

## Doppler Transcraniano e acidente vascular cerebral: uma revisão de literatura na doença falciforme

### *Transcranialdoppler and stroke: a review of literature in sickle cell disease*

José Wilson de Brito Sales<sup>1</sup>  
Ana Maura Freitas Marques Figueiredo<sup>2</sup>  
Dayane Tabatha Santos Durães<sup>3</sup>  
Renata Inez de Freitas Marques Chaves<sup>4</sup>  
Samuel Sheimon Sarmiento Lopes<sup>5</sup>  
Augusta Rosa Rossi-Barbosa<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Graduando do Curso de Medicina das Faculdades Unidas do Norte de Minas - FUNORTE.

<sup>2</sup>Graduando do Curso de Medicina da FUNORTE.

<sup>3</sup>Graduando do Curso de Medicina da FUNORTE.

<sup>4</sup>Graduando do Curso de Medicina da FUNORTE.

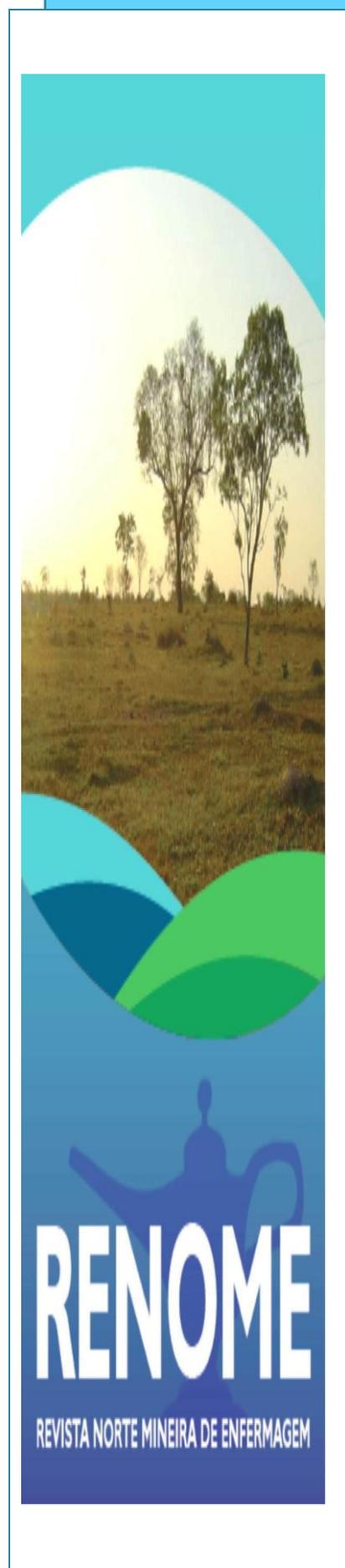
<sup>5</sup>Graduando do Curso de Medicina da FUNORTE.

<sup>6</sup>Mestre em Ciências da Saúde. Docente do Curso de Medicina da FUNORTE.

#### **Autor para correspondência:**

José Wilson de Brito Sales  
Rua do Vila Nova, 415, Maracanã  
Montes Claros. MG, Brasil  
CEP: 39403-063  
E-mail: wilbritosales@gmail.com

**Resumo:** Este estudo objetivou avaliar na literatura a efetividade do Doppler Transcraniano(DTC) para prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com Doença Falciforme (DF), por meio das bases de dados Medline, Lilacs e SciELO, no período de 2008 a 2013. Após análise da literatura selecionada, observou-se que a maioria se limitava aos estudos dos genótipos HbSS e  $\beta$ -talassemia em populações abaixo dos 20 anos. Os resultados demonstraram que o AVC pode ser evitado pelo rastreamento com DTC, que se mostrou eficiente na prevenção dessa complicação, reduzindo sua incidência. Crianças com DF com o genótipo HbSS possuem velocidades DTC aumentadas em todos os vasos sanguíneos cerebrais,



quando comparadas às de indivíduos da mesma idade sem a doença, que é importante fator de risco para AVC. Conclui-se que o DTC é um exame preditivo para avaliação do risco do AVC, entretanto existem desafios a serem superados.

