observaram em adultos menor QI, comprometimento da memória de trabalho e da organização perceptiva. Vichinsky et al. 2010 estudaram adultos assintomáticos portadores de HbSS, com hemoglobina inferior a 10 mg/ml, na faixa etária de 19 a 55 anos e compararam com indivíduos com HbAA e com níveis normais de hemoglobina, estratificados por idade, sexo e nível educacional. Estes autores concluíram que a presença da HbSS foi associada a pior função cognitiva e que a mesma piorou com o

aumento da idade. Houve diferença estatística com relação a função cognitiva global ($p = 0,01$), memória de trabalho ($p = 0,03$) e velocidade de processamento e medidas de função executiva ($p < 0,001$). Cerca de 33% dos portadores de HbSS apresentaram escores mais baixos na escala utilizada para mensuração do QI, inferior a 1 desvio padrão em referência a população geral.

4- FATORES ASSOCIADOS AO COMPROMETIMENTO COGNITIVO

4.1- Fatores psicossociais

Estudos de avaliação cognitiva em crianças com anemia falciforme até a faixa etária de 3 anos sugerem maior influência de fatores psicossociais em detrimento a fatores relacionados a doença falciforme como fator de risco para comprometimento cognitivo. Thompson et al. 2002 avaliaram crianças de 6 a 36 meses e observaram função psicomotora preservada, mas com declínio cognitivo importante entre 12 e 24 meses. Foram observados como fatores de risco o fenótipo HbSS e aspectos psicossociais referentes ao aprendizado e desamparo. Tarazi et al. 2007 avaliando crianças portadoras de HbSS da mesma faixa etária também elencaram os fatores psicossociais como os mais importantes em associação a presença de comprometimento cognitivo nesta população. Além disso, destacaram que o número de crianças no domicílio e nível de estresse parental foram relacionados negativamente com habilidade visuo-espacial, por outro lado, o número de horas semanais na escola foi positivamente relacionado a habilidade lingüística, não havendo correlação com a gravidade da doença falciforme. Drazen et al. 2016, em um estudo que acompanhou crianças entre 1 e 42 meses ao longo de 3 anos, observaram escore abaixo da média populacional quanto a cognição global e

linguagem expressa. Também observaram uma dissociação entre o comprometimento neurológico e a severidade da doença falciforme, mas encontraram associação entre o comprometimento neurológico e o nível sócio econômico mais baixo. Aygun et al. 2011, também correlacionaram o menor grau de educação dos pais com deficiência de linguagem, independente do genótipo HbSS ou da concentração de Hb. Neste estudo cerca de 50% das crianças portadoras de anemia falciforme tiveram escores cognitivos (globais) mais baixos que seus pares. Assim, fatores sociais e estruturas de suporte social no período pré escolar parecem ter potencial de modular os efeitos e seqüelas da Anemia Falciforme sobre a cognição.

4.2- Fatores associados a anemia

Os estudos existentes que relacionam o comprometimento de funções cognitivas e fatores associados a anemia falciforme diferem em população, desenho e métodos, dificultando a comparação entre os mesmos. Descreveremos abaixo os fatores mais comumente associados ao risco de comprometimento cognitivo.

King et al. 2014, em uma análise multivariada de crianças com e sem anemia falciforme, observaram a influência de fatores biológicos e sócio ambientais com relação ao desempenho cognitivo: aumento da idade, menor nível de saturação da hemoglobina, infartos silenciosos, nível educacional dos pais e renda per capita familiar. A idade e gravidade da anemia também foi relacionada com pior performance cognitiva em adultos com anemia falciforme (Vichinsky et al. 2010). Severidade da anemia, Hb fetal mais baixa, história de AVC e doppler transcraniano alterado foram relacionados a comprometimento cognitivo por Ruffieux et al. 2013. Hijmans et al. 2011,

correlacionaram menor nível de hemoglobina e comprometimento da memória verbal de curto prazo, mas não identificaram correlação do doppler transcraniano, quando este foi controlado em relação a idade, e de infartos silenciosos observados na ressonância magnética (RM), como preditores de comprometimento cognitivo. Observaram ainda que crianças com assimetria de fluxo entre os hemisférios cerebrais direito e esquerdo em RM, tiveram melhor sustentação da atenção do que os sem assimetria. Sanchez et al. 2010 não observaram relação entre as velocidades de fluxos observadas através do doppler transcraniano e habilidade fonoaudiológica e semântica. Contudo a velocidade de fluxo predisse os resultados dos testes relacionados com a habilidade sintática, independente da gravidade da anemia. Kral et al. 2006, observaram que idade e hematócrito são preditores importantes para disfunção neurocognitiva global e específica. Ao controlar idade e hematócrito, o doppler transcraniano foi um preditor isolado da memória não verbal. Bernaudin et al. 2000, encontraram como fatores independentes de risco para comprometimento cognitivo: anormalidade na RM do encéfalo (OR - 2,76; p = 0,047), hematócrito < 20% (OR - 5,85; p = 0,005) e plaquetas > 500 X 10⁹/L (OR- 3,99; p = 0,004). Os infartos silenciosos na RM não foram um fator relacionado a comprometimento cognitivo quando não associado ao hematócrito baixo e trombocitose. Strouse et al. 2006 evidenciaram uma correlação inversa entre velocidade de fluxo sanguíneo cerebral, aumento de células brancas do sangue e QI.

A história de acidente vascular cerebral e a presença de infartos silenciosos são descritos como fatores preditores de comprometimento cognitivo em muitos estudos, mas devem ser melhor analisados levando em consideração a extensão e a área acometida do encéfalo. Armstrong et al. 1996, identificaram alterações na RM do encéfalo de 194 crianças portadoras de anemia falciforme, destas 135 HbSS, 17,9% e

22,2%, respectivamente. AVC foi observado em 4,6% dos portadores de HbSS. As crianças com história de AVC tiveram performance mais baixa nos testes neuropsicológicos que as com infartos silenciosos e RM normais, e as com infartos silenciosos foram piores que as com RM normais. Schatz et al. 2002, concluíram que a extensão da lesão observada em crianças com infarto cerebral silencioso correlaciona com mais baixo QI, ao contrário de comprometimentos menores que não tiveram a mesma correlação. Através de uma bateria de avaliação neuropsicológica, White et al. 2006, conseguiram discriminar portadores de HbSS que tinham infartos silenciosos na RM dos que não tinham, com uma acurácia de 75%, sensibilidade de 75% e especificidade de 76%. Vanderland et al. 2015, correlacionaram o volume de hipersinal na substância branca do encéfalo observado na RM como preditor independente de QI, velocidade de processamento e fadiga. Anormalidades na RM do encéfalo em indivíduos com doença falciforme sem história de AVC e o hematócrito foram preditores independentes de pior performance cognitiva no estudo de Stien et al. 2003.

Utilizando o método de tomografia de coerência óptica para avaliação de duas formas distintas de retinopatia na doença falciforme e a relação das mesmas com a função neurocognitiva, Olta et al. 2016, não observaram nenhuma correlação entre a retinopatia e cognição na anemia falciforme. Nesse estudo observaram associação entre pior performance cognitiva com idade mais avançada, história de AVC e genótipo SS. Noveli et al. 2015, identificaram através de RM de 7 teslas a presença de rarefação venular, com redução significativa da densidade de vênulas longas e aumento de vênulas curtas, inversamente associados a função cognitiva e nível de hemoglobina.

5- ÁREAS CEREBRAIS ACOMETIDAS

A maioria dos estudos com imagem demonstram o predomínio de acometimento cerebral em território carotídeo quando há história de AVC e alterações de sinais na substância branca de áreas de transição de territórios arteriais, também mais frequentes na circulação anterior, artérias cerebrais médias e anteriores.

Mackin et al. 2014, relacionaram anormalidades na neuroimagem de adultos com anemia falciforme e cognição, ajustando os dados para idade, sexo, escolaridade e volume intracraniano. Os adultos com anemia falciforme exibiram o córtex do lobo frontal mais fino e núcleos da base e tálamo com volumes reduzidos em comparação a controles saudáveis. O volume reduzido dos núcleos da base e do tálamo foram relacionados a comprometimento cognitivo: menor QI, memória de trabalho e organização perceptiva. Vichinsky et al 2010, também estudando a cognição de adultos assintomáticos, portadores de HbSS, com hemoglobina < 10 mg/dl, não evidenciaram diferença do volume total de massa cinzenta e dos hipocampos na RM do encéfalo em comparação a controles. Lacunas foram mais comuns nos portadores de HbSS, mas não tiveram correlação com a cognição. Berkelhammer et al. 2007 em um estudo de revisão associou a disfunção atencional e executiva a anomalias nos lobos frontais.

6- SONO E COGNIÇÃO NA ANEMIA FALCIFORME

Alguns estudos evidenciam maior prevalência de distúrbios do sono em portadores de anemia falciforme. Sharma et al, 2015, evidenciaram 44% de distúrbios respiratórios do sono, 57% de insônia e atraso de fase de sono, em uma população adulta. A prevalência

de síndrome da apnéia obstrutiva do sono é maior em crianças com anemia falciforme (Rosen, 2014 et al.). Strauss et al. 2012, referem que os distúrbios respiratórios do sono em portadores de anemia falciforme são mais prevalentes que na população geral, com uma taxa variando de 5 a 79%, em comparação a taxa observada na população geral infantil que variou entre os estudos entre 1 e 4%. Em seu estudo a prevalência observada de distúrbios respiratórios do sono foi de 19,4%. Rogers et al. 2011, observaram aumento na frequência de movimentos periódicos de membros inferiores em crianças com anemia falciforme e Rizenblatt et al. 2012 correlacionaram a ocorrência de priapismo a hipoxemia durante o sono em indivíduos com anemia falciforme.

Um conjunto de fatores contribui para piora da hipóxia durante o sono em portadores de anemia falciforme: hipoventilação devido a doença pulmonar crônica, síndrome da apnéia obstrutiva do sono, disfunção diastólica ventricular esquerda e hipertensão pulmonar. O aumento do tecido linfóide nas vias aéreas superiores, adenóide, tonsilas amigdalíneas, linfonodos retrofaríngeos e cervicais são responsáveis pela redução do diâmetro das vias aéreas superiores em crianças com anemia falciforme (Strauss et al 2012). Salles et al. 2014 observaram correlação entre o diâmetro da circunferência cervical e abdominal com a presença de dessaturação noturna, mas ausência de correlação com a distância intermolar maxilar e mandibular. A enurese foi um dos sintomas associados a apnéia obstrutiva do sono em crianças com anemia falciforme (Lehmann et al. 2012).

A dessaturação de oxigênio durante o sono ocasiona a fragmentação do mesmo, com aumento do índice de despertares e comprometimento de funções executivas em

indivíduos portadores de anemia falciforme sem infartos silenciosos (Hollocks et al. 2012). A adenotonsilectomia melhorou o índice de apnéia obstrutiva e a qualidade do sono em crianças com anemia falciforme (Finch et al. 2013).

7- CONCLUSÃO

O comprometimento cognitivo no genótipo SS é uma realidade e encontra-se associado a fatores psicossociais e orgânicos diretamente relacionados a doença, que se interagem de forma complexa. Os mecanismos adaptativos associados a hipóxia crônica podem ter um efeito protetor, mas também agravante em relação ao comprometimento endotelial e vascular, com conseqüente dano neurológico e comprometimento cognitivo.

O portador de HbSS necessita ter uma assistência próxima e intervenções rápidas em situações de risco de agravamento da hipóxia, como: infecções, distúrbios do sono e outras intercorrências clínicas, que possam romper o equilíbrio tênue existente de oxigenação de órgãos altamente sensíveis a hipóxia como o tecido cerebral.

O avanço da idade e a perda de alguns mecanismos adaptativos existentes na infância, assim como o acúmulo progressivo de danos associados a situações clínicas que levam a acentuação intermitente da hipóxia no decorrer dos anos de vida são importantes fatores para o surgimento de comprometimento cognitivo após a primeira infância.

Neste contexto, torna-se importante a orientação dos familiares e pacientes adultos quanto a situações clínicas de alerta e a necessidade de busca imediata de assistência especializada. Os profissionais necessitam estarem atentos a comorbidades, como os

distúrbios do sono muito prevalentes nesta população e que podem contribuir para uma pior performance cognitiva. Por outro lado, destaca-se a necessidade de otimizar os tratamentos existentes no momento para aumento da hemoglobina e tratamento de doenças que possam agravar a hipóxia, como os distúrbios respiratórios do sono, na tentativa de aumentar a proteção cerebral.

Epilepsia e doença falciforme

Maria do Carmo de Vasconcelos Santos

Complicações neurológicas são comuns na doença falciforme e são vistas associadas a fenômenos oclusivos vasculares e hemólise, manifestadas como infarto cerebral, isquemia cerebral transitória, hemorragia cerebral, subsequentes complicações cognitivo-comportamentais e crises epiléticas.

As epilepsias constituem um grupo de síndromes neurológicas crônicas decorrentes de alteração das funções cerebrais, manifestando-se essencialmente por crises epiléticas recorrentes, associadas ou não a outras condições patológicas. Podem ter grande variedade de manifestações clínicas, etiologias e graus variados de morbidade e prognóstico.

De acordo com Engel, 1996; Pitkanen e Sutula, 2002, a epilepsia é a desordem neurológica crônica mais prevalente mundialmente, podendo acometer entre 1 a 3% da população. Históricos evidenciam, inclusive, que tal condição pode ser observada em pessoas de qualquer idade, sendo particularmente propensos a apresentá-la os muito jovens e também os idosos (SANDER, JW. 1990).

Hart M., Yvonne (2012), descreve que a incidência de epilepsia nos países desenvolvidos é de aproximadamente 50 por 100.000 por ano, sendo ainda maior nos países em desenvolvimento. A incidência das crises em jovens é alta, existindo maior probabilidade de a doença ser evidenciada já no primeiro ano de vida do indivíduo.

A causa provável das epilepsias varia em função da idade do indivíduo que a manifesta. Na infância, fatores perinatais e congênitos (incluindo as condições genéticas) podem ser declarados como os seus maiores preditores, sendo os exemplos mais recorrentes as hipóxias perinatais causadoras da paralisia cerebral, bem como as malformações do desenvolvimento cortical entre outros. Já nos grupos etários mais velhos, as doenças

cerebrovasculares apresentam-se como a etiologia mais comum das epilepsias. (SANDER,JW.2003 HART,Y. 2012).

Outras etiologias tais como trauma craniano, tumores encefálicos, infecções, doenças imunológicas ou quaisquer outras patologias que determinem lesão estrutural parenquimatosa cerebral também estão associadas a desencadeamento de crises epiléticas recorrentes. Ainda que em boa parte dos quadros a etiologia das crises seja detectada, pode-se dizer que mesmo com o auxílio da avançada neuroimagem aliada a outros métodos de investigação, 30% a 50% dos casos não alcançam definição etiológica.(HART, 2012). Desse modo, estudos genéticos e moleculares têm sido empreendidos com o intuito de alcançar respostas mais satisfatórias para determinados tipos de epilepsias não controladas.

CLASSIFICAÇÕES

Em um primeiro momento, consideramos fundamental a descrição das classificações dos diferentes tipos de epilepsias, bem como de suas etiologias, uma vez que tal descrição colaborará para a introdução do estudo em tela.

Por conseguinte, é oportuno indicar que as classificações das epilepsias foram catalogadas internacionalmente desde os anos 80, sendo a primeira classificação de crises epiléticas apresentada em 1981, pela Comissão sobre a classificação e terminologia da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE,1981) seguida da Classificação Internacional das Epilepsias e síndromes epiléticas de 1989 (ILAE, 1989).

Por quase três décadas não foram observadas alterações em tais classificações. Todavia, com os avanços no conhecimento sobre síndromes epiléticas e ainda com as evoluções nos estudos genéticos em epilepsia, tais classificações foram atualizadas em 2001, 2005, 2010, 2014 e 2017.

Considerando-se que muitos mecanismos e fatores genéticos subjacentes à epilepsia passaram a ser continuamente revelados, a Comissão sobre a classificação e terminologia da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) propôs um esquema para

definição de conceitos e terminologia do tema. (ILAE, 2010)).

A classificação internacional de crises epiléticas determina que as crises epiléticas podem ser descritas como focais ou generalizadas em razão do ponto inicial de sua manifestação. Os termos generalizada e focal foram redefinidos para crises ocorrendo no interior e rapidamente envolvendo redes distribuídas bilateralmente (generalizada) e dentro das redes limitadas a um hemisfério e discretamente localizadas ou mais amplamente distribuídas (focal).

Em 2017, a ILAE publicou uma nova classificação de tipos de crises epiléticas, baseada em grande parte na classificação existente formulada em 1981. (Commission Report ó Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizures types).

As diferenças primárias incluem listagem específica de novos tipos de crises focais que anteriormente só podiam estar na categoria generalizada, ênfase na classificação de convulsões focais pela primeira manifestação clínica (exceto pela consciência alterada), alguns novos tipos de crises epiléticas generalizadas, capacidade de classificar algumas crises quando o início é desconhecido e renomeação de certos termos para melhorar a clareza de significado.

TRATAMENTO

O tratamento medicamentoso da epilepsia atualmente envolve o uso de vários fármacos e a escolha da medicação baseia-se principalmente na síndrome epilética, na idade e comorbidades do indivíduo, observando-se as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas das drogas disponíveis. Entretanto, mesmo com o uso contínuo dessas terapias (polifarmácia) em doses máximas é observado em 30% dos pacientes, em média, um quadro contínuo de crises epiléticas.

Segundo Loscher *et al* (2009), no curso do tratamento é difícil prever se o paciente apresentará ou não novas convulsões (eficácia), assim como é difícil precisar se a dose medicamentosa é ideal ou se eventos adversos irão ocorrer. Por exemplo, Kwan e

Brodie (2001) descreveram que a dose ótima de medicamentos antiepilépticos pode variar até quatro vezes entre os indivíduos. Alguns fatores, entre eles os genéticos (farmacogenômica) podem determinar esta variabilidade encontrada.

PECULIARIDADES DAS EPILEPSIAS NA DOENÇA FALCIFORME

Como dito anteriormente, complicações neurológicas são comuns na doença falciforme e ocorrem principalmente como resultado de vasculopatia do sistema nervoso central, manifestadas como infarto cerebral, isquemia cerebral transitória, hemorragia cerebral, subsequentes complicações cognitivo-comportamentais e crises epiléticas.

