**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA - IMIP**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU***

**DOUTORADO EM SAÚDE INTEGRAL**

TACIANA RAULINO DE OLIVEIRA CASTRO MARQUES

# ALTERAÇÕES CARDÍACAS E NA VELOCIDADE DE FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME ATENDIDAS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM CAMPINA GRANDE, PARAÍBA: UM ESTUDO DE CORTE TRANSVERSAL

Recife

2025

TACIANA RAULINO DE OLIVEIRA CASTRO MARQUES

# ALTERAÇÕES CARDÍACAS E NA VELOCIDADE DE FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME ATENDIDAS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM CAMPINA GRANDE, PARAÍBA: UM ESTUDO DE CORTE TRANSVERSAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* de Medicina Integral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde Integral.

**Linha de Pesquisa:** Prevenção de doenças de adultos na infância e adolescência

**Orientadora:** Profa. Dra. Ariani Impieri de Souza

**Coorientadora:** Profa. Dra. Suely Arruda Vidal

Recife

2025

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP
Elaborada por Camila Florencio CRB-4/2295

M357a Marques, Taciana Raulino de Oliveira Castro

Alterações cardíacas e na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em crianças com doença falciforme atendidas em hospital universitário em Campina Grande, Paraíba: um estudo de corte transversal / Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques. -- Recife, 2025.
164 f. : il.

Tese (Doutorado em Saúde Integral) – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, 2025.
Orientadora: Ariani Impieri de Souza.
Coorientadora: Suely Arruda Vidal.

1. Doença falciforme. 2. Manifestações neurológicas. 3. Cardiopatias Congênitas. 4. Ultrassonografia doppler transcraniana. 5. Ecocardiografia doppler. 6. Deformação longitudinal global. I. Souza, Ariani Impieri. II. Vidal, Suely Arruda. III. Título.

CDD 616.12

TACIANA RAULINO DE OLIVEIRA CASTRO MARQUES

# ALTERAÇÕES CARDÍACAS E NA VELOCIDADE DE FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME ATENDIDAS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM CAMPINA GRANDE, PARAÍBA: UM ESTUDO DE CORTE TRANSVERSAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde Integral.

Data de Aprovação: 07/04/2025

---

Profa. Dra. Ariani Impieri de Souza
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP

---

Profa. Dra. Mônica Cavalcanti Trindade
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

---

Profa. Dra. Manuela Freire Hazin
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

---

Profa. Dra. Maria do Carmo M. Bezerra Duarte
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP

---

Profa. Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP

Dedico este trabalho aos meus pacientes, cujas resiliência, força e coragem diante dos desafios diários me inspiram a buscar conhecimentos e soluções que possam impactar positivamente em suas vidas.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que me prendendo definitivamente com os laços do seu amor, fez-se a finalidade absoluta de todas as minhas ações e o objeto único da minha felicidade eterna.

À Bem-Aventurada Virgem Maria, mãe de Deus e minha, advogada, intercessora e dispensadora das graças divinas.

Ao IMIP pela oportunidade da realização do Doutorado, contribuindo de forma inestimável para meu aperfeiçoamento enquanto docente.

Ao Hospital Universitário Alcides Carneiro, onde exerço com devoção o meu ofício, pelo apoio institucional.

Aos nossos pacientes portadores de doença falciforme, cujas dores e dificuldades no enfrentamento do cotidiano despertam em mim a empatia e a compaixão que regem a vontade de compreender, ouvir, reagir e lutar para atender às suas necessidades.

À minha família, meu céu na terra: Carlos José, onde encontro o amor, a paz, a serenidade, a cumplicidade e o apoio incondicional em todos os momentos; e aos meus filhos, Antônio e Lívia, amores, bênçãos, âncoras e inspiração, pelo perdão da ausência necessária para a submersão neste projeto.

Aos meus filhos do coração, Sophia, Anelis, Tadeu e Antônio, que compartilharam comigo todos os momentos, tornando a caminhada mais leve e tranquila.

Aos meus pais, Antônio e Adailza, fontes inesgotáveis de amor e dedicação, cujas memórias busco perpetuar, sendo fiel a seus princípios, ensinamentos, caminhos e exemplos.

Ao Pe. Rodolfo Lucena, pai, amigo e irmão, minha profunda gratidão pelo amparo espiritual, pela presença constante e fundamental que me conduz ao céu.

Às Dras. Ariani Impieri e Suely Arruda, minhas queridas orientadora e co-orientadora, pelo acolhimento, gentileza, disponibilidade, ensinamentos e paciência, sendo fundamentais não só para construção deste trabalho, mas também para o meu amadurecimento pessoal e profissional.

Às Dras. Manuela Hazin, Mônica Trindade, Maria do Carmo Duarte, Júlia Melo e Verônica Monteiro, pelas valiosas contribuições para o aperfeiçoamento e concretização desse projeto. Ao prof. Natal, pela colaboração na análise estatística.

Aos colegas Candyce Cardoso e Heráclio Almeida, que se prontificaram na execução dos exames de imagem dos nossos pacientes, e colaboraram também na parte escrita do trabalho.

Às minhas ex-residentes e hoje colegas, Talita C. Lima e Marília Moura, que nos ajudaram no processo de entrevista com os pacientes e seus cuidadores.

Às queridas amigas Mônica Trindade, Cândida Cavalcanti, Beatriz Brasileiro e Marcelle Maia, pelo apoio, cumplicidadade, empatia e compreensão durante todo o processo.

A todos os amigos que aliviaram o percurso e facilitaram a longa jornada.

“Cada um exerça o dom que recebeu para servir aos outros, administrando fielmente a graça de Deus em suas múltiplas formas. Se alguém serve, faça-o com a força que Deus provê, de forma que em todas as coisas Deus seja glorificado mediante Jesus Cristo, a quem sejam a glória e o poder para todo o sempre.”

I Pedro 4, 10-1.