**Descritores:** Anemia Falciforme; Acidente Vascular Cerebral; Efeito Doppler.

**Abstract:** This study aimed to evaluate, through literature of three databases: Medline, Lilacs and SciELO during the period from 2008 to 2013, the effectiveness of Transcranial Doppler (TCD) to prevent cerebrovascular accident (CVA) in Sickle cell disease (SCD) patients. After analysis of the literature it was observed that most studies were limited to HbSS and  $\beta$ -thalassemia genotypes in populations under 20 years old. The results demonstrated that stroke can be avoided by TCD screening. It was efficient in the prevention of strokes, reducing its incidence. Children with the HbSS genotype tend to have an increased TCD velocities in all brain blood vessels compared to those in the same age without the disease, which is a significant risk factor for stroke. It was concluded that TCD is a predictive test for rating the risk of stroke, however there are challenges yet to overcome.

**Descriptors:** Sickle Cell Anemia; Stroke; Doppler Effect.

## Introdução

A doença falciforme (DF) é a alteração hereditária monogênica mais comum no Brasil, ocorrendo predominantemente entre afrodescendentes. A introdução do gene responsável por sua manifestação se deu principalmente com a entrada de escravos, durante o regime escravocrata, uma vez que, até a metade do século XIX, o Brasil recebeu de 2 a 4,5 milhões de negros oriundos da África<sup>1</sup>.

O termo “Doença Falciforme” é usado para se referir a síndromes provocadas por uma alteração genética na molécula de hemoglobina, uma das mais abundantes na composição das hemácias, sendo responsável pelo transporte de oxigênio<sup>2,3</sup>. Essa alteração genética se traduz na substituição de um aminoácido por outro em uma das cadeias proteicas que formam a hemoglobina, o que causa mudança na estrutura da molécula e dá origem à hemoglobina S<sup>3-5</sup>. A desoxigenação dessa hemoglobina leva a sua polimerização, com formação de cristais e filamentos

que distorcem a membrana eritrocitária, fazendo com que a hemácia tome o aspecto de foice, o que dá origem ao nome da doença. Essa mudança de forma pode tornar-se irreversível com a repetição do processo, levando à redução da sobrevivência das hemácias e, conseqüentemente, à anemia<sup>2</sup>.

A hemoglobinopatia mais frequente e com cortejo sintomatológico mais exuberante e grave dentre as síndromes da DF é a anemia falciforme caracterizada pela homozigose da hemoglobina S (HbSS), causada pela herança do gene da HbS de ambos os pais do indivíduo portador<sup>1,4,5</sup>. Além disso, o gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD),  $\beta$ -talassemia, entre outras, formando, assim, diferentes genótipos da doença falciforme: doença SC hemoglobina, hemoglobinopatia SD e a S-beta talassemia<sup>2,3,5</sup>.

As principais manifestações clínicas da doença falciforme são causadas, sobretudo, pela anemia e vaso-oclusão característicos da patologia, uma vez que a hemácia com forma e propriedades alteradas pode levar à obstrução vascular em qualquer ponto do organismo, submetendo o indivíduo a crises álgicas, atrofia progressiva do baço, diminuição da resposta imunológica, *déficit* no crescimento, alterações cardio-vasculares, entre outras<sup>4</sup>.

Uma das complicações clínicas mais temidas por essa doença é o acidente vascular cerebral (AVC) devido a sua alta morbimortalidade. Em crianças e adolescentes, a forma mais comum é o AVC isquêmico, e cerca de 5-10% dos pacientes com anemia falciforme apresentam essa complicação por volta dos 20 anos<sup>5-9</sup>. O risco é mais alto em crianças com velocidade elevada do fluxo sanguíneo na carótida interna distal (TICA) ou proximal da artéria cerebral média (MCA), medida com Doppler Transcraniano (DTC)<sup>7-10</sup>. Pessoas com velocidades do DTC condicionais também estão propícias a esses eventos<sup>11</sup>.

O DTC é uma técnica de ultrassonografia não invasiva que permite avaliação em tempo real das artérias cerebrais em adultos e em crianças com fontanela anterior fechada. Introduzido pela primeira vez por Aaslid em 1982 como uma ferramenta eficaz para o diagnóstico e gestão de vasoespasmos, suas principais indicações nos pacientes adultos estão bem estabelecidas, incluindo vasoespasmos atrasados após hemorragia subaracnoideia, a detecção de estenoses arteriais intracranianas, avaliação do risco de acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com uma carótida extracraniana ou estreitamento vertebral ou oclusão, diagnóstico de morte encefálica,

intraoperativo de monitoramento da circulação cerebral, má-formações arteriovenosas e desvios cardíacos da direita para a esquerda<sup>12</sup>.