JE, Liu et al sugerem que a epilepsia é mais comum em pacientes falciformes do que na população geral. Em uma população de estudo de 152 pacientes atendidos no Centro de Doenças Falciformes do Hospital Universitário Thomas Jefferson, Filadelfia, EUA, entre 1981 e 1992, 21 pacientes com crises convulsivas foram identificados. A análise retrospectiva dos registros clínicos, eletroencefalogramas e estudos neurorradiológicos identificou 17 pacientes com epilepsia. Onze apresentavam crises generalizadas tônico-clônicas, duas crise focal, e quatro tinham crises epiléticas mal caracterizadas. A avaliação CT / MRI apresentou anormalidade focal em seis pacientes, dos quais quatro apresentavam lesões corticais. Atrofia foi observada em três pacientes, enquanto os exames de imagem foram normais em seis pacientes. Os eletroencefalogramas demonstraram descargas epileptiformes focais em nove pacientes, lentificação generalizada da atividade elétrica cerebral em cinco pacientes e foi normal em três pacientes. Quatro pacientes apresentaram convulsões generalizadas apenas com administração de meperidina, sendo todos com eletroencefalograma e estudos radiológicos não focais.

Prengler *et al* , 2005, comentam que embora a prevalência de convulsões em crianças com doença falciforme seja 10 vezes maior que a da população em geral, há poucos dados prospectivamente coletados a respeito do mecanismo desencadeador dos episódios. Em seu estudo, 47 pacientes com manifestações neurológicas de doença falciforme foram avaliados com doppler transcraniano, angiografia encefálica, ressonância magnética encefálica e EEG para aqueles que apresentaram crises convulsivas. Naqueles pacientes que apresentaram manifestações convulsivas,

perfazendo um total de seis indivíduos, em cinco as anormalidades de perfusão foram ipsilaterais às alterações eletroencefalográficas encontradas e um indivíduo apresentou EEG normal. Esses achados sugeriram que a vasculopatia e a hipoperfusão focal podem ser os fatores envolvidos no aparecimento de crises convulsivas em pacientes com doença falciforme.

Ettinger e Devinsky, 2002, relatam que semiologia de apresentação das crises epiléticas pode ser tanto focal quanto generalizada e vistas nos seguintes contextos:

- Na fase agudas dos acidentes vasculares encefálicos isquêmicos ou hemorrágicos
- Como resultado de um evento prévio de acidente vascular encefálico, isquêmico ou hemorrágico, por exemplo, lesão parenquimatosa gliótica focal.
- Em fase aguda de infecções do sistema nervoso central, como meningite ou meningoencefalite ou mesmo em curso posterior caso haja lesão estrutural parenquimatosa secundária.
- Acompanhando uma infecção sistêmica com febre alta, sepse ou coagulação intravascular disseminada.
- Acompanhando qualquer anormalidade metabólica devida a disfunção sistêmica, como uremia por insuficiência renal.
- Pode ser precipitado pela desidratação ou por medicamentos comumente usados para a doença falciforme, como a meperidina .

Estudos, relatos recentes e recomendações formais da Sociedade Americana de Eletroencefalografia, contraindicam a realização rotineira da prova de ativação por hiperventilação durante a obtenção do registro eletroencefalográfico em pacientes com doença falciforme , em decorrência dos potenciais riscos de complicações vasculares encefálicas.

Em relação ao tratamento, se puder ser usada efetivamente como monoterapia, a gabapentina pode ser uma boa escolha para o tratamento crônico de convulsões na doença falciforme, uma vez que é menos provável que interfira com outras drogas ou condições médicas do que muitas outras drogas antiepiléticas, em função de suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Outras opções incluem lamotrigina ou topiramato, com base nos seus perfis de efeitos colaterais e na probabilidade de interações com outros fármacos comumente administrados para esta condição.

De maneira geral as drogas indutoras enzimáticas podem ser utilizadas, porém, devemos ter especial atenção quanto à interação medicamentosa com anticoagulantes, devendo, dentro do possível, ser evitadas a longo prazo.

Para o tratamento de crises agudas, diazepam e midazolam são escolhas razoáveis. Se necessário, a fenitoína pode ser administrada por um curto período de tempo e posteriormente alterada para uma das drogas antiepilépticas crônicas mencionadas.

Considerando que episódios repetidos de anemia hemolítica podem levar à deficiência de ácido fólico, que é exacerbada por alguns fármacos antiepilépticos, pacientes com esta condição devem tomar 1 mg por dia de ácido fólico, independentemente do antiepiléptico que estejam a tomar, sendo ainda, a deficiência de ácido fólico, uma preocupação especial para as mulheres em idade fértil.

CONCLUSÕES

Complicações neurológicas são comuns na doença falciforme e ocorrem principalmente como resultado de vasculopatia do sistema nervoso central, estando dentre elas as crises epiléticas, particularmente relacionadas a eventos isquêmicos ou hemorrágicos, agudos ou crônicos.

Administração de meperidina está associada a convulsões generalizadas em pacientes com células falciformes.

Em relação aos exames complementares recomendados para estudos desses pacientes, o EEG deverá ser realizado sem a ativação pela prova de hiperventilação.

Benzodiazepínicos para tratamento de crise aguda e drogas antiepilépticas com perfil indutor enzimático podem ser utilizadas, porém, devemos ter especial atenção com interação com anticoagulantes.

É recomendada, se uso de drogas anticonvulsivantes a longo prazo, particularmente em mulheres em idade fértil, a suplementação com ácido fólico 1 mg/dia.

CEFALÉIAS NA ANEMIA FALCIFORME

Marcelo Gabriel Vega

Márcia Prates Silveira Dias Coelho

A cefaleia é queixa frequente em portadores de anemia falciforme, acontecendo em cerca de 50% quando se trata de crianças e adolescentes (VGONTZAS et al. 2016).

Diante desses dados, alguns aspectos devem ser levados em consideração:

- 1- Existe uma forma específica, primária, de cefaléia na drepanocitose?
- 2- Qual é o papel da cefaléia como co-morbidade?
- 3- Os dados estatísticos obtidos podem apresentar algum viés?
- 4- Qual é a fisiopatologia da dor encefálica nesse grupo de pacientes?
- 5- Qual é a melhor abordagem terapêutica e quais são os riscos a evitar durante o tratamento?

Com a intenção de organizar os conhecimentos até então adquiridos com relação às cefaleias e, principalmente, propondo critérios diagnósticos estritos para cada uma delas, a *International Headache Society* (IHS) criou em 1988 a primeira classificação das dores encefálicas, com incontestável valor para a prática médica em geral e para a cefaliatria, em particular. (IHS, 1988) Essa classificação foi evoluindo e modificando-se progressivamente até as épocas atuais, em que já contamos com a terceira classificação.

Independentemente dos seus prós e contras (por um lado, agrupa corretamente os diferentes tipos de dor de cabeça, permitindo assim seu melhor estudo, por outro, cria certa rigidez na interpretação dos sintomas, conduta esta que não é muito bem-vinda quando se trata de ideias ainda em evolução) esta classificação tem sido utilizada nos portadores de AF.

A classificação divide inicialmente as cefaleias em dois grandes grupos: o das cefaleias primárias e o das cefaleias secundárias. Ambos os grupos totalizam 14 diferentes subgrupos (ver quadro 1).

QUADRO 1- Classificação Internacional das Cefaleias (IHS - 3 Beta)

1) Migrêneas
2) Tensionais
3) Trigêmeino - Autonômicas
4) Outras cefaléias primárias
5) Cefaléias atribuídas a trauma ou injúria de cabeça ou pescoço
6) Cefaléias atribuídas a alterações vasculares cervicais ou cranianas
7) Cefaléias atribuídas a alterações intracranianas não vasculares
8) Cefaléias atribuídas ao uso de substâncias ou a sua retirada
9) Cefaleias atribuídas a infecção
10) Cefaléias atribuídas a alterações da homeostase
11) Cefaléias ou dores faciais atribuídas a alterações do crânio, pescoço, olhos, ouvidos, nariz, seios, dentes, boca ou outras estruturas faciais ou cervicais.
12) Cefaleias atribuídas a desordens psiquiátricas
13) Neuropatías cranianas dolorosas
14) Outros tipos de cefaleia

Dentro do grupo das cefaleias primárias, grupo de 1 a 4, encontramos dois tipos que são citados na literatura associados de uma forma ou outra, à anemia falciforme: a migrânea e a cefaleia tensional.

Nos pacientes portadores de AF e que possuam dor encefálica recorrente associada, três situações devem ser aventadas previamente à decisão de considerá-la primária ou secundária:

- 1- Quando exista uma cefaleia nova, com as características da migrânea, ocorrendo pela primeira vez ou em estreita relação temporal com uma patologia reconhecidamente causadora de cefaleia, deverá ser interpretada como secundária.
- 2- quando uma migrânea episódica pré-existente se torna crônica, no contexto de uma nova patologia, ambos diagnósticos (migrânea/cefaleia secundária), devem ser dados (caso, p.ex. da cefaleia por intoxicação medicamentosa)
- 3- quando uma migrânea pré-existente piora suas características de manifestação, na presença de uma nova patologia, novamente, ambos diagnósticos devem ser dados.

Na prática diária vemos que a cefaleia na drepanocitose pode estar relacionada com alguma destas circunstâncias, como:

- 1- Migrânea,
- 2- Cefaleia tensional,
- 3- Co-morbidade destas formas primárias,
- 4- Cefaleias secundárias a eventos clínicos decorrentes da doença em diferentes órgãos alvo e,
- 5- Cefaléia por intoxicação medicamentosa, principalmente à devida ao uso de opioides no tratamento da dor geral.

CEFALEIAS PRIMARIAS:

Segundo dados estatísticos confiáveis, tratando-se de crianças e adolescentes, entre 24 a 43,9 % dos pacientes com drepanocitose possuem dores encefálicas de tipo primárias, isto é, dores de tipo recorrente, com as características da migrânea ou do tipo tensional. (NIEBANK et al., 2007).

Entretanto, esses dados não deixam de ser conflitantes, tanto na quantidade como na qualidade. Inicialmente, o grupo mais afetado, é o de pacientes até 16 anos, pode estar subvalorizado devido à falha na anamnese em crianças de baixa idade. Por outro lado, e levando em conta as características clínicas apresentadas, existem estudos que não preenchem corretamente os critérios diagnósticos (principalmente das cefaleias migraniosas) e, portanto não podendo incluir estas dores como primárias. Observou-se também, que nestes casos, as cefaleias tensionais (grupo II da classificação) eram mais prevalentes que as de tipo migranoso (grupo I), principalmente quando se adotavam os critérios mais rigorosos sugeridos pela IHS.

A possibilidade de que estas cefaleias primárias sejam co-morbidades, assim como a drepanocitose não podem ser excluídas, especialmente no caso da dor migranosa. (VGONTZAS et al. 2016)

CEFALEIAS SECUNDÁRIAS:

Sem dúvida, as dores de cabeça secundárias são mais frequentes e com uma fisiopatologia mais compreensível. O quadro 3 mostra as principais causas secundárias de dor encefálica observadas na anemia falciforme.

QUADRO 3 – Causas Secundárias de Cefaleias e Dor Facial na Drepanocitose

Isquemia arterial

Trombose de seios venosos

Hemorragia subaracnoidea

Aneurismas Intracranianos não rotos

Hemorragia intraparenquimatosa

Doença de Moyamoya

Infartos ósseos

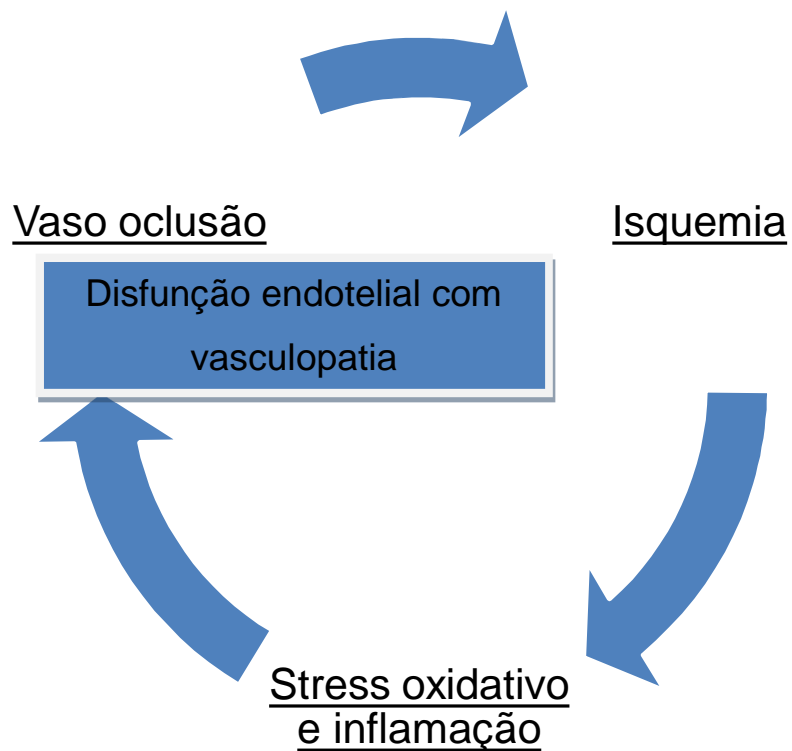
Coleções subperiósticas

Síndrome de compressão orbitária

Encefalopatia Posterior Reversível

Pseudotumor cerebrii

A fisiopatogenia das manifestações vasculares seria devida à geração de um ciclo, como ilustra o esquema abaixo:



O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é uma das principais complicações da drepanocitose, principalmente em crianças, onde o risco é 500 vezes maior entre os portadores.(KIRKHAM, 2007) Entre 7 a 11 % dos portadores da doença desenvolvem AVC isquêmico. (DOBSON et al., 2002)

A cefaleia aguda associada ao evento vascular cerebral foi identificada em 22 % dos casos, entretanto, a cefaleia aguda isolada ou a cefaleia crônica, não possuem valor preditivo para futuros AVC (NIEBANK, 2007)

Apenas 3% dos portadores de drepanocitose apresentam episódios de hemorragia intraparenquimatosa, e quando presentes, encontram-se associados frequentemente com cefaléia. (VGONTZAS et al. 2016)

Aneurismas, incluindo aqueles múltiplos, principalmente na circulação vértebro-basilar, evidenciaram maior frequência em crianças com AF, embora a HSAE (Hemorragia Subaracnóidea Espontânea) não tenha se mostrado aumentada (SAINI, et al., 2015).

A possibilidade de trombose de seios venosos deve ser aventada em portadores de anemia falciforme. A presença de cefaleias de forte intensidade, flutuantes, influenciadas pelo Valsalva e pelo decúbito, associadas com edema de papila, devem levar à suspeita e posterior conduta.(CIUREA et al., 2006).

Alterações nos fatores de coagulação, anomalias na ativação plaquetária e dano endotelial, tem sido considerados fatores precipitantes.

A associação de doença de Moyamoya com drepanocitose já foi bem estabelecida (SEOL et al., 2005). Essa má formação vascular em crianças ou adolescentes portadores de AF eleva a possibilidade de eventos isquêmicos cerebrais. A associação com cefaleias é comum.

A presença de um quadro agudo de cefaleia, vômitos, distúrbios visuais e confusão mental em pacientes com AF, deve levar à suspeita de encefalopatia posterior reversível, provavelmente originada pelo aumento da viscosidade sanguínea e perda dos mecanismos autorregulatórios vasculares.

Isquemias ósseas, particularmente do maxilar inferior, têm sido causas de dor facial, sendo frequente a presença de lesões múltiplas e muitas vezes acompanhada de comprometimento neuropático, em forma de parestesias localizadas (WATANABE et al., 2013)

TRATAMENTO

Dados os diferentes tipos de dor encefálica descritos, a orientação terapêutica será diferente segundo cada caso.

Para o grupo da cefaléia migranosa a opção sempre será a do tratamento profilático. O uso de abortivos, principalmente o grupo dos ergotamínicos e triptanos deverá ser evitado, principalmente pela sua atividade vasoconstritora.

Outra restrição dos abortivos é dada pela possibilidade de gerar uma cefaleia por intoxicação medicamentosa, que deve ser suspeitado quando a dor recorrente muda suas características qualitativas e quantitativas. Na prática deve ser evitado o uso de analgésicos comuns mais de três comprimidos por semana e de opioides mais de três comprimidos semanais. Leve-se em conta que estes pacientes são frequentemente tratados com opióides por causa da dor generalizada que a doença provoca.

O uso de tricíclicos, associados ou não a gabaérgicos, parece-nos uma boa opção profilática.

Para o caso das cefaleias recorrentes com características tensionais, vale ainda mais o anteriormente exposto. O tratamento deve ser realizado sem adição de opióides, optando-se pelos anti-inflamatórios não hormonais (AINES) ó naproxenosódico (p.ex.) como abortivos e os tricíclicos como preventivos. É muito importante no tratamento da dor, a realização de medidas não farmacológicas, como é o caso do exercício aeróbico (caminhadas, natação, etc)

O tratamento da dor encefálica secundária, limita-se a medidas de controle da doença primária, com a ajuda de anti-inflamatórios e profiláticos quando necessário.

Por fim, com relação ao tratamento da cefaleia por intoxicação, a dura medida a ser tomada é a retirada constante e paulatina do medicamento que está levando à intoxicação, e o uso de tricíclicos e/ou gabaérgicos com incremento progressivo. Esta cruenta medida terá como contrapartida a melhora progressiva do quadro algico, para isso acontecer é muito importante a conscientização por parte do paciente da situação clínica em que se encontra.

Em conclusão, a AF possui entre suas características sindrômicas, a cefaleia como queixa habitual.

Esta cefaleia é geralmente secundária ao ataque de órgãos alvo (secundárias), provocada pelas alterações isquêmicas - reológicas características da doença ("primárias") ou comorbidades.

Finalmente, a existência de abuso medicamentoso, principalmente de opiáceos, de amplo uso nas dores generalizadas, deve ser lembrada e tratada firmemente com a retirada progressiva do agente causador de dor.

Deve ser lembrado que a retirada de uma substância analgésica pode também evoluir com cefaleia temporária.

Sabe-se que os pacientes portadores de AF são propensos ao uso abusivo de analgésicos, seja para as cefaleias (limiar baixo para dor?) ou para a dor sistêmica, razão pela qual o tratamento das cefaleias nestes pacientes deve ser criteriosamente realizado.

Infecção do Sistema Nervoso

Helena Providelli de Moraes

Paulo Pereira Christo

I. INTRODUÇÃO

O sistema imune na doença falciforme apresenta alterações funcionais que acarretam maior susceptibilidade infecciosa. Na infância, o desenvolvimento esplênico se encontra prejudicado desde os primeiros meses de vida, principalmente por falcização das hemáceas dentro dos capilares esplênicos gerando áreas de isquemia. A via de ativação do complemento, opsonização de bactérias e funcionalidade das imunoglobulinas também apresentam disfunções que propiciam a vulnerabilidade infecciosa. Aos dois anos de idade, metade dos pacientes drepanocíticos apresentam asplenia funcional.

O baço é um órgão do sistema imune com atividade na imunidade celular e humoral, sendo que a ausência de seu pleno funcionamento está associado à maior risco de infecções, principalmente, em relação às infecções por bactérias encapsuladas com maior prevalência dos *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo *b*. Outro grupo que se destaca, principalmente associado às infecções ósseas, são as causadas por *Salmonella* *sp*.