## RESUMO

**Introdução**: a doença falciforme (DF) deixou de ser uma doença fatal na infância para tornar-se uma doença crônica multiorgânica, levando ao óbito precoce no adulto. O comprometimento cerebrovascular e o cardiovascular impactam significativamente na morbidade e mortalidade dos pacientes, e as complicações cardiovasculares são responsáveis pela maioria dos óbitos. **Objetivos**: descrever e analisar os parâmetros ecocardiográficos e a dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral em crianças e adolescentes com DF e suas associações com variáveis biológicas, clínicas e socioeconômicas. **Métodos**: foi realizado um estudo transversal em pacientes com DF, de dois a 18 anos de idade, acompanhados em uma instituição pública de alta complexidade, da Universidade Federal de Campina Grande – Paraíba. Os dados sociodemográficos e clínicos foram obtidos através de entrevistas e prontuários dos pacientes. O ecocardiograma com *Doppler* transtorácico avaliou diâmetros das câmaras cardíacas, *strain* longitudinal global (SLGVE), fração de ejeção do ventrículo esquerdo, excursão sistólica do anel tricúspide, velocidade de regurgitação tricúspide e pressão sistólica da artéria pulmonar. O *Doppler* transcraniano (DTC) avaliou as velocidades médias máximas de fluxo sanguíneo (VMMAX) nas artérias carótidas internas e cerebrais médias, baseando-se no estudo *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia* - STOP. A análise dos dados foi realizada utilizando no SPSS versão 30.0. Para verificar associação entre as variáveis nominais categóricas foi realizado o Teste Exato de Fisher, e entre uma variável numérica intervalar e uma categórica, o Teste de Mediana de Mood; para minimizar associações falso positivas, foi realizado o teste de Benjamini-Hochberg. O Coeficiente de Pearson foi utilizado para medir a intensidade e a direção das relações entre variáveis numéricas contínuas. Foi considerado nível de significância estatística $p < 0,05$. **Resultados**: a amostra foi composta de 42 pacientes com idade média $9,8 \pm 4,4$ anos e o genótipo predominante foi o HbSS; 22 (52,4%) tinham seguimento ambulatorial irregular; 18 (42,8%) nunca haviam realizado DTC; três (7,2%) tinham história de acidente vascular encefálico, sendo dois deles com história de recorrência. O DTC foi normal para 35 (83,3%) pacientes, com velocidade baixa para 4 (9,5%) e os 3 outros tiveram DTC anormal ou condicional ou inconclusivo (2,4% respectivamente). As maiores VMMAX foram registradas nos pacientes mais jovens ($r=-0,48$; $p=0,001$), com HbSS e HbSß$^0$, com menores níveis de hemoglobina $r=-0,37$; $p=0,024$) e maior leucometria ($r=0,33$; $p=0,050$);

acidente vascular prévio associou-se a DTC alterado (p=0,003). No ecocardiograma, dilatação de átrio esquerdo foi a alteração mais comum. O SLGVE estava prejudicado em dois (4,7%) pacientes, e foi associado ao genótipo (p=0,001), sendo a mediana dos seus valores absolutos mais alta em HbSS/HbSß$^0$. A velocidade de regurgitação tricúspide estava aumentada em três (7,2%) pacientes, e correlacionou-se positivamente com leucometria (r=0,39; p=0,044) e nível de desidrogenase láctica (DHL) (r=0,45; p=0,034). Maior VMMAX associou-se a maior valor absoluto de SLGVE (r=0,35; p=0,039) e a menor diâmetro da raiz da aorta (r=-0,38; p=0,012). **Conclusões:** as maiores velocidades de fluxo sanguíneo cerebral ocorreram nos mais jovens, nas formas mais graves da doença e nos pacientes com maior SLGVE e pressão sistólica da artéria pulmonar. Isto pode indicar necessidade de uma maior atenção na prevenção primária do acidente vascular encefálico. As alterações cardíacas indicam mecanismos adaptativos à sobrecarga de volume em fases precoces, e as alterações do SLGVE indicam que a deterioração da função cardíaca pode ocorrer nos estágios iniciais da doença. Os resultados da pesquisa podem contribuir para o conhecimento da progressão do acometimento cardiovascular na DF, bem como para estratificação de risco para doença multiorgânica em fases precoces.

**PALAVRAS-CHAVE:** doença falciforme; manifestações neurológicas; anormalidades cardíacas; ultrassonografia *Doppler* transcraniana; ecocardiografia *Doppler*; deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo.

## ABSTRACT

**Introduction**: sickle cell disease (SCD) has evolved from a fatal disease in childhood to becoming a chronic multiorgan disease, leading to early adult mortality. Cerebrovascular and cardiovascular impairment significantly impact patient morbidity and mortality, with cardiovascular complications accounting for most deaths in adults. **Objectives:** to describe and analyze echocardiographic parameters and cerebral blood flow dynamics in children and adolescents with SCD and their associations with biological, clinical and socioeconomic variables. **Methods**: a cross-sectional study with 42 SCD patients, aged two to 18 who were followed at the high-complexity public institution of the Federal University of Campina Grande – Paraíba, Brazil. We collected sociodemographic and clinical data through interviews and patient medical records. Transthoracic Doppler echocardiography evaluated cardiac chamber diameters, global longitudinal strain (GLSLV), left ventricular ejection fraction, tricuspid annular plane systolic excursion, tricuspid regurgitation velocity and pulmonary artery systolic pressure. Transcranial Doppler (TCD) assessed peak mean cerebral blood flow velocities in the internal carotid and middle cerebral arteries, based on the Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia - STOP study. Data analysis was performed using the SPSS version 30 program. We investigate the associations between categorical nominal variables using the Fisher's Exact Test, and between an interval numerical variable and a categorical variable, the Mood's Median Test; to minimize falso positive associations, the Benjamini- Hochberg test was performed. The Pearson Coefficient was used to measure the intensity and direction of the relationships between continuous numerical variables. For all, a statistical significance level of $p < 0.05$ was considered. **Results**: the predominant genotype was HbSS, with an average age of 9.8 $\pm$ 4.4 years; 22 (52.4%) had irregular outpatient follow-up; 18 patients (42.8%) had never undergone DTC; three (7.2%) had a history of stroke, two of whom had recurrent stroke. DTC results were: (N=35) 83.3% normal, (N=1) 2.4% abnormal, (N=1) 2.4% conditional, (N=4) 9.5% low velocity, and (N=1) 2.4% inconclusive. We recorded the higher peak mean velocities in younger patients, with HbSS and HbSß$^0$ genotypes, lower hemoglobin levels and higher white blood cell counts; prior stroke was associated with altered TCD. In echocardiograms, left atrium dilation and left ventricular hypertrophy were the most common changes. GLSLV was impaired in two (4.7%) patients, and was associated with the genotype (p=0.001), with the median