As velocidades normais de fluxo sanguíneo obtidas por meio de DTC são influenciadas por vários fatores, dos quais os três principais determinantes são a diferença no gradiente de pressão ao longo do vaso; o comprimento do vaso e área da seção transversal (calibre); e a viscosidade do sangue. Tem-se como referência para a velocidade do DTC: 1) < 170cms – normal, 2) 170 a 199cm/s – condicional e 3) >200cm/s – anormal<sup>5-7,10</sup>.

Um grande impacto da triagem DTC de rotina sobre a prevenção primária do AVC foi constatado mediante a redução das admissões para o primeiro acidente vascular cerebral em crianças com anemia falciforme<sup>7</sup>. Nesse sentido, o presente estudo foi elaborado no intuito de avaliar, na literatura, a utilização do DTC na determinação do risco de AVC em indivíduos com DF.

## Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura científica referente à utilização do Doppler Transcraniana na determinação do risco de AVC em indivíduos com DF. A busca foi realizada nas bases de dados Medline, *LilacseScientific Eletronic Library Online* (SciELO). De acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), foram utilizados: “anemia falciforme” e “acidente vascular cerebral (AVC)”. Utilizaram-se como critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos seis anos, que corresponderam aos anos de 2008 a 2013, nos idiomas inglês e português, e que estavam disponíveis para leitura. Os critérios de exclusão consideraram os artigos que, após a identificação por meio de títulos e resumos, não se enquadravam no objetivo central da pesquisa. Monografia, Tese, Documento de Projeto, estudo qualitativo e autorrelato também foram excluídos (Tabela 1).

**Tabela 1:** Resultados da busca nas bases de dados e seleção de artigos pertinentes.

Base de dados	Total de títulos encontrados		Títulos selecionados		Artigos aceitos	
	n	%	n	%	n	%
<b>Medline</b>	139	95,86	25	92,60	11	84,62
<b>Lilacs</b>	04	2,76	1	3,70	1	7,69
<b>SciElo</b>	02	1,38	1	3,70	1	7,69
<b>Total</b>	145	100,00	27	100,00	13	100,00

## Resultados e Discussão

Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados 145 artigos. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que dois deles se repetiram nas diferentes bases, e 116 não preenchiam os critérios deste estudo, sendo a maior quantidade de exclusões referentes à não relação do Doppler com o AVC em pacientes com DF. Dos 27 selecionados para a leitura do resumo, foram excluídos sete artigos de revisão de literatura, quatro de autorrelato, e um estudo qualitativo. Com relação ao idioma dos artigos selecionados, todos estão na língua inglesa. Dos quinze artigos que preencheram os critérios inicialmente propostos, outros dois foram excluídos por não atenderem os objetivos dessa revisão. Os 13 artigos aceitos estão relacionados no Quadro 1, com o respectivo ano, título e revista publicada.

**Quadro 1:** Estudos sobre Doppler Transcraniano na Doença Falciforme, com respectivas revistas e ano.

ANO	TÍTULO PUBLICAÇÃO	REVISTA
2008	Transcranial Doppler scanning and the assessment of stroke risk in children with haemoglobin sickle cell disease	Arch Dis Child
2008	Evaluation of a Comprehensive Transcranial Doppler Screening Program for Children With Sickle Cell Anemia	Pediatr Blood Cancer
2008	A Critical Assessment of Transcranial Doppler Screening Rates in a Large Pediatric Sickle Cell Center: Oportunities to Improve Healthcare Quality	Pediatr Blood Cancer
2008	The natural history of conditional transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia	BJH - British Journal of haematology
2009	Utilization of TCD screening for primary stroke prevention in children with sickle cell disease	Neurology
2010	Extracranial internal carotid arterial disease in children with sickle cell anemia	Haematologica
2010	Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) in Infants with Sickle Cell Anemia: Baseline Data from the BABY HUG Trial	Pediatr Blood Cancer.
2010	Transcranial Doppler Screening and Prophylactic Transfusion Program Is Effective in Preventing Overt Stroke in Children With Sickle Cell Disease	J Pediatr.
2011	Effect Of Transfusion Therapy On Transcranial Doppler Ultrasonography Velocities In Children With Sickle Cell Disease	Pediatr Blood Cancer.
2011	Results From Transcranial Doppler Examination on Children and Adolescents with Sickle Cell Disease and Correlation between the time-averaged Maximum Mean Velocity and Hematological Characteristics: A Cross-section Analytica Study	São Paulo Med
2012	Prevalence of transcranial Doppler abnormalities in Nigerian children with sickle cell disease	American Journal of Hematology
2013	Transcranial Doppler Velocity and Brain MRI/MRA Changes in Children With Sickle Cell Anemia on Chronic Transfusions to Prevent Primary Stroke	Pediatr Blood Cancer.
2013	Transcranial Doppler Ultrasonography in Sickle Cell Disease: A Study in Omani Patients	J Pediatr Hematol Oncol.