As complicações infecciosas associadas à septicemia e disseminação hematogênica para o sistema nervoso central podem ocorrer e frequentemente podem complicar com desfechos neurológicos desfavoráveis. As meningites purulentas são infecções de elevada morbimortalidade e de grande importância epidemiológica. Os

pacientes com doença falciforme possuem 36 vezes mais chances de serem acometidos por doença pneumocócica invasiva, sendo que a meningite pneumocócica está relacionada a maior gravidade e a ocorrência de graves sequelas (figura 1).

Dessa forma, ressalta-se que no seguimento clínico dos pacientes com doença falciforme deve-se ter cautela e suspeição para quadros infecciosos do sistema nervoso central, a fim de se obter um diagnóstico precoce e tratamento adequado na tentativa de reduzir as complicações neurológicas.

II. MENINGITES BACTERIANAS NA DOENÇA FALCIFORME

Em um estudo realizado na África, no qual foram avaliados 108 casos de bacteremia em pacientes menores de 14 anos com doença falciforme, 20 pacientes evoluíram com meningite. Desses pacientes em 11 o germe isolado na hemocultura foi *S. pneumoniae*, em 8 foi identificado *H. influenzae* e em apenas 1 caso isolou-se a *E. coli*. Comparativamente, notou-se que 19% do total de pacientes drepanocíticos com bacteremia complicaram com meningite, sendo que no grupo de pacientes sem drepanocitose apenas 13% dos casos apresentaram meningite. Ressalta-se, contudo, que não houve diferença na mortalidade entre os dois grupos avaliados.

As meningites bacterianas são quadros infecciosos graves, com morbimortalidade elevada. A tríade clássica para o diagnóstico consiste em febre, rigidez de nuca e alteração do estado mental, embora apenas cerca de 40% dos doentes apresentam a tríade completa ao diagnóstico. Em lactentes, o diagnóstico pode ser ainda mais difícil devido à dificuldade em se realizar o exame neurológico nessa faixa etária. Diante a suspeita de meningite, deve-se realizar inicialmente exame de neuroimagem e posteriormente, se não existir contra-indicações, punção liquórica.

A análise do líquido é importante para o estabelecimento do diagnóstico e auxilia também no tratamento, a medida que pode evidenciar o agente etiológico. As alterações comumente encontradas nas meningites purulentas consistem em pleocitose com predomínio de polimorfonucleares, hiperproteínoorraquia e redução significativa da glicose. Aproximadamente 88% das culturas do líquido são positivas se pelo menos um desses critérios forem encontrados: leucócitos > 2.000 células/mm³, proteínoorraquia maior que 2.2g, glicose < 1,9 mmol/L e taxa de glicose no líquido/ glicose sérica < 0,23. O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura do líquido que é positiva em cerca de 50 a 90% dos casos.

A antibioticoterapia empírica deve considerar a faixa etária do paciente, perfil de resistência dos microorganismos na região (principalmente em relação ao pneumococo) e presença de comprometimento do sistema imune. Sendo que a primeira linha de antibioticoterapia recomendada deve incluir penicilina ou cefalosporina de 3º geração e dependendo do perfil de resistência do pneumococo, associação de vancomicina ou rifampicina. Caso haja possibilidade de infecção por *Listeria monocytogenes* associar ao esquema ampicilina.

Outro ponto fundamental no tratamento das meningites bacterianas, mas que não existem estudos específicos na literatura relacionando essa conduta nos casos de doença falciforme, é sobre o uso dos corticosteróides como terapia adjuvante inicial na abordagem das meningites bacterianas. É recomendado na literatura o início precoce de corticoterapia para reduzir a resposta inflamatória meníngea, com maiores benefícios na meningite pneumocócica e por *H.influenzae*.

Em um estudo realizado na Jamaica foi evidenciado que em 25 pacientes com meningite pneumocócica, 4 apresentavam doença falciforme, sendo que em dois deles o diagnóstico da hemoglobinopatia foi feito após a identificação da infecção

pneumocócica invasiva, o que destaca a importância do *screening* para hemoglobinopatias ao nascimento. Dados apontados nesse estudo evidenciaram que o risco de meningite pneumocócica foi 53 vezes maior em pacientes com doença falciforme.

Em outro estudo realizado no Tennessee, *Poehling et al.*, 2010 acompanharam crianças desde o nascimento com o objetivo de observar a ocorrência de infecções pneumocócicas invasivas, definidas como sendo o isolamento do *S. pneumoniae* em sítios considerados normalmente estéreis. Durante o estudo foram detectados 415 casos, sendo que 2,4% tinham doença falciforme, 7,2% tinham o traço para doença falciforme (HbS) e 1,9% tinham o traço para hemoglobina C. A importância desse estudo foi a possibilidade de considerar o traço para doença falciforme como fator de risco independente para infecção pneumocócica invasiva, embora não tenha sido detalhado especificamente o risco para infecção do sistema nervoso central.

Em relação às infecções invasivas por *H. influenzae*, sabe-se que o acometimento dos pacientes com doença falciforme é cerca de 13 vezes maior do que na população geral. A redução na prevalência dos casos de meningite associada ao *H. influenzae* se deve principalmente a eficiência dos programas de vacinação na profilaxia dessa infecção. O tratamento da meningite por essa bactéria deve incluir cefalosporinas de 3º geração e, em alguns casos, com maior perfil de resistência é necessário iniciar antibióticos com maior espectro antimicrobiano, como carbapenêmicos.

A meningite por *Salmonella* não-tifóide se relaciona bastante a imunodeficiência, principalmente ao HIV, mas também acomete de forma particular os pacientes com doença falciforme. Em estudo realizado na África do Sul, com coleta de dados de 2003 a 2013, observou-se forte associação da infecção com o HIV, mas não foi correlacionada diretamente com a doença falciforme. Embora em outro estudo,

realizado no Quênia, na qual, foram analisados por meio de eletroforese de hemoglobina, dados indicaram que 5% dos pacientes com bacteremia por *Salmonella* não-tifóide tinham anemia falciforme (HbSS). Este percentual é significativo ao se comparar com o percentual citado de 0,4% da população geral.

III. OUTRAS INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Casos anedóticos foram descritos de um paciente com abscesso cerebral por *Salmonella enteritidis* em associação a drepanocitose e outro com encefalopatia aguda secundária a processo vasculítico associado com infecção pelo parvovírus B19 (PB19) em paciente com talassemia hemoglobina SB.

Infecções pelo parvovirus B19 causam principalmente crises aplásicas. Complicações cerebrovasculares com associação temporal com as crises aplásicas induzidas pelo PB19 já foram descritas. Embora crises aplásicas podem ocorrer em 67% dos casos de infecção pelo PB19 em pacientes com anemia falciforme, complicações neurológicas são raramente descritas. Há relatos de casos de eventos cerebrovasculares e doença encefalítica em 10 pacientes com homozigose para anemia falciforme em associação com infecção pelo PB19. Em pacientes sem anemia falciforme este vírus já foi associado a casos de meningite, encefalite e ataxia cerebelar aguda.

IV. CONCLUSÃO

Diante do risco infeccioso aumentado, o estabelecimento dos programas de vacinação, bem como o uso de penicilina profilática durante a infância são medidas que auxiliam na redução das infecções bacterianas invasivas e implicaram diretamente na drástica queda da taxa de incidência dos quadros de infecção do sistema nervoso central na doença falciforme com redução significativa na mortalidade desses pacientes.

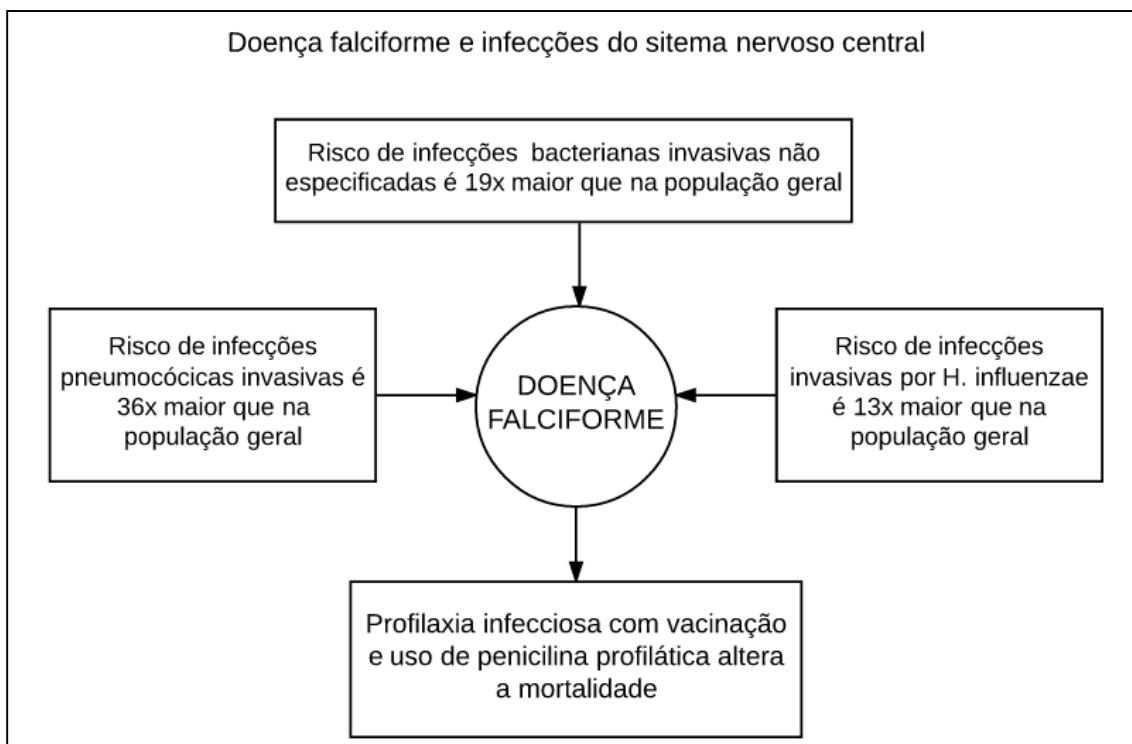


Figura 1: Doença falciforme e infecções do sistema nervoso central

Comprometimento periférico na doença falciforme

Arthur Claret Marques Barbosa dos Santos

Eustáquio Claret dos Santos

INTRODUÇÃO

Embora a neuropatia como complicação da doença falciforme não seja comum e provavelmente decorra de outra causa secundária, neuropatias de nervos cranianos e periféricos tem sido descritos como complicações da doença falciforme.

REVISÃO

Casos isolados de comprometimento neuropático tem sido relatados por alguns autores sem, no entanto, haver um padrão bem estabelecido deste envolvimento.

Entre as descrições de casos de neuropatia associado a doença falciforme destacam-se relatos de pacientes com comprometimento do nervo mental (Konotey-Ahulu, 1972; Friedlander, Genser & Swerdloff, 1980). Outras neuropatias cranianas incluem envolvimento do nervo facial e trigêmio (Asher, 1980), neuropatia óptica isquêmica (Slavin & Barondes, 1988; Lana-Peixoto & Barbosa, 1998) e neuropatia óptica compressiva (Sokol et al., 2008).

Processo neuropático desencadeado por agente tóxico como o chumbo (Anku & Harris, 1974; Erenberg, Rinsler & Fisher, 1974) levantam a hipótese de uma sensibilidade aumentada de crianças com doença falciforme a essa substância. Também o emprego de cianato de sódio (Peterson et. al., 1974) e óxido nitroso (Ogundipe et al., 1999), este último no tratamento de crises algicas severas, desencadearam processo neuropático com reversão após sua suspensão.

Neuropatia Periférica propriamente dita com padrões diversos são também descritas (Shields, Harris & Clark, 1991; Roohi et al, 2001; Tsen & Cherayil, 2001; Kehinde, Temiye & Danesi, 2008; Okuyucu et al., 2009; Agapidou et AL., 2016).

Em um artigo publicado por Okuyucu et al. em 2009, os autores submeteram 51 pacientes portadores de doença falciforme, assintomáticos, a estudo eletroneuromiográfico e os compararam a 51 indivíduos sadios (controle). O comprometimento do sistema nervoso periférico foi detectado em dez (19,6%) pacientes. Cinco (9,8%) pacientes apresentavam neuropatia axonal sensitivo-motora, dois (3,9%) tinham neuropatia sensitiva axonal, um (2%) paciente apresentava neuropatia sensitiva ulnar e dois (3,9%) tinham neuropatia sensitiva do mediano. O potencial de ação sensitivo do nervo sural não foi obtido em oito pacientes (15,7%) e as latências F estavam prolongadas em três (5,9%). No grupo controle não foram encontradas anormalidades. Concluíram que este envolvimento ocorra de forma subclínica e que o estudo neurofisiológico poderia ser útil na sua detecção. Observaram também que não havia correlação com a frequência de crises dolorosas. Embora o número médio de crises algicas tenha sido quase duas vezes maior nos pacientes com neuropatia periférica, este achado não foi estatisticamente significativo. A tabela 1 apresenta um sumário dos principais relatos de neuropatia encontrados na literatura.

TABELA 1 ó Relatos de comprometimento periférico na Anemia Falciforme

Autor e data	Descrição	Comprometimento Periférico
Konotey-Ahulu, 1972	Relato de cinco pacientes com doença falciforme de diferentes faixas etárias e sexos com aparecimento de sensações de queimação, dores localizadas e anestesia de lábio inferior.	Neuropatia do nervo mental.
Anku & Harris, 1974	Relato de caso de um paciente de 6 anos com doença falciforme e intoxicação por chumbo (raro em crianças).	Polineuropatia severa induzida por chumbo em crianças
Erenberg, Rinsler & Fisher, 1974	Descrição de quatro casos de intoxicação por chumbo em crianças (questiona se haveria sensibilidade aumentada ao chumbo em crianças com DF).	Neuropatias em crianças intoxicadas por chumbo.
Peterson C.M. et al, 1974	Monitoramento de dois pacientes portadores de doença falciforme que estavam recebendo cianato de sódio. Pacientes melhoraram após suspensão.	Indução de neuropatia em portadores de doença falciforme por aplicação de cianato de sódio.
Asher, 1980	Relato de caso de uma paciente negra de 29 anos portadora de DF com neuropatia facial (alteração de sensibilidade dos 2/3 anteriores da língua) associado a comprometimento do trigêmeo.	Neuropatia facial e trigeminal.
Friedlander, Genser & Swerdloff, 1980	Relato de um homem negro de 40 anos com DF apresentando dores abdominais, crises hemolíticas, e sensações de queimação e anestesia na mandíbula.	Neuropatia mental.
Slavin & Barondes, 1988	Observação de paciente negra de 21 anos com DF e Perda de acuidade visual significativa.	Neuropatia óptica isquêmica.
Lana Peixoto & Barbosa, 1998	Observação de um paciente de 11 anos com DF Neuropatia óptica e migrânea	Neuropatia óptica isquemia anterior.
Shields, Harris & Clark, 1991	Relato de paciente de 26 anos com DF, na vigência de crise algica com alteração de sensibilidade e fraqueza no território do nervo mediano direito. ENMG com bloqueio de condução e leve comprometimento axonal de localização proximal (meio do braço)	Mononeuropatia do mediano direito
Ogundipe et al., 1999	Relato de 3 pacientes com DF tratados com óxido nítrico para crises dolorosas evoluindo com dificuldade de marcha e parestesias. ENMG com padrão de neuropatia sensitivo-motora axonal em dois casos e mista em outro.	Neuropatia sensitivo-motora desencadeada pelo óxido nítrico
Roohi et al., 2001	Descrição de dois pacientes com DF cujos achados clínicos e eletrodiagnósticos foram consistentes com um distúrbio nervoso multifocal atribuído a processo isquêmico causado por uma crise vaso oclusiva	Mononeuropatia Múltipla
Tsen & Cherayil, 2001	Relato de gestante com DF que apresentou dormência, fraqueza e formigamento no membro	Plexopatia L3-L5 após anestesia espinal para cesárea

	inferior esquerdo, dispneia, dores intensas nas costas, e sintomas de embolia pulmonar, após aplicação de 12 mg de bupivacaína com fentanil	
Kehinde, Temiye & Danesi, 2008	Estudo caso-controle em nigerinaos através de questionário sobre complicações neurológicas. Pacientes adolescentes e adultos com AF com maior tendência a neuropatia sensitiva localizada	Paraplegia e neuropatia
Okuyucu et al., 2009	Estudo de 51 pacientes com AF comparados a 51 sujeitos através de ENMG. Constatou-se em alguns indivíduos do grupo experimental, perda de velocidade de condução e diversas neuropatias sugerindo envolvimento subclínico de nervos periféricos	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia sensitivo-motora axonal • Neuropatia sensitiva axonal • Neuropatia ulnar • Neuropatia mediano
Sokol et al., 2008	Relato de três casos de pacientes com DF com síndrome compressiva orbital (proptose aguda, dor periorbital, motilidade ocular limitada e neuropatia	Neuropatia óptica compressiva
Agapidou, Aiken, Linpower & D.Tsitsikas, 2016	Relato de paciente do sexo feminino de 19 anos com DF com paralisia flácida e alteração de sensibilidade em membro inferior esquerdo, na vigência de crise algica, com resolução após hemotransusão	Neuropatia monomérica isquêmica.

DISCUSSÃO

Como pudemos observar existem apenas alguns relatos de déficit de nervo periférico em associação com a doença falciforme, e muitas vezes uma clara relação entre a neuropatia e a anemia está ausente. É provável que tais envolvimento ocorram de forma isolada, no curso de crises algicas, decorrente de fenômenos vaso-oclusivos com consequente isquemia.

Capítulo 11

Manifestações neuro-oftalmológicas das anemia falciforme

Alexandre Simões Barbosa

As hemoglobinopatias constituem importante fator predisponente para eventos vasculares, especialmente isquêmicos. Grande parte desses eventos apresenta manifestações neuro-oftalmológicas, seja por lesão de vias aferentes, eferentes, ou ambas. Os eventos vasculares ocorrem em cerca de 25% dos pacientes durante a vida, especialmente na HbSS e em menor frequência na HbSC e HbS^{Thal}.

A lesão das vias aferentes se caracteriza por padrões distintos de perda de acuidade e campo visuais. Enquanto as lesões do nervo óptico e quiasma se acompanham de redução da acuidade visual, esta tende a estar preservada nas lesões retroquiasmáticas. A lesão das vias ópticas eferentes frequentemente se manifesta por deficiência do olhar conjugado e diplopia. Lesões aferentes e eferentes produzem achados pupilares característicos.

O diagnóstico topográfico das lesões das vias ópticas exige uma boa caracterização do padrão de perda visual, além da avaliação clínica do disco óptico e retina ao exame fundoscópico, medida da acuidade visual, delimitação dos campos visuais, verificação dos reflexos pupilares, versões e olhar conjugado. Essas manifestações são frequentemente acompanhadas de déficits motores, sensitivos ou de linguagem, especialmente nas lesões do território da artéria cerebral média.