of its absolute values being highest in HbSS/HbSß0. Tricuspid regurgitation velocity was increased in three (7.2%) patients, and positively correlated with leukocyte count (r=0.39; p=0.044) and lactate dehydrogenase (LDH) level (r=0.45; p=0.034). Higher blood flow velocities were associated with a higher absolute value of GLSLV (r=0.35; p=0.039) and a smaller aortic root diameter (r=-0.38; p=0.012). **Conclusions**: the highest cerebral blood flow velocities occurred in younger patients, in more severe forms of the disease, and in patients with higher LVGS and pulmonary artery systolic pressure. This may indicate the need for greater attention in primary prevention of stroke. Cardiac changes indicate adaptive mechanisms to volume overload in early stages, and changes in LVGS indicate that deterioration of cardiac function may occur in the early stages of the disease. The results of the study may contribute to the understanding of the progression of cardiovascular involvement in SCD, as well as to risk stratification for multiorgan disease in early stages.

**KEYWORDS**: sickle cell disease; neurological manifestations; heart abnormalities; transcranial Doppler ultrasound; Doppler echocardiography; global longitudinal deformation of the left ventricle.

## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1. Mapa dos números estimados de nascimentos de pacientes com DF por 100.000 nascimentos.....23**

**Figura 2. Linha do tempo (1972-2014) envolvendo as principais pesquisas e ações sobre a fisiopatologia e tratamento da Doença Falciforme.....24**

**Figura 3. Mortalidade de indivíduos com Doença Falciforme e da população geral no Brasil (2015-2019).....25**

**Figura 4. Mortalidade atribuída à Doença Falciforme em crianças e adolescentes no Brasil 2000-2019.....26**

**Figura 5. Polimerização da HbS e deformação eritrocitária.....28**

**Figura 6. Fisiopatologia da Doença Falciforme.....29**

**Figura 7. Processo de isquemia/reperfusão da Doença Falciforme.....30**

**Figura 8. Ciclicidade do processo inflamatório da Doença Falciforme.....31**

**Figura 9. Fisiopatologia do acometimento cardiopulmonar na Doença falciforme..34**

**Figura 10. Manifestações clínicas da Doença Falciforme.....37**

**Figura 11. Risco de Acidente Vascular Encefálico (AVE) de acordo com a idade em pacientes com Doença Falciforme.....41**

**Figura 12. Evolução do acometimento cardíaco na Doença Falciforme.....44**

**Figura 13. Polígono de Willis.....48**

**Figura 14. Fluxograma de captação de pacientes para a pesquisa.....62**

## FIGURAS DO MANUSCRITO 1

**Figure 1. Pearson correlation between age and TAMMV of cerebral blood flow in pediatric patients with sickle cell disease……87**

**FIGURAS DO MANUSCRITO 2**

**Figura 1. Correlação linear entre o *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLGVE) e A) Idade; B) Diâmetro do átrio esquerdo (DAE); C) Hemoglobina; D) Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em 42 crianças com Doença falciforme. Campina Grande, 2024.....111**

**Figura 2. Correlação linear entre A) Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e reticulócitos; B) Leucometria e Velocidade de regurgitação tricúspide (TRV); C) Desidrogenase láctica (DHL) e TRV em 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, Paraíba.....112**

**FIGURAS DO MANUSCRITO 3**

**Figura 1. Correlação linear entre A) Idade e velocidade média máxima de fluxo sanguíneo cerebral (VMMAX); B) *Strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLGVE) e VMMAX; C) Diâmetro da raiz aórtica e VMMAX; D) Diâmetro do átrio esquerdo e VMMAX de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....133**

**Figura 2. Correlação linear entre A) Hemoglobina e velocidade média máxima de fluxo sanguíneo cerebral (VMMAX); B) Leucometria e VMMAX; C) Leucometria e velocidade de regurgitação tricúspide (TRV); D) Desidrogenase láctica (DHL) e TRV; E) Fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) e reticulócitos de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....135**

## ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

**Quadro 1. Distribuição por idade das principais manifestações clínicas em crianças e adolescentes com Doença Falciforme.....38**

**Quadro 2. Fatores de risco para acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico ou hemorrágico em crianças com Doença Falciforme.....42**

**Quadro 3. Cuidados globais às pessoas com Doença Falciforme.....47**

**Quadro 4. Periodicidade para realização de Doppler transcraniano (DTC) em pessoas com Doença Falciforme.....50**

## TABELAS DO MANUSCRITO 1

**Table 1. Biological, sociodemographic, and clinical characteristics of pediatric patients with sickle cell disease.....86**

**Table 2. Transcranial Doppler and TAMMV of cerebral blood flow in pediatric patients with sickle cell disease according to genotypes…….87**

**Table 3. Clinical characteristics of pediatric patients with sickle cell disease and associations with transcranial Doppler results and TAMMV of cerebral blood flow.....88**

**Table 4. Pearson correlation among TAMMV of cerebral blood flow and laboratory variables in pediatric patients with sickle cell disease…….……88**

**Table 5. Associations between medians of laboratory variables and genotypes of pediatric patients with sickle cell disease…….89**

## TABELAS DO MANUSCRITO 2

**Tabela 1. Características biológicas e clínicas de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....108**

**Tabela 2. Principais medidas ecocardiográficas de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....109**

**Tabela 3. Comparações entre as medianas das variáveis laboratoriais e alterações de ventrículo esquerdo em 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024 .....109**

**Tabela 4. Comparações entre as medianas de hemoglobina entre pares de aspectos ecocardiográficos do ventrículo esquerdo de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....109**

**Tabela 5. Comparações entre as medianas de DHL entre pares de aspectos ecocardiográficos do ventrículo esquerdo de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....110**

**Tabela 6. Associação entre achados ecocardiográficos, faixa etária e genótipos de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....110**

**Tabela 7. Comparações entre as medianas de SLGVE entre pares de genótipos de crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....110**

**Tabela 8. Comparações entre as medianas de TAPSE entre pares de genótipos de crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....111**