A análise da publicação selecionado foi realizada mediante leitura crítica e qualitativa, que permitiu identificar convergências, possibilitando o seguinte agrupamento por eixos temáticos: 1. A população de pacientes nos artigos selecionados; 2. Doppler Transcraniano e o Acidente Vascular Cerebral; 3. Importância do Doppler Transcraniano.

### **1. A população de pacientes nos artigos selecionados**

Todos os artigos foram realizados com populações de pacientes com DF, triados com DTC e avaliados quanto às velocidades das artérias cerebrais. Porém, as variáveis: genótipo, sexo, idade e tempo de acompanhamento se diferem. Em relação às faixas etárias, a maioria<sup>5-11,13,14,17,18</sup> estudou indivíduos menores de 20 anos. Um dos trabalhos<sup>15</sup> avaliou apenas lactentes na faixa de 7-17 meses, e outro<sup>16</sup> pesquisou crianças e adultos. As populações com genótipos HbSS e Hb S $\beta$ -talassemia foram avaliadas pela maioria dos autores<sup>6-11,13-17</sup>. Somente um artigo<sup>18</sup> teve como objeto de estudo o genótipo HbSC, e outro estudo<sup>5</sup> avaliou diferentes genótipos.

### **2. Doppler Transcraniano e o Acidente Vascular Cerebral**

Os resultados dos artigos selecionados mostram que os pacientes com HbSS geralmente têm altas velocidades DTC em todos os vasos sanguíneos cerebrais, em comparação com pacientes de faixa etária equivalente, constituindo um fator de risco importante para AVC e infartos silenciosos independentes de vasculopatias<sup>10</sup>. A triagem com o DTC tem grande impacto clínico e diminui expressivamente a incidência de AVC<sup>8,13</sup>, e é recomendada para o manejo desses pacientes, pois um diagnóstico de DTC anormal, combinado com terapia transfusional, reduz o risco de AVC em mais de 90%<sup>10</sup>.

Acoorte comparativa<sup>13</sup> analisou três períodos distintos quanto à triagem de pacientes com DF por DTC. No primeiro, não houve triagem por DTC; no segundo período, houve uma média de 52 pacientes triados por ano, porém com grande variação; e, no terceiro período, obteve-se uma média de 95 triagens/ano com análise de 99% das crianças. Durante todo o período estudado, 17 meninos e 26 meninas, com média de idade de 7,1 anos, tiveram AVC, um total de incidência de 0.44/100. Dezoito AVCs ocorreram no período 1 (0.46/100), 22 no período 2 (0.53/100) e três no período 3 (0.18/100). Existiu redução significativa na incidência de AVC no período 3, em comparação com os períodos 1 e 2 combinados. Uma outra pesquisa<sup>7</sup> comparou o DTC por oito

anos, antes e após triagem. A incidência de AVC foi de 0.67% e 0.06%, respectivamente, assinalando para a necessidade do rastreamento por DTC para triagem de pacientes com DF, a fim de diminuir a incidência de AVC.

Um recente estudo<sup>16</sup> relatou que o rastreamento pelo DTC é particularmente importante na criança, pois a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral é um indicador maior para o risco do AVC, e as razões para isso podem ser multifatoriais: o menor calibre das artérias nas crianças, o débito cardíaco elevado e maior taxa metabólica cerebral. Pacientes menores de 10 anos são mais propensos à conversão de uma DTC normal para uma DTC condicional<sup>11</sup>.