FISIOPATOLOGIA

Os elementos fundamentais da fisiopatologia dos eventos vasculares relacionados às hemoglobinopatias são a polimerização da forma desoxigenada da HbS e a lesão endotelial. A polimerização da HbS depende da tensão de oxigênio e da concentração de HbS no interior da hemácia. Como resultado da polimerização, ocorrem modificações da expressão de fosfolípidos da membrana da hemácia que modulam sua interação com o endotélio vascular. Ultrapassado determinado ponto crítico, ocorre a modificação da forma da hemácia, no processo conhecido como falcização.

Embora os eventos oclusivos tenham sido classicamente atribuídos à modificação da forma da hemácia, acredita-se que o aumento da adesividade da hemácia ao endotélio e a ativação endotelial secundária ocorram mesmo antes da modificação de sua forma. A ativação endotelial desencadeia modificações importantes no compartimento vascular, especialmente a expressão de moléculas da adesão, migração de leucócitos, e ativação das cascatas da inflamação e coagulação. A ativação endotelial crônica está relacionada à perda de autorregulação do fluxo e remodelamento da parede.

EXAME NEURO-OFTALMOLÓGICO

Anamnese

A perda visual deve ser caracterizada quanto à evolução (súbita ou progressiva e lateralidade (mono ou binocular). As perdas podem ser centrais ou paracentrais, superiores ou inferiores (perdas altitudinais), nasais ou temporais (perdas de hemisfério). Os pródromos de eventos vasculares devem ser questionados, especialmente déficits focais e obscurecimentos visuais transitórios. A presença de cefaleia deve sempre ser questionada, além de bem caracterizada. A cefaleia é característica marcante dos eventos vasculares hemorrágicos, oclusões de seios venosos e principalmente hemorragias subaracnóideas. Nesse caso a dor é súbita, intensa, explosiva. Sintomas neurológicos associados devem ser questionados.

Exame clínico

Usualmente, o exame neuro-oftalmológico se inicia no primeiro contato visual com o paciente. Sua atenção, equilíbrio e marcha devem ser avaliados. O próprio aperto de mão fornece informações sobre o campo, assim como a forma como o paciente interage com objetos do consultório. Durante a consulta, o padrão de fixação do paciente, assim como seus movimentos de varredura devem ser avaliados.

Acuidade visual.

A acuidade visual se refere à capacidade de discriminação de dois pontos distintos no espaço. A redução da acuidade visual é característica das neuropatias ópticas isquêmicas, assim como das lesões isquêmicas no quiasma e tratos ópticos, embora esteja mais preservada nas lesões retroquiasmáticas. A medida da acuidade visual pode ser feita por meio de tabelas para longe ou para perto, com a melhor correção visual

(uso de óculos ou lente de contato). Se o paciente não dispõe de lentes corretivas no momento do exame, a acuidade visual pode ser medida com fenda estenopeica, também denominado *pinhole*, orifício puntiforme que permite a passagem apenas de raios de luz centrais. Alguns modelos de óculos com *pinhole*, também chamados de óculos reticulados, são disponíveis comercialmente. Na ausência desses óculos, o *pinhole* pode ser feito com um furo de cerca de 1,5-2,0 mm em uma folha de papel. Várias tabelas para longe e perto usando padrão Snellen e EDTRS são disponíveis comercialmente, para distâncias específicas de teste. Em qualquer caso a acuidade visual deve ser complementada com a descrição do campo visual.

Campos visuais

A pesquisa do campo deve envolver a região central quanto periférica, em função de acuidade visual. Se a acuidade corrigida é igual ou superior a 20/60, a tela de Amsler (Fig 1) deve ser utilizada para a pesquisa de perdas visuais centrais. Esta é uma tela quadriculada de tamanho padronizado que deve ser posicionada a 30 cm da face do paciente. Este mantém a fixação no ponto central da tela e identifica interrupções do padrão quadriculado. O teste é útil na pesquisa de escotomas centrais e paracentrais até 10 graus do ponto de fixação. Quando a acuidade visual é inferior a 20/60 o teste perde sua capacidade de discriminação e delimitação do escotoma. O campo central pode ser avaliado de forma complementar por meio da perimetria computadorizada.

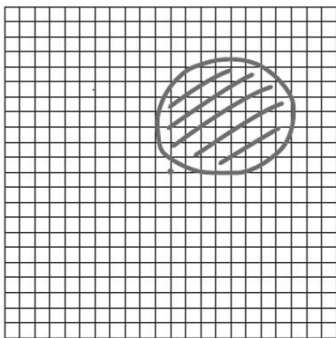


Fig 1. Tela de Amsler, para a pesquisa do campos visual central, demonstrando escotoma paracentral delimitado pelo paciente. In Liu GT, Volpe NJ, Galetta SI . Neuro-ophthalmology.Diagnosis and Management.2nd Edition, Saunders, 2010.

A pesquisa do campo visual além da área central permite a obtenção de informações valiosas para a localização das lesões das vias ópticas. A pesquisa do campo periférico

pode ser feita por meio do chamado teste de confrontação, em que o examinador se posiciona diante do paciente e o campo é testado em referência ao campo do examinador (considerado normal). O estímulo deve ser pequeno (em torno de 1-5 cm, em função da acuidade visual) para permitir uma boa discriminação. As lesões do quiasma produzem padrão bitemporal, enquanto as lesões dos tratos ópticos ou estruturas mais posteriores produzem defeitos homônimos. As lesões anteriores, com as de trato óptico, CGL e porção anterior das radiações provocam perdas homônimas incongruentes (assimétricas), enquanto as lesões da porção posterior das radiações produzem lesões congruentes (simétricas). A análise da congruência é restrita às perdas homônimas incompletas (inferiores ao hemicampo). O campo periférico pode ser avaliado de forma complementar por meio da perimetria manual, também chamada perimetria de Goldmann.

As perdas monoculares sugerem neuropatia óptica isquêmica. Entretanto, o diagnóstico diferencial deve ser feito com a retinopatia drepanocítica e suas complicações (isquemia macular, hemorragia vítrea e descolamento de retina). As perdas bilaterais podem comprometer hemicampos ou quadrantes simétricos (defeitos binasais ou bitemporais), ou homônimos (hemianopsias, quadrantanopsias). As perdas bitemporais são características de lesões quiasmáticas, enquanto as homônimas indicam lesões pós-quiasmáticas. Embora a perda de campo central e paracentral seja relatada com frequência, as perdas de campo periférico frequentemente não são percebidas. A investigação a partir dessas queixas direciona o exame clínico e exames complementares.

Defeito pupilar aferente relativo.

Os reflexos pupilares constituem parte importante da pesquisa da integridade das vias ópticas aferentes e podem ser resumidos na pesquisa do defeito pupilar aferente relativo (DPAR). O DPAR combina os reflexos pupilares direto e consensual e é relativo por permitir uma avaliação comparativa da aferência em ambos os olhos. Ao incidir a luz sobre o olho direito, observa-se o reflexo direto sobre esse olho e o consensual no contralateral, com miose bilateral e simétrica. A luz é então deslocada rapidamente para o olho esquerdo. Na preservação das vias aferentes desse olho, a ocorre reflexo direto

nesse olho e consensual no contralateral, e a miose do olho esquerdo se mantém na passagem do olho direito para o esquerdo. Entretanto, se há uma lesão nas vias aferentes do olho esquerdo, o efeito será uma midríase bilateral, pela ausência do reflexo direto no olho esquerdo e do consensual no direito. O defeito pupilar aferente relativo (DPAR) está presente mesmo nas neuropatias isquêmicas sem piora da acuidade visual. Além da neuropatia óptica, as isquemias e o descolamento de retina extensos também produzem DPAR.

Exame fundoscópico.

Além do exame da retina, deve-se fazer uma avaliação detalhada do nervo óptico, incluindo a presença e medida da escavação óptica, coloração da faixa neural e aspecto da retina justadiscal. São compatíveis com neuropatia óptica o edema do disco óptico e as hemorragias peridiscais. Esses achados desaparecem em cerca de 10 a 16 semanas, quando se observa palidez progressiva, difusa ou setorial do disco óptico. Muitas vezes uma palidez discreta só é identificável por meio do exame comparativo com o olho contralateral. Isquemias setoriais se acompanham de palidez setorial, com perda de campo em posição oposta ao da palidez. Neuropatias ópticas que cursam com palidez setorial superior se acompanham de perda altitudinal inferior. Eventos vasculares do quiasma e trato óptico estão associados a palidez em faixa do disco, correspondendo à localização das fibras acometidas, enquanto os eventos posteriores ao CGL usualmente não estão associados a palidez do disco.

Os achados neuro-oftalmológicos relacionados à hipertensão intracraniana devem ser pesquisados na suspeita de eventos vasculares, e são importantes especialmente nos eventos hemorrágicos. Esses achados são: edema do disco óptico bilateral, paresia de VI nervo craniano (abducente) e em casos de elevação intensa da pressão intracraniana com herniação de uncus. O disco óptico se apresenta elevado, com margens indefinidas, frequentemente com hemorragias peridiscais. O edema do disco óptico que é causado pela elevação da pressão intracraniana é denominado papiledema. O uso do termo pressupõe, portanto, que haja conhecimento da causa do edema do disco e que esta seja a hipertensão intracraniana. Pode haver hemorragias sub-retinianas, retinianas ou epirretinianas, especialmente nas hemorragias subaracnoides. Na hérnia transtentorial do uncus (lobo temporal), ocorre paresia do III nervo, com midríase fixa ipsilateral.

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO

Nervo óptico

A neuropatia óptica isquêmica anterior (NOIA) é causa importante de baixa acuidade visual súbita na doença falciforme, é produzida por oclusão das artérias ciliares posteriores curtas, ramos da artéria oftálmica. A NOIA se caracteriza por baixa visual de padrão predominantemente altitudinal, mais frequentemente altitudinal inferior, embora vários padrões sejam reconhecidos. Perdas paracentrais ou periféricas podem ocorrer com ou sem redução da acuidade visual. O DPAR está usualmente presente mesmo na preservação da acuidade visual.

Ao exame fundoscópico, observa-se edema do disco óptico, que é sugerido pelo de apagamento difuso ou setorial dos limites do disco, frequentemente associado a hemorragias peridiscais. Quando setorial, a localização do edema sugere a região da perda de campo visual, que corresponde ao quadrante oposto. Edemas do setor superior estão relacionados a perdas altitudinais inferiores. Após cerca de 12 semanas, a única evidência de NOIA é a palidez do disco óptico.



Fig 2. Especto do disco óptico na neuropatia óptica isquêmica anterior. In Liu GT, Volpe NJ, Galetta SI . Neuro-ophthalmology.Diagnosis and Management.2nd Edition, Saunders, 2010.

Quiasma e tratos ópticos.

A lesão do quiasma se caracteriza por perda de campo bitemporal (Fig 3), por comprometimento das fibras das hemirretinas nasais que decussam no quiasma. As lesões das vias ópticas posteriores ao quiasma produzem lesões homônimas. A lesão dos tratos ópticos produz perdas de campo homônimas caracteristicamente incongruentes. Os eventos vasculares são causas pouco usuais tanto na lesão do quiasma quanto dos tratos ópticos.

A irrigação do quiasma é feita por meio de vasos que constituem os grupos superior (ramos da artéria cerebral anterior) e inferior (ramos das artérias carótida interna, comunicante posterior e cerebral posterior). Ambos os grupos irrigam as regiões laterais do quiasma, enquanto o grupo inferior irriga a região do corpo. A irrigação do trato óptico se faz pelas artérias comunicante posterior e coroideana anterior, ambas originadas da artéria carótida interna.

Eventos isquêmicos nas regiões lesões laterais do quiasma produzem frequentemente perdas de campo que não seguem o padrão bitemporal. Lesões mais anteriores preservam as fibras maculares, que são comprometidas nas lesões posteriores. Os aneurismas de carótida interna também podem produzir perdas de campo distintas do padrão bitemporal clássico, frequentemente acompanhadas de oftalmoplegia por lesão dos nervos oculomotores III, IV e VI.

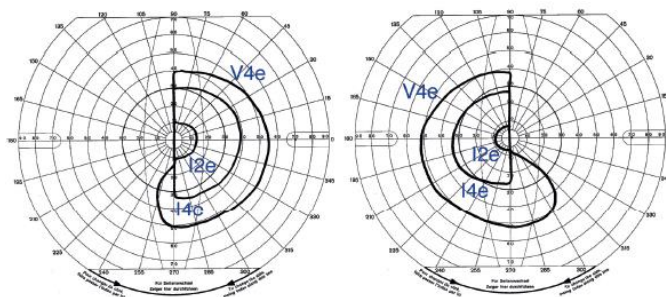


Fig 3. Perda de campo bitemporal característica das lesões quiasmáticas, nesse caso com preservação de campos inferiores. In Liu GT, Volpe NJ, Galetta SI . Neuro-ophthalmology. Diagnosis and Management. 2nd Edition, Saunders, 2010.

Corpo geniculado lateral

O corpo geniculado lateral (CGL), localizado na porção dorsal do tálamo, é a região de projeção das fibras das células ganglionares, que nessa região fazem sinapse com neurônios que constituem o trato geniculoestriado, que por sua vez se projetam no córtex visual primário. Os axônios das células ganglionares que participam dos reflexos pupilares se separam das demais e ascendem ao núcleo pré-tectal. Por esse motivo, as lesões do CGL ou posteriores não se acompanham de manifestações pupilares.

A perfusão do CGL se faz por ramos da artéria carótida interna (artérias coroidianas anteriores) e cerebral posterior (artérias coroidianas posteriores). As lesões do CGL se caracterizam por hemianopsia homônima contralateral incongruente. Algumas perdas de campo, embora infrequentes, são altamente sugestivas de lesão do CGL, como as perdas setoriais horizontais homônima contralaterais por oclusão das artérias coroidais posteriores (Fig 3) e perda de quadrantes superior e inferior com preservação de faixa horizontal por isquemia da artérias coroidais anteriores (Fig 4).

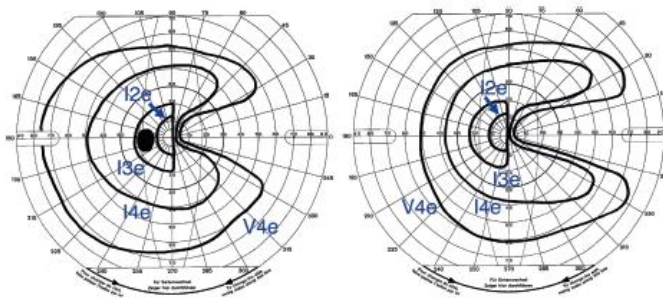


Fig 3. Perda de campo característica da lesão de corpo geniculado lateral, oclusão das artérias coroidais posteriores. In Liu GT, Volpe NJ, Galetta SI . Neuro-ophthalmology. Diagnosis and Management. 2nd Edition, Saunders, 2010.

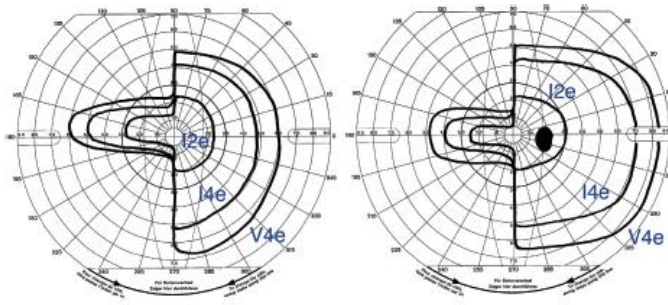


Fig 4. Perda de campo característica da lesão de corpo geniculados lateral, oclusão das artérias coroidais anteriores. In Liu GT, Volpe NJ, Galetta SI . Neuro-ophthalmology.Diagnosis and Management.2nd Edition, Saunders, 2010.

Radiações ópticas.

Fibras geniculoesstriadas emergem do CGL e se dispõem em fascículos superior e inferior, que correspondem respectivamente aos campos visuais inferior e superior. Os fascículos superiores se orientam diretamente para o córtex occipital, enquanto os fascículos inferiores descrevem uma alça anteroinferior, a alça de Meyer. A lesão dessa alça produz perda homônima contralateral incongruente mais densa superiormente (öpie in the skiö), enquanto nas lesões parietais as perdas serão mais densas inferiormente. Grande parte das lesões, entretanto, se caracteriza por perda completa de hemicampo (Fig 5). As fibras maculares usualmente não participam da formação da alça, e por isso são preservadas nas lesões do polo anterior do lobo temporal

A perfusão das radiações ópticas se faz por ramos da artéria cerebral média (ACM). Eventos no território da ACM podem produzir lesões frontoparietais, parietais e parietotemporais, incluindo áreas 4 e 6 de Brodmann, área motora da linguagem no hemisfério dominante, núcleos da base e cápsula interna. Embora a oclusão na origem da ACM seja pouco frequente, ela é mais comum nas hemoglobinopatias. A perfusão da porção temporal das radiações ópticas se faz por meio de ramos da artéria cerebral média, e das regiões posteriores por ramos das artérias cerebral média e posterior.

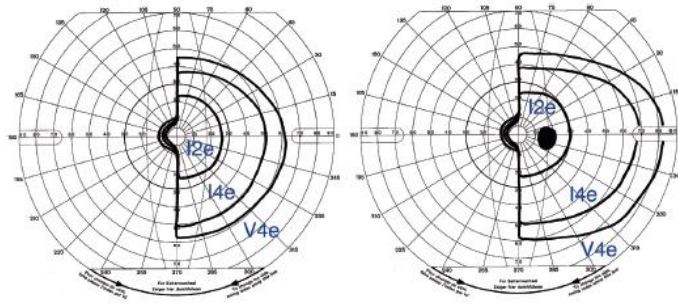


Fig 5. Hemianopsia completa por lesão de radiações ópticas. In Liu GT, Volpe NJ, Galetta SI . Neuro-ophthalmology. Diagnosis and Management. 2nd Edition, Saunders, 2010.

Córtex occipital

O córtex visual primário se localiza na face medial do córtex occipital, e corresponde a área 17 de Brodmann. A fenda calcarina confere segregação das fibras dos hemisferos superior e inferior (Fig 6). Existe grande representação das fibras maculares, que são projetadas para a região posterior (polo) do cortex occipital. As lesões occipitais provocam perdas homônimas contralaterais congruentes que respeitam o meridiano vertical.

A perfusão do córtex estriado se faz pelas artérias calcarinas, ramos da artérias cerebrais posteriores, que por sua vez são ramos da basilar. A oclusão das artérias cerebrais posteriores provoca hemianopsia homônima altamente congruente, enquanto a oclusão das artérias calcarinas provoca quadrantanopsia homônima (Fig). No polo occipital ocorrem anastomoses de ramos das artérias cerebrais posterior e média. Essa dupla irrigação confere preservação macular nas oclusões de uma dessas artérias.