**TABELAS DO MANUSCRITO 3**

**Tabela 1. Comparação entre as medianas das medidas ecocardiográficas/velocidade média máxima de fluxo sanguíneo cerebral com genótipos de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....132**

**Tabela 2. Comparação entre parâmetros ecocardiográficos e faixa etária de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.....132**

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|---|---|
| AAS | Ácido acetilsalicílico |
| ACA | Artéria cerebral anterior |
| ACI | Artéria cerebral interna |
| ACM | Artéria cerebral média |
| AE | Átrio esquerdo |
| AF | Anemia falciforme |
| AINH | Anti-inflamatório não hormonal |
| AIT | Ataque isquêmico transitório |
| AVE | Acidente vascular encefálico |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| DAE | Diâmetro de átrio esquerdo |
| DAMPS | Do inglês, *Danger-associated molecular patterns* |
| DC | Débito cardíaco |
| DCV | Doença cerebrovascular |
| DF | Doença falciforme |
| DNA | Do inglês, *Deoxyribonucleic acid* |
| DHL | Desidrogenase láctica |
| DTC | Doppler transcraniano |
| DVEd | Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo |
| DVEs | Diâmetro diastólico do ventrículo direito |
| ECG | Eletrocardiograma |
| EROS | Espécies reativas de oxigênio |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FEVE | Fração de ejeção do ventrículo esquerdo |
| FDA | Do inglês, *Food and Drug Administration* |
| FSC | Fluxo sanguíneo cerebral |
| Glu | Glutamina |
| GMP | Do inglês, *Cyclic guanosine monophosphate* |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| Hb | Hemoglobina |
| HP | Hipertensão pulmonar |
| HU | Hidroxiureia |
| HUAC | Hospital Universitário Alcides Carneiro |
| HVE | Hipertrofia de ventrículo esquerdo |
| ICAM 1 | Do inglês, *Intercellular adhesion molecule* |
| ICS | Infarto cerebral silencioso |
| IL | Interleucina |
| LGPD | Lei Geral de Proteção de Dados |
| MS | Ministério da Saúde |
| NHLBI | Do inglês, *National Heart, Lung and Blood Institute* |
| NO | Do inglês, *Nitric oxide* |
| NOS | Do inglês, *Nitric oxide synthesize* |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PA | Pressão arterial |

| | |
|---|---|
| PCDT | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas |
| PNI | Programa Nacional de Imunização |
| PNTN | Programa Nacional de Triagem Neonatal |
| PRES | Do inglês, *Reversible osterior encephalopathy syndrome* |
| PSAP | Pressão sistólica da artéria pulmonar |
| RMN | Ressonância Nuclear Magnética |
| SNC | Sistema nervoso central |
| STA | Síndrome torácica aguda |
| STOP | Do inglês, *Stroke Prevention Trial in sickle Cell Anemia* |
| SLGVE | *Strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo |
| SWiTCH | Do inglês, *Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyureia* |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TALE | Termo de Assentimento Livre e Esclarecido |
| TAPSE | Excursão sistólica do anel tricúspide |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TF | Traço Falciforme |
| TLR | Do inglês, *Toll-like receiver* |
| TNF – alfa | Do inglês, *Tumor necrosis factor alfa* |
| TRV | Do inglês, *Tricuspid regurgitation speed* |
| TwiTCH | Do inglês, *TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea* |
| UFCG | Universidade Federal de Campina Grande |
| Val | Valina |
| VD | Ventrículo direito |
| VE | Ventrículo esquerdo |
| VFSC | Velocidade de fluxo sanguíneo cerebral |
| VMMAX | Velocidade média máxima |

**SUMÁRIO**

**1 INTRODUÇÃO.....21**
**2 OBJETIVOS.....59**
**2.1 Objetivo geral.....59**
**2.2 Objetivos específicos.....59**
**3 MÉTODO.....60**
**3.1 Desenho de estudo.....60**
**3.2 Local e período de estudo.....60**
**3.3 População de estudo.....60**
**3.4 Amostra e tamanho amostral.....60**
**3.5 Critérios e procedimentos para seleção dos pacientes.....61**
**3.6 Fluxograma de captação de pacientes.....61**
**3.7 Variáveis de análise e definição de termos e variáveis.....62**
**3.8 Procedimentos, testes, técnicas e equipamentos.....67**
**3.9 Coleta de dados e instrumento para coleta.....68**
**3.10 Processamento e análise dos dados.....69**
**3.11 Aspectos éticos.....69**
**4 RESULTADOS.....70**
**Manuscrito 1.....71**
**Manuscrito 2.....90**
**Manuscrito 3.....114**
**5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....137**
**6 SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES.....139**
**6.1 Recomendações para a prática clinica.....139**
**6.2 Recomendações para pesquisa.....139**
**REFERÊNCIAS.....141**
**APÊNDICE 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....153**
**APÊNDICE 2. Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para adolescentes.....156**
**APÊNDICE 3. Termo de Assentimento para crianças de 8 a 11 anos.....158**
**APÊNDICE 4. Instrumento de coleta de dados (Questionário).....161**
**APÊNDICE 5. Instrumento de coleta de dados (Ecocardiograma).....163**

**APÊNDICE 6. Instrumento de coleta de dados (DTC).....164**

# 1 INTRODUÇÃO

## Conceito e epidemiologia da DF

Doença Falciforme (DF) refere-se a um grupo de hemoglobinopatias hereditárias autossômicas recessivas, ocasionadas por uma mutação genética da hemoglobina (Hb), na qual há substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia de β-globina da Hb, originando a HbS. A forma homozigótica (HbSS) é a mais grave e comum. A dupla heterozigose ocorre como HbS$\beta^0$ (tão grave quanto HbSS), HbS$\beta^+$, HbSC, HbSD e outras formas mais raras[1,2].

A DF foi descrita pela primeira vez em 1910, por Herrick, após observação de hemácias alongadas e em forma de foice em um jovem internado devido a um quadro de anemia, úlceras nos membros inferiores e icterícia. Em 1917, Emmel observou a transformação da hemácia bicôncava normal para a forma em foice, *in vitro*, e em 1922 o termo "anemia falciforme" (AF) foi utilizado por Manson[1].