O rastreamento com DTC na DF é mais expressivo para o genótipo HbSS, com menção inexpressiva para o genótipo HbSC. Um estudo<sup>5</sup> verificou que a velocidade máxima do DTC foi significativamente diferente entre os genótipos, e os autores acrescentaram ser necessário realizar uma pesquisa longitudinal em pacientes com diferentes genótipos da DF e respectivos resultados do DTC para confirmar o risco de AVC em pacientes HbSC. Outro artigo<sup>18</sup> relata que, no genótipo HbSS, velocidades máximas sustentadas acima de 170 cm/s são condicionalmente anormais, e com mais de 200 cm/s, como anormal. Esses critérios não parecem ser apropriados para HbSC, pois a velocidade do DTC maior do que 128 cm/s em pacientes HbSC poderia indicar a possibilidade de significativa doença cérebro-vascular, sugerindo que a velocidade média rastreada pelo DTC é menor que nos pacientes com HbSS.

### 3. Importância do Doppler Transcraniano

As conclusões dos artigos selecionados referem ser o AVC uma complicação devastadora que pode ser evitada com o rastreamento do DTC e início adequado da terapia transfusional<sup>8,13,16,17</sup>. Outro trabalho<sup>11</sup> relata que a triagem pelo DTC tem significado importante sobre o atendimento oferecido aos pacientes com DF, com menores taxas de AVC primário. Porém, uma pesquisa<sup>9</sup> afirma que a triagem inadequada pode provocar impacto clínico de maior risco para o AVC e/ou complicações neurológicas dos pacientes.

Sobre as mudanças da velocidade do DTC nos pacientes com DF, há estudos<sup>5,10,14,16,17</sup> que observaram associação do AVC com o aumento da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, demonstrando que os valores do DTC podem ser convertidos para valores normais. Como evidencia um dos estudos<sup>14</sup>, 52% dos DTCs alterados foram convertidos em valores normais, com média de 4,3 meses de terapia transfusional. Outra investigação<sup>18</sup> afirma que a velocidade do DTC

em pacientes com HbSC é, em média, 94 cm/s, com um percentil de 98 de 128 cm/s, o que é significativamente menor quando comparado com pacientes com HbSS<sup>18</sup>.

Pesquisas<sup>6,9,13</sup> mencionam que a realização do DTC pode ser dificultada pela baixa adesão por parte dos pacientes, devido à falta de cooperação das crianças e falta de profissional qualificado. Há necessidade crucial de vencer esses obstáculos, para garantir o rastreamento do DTC das crianças com DF. O sucesso de qualquer programa de triagem de pacientes com DF com o DTC somente será válido se houver diminuição na primeira incidência de AVC entre a população de risco<sup>13</sup>.

Com base nesta revisão, pode-se observar que a literatura sobre rastreamento pelo Doppler Transcraniano na doença falciforme com genótipo HbSC é escassa. Embora existam boas evidências para fundamentar a prevenção em HbSS, não existem essas evidências para HbSC.

É necessário informar que o resultado deste estudo sofreu limitações, e a principal delas pode estar relacionada à utilização na busca por apenas dois descritores do DeCS, podendo ter contribuído para que muitos estudos não tenham sido acessados. Outro aspecto diz respeito à não inclusão de artigos escritos em outras línguas. E uma terceira limitação deve-se ao fato de certos manuscritos não estarem disponíveis na íntegra. Apesar disso, a relevância do tema destaca a importância de estudos na área.

## **Conclusão**

Esta revisão de literatura mostrou que, em relação à população de pacientes dos estudos selecionados, a maioria foi de indivíduos menores de 20 anos com genótipos HbSS e Hb S $\beta$ -talassemia. Quanto aos resultados, a triagem com DTC apresentou impacto clínico importante e diminuiu o risco de AVC na população estudada.

As conclusões dos artigos demonstraram que o Doppler Transcraniano é um exame preditivo para avaliação do risco do AVC e pode fazer a diferença entre a convivência com a doença falciforme, o desencadeamento e a ocorrência do AVC. A doença falciforme é uma patologia que traz em si uma gama de complicações ao longo da vida do paciente, sendo o AVC uma sequela devastadora para ele e seus familiares.

Evidenciou-se, também, que há desafios a serem ultrapassados na realização dos exames, que vão desde a capacitação de profissionais para conduzir o exame até a adesão do paciente para a condução e tratamento adequados.