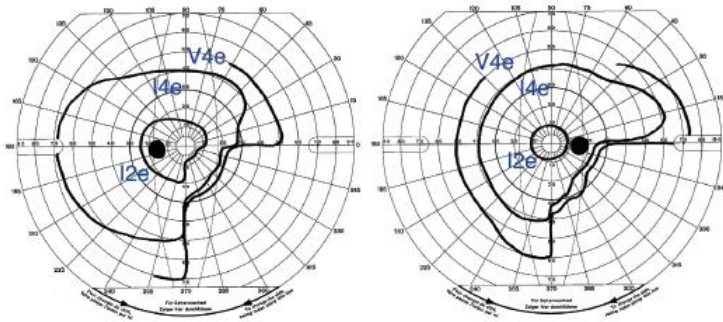


Fig 6. Quadrantanopsia homônima inferior direita devido a infarto occipital. In Liu GT, Volpe NJ, Galetta SI . Neuro-ophthalmology.Diagnosis and Management.2nd Edition, Saunders, 2010.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Eventos isquêmicos

Os eventos vasculares isquêmicos são os mais frequentes nas hemoglobinopatias (cerca de 67% do total), especialmente em crianças entre 2-9 anos e após os 40 anos de idade.

O infarto cerebral se caracteriza por déficits estáveis ou progressivos de duração superior a 24 horas, embora a duração superior a 60 minutos já seja altamente sugestiva do diagnóstico. Esses eventos ocorrem usualmente por oclusão de vasos maiores ou por insuficiência vascular em áreas de transição de territórios vasculares.

A circulação encefálica é usualmente dividida em anterior (ACI e seus ramos terminais, a ACA e ACM) e posterior (artérias vertebrais, basilar e ramos). Essas áreas de transição, denominadas *watershed zones* (WZ) se caracterizam pela menor tensão de oxigênio, menor pressão de perfusão e menor amplitude de autorregulação em função de variações da pressão arterial média. As isquemias nas WZ frequentemente são silenciosas.

Fatores de risco para eventos vasculares são hipertensão arterial, anemia grave, leucocitose, hipoxemia noturna (apneia), e elevação da velocidade de fluxo >170 cm/s e especialmente >200 cm/s na artéria carótida interna ou artéria cerebral média ao duplex *scan*. Frequentemente os obscurecimentos visuais transitórios constituempródromos das oclusões da ACI, e ocorrem tanto pela embolização via artéria oftálmica para ramos da artéria central da retina, quanto pela redução da pressão de perfusão em estenoses hemodinamicamente significativas. Esses obscurecimentos se caracterizam por perdas monoculares de duração inferior a 60 minutos.

A oclusão das artérias carótida interna cerebral média (especialmente em seu segmento proximal) são mais frequentes que aa da circulação posterior. A ACA é responsável pela perfusão do quiasma (grupo superior) e base do lobo frontal, enquanto a ACM é a responsável pela perfusão de grande parte do córtex (lobos frontais, temporais e parietais, e frequentemente parte do occipital), além da substância branca profunda, núcleos da base e cápsula interna. A oclusão proximal da ACM se manifesta por hemianopsia ou quadrantanopsia homônimas contralaterais, paresia do olhar conjugado contralateral, desvio para o lado da lesão, negligência espacial, apraxia construtiva (incapacidade de reproduzir imagens na ausência de déficits de visão). A negligencia visual sem hemianopsia é característica da oclusão da ACM.

A circulação posterior consiste nas artérias vertebrais, basilar e seus ramos cerebelares, pontinhos e artéria cerebral posterior (ACP). Os eventos relacionados à circulação vertebrobasilar podem se manifestar como síndromes mesencefálicas (lesão do III), pontinas (paralisia internuclear e paresia do olhar conjugado horizontal, miose, paresia do VI, nistagmo e do olhar conjugado horizontal, síndrome de Horner). A síndrome de Wallenberg, cujas manifestações incluem o nistagmo e síndrome de Horner, é a principal síndrome de tronco, e é produzida pela oclusão da artéria vertebral ou de um de seus ramos, a cerebelar posteroinferior.

A ACP irriga o tronco, mesencéfalo, tálamo, cerebelo, parte dos lobos temporal e occipital, tálamo. A oclusão da ACP pode e manifestar como hemianopsia, quadrantanopsia com negligencia visual. Agnosia visual (não compreensão do objeto), prosopagnosia (não reconhecimento de faces), a negligência visual pode simular a hemianopsia. O diagnóstico diferencial pode ser feito, no teste de confrontação. Na

negligência, os estímulos são identificados em cada hemisfério quando apresentados separadamente, mas não são percebidos quando apresentados nos dois hemisférios simultaneamente.

As WZ mais frequentemente acometidas são as áreas de transição entre os territórios das artérias cerebral anterior e média (WZ anterior, no lobo frontal) e entre as artérias cerebral média e posterior (WZ posterior, no lobo parieto-occipital). Enquanto os eventos na WZ anterior não apresentam manifestações neuro-oftalmológicas significativas, os eventos das WZ posterior, quando bilaterais, estão relacionados a Síndrome de Balint, caracterizada por incapacidade de reconhecimento de cenas complexas.

Os infartos silenciosos são definidos pela presença de imagens compatíveis com evento vascular (diâmetro \times 3mm em dois planos à RNM), na ausência de déficits neurológicos correspondentes, por um período de 24 horas. Esses infartos ocorrem com frequência na substância branca profunda da região WZ anterior, correspondendo à região frontal e pré-frontal. Esses infartos são mais frequentes na HbSS e sua prevalência aumenta com a idade, chegando a cerca de 40% aos 15 anos de idade. A chamada síndrome de disfunção do lobo frontal (déficit de atenção e cognição).

Eventos hemorrágicos.

Os eventos hemorrágicos perfazem cerca de 33% dos eventos vasculares em pacientes com hemoglobinopatias, e são mais frequentes em adolescentes e adultos jovens, especialmente na faixa de 20-30 anos de idade. Esses eventos são acompanhados de elevada taxa de mortalidade. A hemorragia pode ser subaracnóidea, intraparenquimatosa e intraventricular, isoladas ou combinadas. A fisiopatologia dos eventos hemorrágicos nas hemoglobinopatias está relacionada à degeneração da parede vascular e formação de aneurismas, principalmente na artéria cerebral média. A hemorragia intraventricular pode ser secundária a ruptura da parede da artéria cerebral anterior@ da extensão de hemorragias intraparenquimatosas.

Manifestações sugestivas de evento hemorrágico são cefaleia intensa de início súbito, meningismo, redução do nível de consciência e convulsão. Enquanto os achados neurológicos nas lesões isquêmicas produzem déficits característicos, isso não ocorre

com as lesões hemorrágicas, que não se limitam aos territórios vasculares e podem produzir efeito de massa e deslocar e distorcer as estruturas cerebrais, dissecar os planos do tecido cerebral e produzir elevação importante da pressão intracraniana. Além dos déficits relacionados à lesão neuronal, os eventos hemorrágicos estão frequentemente associados à elevação da pressão intracraniana, seja pelo volume da hemorragia ou pela oclusão do sistema ventricular. Uma elevação intensa da pressão intracraniana está relacionada a redução da pressão de perfusão cerebral e isquemia cerebral difusa.

Trombose venosa.

A trombose venosa é frequentemente subdiagnosticada, o que contribui para sua elevada morbimortalidade. Ocorre por oclusão dos seios venosos e elevação da pressão venosa, edema cerebral, isquemia secundária ao aumento da pressão venosa, e hipoperfusão cerebral relacionada a redução da pressão de perfusão. Algumas vezes a elevação da pressão intracraniana é súbita, enquanto outras vezes a oclusão intermitente/recanalização tornam o diagnóstico mais difícil. No primeiro caso ocorre cefaleia súbita e papiledema de evolução após algumas horas, enquanto no segundo tanto a cefaleia quanto o papiledema podem ocorrer de forma atípica ou intermitente. Inicialmente não ocorrem déficits neurológicos focais, entretanto, com a evolução do quadro (aumento da pressão craniana, estase venosa e progressão do trombo) ocorrem infartos cerebral de localização frontal, parietal, occipital, com déficits correspondentes. Pela cefaleia súbita e intensa e sinais de hipertensão intracraniana, deve ser feito o diagnóstico diferencial com a hemorragia subaracnoidea.

PRES

A *posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)* é uma condição grave, ainda pouco explorada e que está relacionada a edema cerebral predominantemente parieto-occipital relacionada, na maioria das vezes, lesão endotelial e a aumento da pressão de perfusão além da faixa de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. A PRES deve ser considerada dentro do espectro dos eventos vasculares relacionados às hemoglobinopatias.

A perda visual é manifestação importante da *PRES*, e é usualmente acompanhada de cefaleia, convulsão. Diferentemente do que sugere sua definição, o edema tende a ser difuso, não restrito às estruturas posteriores, e está frequentemente associado a infartos cerebrais, o que torna o quadro frequentemente não reversível.

Ocasionalmente a *PRES* está relacionada a excesso de infusão de volume, elevação da pressão arterial além do limite de autorregulação e edema vasogênico que pode evoluir para citotóxico, frequentemente do após a resolução de uma crise. Ocasionalmente a *PRES* está pode estar associada ou uso de ciclosporina após transplante de medula óssea ou uso de drogas com efeito tóxico sobre o endotélio vascular.

Retinopatia falciforme

Alexandre Simões Barbosa

Pacientes com hemoglobinopatia S frequentemente apresentam baixa visual significativa por retinopatia, denominada falciforme (RF), que pode ser classificada em pré-proliferativa (RFNP) e proliferativa (RFP). Ambas se caracterizam por longo período subclínico interrompido usualmente por baixa visual progressiva usualmente relacionada à isquemia macular (na RFNP) ou baixa visual intensa e súbita, usualmente por hemorragia vítrea e descolamento de retina (na RFP). Os eventos associados à baixa visão súbita na RFP são tardios, decorrentes da formação de neovasos e membranas neovasculares por ação de fatores angiogênicos produzidos durante longo período de isquemia extensa em área da retina periférica. Frequentemente as manifestações de isquemia central (macular) e periférica se superpõem. Nos pacientes com hemoglobinopatias. O exame oftalmológico dos pacientes com hemoglobinopatias visa a identificação das manifestações iniciais da RF, assim como estabelecer o diagnóstico diferencial com neuropatias ópticas isquêmicas e eventos vasculares das vias ópticas

MORFOLOGIA DO BULBO OCULAR

O olho dividido em segmentos anterior e posterior, separados pelo cristalino (Fig 1). O segmento anterior é formado pela parede externa ocular, câmara anterior e íris. A parede externa é formada pela córnea e esclera (esta revestida pela conjuntiva). A câmara anterior é o espaço formado entre a córnea e a íris (na periferia) e cápsula anterior do cristalino (na região central). No ângulo formado entre a porção periférica da íris e a superfície posterior da córnea localiza-se a chamada rede trabecular, constitui a região de drenagem do aquoso. O segmento posterior é formado pelo corpo vítreo, retina, coroide, segmento anterior do nervo óptico e parede escleral. Os principais tipos celulares da retina são os fotorreceptores (cones na área macular e bastonetes na extramacular) e as células ganglionares.

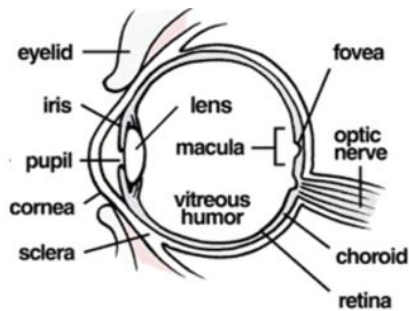


Fig 1. Desenho esquemático da morfologia ocular. In. www.mvfr.org.

FISIOPATOLOGIA

O evento inicial na da retinopatia relacionada à hemoglobinopatia é a polimerização da HbS na rede capilar em presença de baixa tensão de oxigênio. A taxa de polimerização é determinada pela concentração intracelular da HbS, velocidade de fluxo e hematócrito.

O modelo clássico da falcização das hemácias prevê que oclusões mecânicas ocorram por eritrócitos falcizados. Entretanto, evidências sugerem que a oclusão é iniciada por efeito de eritrócitos não falcizados, e está relacionada à ativação endotelial, produção de moléculas de adesão (VCAM), expressão de glicoproteínas CD36, ativação de polimorfonucleares (por meio de síntese de IL 1 e TNF). Na rede vascular retiniana, a periferia temporal é a que apresenta a menor tensão de oxigênio, motivo pelo qual é a área preferencial de isquemia e formação de neovasos.

EXAME OFTALMOLÓGICO

O exame oftalmológico se inicia logo no primeiro contato com o paciente, com a observação de sua orientação no espaço, da forma como se localiza frente aos objetos na sala de exame, movimentos de varredura do espaço e da interação com o médico e equipe de saúde. A dificuldade em responder a um aperto de mão pode sugerir restrição do campo, com perda altitudinal inferior.

Anamnese.

Alguns pacientes relatam piora progressiva da acuidade visual, enquanto outros referem perda súbita da visão. Nesse último caso a perda pode ser difusa ou restrita a determinada parte do campo visual. A perda progressiva da acuidade visual pode se iniciar com dificuldade na distinção de objetos em baixo contraste, ou se manifestar em

situações de baixa luminosidade. Embora a perda de campo central e paracentral seja relatada com frequência, a perda de campo periférico usualmente não é notada nas suas fases iniciais.

Acuidade visual

A acuidade visual se refere à capacidade de discriminação de dois pontos distintos no espaço. A redução da acuidade visual é característica das maculopatias isquêmicas que ocorrem na RFNP, assim como na presença de hemorragia vítrea ou descolamento de retina na RFP. extensas áreas de isquemia periféricas, entretanto, são compatíveis com preservação da acuidade visual. A medida da acuidade visual pode ser feita por meio de tabelas para longe ou para perto, com a melhor correção visual (uso de óculos ou lente de contato), ou com com fenda estenopeica, conforme descrito no capítulo sobre manifestações neuro-oftalmológicas. Várias tabelas para longe e perto usando padrão Snellen e EDTRS são disponíveis comercialmente.

Teste de sensibilidade ao contraste.

Embora a acuidade visual seja o parâmetro mais usado para a verificação da capacidade de discriminação de objetos, ela é inadequada na grande maioria dos objetos do mundo real, que são caracterizados por contraste médio ou baixo. Um paciente pode ter acuidade visual preservada e ter queixas relacionadas a baixo contraste, por exemplo, dificuldade em reconhecer rostos ou ler textos com impressão diferente do padrão preto no branco. A avaliação da sensibilidade ao contraste pode ser feita com base em tabelas especiais (Fig 2) que medem a capacidade de discriminação em diferentes frequências espaciais (tamanho do estímulo) e intensidade ao contraste (partindo-se do contraste de 100% correspondente ao padrão preto e branco). O teste é idealmente expresso em curvas de contraste, que representam o melhor parâmetro isolado para avaliação da função visual.



Fig 2. Prancha para a avaliação da sensibilidade ao contraste. In Liu GT, Volpe NJ, Galetta SI . Neuro-ophthalmology. Diagnosis and Management. 2nd Edition, Saunders, 2010.

Campos visuais

A pesquisa do campo deve envolver a região central quanto periférica, em função de acuidade visual. A tela de Amsler deve ser utilizada para a pesquisa de perdas visuais centrais em pacientes com acuidade visual superior a 20/60. Por meio do teste, identificam-se escotomas centrais e paracentrais até 10 graus do ponto de fixação. As isquemias maculares são responsáveis por perda da sensibilidade retiniana e escotomas centrais de densidade variável. Quando a acuidade visual é inferior a 20/60, como em muitos casos de hemorragias vítreas e descolamento de retina, a pesquisa do campo central por meio da tela de Amsler usualmente não acrescenta informações relevantes.

O campo central pode ser avaliado de forma complementar por meio da perimetria computadorizada ou pela perimetria de Goldmann (Fig 3).

A pesquisa do campo extramacular é importante principalmente na pesquisa das restrições do campo periférico relacionadas à isquemia. Essa pesquisa pode ser feita por meio do teste de confrontação, em que o examinador se posiciona diante do paciente e o campo é testado em referência ao campo do examinador, com estímulo pequeno em alto contraste. Isquemias temporais extensas e áreas de descolamento setorial da retina em quadrantes temporais está relacionada a restrição de campo nasal. O campo periférico pode ser avaliado de forma complementar por meio da perimetria manual, também chamada perimetria de Goldmann.

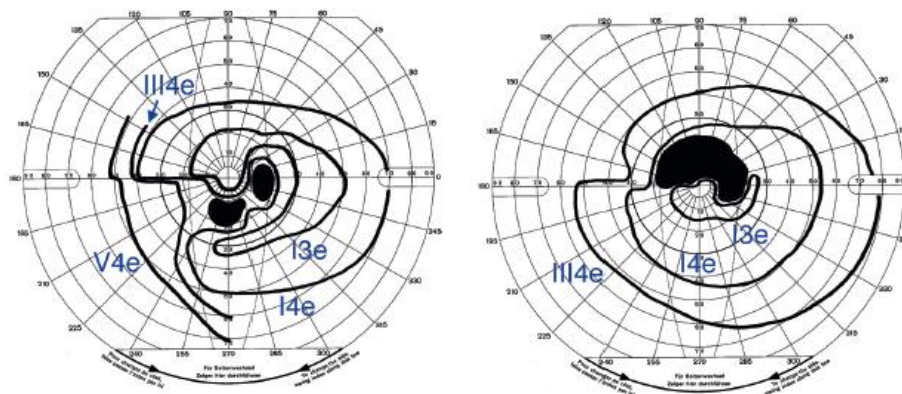


Fig 3. Escotomas centrais no diagnostico diferencial de maculopatias e neuropatias ópticas. In Liu GT, Volpe NJ, Galetta SI . Neuro-ophthalmology.Diagnosis and Management.2nd Edition, Saunders, 2010.

Exame do segmento posterior

O oftalmoscópio direto permite um excelente exame da região da mácula e média periferia, mas exige manobras para a adequada visualização da periferia da retina, especialmente nos seus setores temporais. Antes mesmo da avaliação do segmento posterior, devem ser avaliadas a transparência da córnea e câmara anterior. O foco então é ajustado para o plano da retina por meio da escolha das lentes do oftalmoscópio. O exame da retina se inicia pelo disco óptico ou pela área macular. Esta é delimitada clinicamente pelas arcadas temporais que emergem do interior do disco óptico. Na região central da área macular identifica-se a fóvea, delimitada por uma elevação que pode ser identificada por meio do seu reflexo quando se faz uma varredura da região macular. Após identificados os principais arcadas vasculares, estas devem ser seguidos até a periferia, especialmente até a periferia temporal. O exame em abdução favorece a avaliação da periferia temporal, e em adução a periferia nasal. O exame do segmento posterior é facilitado pelo uso de midriáticos (tropicamida ou fenilefrina tópicos).