Em 1927, Hanh e Gillepsie descobriram que a mudança da forma das hemácias (falcização) ocorria em consequência à exposição das células à baixa tensão de oxigênio. Em 1949, Linus Pauling e colaboradores concluíram que a DF resultava de alterações que ocorriam a nível molecular; e, em 1956, Ingram determinou a alteração na sequência de aminoácidos na cadeia de beta globina que resultava na DF[1].

A doença surgiu nos países do centro-oeste africano, na Índia e do leste da Ásia, há cerca de 50.000 a 100.000 anos, onde, ainda hoje, se encontram as maiores prevalências. O surgimento do gene mutante está relacionado ao fato de que a HbS confere proteção contra a malária grave por P. *falciparum*, favorecendo a sobrevivência das pessoas portadoras e subsequente transmissão genética. A mutação causadora da DF se propagou para a América e Europa devido ao fluxo migratório de africanos retirados de suas regiões de origem para o trabalho escravo, e mais tarde para outros países, consequente ao aumento dos movimentos internacionais[2,3].

Mudanças demográficas substanciais resultaram em uma população de risco mais diversificada e uma alta prevalência de DF em populações imigrantes. Entre 2000 e 2021, o total de nascimentos anuais de recém-nascidos com DF aumentou globalmente em 13,7%, de aproximadamente 450.000 para 515.000; o número de pessoas que vivem com a doença aumentou globalmente em 41,4%, de 5,46 milhões em 2000 para 7,74 milhões em 2021[4].

No Brasil, entre 2014 e 2020, a média anual de novos casos de crianças diagnosticadas com DF no Programa Nacional de Triagem Neonatal foi de 1.087, afetando 3,78 a cada 10 mil nascidos vivos. Em 2022, estimava-se que havia entre 60 e 100 mil pacientes com DF no País. A distribuição no Brasil é bastante heterogênea, sendo a Bahia, o Distrito Federal e o Piauí as unidades federadas com maior prevalência. Segundo informações da Secretaria de Saúde do Estado, em 2023, a Paraíba tinha um número aproximado de 300 pessoas cadastradas com DF[5,6].

Estima-se que 64 a 75% dos casos mundiais se concentram na África Subsaariana, onde a grande maioria dos pacientes não é diagnosticada antes do segundo ano de vida, com alta taxa de mortalidade na infância[4,7,8].

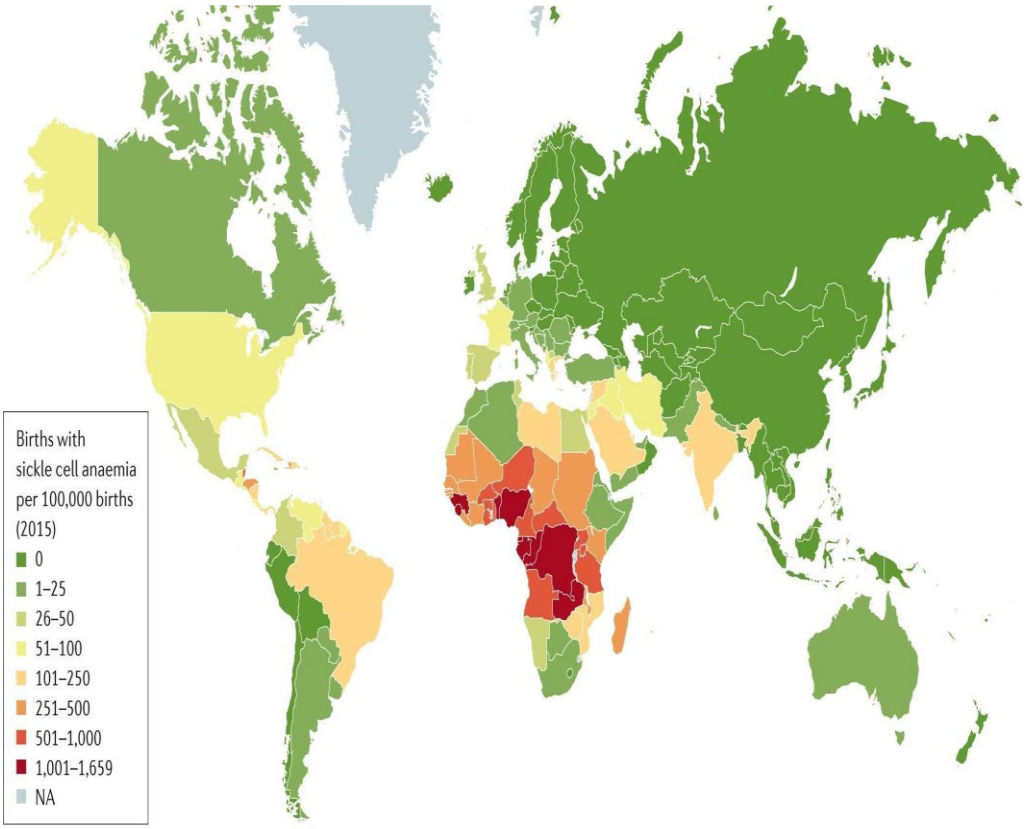
Nos Estados Unidos da América (EUA), aproximadamente 100.000 pessoas vivem com a doença, que é a mais diagnosticada por meio do *screening* neonatal e afeta um em cada 1.900 recém nascidos: um em cada 365 afro-americanos e um em cada 16.300 hispano-americanos[9,10].

Na Inglaterra, dados coletados através do *screening* neonatal realizado entre 2005 e 2011, mostram que nascem, em média, 360 recém-nascidos acometidos a cada ano. É considerada a doença genética mais prevalente na França e no Reino Unido; e a frequência vem aumentando na região central e sul da Europa (Figura 1)[3,11,12].

Quanto à expectativa de vida, até a década de 1970, a DF era considerada essencialmente uma doença pediátrica. A maioria dos óbitos ocorria antes dos três anos de idade, tendo como principais determinantes: os quadros infeciosos, especialmente por bactérias encapsuladas, sequestro esplênico e síndrome torácica aguda (STA). Menos da metade dos portadores chegavam à idade adulta. Nos EUA, a mediana de sobrevida para a forma homozigótica era 20 anos[1,13,14].