## Referências

1. Silva LB, Gonçalves RP. Características fenotípicas dos pacientes com anemia falciforme de acordo com os haplótipos do gene da  $\beta$ S-globina em Fortaleza, Ceará. Rev Bras Hematol Hemoter 2010.32(1): 40-44.
2. Brasil ANVISA. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciforme. Primeira edição: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); 2002. ISBN 85-88233-04-5.
3. Cavalcanti JM, Maio MC. Entre negros e miscigenados: a anemia e o traço falciforme no Brasil nas décadas de 1930 e 1940. Hist. cienc. saúde-Manguinhos 2011; 18(2): 377-406.
4. Celia MS. Rastreamento de crianças com Doença Falciforme pelo Doppler Transcraniano em uma coorte de pacientes triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais (PETN - MG) e acompanhadas no Hemocentro de Belo Horizonte/MG – Brasil [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
5. Hokazono M, Silva GS, Silva EMK, Braga JAP. Results from transcranial Doppler examination on children and adolescents with sickle cell disease and correlation between the time-averaged maximum mean velocity and hematological characteristics: a cross-sectional analytical study. Sao Paulo Med J 2011; 129(3): 134-138.
6. Deane CR, Goss D, Bartram J, Pohl KRE, Height SE; Sibtain N *et al.* Extracranial internal carotid arterial disease in children with sickle cell anemia. Haematologica 2010; 95(8):1287-1292.
7. Enniful-Eghan H, Moore RH, Ichord R, Smith-Whitley K, Kwiatkowski JL. Transcranial Doppler Screening and Prophylactic Transfusion Program is Effective in Preventing Overt Stroke in Children With Sickle Cell Disease. J Pediatr 2010; 157(3): 479–484.

8. Armstrong-Wells, J. Grimes, Sidney S, Kronish D, Shiboski SC, Adams RJ, Fullerton HJ. Utilization of TCD screening for primary stroke prevention in children with sickle cell disease. *Neurology*® 2009; 72:1316–1321.
9. Raphael JL, Shetty PB, Liu H, Mahoney DH, Mueller BH. A Critical Assessment of Transcranial Doppler Screening Rates in a Large Pediatric Sickle Cell Center: Opportunities to Improve Healthcare Quality. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:647–51.
10. Kwiatkowski JL, Yim E, Miller S, Adams RJ. Effect of Transfusion Therapy on Transcranial Doppler Ultrasonography Velocities in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(5): 777–782.
11. Hankins JS, Fortner GL, McCarville MB, Smeltzer MP, Wang WC, Li CS *et al.* The natural history of conditional transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia. *British Journal of Haematology* 2008; 142:94–99.
12. Verlhac S. Transcranial Doppler in children. *PediatrRadiol* 2011; 41(1): 153–165.
13. McCarville MB, Goodin GS, Fortner G, Li CS, Smeltzer MP, Adams R *et al.* Evaluation of a Comprehensive Transcranial Doppler Screening Program for Children With Sickle Cell Anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:818–21.
14. Sheehan VA, Hansbury EN, Smeltzer MP, Fortner G, McCarville MB, Aygun B. Transcranial Doppler Velocity and Brain MRI/MRA Changes in Children With Sickle Cell Anemia on Chronic Transfusions to Prevent Primary Stroke. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1499–02.
15. Pavlakis SG, Rees RC, Huang X, Brown RC, Casella JF, Iyer RV *et al.* Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) in Infants with Sickle Cell Anemia: Baseline Data from the BABY HUG Trial. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(2): 256–259.
16. Gujjar AR, Zacharia M, Al-Kindi S, William R, Lamki Z, Wali Y *et al.* Transcranial Doppler ultrasonography in Sickle Cell Disease: A Study in Omani Patients. *J PediatrHematolOncol* 2013; 35(1): 18-23.

17. Lagunju IO, Sodeinde O, Telfer P. Prevalence of transcranial Doppler abnormalities in Nigerian children with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2012; 87(5): 544-7.
18. Deane CR, Goss D, O'Driscoll S, Mellor S, Pohl KRE, Dick MC *et al.* Transcranial Doppler scanning and the assessment of stroke risk in children with haemoglobin sickle cell disease. *Arch Dis child* 2008; 93:138–41.