Retinopatia falciforme (RF)

O principal evento na fisiopatologia da RF são as oclusões vasculares, com interrupção da rede vascular e a isquemiaretiniana em áreas de baixa tensão de oxigênio, especialmente na periferia temporal da retina. A isquemia crônica na periferia temporal se acompanha por formação de neovasos de morfologia específica, cuja identificação implica no diagnóstico RFP. Embora assintomática na sua fase mais precoce, por

comprometer a retina periférica, a RFP está associada à elevado risco de perda visual definitiva. Tanto na RFP quanto na RFNP, pode haver degenerações macular devido à isquemia macular crônica.

Retinopatia falciforme não proliferativa (RFNP)

Asoclusões perifoveais não são identificáveis ao exame fundoscópico, mas estão associadas a degeneração macular secundárias à isquemia crônica, que podem ser identificadas pela redução do reflexo macular, usualmente associadas à modificações do padrão de pigmentação. O *aumento da tortuosidade vascular* na região das arcadas principais é frequente principalmente na Hb SS. Ocasionalmente podem ocorrer oclusões arteriulares, tanto na artéria central da retina quanto seus ramos, com formação de exsudatos algodonosos (pontos de opacificação da retina correspondentes a áreas de isquemia da camada de fibras nervosas da retina) e hemorragias retinianas

Os principais achados no segmento posterior (*salmon patches*, manchas iridescentes e *black sunbursts*) são efeitos diretos ou indiretos de oclusões vasculares (Fig 4 e 5). Os *salmon patches* (placas salmão) correspondem a hemorragias retinianas que assumem a forma de cúpulas (na retina) ou placas (no espaço sub-retiniano), decorrentes da ruptura da parede vascular com hemólise de seu conteúdo. Com a absorção dessas hemorragias, essas placas são chamadas *manchas iridescentes*, caracterizadas por uma área pigmentada de aspecto granular constituída por macrófagos preenchidos por hemossiderina. Os salmon patches e as manchas iridescentes são mais comuns nos HbSC. Quando as hemorragias dos salmon patches se localizam no espaço sub-retiniano são formados os chamados *black sunbursts* que apresentam, além da hemossiderina, proliferação de células pigmentadas na porção mais profunda da retina. Oclusões periféricas e comunicações arteriovenosas são usualmente visibilizados por arteriografia com fluoresceína correspondem, respectivamente, aos estágios I e II da classificação de Goldberg.

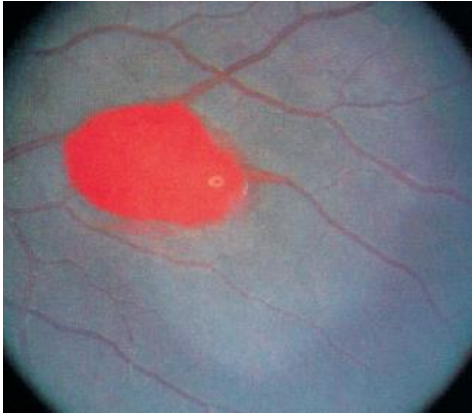


Fig 4. Salmon patch, achado frequente na RF. In. Ryan, S. Retina. 4th Edition, 2006.

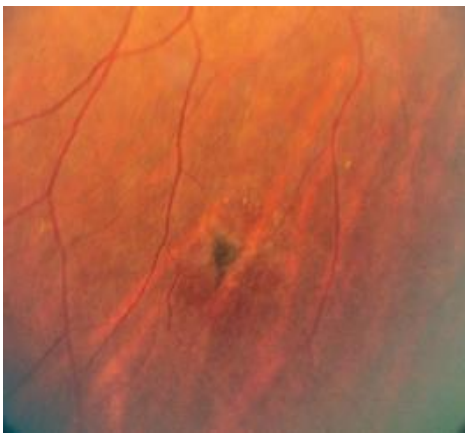


Fig 5. Black sunburst envolvido por manchas iredescentes discretas na média periferia em paciente com RF. In. Ryan, S. Retina. 4th Edition, 2006.

A síntese de fatores angiogênicos pela retina isquêmica induz a formação de neovasos na retina e ocasionalmente na íris. Essas manifestações se acompanham de alto risco de perda visual definitiva. Portanto, o diagnóstico precoce da forma proliferativa é fundamental. Na RFP, os principais achados no segmento posterior são os chamados *sea fans*, a hemorragia vítrea e descolamento de retina, que podem estar ou não associados aos achados da RFNP descritos anteriormente.

Usualmente o diagnóstico da RFP em pacientes com acompanhamento oftalmológico adequado é feito pela presença de *sea fans*, (Fig 6), que correspondem a uma forma específica de apresentação dos neovasos retinianos associados às hemoglobinopatias, com aspecto de leques perpendiculares ao plano da retina. Os *sea fans* podem sofrer regressão espontânea por oclusão dos seus vasos nutrientes ou evoluir para a formação

de membranas fibrovasculares. A presença de *seafans* corresponde ao estágio III da classificação de Goldberg.



Fig 6. Aspecto característico dos sea fans pela retinografia fluorescente. In. Ryan, S. Retina. 4th Edition, 2006.

A ruptura dos sea fans produz **hemorragia vítrea** que muitas vezes impossibilitam a visualização da retina. A hemorragia pode ser absorvida espontaneamente ou pode evoluir para a formação de membranas vítreas. A contração dessas membranas provoca tração adicional sobre os sea fans (com hemorragias subsequentes) e **descolamento de retina**. Esse descolamento tende a apresentar progressão lenta, a partir da periferia.

Entretanto, o descolamento de retina pode ser súbito, pela ocorrência de roturas retinianas preexistentes ou secundárias à tração, especialmente em áreas isquêmicas. O descolamento de retina, assim como a hemorragia vítrea, ocorrem principalmente na HbSC. A hemorragia vítrea e o descolamento de retina corresponde aos estágios IV e V da classificação de Goldberg.

Além dos achados do segmento posterior, alguns achados tardios da RFP podem ser identificados no segmento anterior, como neovasos irianos radiais e hemorragia na câmara anterior. A formação de tecido fibrovascular iriano produz distorção da margem pupilar, enquanto o fechamento da malha trabecular pelo tecido fibrovascular provoca bloqueio da drenagem do aquoso e glaucoma neovascular. Todos esses achados são característicos da RFP tardia.

Anexo1

Protocolo para realização de Exame Ultrassonográfico Doppler Transcraniano (Dtc)

Célia Maria Silva

1. Dados e identificação do paciente
2. Registro do diâmetro bitemporal da criança
3. Posicionamento do paciente e aparelho:
 - a. O examinador deve se posicionar atrás da cabeceira do paciente
 - b. Cada examinador encontrará sua zona de conforto
4. Posição do paciente:
 - a. Criança ou paciente em posição supina, com toalha dobrada sob a cabeça para maior conforto
 - b. Permita que a criança veja a tela inicialmente
5. Equipamento:
 - a. O aparelho deve apresentar o protocolo padrão (*STOP Study*)
 - b. A tela do DTC deve apresentar boa visão para o observador
 - c. Registro para a janela transtemporal (direita/esquerda)
6. Mantenha um quadro com as artérias do Polígono de Willis: a medida do diâmetro bitemporal ajudará no cálculo da profundidade de cada artéria a ser estudada
7. Para cada segmento arterial a ser registrado use os três passos abaixo:
 - a. Identifique a artéria (isto significa que você deve saber onde está)
 - b. Otimize o sinal (isto significa que a escala esteja de tal forma que o pico sistólico alcance aproximadamente $\frac{3}{4}$ da tela onde se registra a onda espectral e o sinal do ruído seja tão bom quanto possível. A linha zero (*baseline*) deve estar no meio da tela. Enquanto cada registro do sinal deve ser legível, esforço especial deve ser feito para otimizar quando registrar os sinais referentes aos segmentos arteriais referidos no protocolo (STOP): segmento MCA-1 mais superficial (*shallowest*), MCA (artéria cerebral média), BiF (bifurcação da artéria carótida interna = MCA/ACA), ACA

(artéria cerebral anterior), dICA (artéria carótida interna distal), PCA (artéria cerebral posterior) e TOB (topo da artéria basilar).

- c. Registre e marque depois da identificação e da otimização do sinal
 - d. A BiF (MCA/CA) é o ponto de referencia importante para identificação dos segmentos arteriais.
8. Verifique as funções no controle remoto e/ou teclado:
- Registros para as janelas transtemporais (janela D e E)
 - Direção do fluxo (em direção à sonda ou oposto à sonda)
 - Profundidade da amostra do volume (depth of sample volume)
 - Amostra do volume (*sample volume* ó 4 a 6 mm)
 - Ganho (*õgainö* permite manter boa relação entre sinal e ruído)
 - Linha delimitadora da forma da onda (*wave form follower*) em õonö
 - *õDisplayö* de onda espectral 250 cm/segundo
9. Identificação da artéria (significa que você deve saber onde está dentro do Polígono de Willis):
- Coloque a sonda sobre a janela temporal
 - As crianças têm os ossos do crânio mais finos e pode haver múltiplas janelas
 - Deslize delicadamente para localizar o melhor sinal
 - A porção posterior da janela temporal é mais acessível
 - Primeiro localize a bifurcação BiF (MCA/ACA) e salve duas fotos
 - Através deste ponto de referência, aumente e diminua a profundidade para localizar todos os vasos do Polígono de Willis
10. Otimização do sinal
- O envelope envolve a forma da onda (*envelope follower*)
 - Melhore o sinal do som (pouca interferência, pouco ruído)
 - O ganho permite maximizar o sinal
11. O exame transtemporal permite o acesso à: MCA (artéria cerebral média, segmento MCA-1 e MCA em toda sua extensão desde o segmento mais superficial até a bifurcação), ACA (artéria cerebral anterior), dICA (porção distal da artéria carótida interna) e PCA (artéria cerebral posterior).
O diâmetro da cabeça deve ser conhecido para localizar o local de referencia (isto é, 120 mm, linha média = 60 mm, bifurcação da ICA = 50 mm).

A. **Artéria cerebral média (MCA):**

- **Segmento M-1:** parte mais superficial da artéria cerebral média, acesse a bifurcação e vá para a profundidade mais superficial
- O fluxo é em direção à sonda (seta vermelha)
- O sinal é identificado à profundidade de 30-40 mm
- Segmento MCA: do ponto mais superficial até a bifurcação com aumento de 2 em 2 mm
- Continue a otimizar o sinal

B. **Bifurcação da artéria carótida interna (BiF):**

- Registro da BiF
- MCA fluxo em direção da sonda, acima da linha zero (*baseline*)
- ACA fluxo oposto à sonda, abaixo da linha zero (*baseline*)
- A MCA e a ACA devem ser otimizadas para igual intensidade acima e abaixo da linha de base.

C. **Artéria cerebral anterior (ACA):**

- Registro da artéria cerebral anterior
- O fluxo é oposto à sonda (seta azul)
- Aumente a profundidade em 4 mm
- Esta artéria pode ser de acesso mais difícil
- Angule a sonda ligeiramente (anterior e superiormente)
- Não ultrapasse a linha média

D. **Artéria carótida interna distal (dICA):**

- Registro da artéria carótida interna distal
- O fluxo é em direção à sonda
- Retorne à profundidade da bifurcação
- Aumente a profundidade em 4 mm
- Angule a sonda ligeiramente inferior

E. **Artéria cerebral posterior (PCA):**

- Registro da artéria cerebral posterior
- O fluxo é em direção à sonda
- Retorne à bifurcação
- Aumente a profundidade em 4 mm
- Angule a sonda posteriormente

F. **Topo da basilar (TOP):**

- Registro do topo da basilar
- O fluxo é bidirecional

Observação: o procedimento é todo repetido para ambos os lados (direito e esquerdo), nas janelas transtemporais.

O exame suboccipital ou transforaminal dá acesso à circulação posterior do cérebro, incluindo as artérias vertebrais e artéria basilar.

G. **Artériabasilar (BAS):**

- Registro da artéria basilar na janela transforaminal
- Geralmente a profundidade é de 70-74 mm
- Coloque o transdutor na base do crânio alvejando o espaço entre as sobrancelhas
- O fluxo é oposto à sonda
- Registre o sinal da artéria basilar em duas profundidades, alcançando a velocidade máxima do sinal.

Orientar-se pelo painel de segmentos arteriais utilizados no protocolo STOP (Tabela 1, Figuras 1 abaixo):

Tabela 1 ó Profundidade das amostras para insonação dos segmentos arteriais, segundo estudo STOP

Polígono de Willis (profundidade da amostra = <i>depth</i>)						
Diâmetro bitemporal (cm)	MCA mm	MCA-1 mm	BIF mm	ACA mm	PCA mm	dICA mm
11	30-48	30-36	46-50	46-54	40-56	50-54
12	30-54	30-36	50-54	50-58	40-60	54-58
13	30-58	30-36	52-58	52-62	42-66	56-62
14	34-62	34-40	56-64	56-68	46-70	60-68
15	40-66	40-46	56-66	56-72	50-76	60-70

Pontos de referência para o teste DTC segundo estudo STOP

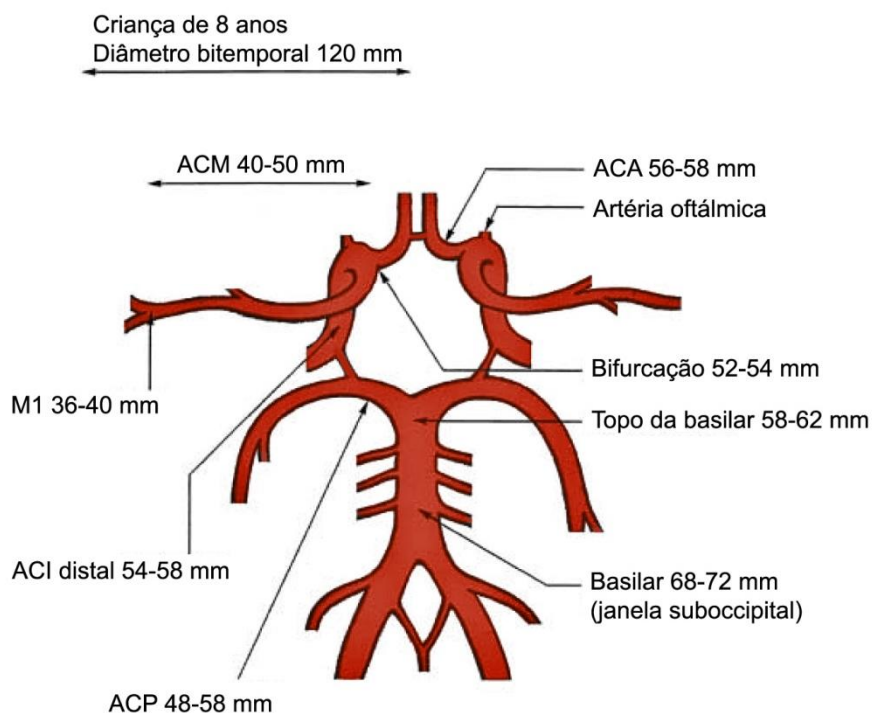


Figura 1 óPontode referência para identificação dos segmentos artérias, segundo estudoSTOP

Interpretação do exame segundo estudo STOP para crianças com anemia falciforme

Baixo risco: nenhuma velocidade acima de 170 cm/segundo em quaisquer segmentos arteriais (BR: VMM <170 cm/segundo).

Conduta: Os exames normais (VMM < 170 cm/segundo) devem ser repetidos anualmente dos dois anos aos 16 anos de idade, para as crianças/adolescentes com HbSS e HbS⁰ talassemia.

Risco condicional ou intermediário: VMM 170 ó 199 cm/segundo na MCA e/ou dICA.

Se risco condicional baixo (VMM entre 170-184 cm/segundo na MCA e/ou dICA).

Conduta: repetir exame de 6 em 6 meses.

Se risco condicional alto (VMM entre 185 e 199 cm/segundo) repetir de 3 em 3 meses e se dois exames consecutivos com mesmo resultado sugerir intervenção terapêutica com hidroxiureia e exames de imagem de acordo com cada caso.

Risco alto: (risco para desenvolvimento de AVC isquêmico: 10 a 20 vezes maior do que na criança com AF da mesma idade): $VMM \times 200$ cm/segundo na MCA e/ou dICA.

Conduta: Após confirmação dentro de duas semanas, indicar regime de transfusão regular de troca para redução da HbS (em torno de 30-40% pré-transfusional).

Se VMM na ACA $\times 170$ cm/segundo também como preditivo de alto risco (Kwiatkowski et al, 2007).

Conduta: repetir o exame duas semanas (criança livre de evento clínico, com níveis de Hemoglobina basal, sem transfusão por pelo menos 4 semanas), se confirmado: solicitar exames de imagem para complementação do estudo dos vasos do Polígono de Willis e confirmar o risco.

Observação: Os critérios de velocidade só se aplicam às crianças com AF que não tiveram AVC. Após evento a arquitetura dos vasos pode mudar e levar à falsa interpretação. O exame pode, entretanto, ser de valia para complementação de estudos dos grandes vasos do Polígono de Willis, quando a associado a outros exames de imagem. Deve-se salientar que o DTC avalia a velocidade nos grandes vasos e pequenos vasos como os ramos penetrantes da MCA não são insonados e o paciente vir a ter um evento agudo com o comprometimento desses vasos. Importante salientar que cerca de 30% dos episódios de AVCi podem ocorrer sem que uma vasculopatia prévia seja detectada pelo DTC.

Outros indicativos de doença cerebrovascular:

VMM de 190 cm/s

Baixa velocidade na MCA (<70 cm/s)

Relação lados D/E MCA <0,5

Relação ACA/MCA > 1,2 do mesmo lado

Não detecção de MCA, na presença de janela.

Também é importante a interpretação do

RI= pico sistólico ó final diástole/pico sistólico → Índice de resistência desenvolvido por Pourcelot.

PI =vel máx ó vel mínima/vel média entre 0,6 a 1,1 (N)

Reflete a pressão de perfusão (se há estenose). Diferença de 15% por lado é significativa.

Revisão dos dados dos exames STOP revelou que PSV de 250 cm/s é anormal, correlacionando-se com o ponto de corte $\times 200$ cm/s.

Ainda não padronização para todos os dados do DTC. A realização do exame completo com insonação dos 15 segmentos arteriais é importante para agregar dados para detecção da vasculopatia. Por isso o estudo STOP protocola a realização do exame completo.