Felizmente, a sobrevida de crianças com DF vem melhorando significativamente nas últimas décadas, em especial nos países desenvolvidos, com uma mudança contínua em direção ao óbito mais tardiamente. Essa melhora é atribuída a várias intervenções, incluindo triagem neonatal universal, educação precoce dos pais sobre estratégias antecipatórias para controle da febre e sequestro esplênico, profilaxia com penicilina, vacinação contra *Streptococcus pneumoniae* e *Hemophilus influenzae tipo b* e terapia com hidroxiureia (HU). Com essas medidas, a DF deixa de ser uma doença infantil com risco de morte para tornar-se uma doença crônica de adultos (Figura 2)[1,13].

**Figura 1. Mapa dos números estimados de nascimentos de pacientes com Doença Falciforme por 100.000 nascimentos.**




Fonte: JG Kato et al. 2018.[3]

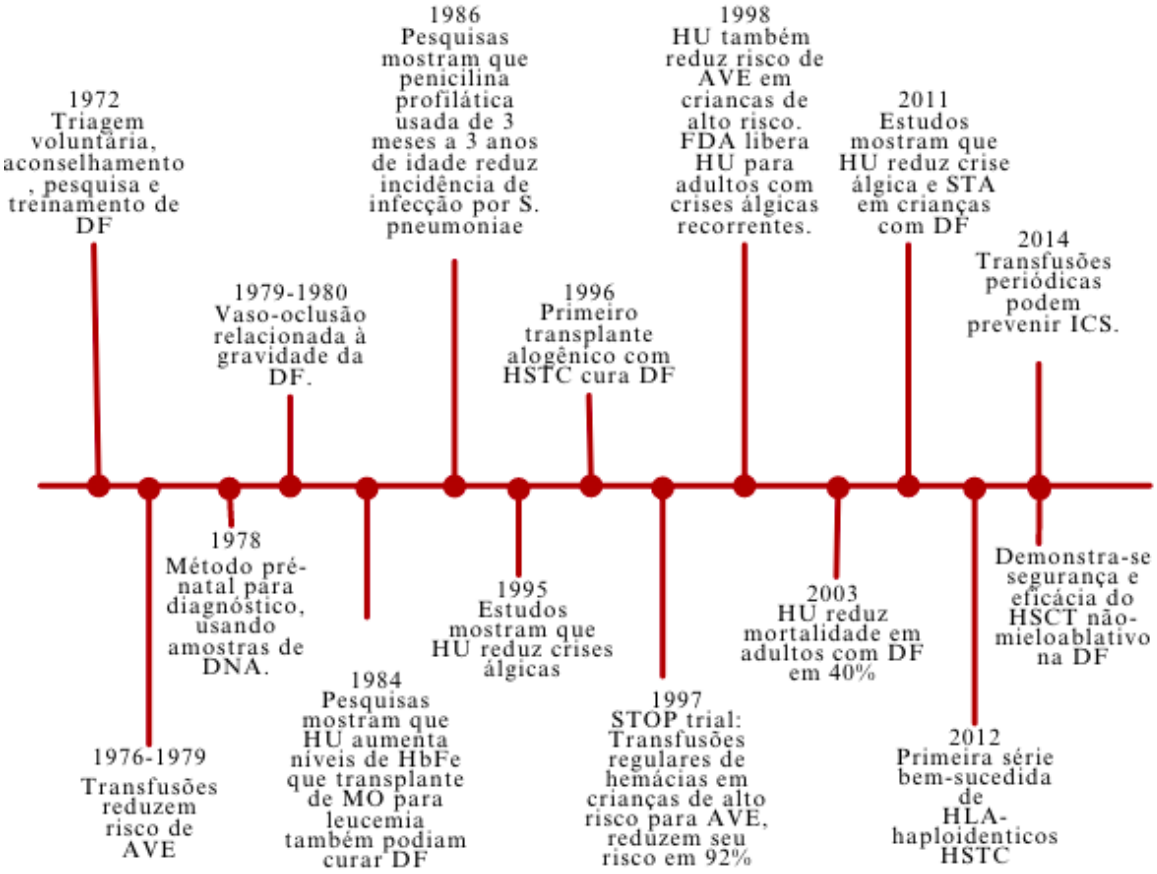
Todavia, a sobrevida dos pacientes ainda é inferior à da população geral; a doença está associada à mortalidade prematura com uma idade média de morte de 43 anos. Um estudo conduzido em Londres evidenciou uma sobrevida média de 67 anos em pacientes com DF, ainda muito inferior à da população geral local. Entre as crianças, a qualidade e a expectativa de vida variam amplamente, dependendo de onde nascem e vivem. A taxa de sobrevida global em crianças é superior a 94% nos Estados Unidos e na Europa[1,4,15,16].

Em avaliação dos dados de mortalidade nos EUA de 1979 a 2017, observou-se que a taxa média anual de mortalidade relacionada à DF entre crianças menores de 5 anos em 1979 a 1989 diminuiu de 2,05 por 100.000 para 0,47 por 100.000 em 2015 a 2017[16].

Na França, considerando o período de 2000 a 2015, observou-se que a taxa de mortalidade por todas as causas em crianças com DF é globalmente baixa, assim como as mortes relacionadas a complicações da doença. No entanto, em crianças menores de

cinco anos, a taxa de mortalidade foi maior do que a coorte inteira. As causas mais comuns foram infecção e sequestro esplênico[17].