Emissão do laudo com resultado do exame:

Impressão da folha text report do aparelho

a. Descrever sobre a qualidade do exame: boa qualidade, possíveis dificuldades encontradas na execução do exame

b. Descrever a interpretação do resultado:

1. Exame normal (VMM dos segmentos arteriais insonados dentro dos limites da normalidade <170 cm/s)

Risco baixo para AVC isquêmico pelo DTC. Repetir anualmente

2. Exame condicional baixo ou intermediário baixo (VMM $\times 170 <185$ cm/s nas artérias ACM e Carótida interna (distal e bifurcação)

Risco intermediário baixo para AVC isquêmico pelo DTC. Repetir em 6 meses.

3. Exame condicional alto (VMM $\times 185 <200$ cm/s)

Risco intermediário alto para AVC isquêmico pelo DTC. Repetir em 3 meses

4. Exame anormal (VMM $\times 200$ cm/s em quaisquer segmentos das ACM e ACI se $\times 170$ cm/s na ACA) ó Necessita de exame confirmatório dentro de 4 semanas)

Risco alto para AVC isquêmico pelo DTC. Encaminhar ao médico assistente

5. Exame inadequado: ausência de insonação das ACMs de um dos lados estando o lado contralateral normal; VMM da ACM < 70 cm/s. Ausência de

insonação da ACI e bifurcação. Ausência de janelas transtemporais (repetir exame e solicitar exame por outro profissional para confirmar ausência de janela).

Observação: A conduta deve ser do médico assistente e a tomada de decisão para o tratamento deve ser discutida com o paciente e responsável. O técnico que realiza o exame (médico neurologista ou hematologista) deve se disponibilizar para discussão sobre o exame e esclarecimento de dúvidas.

Célia Maria Silva Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte - Fundação HEMOMINAS - Dezembro/2006 (atualizado em maio 2017).

Referências

1. Abboud, M. R. et al. Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. 2017;103, 282262827.
2. Adams R, Mckie V, Nichols F, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. N Engl J Med 1992;326:6056610.
3. Adams RJ et al. Transcranial doppler re-screening of subjects who participated in STOP and STOP II. Am J Hematol 2016; Dec;91(12):1191-1194.
4. Adams RJ, Brambilla D. Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions to prevent stroke in sickle cell disease. N Engl J Med 2005; 353:2769-2778.
5. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, 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
6. Adams RJ, Nichols FT III, Aaslid, R, et al. Cerebral vessel stenosis in sickle cell disease: criteria for detection by transcranial Doppler. Am J Pediatr Hematol Oncol 1990;12:2776282.
7. Adams RJ, Nichols FT, Aaslid R, McKie VC, McKie K, Carl E, Stephens S, Thompson WO, Milner P, Figueroa R. Cerebral Vessel Stenosis in Sickle Cell Disease: Criteria for Detection by Transcranial Doppler. Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12:277-282.
8. Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie V, Lott T. Transcranial Doppler Correlation With Cerebral Angiography in Sickle Cell Disease. Stroke 1992; 23:1073-1077.
9. Adams RJ. Big strokes in small persons. Arch Neurol 2007; 64:1567-1574.
10. Adams RJ. Intra-individual variation in blood flow velocities in cerebral arteries of children with sickle cell disease. Pediatric Blood Cancer 2007; 49:318-322.
11. Adams RJ. TCD in sickle cell disease: a important and useful test. Pediatr Radiol 2005; 35:229-234.

12. Adams, R.J.; Brambilla, D. Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2005;v.353,p.2769-78.
13. Adaptação do protocolo para realização de estudo da circulação intracraniana e detecção de estenose de vasos do Polígono de Willis, em crianças com Doença Falciforme. Transcranial Doppler Ultrasound and Imaging in Children with Sickle Cell Disease - Presented by Medical College of Georgia School of Medicine - Department of Neurology Augusta, Georgia.
14. Adegoke SA, Figueiredo MS, Vicari P, Carrete Jr. H, Idagawa MG, Massaro AR. Posterior Circulation Evaluation in Patients with Sickle Cell Anemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25(3): 717-21.
15. AEEGS guideline one: minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *Journal of Clinical Neuro physiology* 1986;v. 3 (SUPP11): p. 1-6.
16. Allali S, Chalumeau M, Launay O, Ballas SK, de Montalembert M. Conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Feb.
17. Al-Salem A. Medical and surgical complications of sickle cell anemia. Springer, 2016; 349p.
18. Ângulo, I. L. Acidente vascular cerebral e outras complicações do Sistema Nervoso Central nas doenças falciformes. *Rev bras hematol hemoter.* 2007;29(3):262-267
19. Anku VD, Haris JW. Peripheral neuropathy and lead poisoning in a child with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1974; 85: 337-340.
20. Armstrong FD, Thompson RJ Jr, Wang W, Zimmerman R, Pegelow CH, Miller S, Moser F, Bello J, Hurtig A, Vass K. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics.* 1996;97(6 Pt 1):864-70.
21. Asher SW. Multiple cranial neuropathies, trigeminal neuralgia and vascular headaches in sickle-cell disease, a possible common mechanism. *Neurology* 1980; 30: 210-211.
22. Aygun B, Parker J, Freeman MB, Stephens AL, Smeltzer MP, Wu S, Hankins JS, Wang WC. Neurocognitive screening with the Brigance preschool screen-II

- in 3-year-old children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(4):620-4.
23. Bakhshi S, Sarnaik SA, Becker C, Shurney WW, Nigro M, Savan S. Acute encephalopathy with parvovirus B19 infection in sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 2002 Dec;87(6):541-2.
 24. Belisario AR et al. Association between ENPPI K173Q and stroke in a newborn cohort of 395 Brazilian children with sickle cell anemia. *Blood* 2015; 126(10):1259-60.
 25. Belisario AR et al. Beta-globin gene cluster haplotypes in a cohort of 221 children with sickle cell anemia or Sbeta-thalassemia and their association with clinical and hematological features. *Acta Haematol* 2010; 124(3):162-170.
 26. Belisario AR et al. Coinheritance of alpha-thalassemia decreases the risk of cerebrovascular disease in a cohort of children with sickle cell anemia. *Hemoglobin* 2010; 34(6):516-529.
 27. Belisario 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; 63(6):1046-1049.
 28. Belisário AR et al. Reticulocyte count is the most importante predictor of acute cerebral ischemia and high-risk transcranial Doppler in a newborn cohort of 395 children with sickle cell anemia. *Annals of Hematology* 2016; 95(11):1869-1880.
 29. Belisario AR. 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; 54:44-50.
 30. Belizna C, Loufrani L, Ghali A, Lahary A, Primard E, Louvel JP, Henrion D, Levesque H, Ifrah N. Arterial Stiffness and Stroke in Sickle Cell Disease. *Stroke*. 2012; 43(4): 1129-30.
 31. Berg AT; Berkovic, SF *et al*. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, New York 2010:v.51,n 4, p.676-85.

32. Berg C, Edwards DF, King A. Executive function performance on the children's kitchen task assessment with children with sickle cell disease and matched controls. *Child Neuropsychol.* 2012;18(5):432-48.
33. Berkelhammer LD, Williamson AL, Sanford SD, Dirksen CL, Sharp WG, Margulies AS, Prengler RA. Neurocognitive sequelae of pediatric sickle cell disease: a review of the literature. *Child Neuropsychol.* 2007;13(2):120-31.
34. Bernaudin et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2011; 17(4):1130-1140.
35. Bernaudin et al. Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities. *Blood* 2016;127(14):1814-182.
36. Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S, Torres M, Coic L, Arnaud C, Kamdem A, Hau I, Neonato MG, Delacourt C. 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; 112:4314-4317.
37. Bernaudin F, Verlhac S, Fréard F, Roudot-Thoraval F, Benkerrou M, Thuret I, Mardini R, Vannier JP, Ploix E, Romero M, Cassé-Perrot C, Helly M, Gillard E, Sebag G, Kchouk H, Pracros JP, Finck B, Dacher JN, Ickowicz V, Raybaud C, Poncet M, Lesprit E, Reinert PH, Brugières P. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *J Child Neurol.* 2000;15(5):333-43.
38. Bode H, Eden A. Transcranial Doppler in children. *J Child Neurol* 1989; 4:S68-S76.
39. Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: A review. *International Journal of Infectious Diseases* 2010 Jan; 14 (Issue 1): e26e12
40. Bramdilla DJ, Miller Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *New Engl J Med* 1998;339(1):5-11.
41. Brent AJ, Oundo, JO, Mwangi I, Ochola, L; Lowe, B; Berkley, JA. Salmonella Bacteremia in Kenyan Children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2006 Mar; 25 (3): 230-236.
42. Brousse V, Kassorotoff M and Montalembert M. How I manage cerebral

- vasculopathy in children with sickle cell disease. *Br J of Haematol* 2015, 170, 615-625.
43. Bulas D. Screening children for sickle cell vasculopathy: guidelines for transcranial Doppler evaluation. *Pediatr Radiol* 2005; 35:235-241.
 44. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337:762.
 45. Burkhardt L, Lobitz S, Koustenis E, Rueckriegel SM, Hernáiz Driever P. Cognitive and fine motor deficits in a pediatric sickle cell disease cohort of mixed ethnic origin. *Ann Hematol.* 2017;96(2):199-213.
 46. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;v.29, n.3, p.204-206.
 47. Caridade S, Machado A; Ferreira C. Acidente Vascular Cerebral em Doente com Anemia de Células Falciformes. *Arquivos de Medicina*, 2007. 21(5-6):155- 7
 48. Cherry M.G. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2012, vol.16: n. 43.
 49. 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 Aug 8;122(6):1062-71.
 50. Ciurea SO, Thulborn KR, Gowhari M. Dural venous sinus thrombosis in a patient with sickle cell disease: case report and literature review. *Am J Hematol.* 2006;81(4):290-63.
 51. Cohen AR, Martin MB, Silber JH, et al. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1992; 79:1657
 52. Connes P, Verlhac S and Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *Br J of Haematol* 2013;161:485-498.
 53. Costa FF, Conran. sickle cell anemia. From basic science to clinical practice. Springer, 2016; 435p.
 54. Cox SE et al. Haptoglobin, alpha-thalassaemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase polymorphisms and risk of abnormal transcranial Doppler among patients with sickle cell anaemia in Tanzania. *Br J Haematol* 2014; 165(5):699-706.

55. Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry MC. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive *Salmonella* Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* October 2015 Oct; 28 (4): 901-937.
56. Deane CR, Goss D, ODriscoll S, et al. Transcranial Doppler scanning and the assessment of stroke risk in children with HbSC disease. *Arch Dis Child* 2008;93(2):138-141.
57. Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, Cure JK, Laver JH, Disco D, et al. Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood.* 2002;99(9): 3144-650
58. Domingos IF et al. Influence of the beta haplotype and alpha-thalassemia on stroke development in a Brazilian population with sickle cell anemia. *Ann Hematol* 2014; 93(7):1123-1129.
59. Drazen CH, Abel R, Gabir M, Farmer G, King AA. Prevalence of Developmental Delay and Contributing Factors Among Children With Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(3):504-10.
60. Dreyer, ZA. Cerebrovascular complications of sickle cell disease UpToDate - Literature review current through: Nov 2014. [This topic last updated: Sep 18, 2014].
61. Elliott, P. et al. Neuropsychological Dysfunction and Neuroimaging Abnormalities in Neurologically Intact Adults With Sickle Cell Anemia. *JAMA,* 2010; v.303, n.18, p.1823-1831.
62. Engel, J. R. J. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research,* Amsterdam, 1996;v. 26, p. 141-150.
63. Erenberg G, Rinsler SS, Fish BG. Lead neuropathy and sickle cell disease. *Pediatrics* 1974; 54: 438-441.
64. Estcourt L, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Wang WC. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. (Intervention Review). *Cochrane Database Syst Rev.* Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 17;1:CD003146. doi: 10.1002/14651858.CD003146.pub3. Review.
65. Felix, A. A.; Souza, H. M.; Ribeiro, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;v.32, n.3, pp.203-208.

66. Finch P, Stocks RM, Smeltzer MP, Kimble A, Schoumacher R, Hankins JS. Effects of adenotonsillectomy on polysomnographic parameters in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7): E26-8.
67. Flanagan JM et al. Genetic mapping and axome sequencing identify 2 mutations associated with stroke protection in pediatric patients with sickle cell anemia. *Blood* 2013; 121(16):3237-3245.
68. Flanagan JM et al. Genetic predictors for stroke in children with sickle cell anemia. *Blood* 2011; 117 (24): 6681-6684.
69. Friedlander AH, Genser L, Swerdloff M. Mental nerve neuropathy; a complication of sickle-cell crisis. *Oral Sur* 1980; 49: 15617.
70. Fujioka KA, Douville CM. Anatomy and Freehand Examination Techniques. In *Transcranial Doppler*, Newel DW and Aaslid R, eds. Reven Press Ltd., New York, 1992; p:9-32.
71. Fullerton HJ, Adams RJ, Zhao S, Johnston SC. Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. *Blood* 2004;104:3366339.
72. Galli S, Padayachee S, Howard J. The Use Of Transcranial Doppler Ultrasonography In Adult Patients With Sickle Cell Disease: A Retrospective Analysis. *Blood* 2013 122:4692;
73. Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1549-1556.
74. Gill FM et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Cooperative Atudy of Sickle Cell Disease*. *Blood* 1995; 86(2):776-783.
75. Gulbis B, Haberman D, Doufour D, et al. Hydroxyrea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood* 2005; 105:2685-2690.
76. Hart, Y. M. Epidemiology, natural history and classification of epilepsy. *Medicine, Amsterdam*,2012; v. 40, n. 9, p. 471-476.
77. Hijmans CT, Fijnvandraat K, Grootenhuis MA, van Geloven N, Heijboer H, Peters M, Oosterlaan J. Neurocognitive deficits in children with sickle cell disease: a comprehensive profile. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(5):783-8.
78. Hijmans CT, Grootenhuis MA, Oosterlaan J, Heijboer H, Peters M, Fijnvandraat K. Neurocognitive deficits in children with sickle cell disease are associated with the severity of anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(2):297-302.

79. Hillery, C. A.; Panepinto, J. A. Pathophysiology of Stroke in Sickle Cell Disease. *Microcirculation*, 2004;11: 195-208.
80. Hirst C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 6;(11):CD003427.
81. Hogan AM, Pit-Ten Cate IM, Vargha-Khadem F, Prengler M, Kirkham FJ. Physiological correlates of intellectual function in children with sickle cell disease: hypoxaemia, hyperaemia and brain infarction. *Dev Sci*. 2006;9(4):379-387.
82. Hollocks MJ, Kok TB, Kirkham FJ, Gavlak J, Inusa BP, DeBaun MR, de Haan M. Nocturnal oxygen desaturation and disordered sleep as a potential factor in executive dysfunction in sickle cell anemia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18(1):168-73.
83. Hoppe, C. Defining stroke risk in children with sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd, 2004;128, 751-766.
84. Howard, J. Telfer P. *Sickle cell disease in clinical practice*. Springer-Verlag London, 2015;287p.
85. Hsu LL et al. Alpha Thalassemia is associated with decreased risk of abnormal transcranial Doppler ultrasonography in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(8): 622-628.
86. International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders first edition*, 1988
87. Islam, M.S.; Anoop, P. Current concepts in the management of stroke in children with sickle cell disease. *Childs Nerv Syst*, 2011;v. 27, p.1037-1043.
88. Jones A, Granger S, Brambilla D, et al. Peak systolic and diastolic TCD velocities for prediction of stroke in sickle cell anemia? *Pediatr Radiol* 2004; 31:461-469.
89. Kassim AA, Galadanci NA, Pruthi S, DeBaun MR. How I treat and manage strokes in sickle cell disease. *Blood* 2015; 125(22):3401-10.
90. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007;21:37-47.
91. Kato GJ, Steinberg MH and Gladwin M. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest* 2017; 127(13):750-760.

92. Kaul DK, Fabry ME, Costantini F, et al. In vivo demonstration of red cell-endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in the sickle transgenic mouse. *J Clin Invest* 1995; 96:2845-2853.
93. Keddy KH, Sooka A, Musekiwa A, Smith AM, Ismail H, Tau NP, Crowther-Gibson P, Angulo FJ, Keith P, Klugman KP. Clinical and Microbiological Features of Salmonella Meningitis in a South African Population, 2003-2013. *Clin Infect Dis*. 2015 Nov 1; 61(Suppl 4): S2726S282.
94. Kehinde MO, Temiye EO, Danesi MA. Neurological complications of sickle cell anemia in Nigerian Africans: a case control study. *J Natl Med Assoc* 2008; 100: 3946399.
95. King AA, Strouse JJ, Rodeghier MJ, Compas BE, Casella JF, McKinstry RC, Noetzel MJ, Quinn CT, Ichord R, Dowling MM, Miller JP, Debaun MR. Parent education and biologic factors influence on cognition in sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):162-7.
96. Kirkham FJ, Datta AK. Hypoxic adaptation during development: relation to pattern of neurological presentation and cognitive disability. *Dev Sci*. 2006; 9(4):411-27.
97. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet* 2001; 357:1656-1659.
98. Kirkham FJ. Therapy insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(5): 264678.
99. Konotey-Ahulu FID. Mental nerve neuropathy: a complication of sickle cell crisis. *Lancet* 1972; 2: 388.
100. Kral MC, Brown RT, Connelly M, Curé JK, Besenski N, Jackson SM, Abboud MR. Radiographic predictors of neurocognitive functioning in pediatric Sickle Cell disease. *J Child Neurol*. 2006;21(1):37-44.
101. Kuruvath S, Basu S, Elwitigala JP, Yaneza A, Namnyak SS, Aspoas AR. *Salmonella enteritidis* brain abscess in a sickle cell disease patient: case report and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases* 2008 May; 12 (3): 298-302.
102. Kwan, P.; Brodie, M. J. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, Boston, 2000;v. 342, n. 5, p. 314-319.

103. Kwiatkowski JL, Cohen AR, Garro J, et al. Transfusional iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy for secondary stroke prevention. *Am J Hematol* 2012; 87:221.
104. Kwiatkowski JL, Granger S, Brambilla DJ, Brown RC, Miller ST, Adams RJ; STOP Trial Investigators. Elevated blood flow velocity in the anterior cerebral artery and stroke risk in sickle cell disease: extend analysis from the STOP Trial. *Br J Haematol* 2006; 134:333-339.
105. Lana-Peixoto MA, Barbosa A. Anterior ischemic optic neuropathy in a child with AS haemoglobinopathy and migraine. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1996-2000.
106. Lehmann GC, Bell TR, Kirkham FJ, Gavlak JC, Ferguson TF, Strunk RC, Austin P, Rosen CL, Marshall MJ, Wilkey O, Rodeghier MJ, Warner JO, DeBaun MR. Enuresis associated with sleep disordered breathing in children with sickle cell anemia. *J Urol.* 2012;188(4 Suppl):1572-6.
107. Leung, J., Duf, J., Fisher, J. A. & Kassner, A. NeuroImage : Clinical MRI-based cerebrovascular reactivity using transfer function analysis reveals temporal group differences between patients with sickle cell disease and healthy controls. 2016;12:6246630.
108. Liu GT, Volpe NJ, Galetta SI . *Neuro-ophthalmology. Diagnosis and Management.* 2nd Edition, Saunders, 2010.
109. Liu,JE, Gzesh DJ, Ballas SKJ. The spectrum of epilepsy in sickle cell anemia. *Neurol Sci.* 1994; v.123(1-2): p.6-10.
110. Lobo CLC et al. Brazilian Guidelines for transcranial doppler in children and adolescents with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):43-48.
111. Loscher, W. *et al.* The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia, New York,* 2009;v. 50, n. 1, p. 1-23.
112. Mackin RS, Insel P, Truran D, Vichinsky EP, Neumayr LD, Armstrong FD, Gold JI, Kesler K, Brewer J, Weiner MW; Neuropsychological Dysfunction and Neuroimaging Adult Sickle Cell Anemia Study Group. Neuroimaging abnormalities in adults with sickle cell anemia: associations with cognition. *Neurology.* 2014;82(10):835-41.
113. Manfrè L, Giarratano E, Maggio A, Banco A, Vaccaro G, Lagalla R. MR imaging of the brain: findings in asymptomatic patients with thalassemia

- intermedia and sickle cell-thalassemia disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(6):1477-1480.
114. Marouf R, Gupta R, Haider MZ, Adekile AD. Silent brain infarcts in adult Kuwaiti sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* 2003;73(4):240-243.
115. Mazzuco S et al. Transcranial Doppler screening for stroke in children with sickle cell disease: a systematic review. *Int J Stroke* 2017 Jan 1; (Epub ahead of print)
116. McLaughling 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;56:101461021.
117. Menna F. Stroke in sickle cell anemia patients: a need for multidisciplinary approaches. *Atherosclerosis* 2013; 299 (2):496-503.
118. Millicap, J. P. Electroencephalography Hyperventilation and Stroke in Children With Sickle Cell Disease. *Clinical EEG and Neuroscience*, 2006; v. 37, p. 190-192.
119. Morrissey BJ, Bycroft TP, Almosawi O, Wilkey OB, Daniels JG. Incidence and Predictors of Bacterial infection in Febrile Children with Sickle Cell Disease. *Hemoglobin* 2015;39(5):316-9.
120. Moser, F. G. et al. The Spectrum of Brain MR Abnormalities in Sickle-Cell Disease : A Report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996 May;17(5):965-72.
121. Nabors NA, Freymuth AK. Attention deficits in children with sickle cell disease. *Percept Mot Skills.* 2002;95(1):57-67.
122. Nahavandi M, Tavakkoli F, Hasan SP, Wyche MQ, Castro O. Cerebral oximetry in patients with sickle cell disease. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(2):143-148.
123. Neonato MG et al. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J Haematol* 2000; 65(3):155-164.
124. Nichols FT, Jones AM, Adams RJ, et al. Stroke prevention trial in sickle cell disease (STOP) study guidelines for transcranial Doppler testing. *J Neuroimaging* 2001; 11:354-363.
125. Nichols III FT, Adams RJ, Jones AM. Ultrasound in Stroke Prevention: TCD and Sickle Cell Disease. In *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention*

- and Treatment , Alexandrov AV, ed. 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2011;288p.
126. Niebanck AE, Pollock AN, Smith-Whitley K, Raffini LJ, Zimmerman RA, Ohene-Frempong K, et al. Headache in children with sickle cell disease: prevalence and associated factors. *J Pediatr.* 2007;151(1):67672.
 127. Noemi, B. A. R. et al. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;v.10, p. 1-33.
 128. Novelli EM, Elizabeth Sarles C, Jay Aizenstein H, Ibrahim TS, Butters MA, Connelly Ritter A, Erickson KI, Rosano C. Brain venular pattern by 7T MRI correlates with memory and haemoglobin in sickle cell anaemia. *Psychiatry Res.* 2015;233(1):18-22.
 129. Obaro SK, Iroh Tam, PY. Preventing Infections in Sickle Cell Disease: The Unfinished Business. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:781-7.
 130. Ogundipe O, Walker M, Pearson TC, Slater NGP, Adepegba T, Westerdale N. Sickle cell disease and nitrous oxide-induced neuropathy. *Clin Lab Haematol* 1999; 21:4096412.
 131. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. *Blood* 1998;91:2886294.
 132. Okuyucua EE, Turhanoglu A, Dumana T, Kayac H, Meleka IM, Yilmazera S. Peripheral nervous system involvement in patients with sickle cell disease. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 8146818.
 133. Oltra EZ, Chow CC, Wubben T, Lim JI, Chau FY, Moss HE. Cross-Sectional Analysis of Neurocognitive Function, Retinopathy, and Retinal Thinning by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Sickle Cell Patients. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2016;23(1):79-83.
 134. Osuntokun O, Osuntokun BO. Ophthalmoplegic migraine and hemoglobinopathy in Nigerians. *Am J Ophthalmol* 1972; 74: 4516455.
 135. Owusu ED, Visser BJ, Nagel IM, Mens PF, Grobusch MP. The interaction between sickle cell disease and HIV infection: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2015 Feb; 60(4):612-26.
 136. Pavlakis, S. G. et al. Brain Infarction in Sickle Cell Anemia : Magnetic Resonance Imaging Correlates. 1988;1256130.
 137. Pecker LH, Schaefer BA, Luchtman-Jones L. Knowledge insufficient: the management of haemoglobin SC disease. *Br J Haematol* 2017;176(4):515-526.

138. Pegelow CH, Adams RJ, McKie V, Abboud M, Berman B, Miller ST, Olivieri N, Vichinsky E, Wang W, Brambilla D. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995; Jun;126(6):896-9.
139. Pegelow CH, Adams RJ, Mckie V, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995; 126:896. 69
140. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood*. 2002; 99(8):3014-3018.
141. Peterson CM, Tsairis P, Ohnishi A, Lu YS, Grady R. Sodium cyanate induced polyneuropathy in patients with sickle-cell disease. *Ann Intern Med* 1974; 81: 152-158.
142. Pitkänen, A.; Sutula, T. P. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *The Lancet*, London, 2002;v. 1, n. 3, p. 173-181.
143. Platt OS, 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(23):1639-1644.
144. Pleasants, Simon. A moving target. *Revista Nature*. 2014;v. 515, p.263.
145. Poehling KA, Light LS, Rhodes M, Snively BM, Halassa NB, Mitchel E, et al. Sickle cell trait, hemoglobin C trait, and invasive pneumococcal disease. *Epidemiology* 2010;21:340-346
146. Powars D, Brian W, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The Natural History of Stroke in Sickle Cell Disease. *American Journal of Medicine* 1978; 65(3):461-471
147. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(6):363-376.
148. Powars DR. Childhood stroke frequency decreased in California during 1999 and 2000. *Blood* 2004; 104:298-299.
149. Powars, D.R. Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology*, 2000, 108, 666-678.
150. Prengler *et al.* Sickle Cell Disease: Ischemia and Seizures . *Ann Neurol* ,

- 2005;v.58:2906302.
151. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, New York, 1989; v. 30, n. 4, p. 389-3899
 152. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, New York, 1981;v. 22, n. 4, p. 489-501.
 153. Rajendran G, Krishnakumar P, Feroze M, Gireeshan VK. Cognitive Functions and Psychological Problems in Children with Sickle Cell Anemia. *Indian Pediatr.* 2016; 53(6):485-8
 154. Ramakrishnan M, Moïsi JC, Klugman KP, Iglesias JM, Grant LR, Mpoudi-Etame M, Levine OS. Increased risk of invasive bacterial infections in African people with sickle-cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010 May;10(5):329-37
 155. Review, P. Neuroimaging findings in sickle cell disease. (2014). doi:10.1259/bjr.20130699
 156. Rogers VE, Marcus CL, Jawad AF, Smith-Whitley K, Ohene-Frempong K, Bowdre C, Allen J, Arens R, Mason TB. Periodic limb movements and disrupted sleep in children with sickle cell disease. *Sleep.* 2011;34(7):899-908.
 157. Roizenblatt M, Figueiredo MS, Cançado RD, Pollack-Filho F, de Almeida Santos Arruda MM, Vicari P, Sato JR, Tufik S, Roizenblatt S. Priapism is associated with sleep hypoxemia in sickle cell disease. *J Urol.* 2012;188(4):1245-51
 158. Roohi F, Gowda RM, Goel N, Kula RW. Mononeuropathy multiplex in sickle cell disease: a complication in need of recognition. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2001 Dec;3(2):63-9
 159. Rosen CL, Debaun MR, Strunk RC, Redline S, Seicean S, Craven DI, Gavlak JC, Wilkey O, Inusa B, Roberts I, Goodpaster RL, Malow B, Rodeghier M, Kirkham FJ. Obstructive sleep apnea and sickle cell anemia. *Pediatrics.* 2014;134(2):273-81.
 160. Ruffieux N, Njamnshi AK, Wonkam A, Hauert CA, Chanal J, Verdon V, Fonsah JY, Eta SC, Doh RF, Ngamaleu RN, Kengne AM, Fossati C, Sztajzel R. Association between biological markers of sickle cell disease and cognitive functioning amongst Cameroonian children. *Child Neuropsychol.* 2013;19(2):143-60.

161. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1984; 63:162.
162. Ryan, S. *Retina*. 4th Edition, Mosby, 2006; 3104p.
163. Saini S, Speller-Brown B, Wyse E, Meier ER, Carpenter J, Fasano RM. Unruptured intracranial aneurysms in children with sickle cell disease: analysis of 18 aneurysms in 5 patients. *Neurosurgery*. 2015;76(5):53168.
164. Saito N, Nadgir RN, Flower EN, Sakai O. Clinical and Radiologic Manifestations of Sickle Cell Disease in the Head. *Radiographics*. 2010 Jul-Aug;30(4):1021-34.
165. Salles C, Bispo M, Trindade-Ramos RT. Association between morphometric variables and nocturnal desaturation in sickle-cell anemia. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(4):420-5.
166. Sampaio Silva G, Vicari P, Figueiredo MS, Filho AC, Valadi N, Massaro AR. Transcranial Doppler in adult patients with sickle cell disease. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:38641.
167. Sanchez CE, Schatz J, Roberts CW. Cerebral blood flow velocity and language functioning in pediatric sickle cell disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010; 16(2):326-34.
168. Sander, J. W. National general practice study of epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *The Lancet*, London, 1990; v. 336, n. 8726, p. 1267-1271.
169. Sander, J. W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion of Neurology*, London, 2003; v. 16, n. 2, p. 165-170.
170. Sanger M, Jordan L, Pruthi S, Day M, Covert B, Merriweather B, Rodeghier M, DeBaun M, Kassim A. Cognitive deficits are associated with unemployment in adults with sickle cell anemia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016;38(6):661-71.
171. Schatz J, Finke RL, Kellett JM, Kramer JH. Cognitive functioning in children with sickle cell disease: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol*. 2002;27(8):739-48.
172. Schatz J, White DA, Moinuddin A, Armstrong M, DeBaun MR. Lesion burden and cognitive morbidity in children with sickle cell disease. *J Child Neurol*. 2002;17(12):891-5.
173. Schatz, J., McClellan, C.B. Sickle cell disease as a neurodevelopmental disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2006;12:2006207.

174. Sebastiani P et al. Genetic dissection and prognostic modeling of overt stroke in sickle cell anemia. *Nat Genet* 2005; 37(4): 435-440.
175. Seol HJ, Wang KC, Kim SK, Hwang YS, Kim KJ, Cho BK. Headache in pediatric moyamoya disease: review of 204 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2005;103(5 Suppl):439-442.
176. Sharma S, Efird JT, Knupp C, Kadali R, Liles D, Shiue K, Boettger P, Quan SF. Sleep disorders in adult sickle cell patients. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(3):219-23.
177. Shields RW, Haris JW, Clark M. Mononeuropathy in sickle cell anemia: anatomical and pathophysiological basis for its rarity. *Muscle Nerve* 1991; 14: 370-374.
178. Silva C, Borato M, Freitas A, Souza F, Amaro A, Braga M, Silva D, Cangussu C, Macedo D, Giovani P. Rastreamento de crianças com anemia falciforme (AF) pelo Doppler transcraniano (DTC) para detecção de risco de acidente vascular cerebral (AVC) ó Experiência do Hemocentro de BH ó Hemominas. *Rev Bras hematol hemoter* 2008;30(4):223 - 241.
179. 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):116-121.
180. Silva GS, Vicari P, Figueiredo MS, Carrete H JR, Idagawa MH, Massaro AR. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in adult patients with sickle cell disease: correlation with transcranial Doppler findings. *Stroke.* 2009;40(7):2408-2412.
181. Silva, A. K. O contexto epidemiológico e biossocial da doença falciforme no Pará, Amazônia, Brasil. *Revista da ABPN.* 2015; v. 7, n.16, p.103-127.
182. Slavin ML, Barondes MJ. Ischemic optic neuropathy in sickle cell disease. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 212-213.
183. Sokol JA, Baron E, Lantos G, Kazim M. Orbital compression syndrome in sickle cell disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008;24(3):181-184.
184. Steen RG, Fineberg-Buchner C, Hankins G, Weiss L, Prifitera A, Mulhern RK. Cognitive deficits in children with sickle cell disease. *J Child Neurol.* 2005; 20(2):102-107.
185. Steen RG, Miles MA, Helton KJ, Strawn S, Wang W, Xiong X, Mulhern RK. Cognitive impairment in children with hemoglobin SS sickle cell disease:

- relationship to MR imaging findings and hematocrit. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(3):382-9.
186. Steen, R. G. et al. Radiology Brain Imaging Findings in Pediatric Patients with Sickle. *Radiology* 2003;228(1):2166. 225.
 187. Strauss T, Sin S, Marcus CL, Mason TB, McDonough JM, Allen JL, Caboot JB, Bowdre CY, Jawad AF, Smith-Whitley K, Ohene-Frempong K, Pack AI, Arens R. Upper airway lymphoid tissue size in children with sickle cell disease. *Chest.* 2012;142(1):94-100.
 188. Strouse JJ, Cox CS, Melhem ER, Lu H, Kraut MA, Razumovsky A, Yohay K, van Zijl PC, Casella JF. Inverse correlation between cerebral blood flow measured by continuous arterial spin-labeling (CASL) MRI and neurocognitive function in children with sickle cell anemia (SCA). *Blood.* 2006;108(1):379-81.
 189. Strouse JJ, Hulbert ML, DeBaun MR, Jordan LC, Casella JF. Primary Hemorrhagic Stroke in Children With Sickle Cell Disease Is Associated With Recent Transfusion and Use of Corticosteroids. *Pediatrics* 2006; 118:1916-1924.
 190. Strouse, J.J.; Lanzkron, S.; Urrutia, V. The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol.* Dec 2011; 4(6): 5976606.
 191. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006; 5:5016 512.
 192. Tarazi RA, Grant ML, Ely E, Barakat LP. Neuropsychological functioning in preschool-age children with sickle cell disease: the role of illness-related and psychosocial factors. *Child Neuropsychol.* 2007;13(2):155-72.
 193. Thompson RJ Jr, Gustafson KE, Bonner MJ, Ware RE. Neurocognitive development of young children with sickle cell disease through three years of age. *J Pediatr Psychol.* 2002;27(3):235-44.
 194. Trotman H, Olugbuyi O, Barton M, McGregor D, Thomas S. Pneumococcal meningitis in Jamaican children. *West Indian Med J* 2009 Dec;58(6):585-8.
 195. Tsen LC, Cherayil G. Sickle cell- induced peripheral neuropathy following spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2001; 95: 129861299.
 196. Valadi N, Silva GS, Bowman LS, Ramsingh D, Vicari P, Filho AC, Massaro AR, Kutlar A, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. *Neurology.* 2006; 67: 5726574.

197. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22 (Suppl 3):S37-62.
198. Van der Land V, Hijmans CT, de Ruiter M, Mutsaerts HJ, Cnossen MH, Engelen M, Majoie CB, Nederveen AJ, Grootenhuis MA, Fijnvandraat K. Volume of white matter hyperintensities is an independent predictor of intelligence quotient and processing speed in children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015;168(4):553-6.
199. Verduzco, L. A.; Nathan, D. G. Sickle cell disease and stroke. [Blood.](#) 2009 Dec 10;114(25):5117-25.
200. Vgontzas A, Charleston L, Robbins M. Headache and facial pain in sickle cell disease. *Curr Pain Headache Rep* (2016) 20:20
201. Vichinsky EP, Neumayr LD, Gold JI, Weiner MW, Rule RR, Truran D, Kasten J, Eggleston B, Kesler K, McMahon L, Orringer EP, Harrington T, Kalinyak K, De Castro LM, Kutlar A, Rutherford CJ, Johnson C, Bessman JD, Jordan LB, Armstrong FD; Neuropsychological Dysfunction and Neuroimaging Adult Sickle Cell Anemia Study Group. Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *JAMA.* 2010;303(18):1823-31.
202. Vieira C, de Oliveira CNC, de Figueiredo LAB et al. Transcranial Doppler in hemoglobin SC disease. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(5):1-4.
203. Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL, et al. High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1991; 118:377.
204. Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:1916197.
205. Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 191-7.
206. Wang, W. C.; Dwan, K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD003146. DOI:10.1002/14651858.CD003146.

207. Ware RE et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia ó TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387(10019):661-670.
208. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. TCD with transfusions changing to hydroxyurea (TWiTCH): hydroxyurea therapy as an alternative to transfusions for primary stroke prevention in children with sickle cell anemia. Abstract #3. Presented at the 2015 ASH Annual Meeting, December 6, 2015; Orlando, Florida.
209. Ware RE, Helms RW, SWiTCH Investigators. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH). *Blood* 2012; 119:3925. 85.
210. Ware RE, Helms RW; SWiTCH investigators. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH). *Blood* 2012;119(17):3925-32.
211. Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, 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; 145:346-352.
212. Ware, RE. et al. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Bloodjournal*, 1999 94: 3022-3026.
213. Watanabe M, Saito N, Nadgir RN, Liao JH, Flower EN, Steinberg MH, et al. Craniofacial bone infarcts in sickle cell disease: clinical and radiological manifestations. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(1):91-7.
214. White DA, Moinuddin A, McKinstry RC, Noetzel M, Armstrong M, DeBaun M. Cognitive screening for silent cerebral infarction in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(3):166-9.
215. Wierenga KJ, Serjeant BE, Serjeant GR. Cerebrovascular complications and parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 2001 Sep;139(3):438-42.
216. Williams, TN et al. Bacteraemia in Kenyan children with sickle-cell anaemia: a retrospective cohort and caseócontrol study. *Lancet* 2009 Oct; 374(9698): 1364-1370.
217. Zimmerman, R. A. MRI / MRA evaluation of sickle cell disease of the brain. 2005; 249:6257.

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-60055-07-4