**Figura 2. Linha do tempo (1972-2014) envolvendo as principais pesquisas e ações sobre a fisiopatologia e tratamento da Doença Falciforme.**



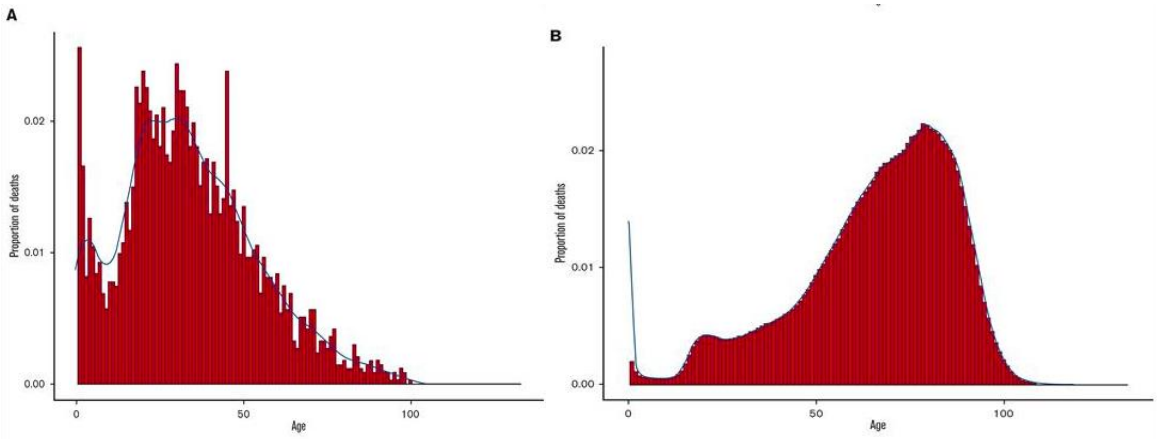

Fonte: Adaptado de Chatuverdi S, DeBaun MR. 2016[1].
Legenda: DF: doença falciforme; AVE: acidente vascular encefálico; HU: hidroxiureia; MO: medula óssea; HSTC: células-tronco hematopoéticas; FDA:*Food and Drug Administration*; STA: síndrome torácica aguda; ICS: infarto cerebral silencioso.

Por outro lado, a taxa de mortalidade é altamente variável em países com poucos recursos, especialmente na África, onde a escassez de antibióticos e suprimentos de sangue, juntamente com um conhecimento deficiente da doença entre muitos profissionais de saúde e familiares é responsável pelo diagnóstico tardio e uma alta taxa de mortalidade na infância. No entanto, alguns países africanos implementaram abordagens integradas para gerir a DF, o que levou a uma melhoria significativa da sobrevida das crianças[18,19].

Na África Subsaariana, a mortalidade infantil associada à DF foi de 15,3% para crianças com menos de um ano, 36,4% para crianças com menos de cinco anos, e 43,3% para menores de 10 anos. Embora maior do que em países de alta renda, a mortalidade estimada foi substancialmente menor do que as estimativas anteriores, sugerindo melhorias no atendimento à DF naquela região[19].

No Brasil, entre 2015 e 2019, a idade média de morte entre pessoas com DF foi de 32 anos, enquanto na população geral foi de 69 anos. Durante a infância, o risco de morte de indivíduos com a doença foi mais de 30 vezes maior em comparação aos sem DF. As causas mais comuns de óbito foram sepse, STA e sequestro esplênico (Figura 3)[20]. O Brasil registra uma média de um óbito por semana em crianças de 0 a 5 anos[5].

**Figura 3. Mortalidade de indivíduos com Doença Falciforme e da população geral no Brasil (2015-2019).**

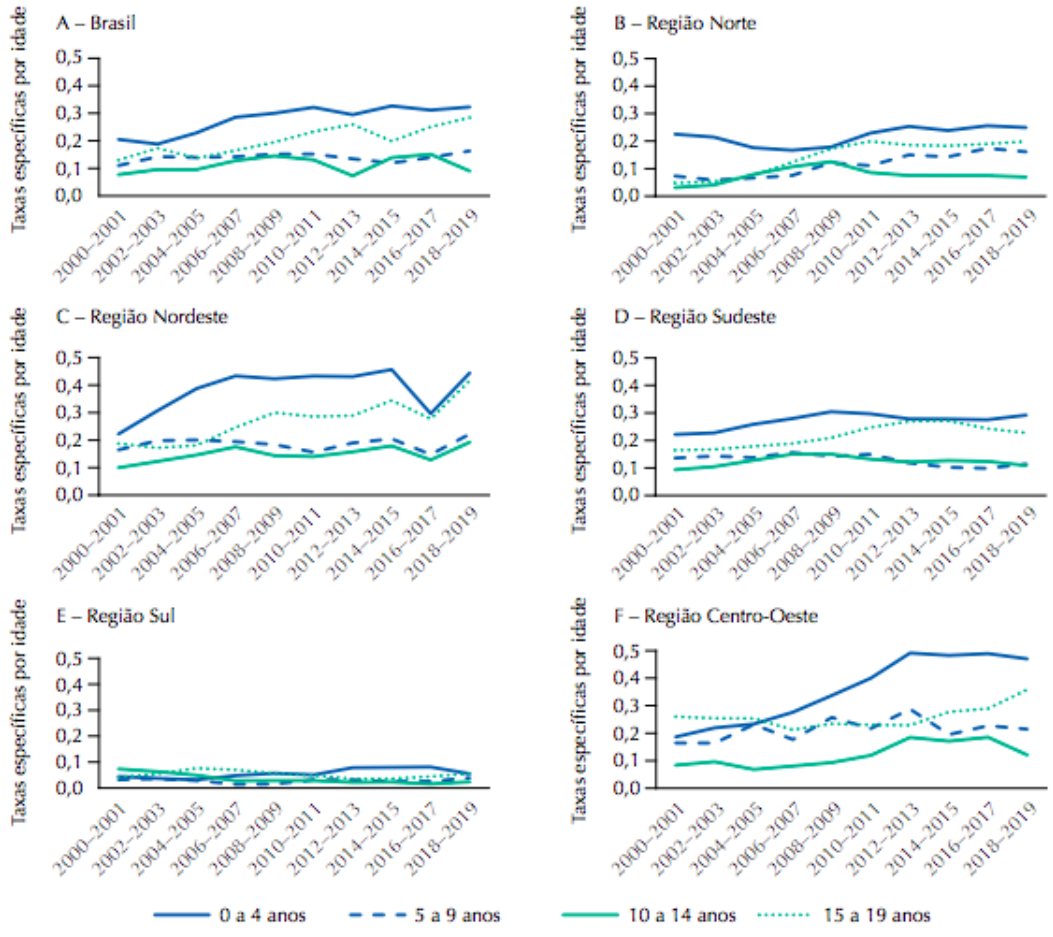



Fonte: Cançado DC et al. 2023[20].
Nota: Proporção de mortes no Brasil de 2015 a 2019 para indivíduos com DF (A) e da população geral (B) com base na idade ao morrer.

No período de 2000 a 2019 houve 2.422 óbitos por DF em menores de 20 anos no Brasil, com maior frequência na região Nordeste (40,46%), seguida de Sudeste (39,02%), Centro-Oeste (9,57%), Norte (7,84%) e Sul (3,10%). As faixas etárias mais acometidas foram menores de quatro anos e de 15 a 19 anos, e o sexo masculino mais afetado do que o feminino (54,24%). As taxas de mortalidade permaneceram abaixo de 0,30 por 100 mil pessoas-ano, mas em menores de cinco anos a taxa de óbitos apresentou um aumento de 60% comparando-se os biênios 2000-2001 e 2018-2019 (Figura 4)[15].

O comportamento da DF no nosso país está na contramão do que vem ocorrendo no resto do mundo, o que pode ser consequente a falhas na implementação das diretrizes da linha de cuidado destinada a essa população. Apesar do teste de triagem neonatal, grande parte dos diagnósticos são tardios, e uma proporção notável de pacientes estão excluídos das políticas destinadas às pessoas com DF: fazem seguimento ambulatorial inadequado, sem acesso aos exames para prevenção e detecção precoce de complicações e faltam medidas para educação adequada para instituição do auto-cuidado[21,22].

**Figura 4. Mortalidade atribuída à Doença Falciforme em crianças e adolescentes no Brasil, 2000-2019.**




Fonte: Nascimento MI et al. 2022[15].

O *Doppler* transcraniano (DTC) tem como objetivo avaliar o fluxo sanguíneo cerebral, de modo a prever e prevenir o acidente vascular encefálico (AVE), uma das

principais causas de morbidade e mortalidade em pessoas com a enfermidade naquela faixa etária. O DTC é ofertado no SUS desde 2012 para crianças e adolescentes com DF de 2 a 16 anos e teve entre 2018 e 2021 uma cobertura de apenas 20,6%[5,23].

Tais falhas são preocupantes, na medida em que há uma tendência crescente ao aumento da prevalência da DF em todo o mundo. Os países de baixa e média renda passam por uma transição epidemiológica impulsionada por melhorias na saúde pública, com mudanças nos padrões de distribuição etária da população, mortalidade, expectativa de vida e causas de morte, com consequente redução na mortalidade infantil. Simultaneamente, a melhoria da assistência ao paciente com DF e as migrações internacionais contribuem para ampliar a distribuição da mutação genética. Assim, faz-se necessário, de forma urgente, colocar em prática medidas efetivas que promovam longevidade com qualidade de vida a esses pacientes[4,24].

**Etiopatogênese e fisiopatologia da DF**

Quanto à etiopatogênese, a mudança pontual de uma base nitrogenada, timina por adenina no ácido desoxirribonucleico (DNA) do cromossomo 11 determina a transcrição do aminoácido valina em substituição ao ácido glutâmico na sexta posição da cadeia de beta-globina, resulta no surgimento da HbS[3,14].

Quando exposta à baixa tensão de oxigênio, a HbS sofre um processo de polimerização, que é exacerbado devido à sua reduzida afinidade com o oxigênio. À medida que as fibras poliméricas se estendem, deformam os eritrócitos e interferem em sua flexibilidade e propriedades reológicas, com consequente hemólise e vaso-oclusão. A taxa de polimerização é proporcional à concentração intraeritrocítica de HbS e inversamente proporcional à concentração de Hb fetal (HbF)[3,14,25–27,28,29].

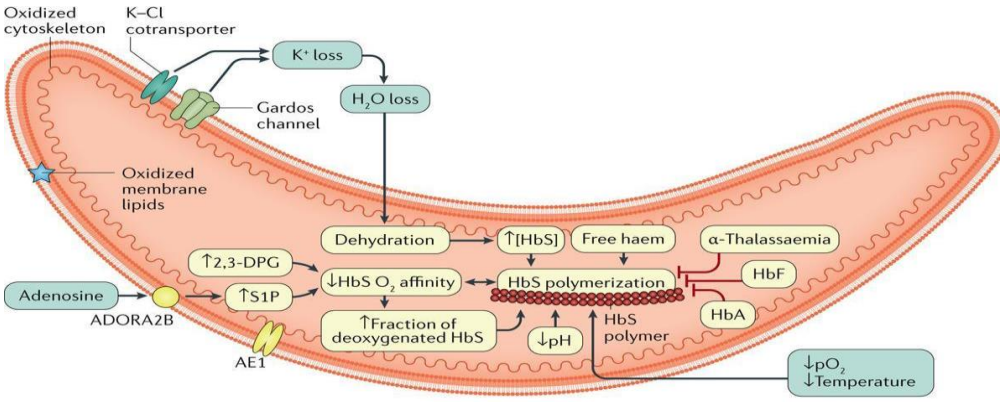
Episódios repetidos de polimerização levam a alterações graves na estrutura e função da membrana, com modificações na bicamada lipídica, das proteínas, exposição de fosfatidilserina e compartimentalização anormal do cálcio, resultando eventualmente na formação de uma célula falciforme irreversível (Figura 5)[3,25,27].

Os eritrócitos falciformes são altamente instáveis, com vida útil reduzida em mais de 75%. A hemólise ocorre, principalmente, por meio de fagocitose extravascular por macrófagos, mas aproximadamente um terço é intravascular. As consequências diretas e indiretas da hemólise desempenham um papel fundamental na fisiopatogenia da DF, sendo tanto uma causa quanto um efeito do estresse oxidativo, pois este aumenta a auto-

oxidação da HbS, levando a danos da membrana celular, envelhecimento prematuro dos eritrócitos e morte celular[25–27].

As proteínas de membrana oxidadas revelam antígenos que se ligam aos anticorpos existentes. Este mecanismo e a exposição de fosfatidilserina resultam em fagocitose dos eritrócitos pelos macrófagos, desencadeando a ativação do sistema imune inato. Os receptores *Toll-like* 4 (TLR4) e *Toll-like* 2 (TLR2) ativam monócitos e macrófagos, com liberação de citocinas inflamatórias, como interleucina (IL)-1β, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF), promovendo um estado inflamatório estéril e disfunção endotelial[3,25–27].

**Figura 5. Polimerização da HbS e deformação eritrocitária.**



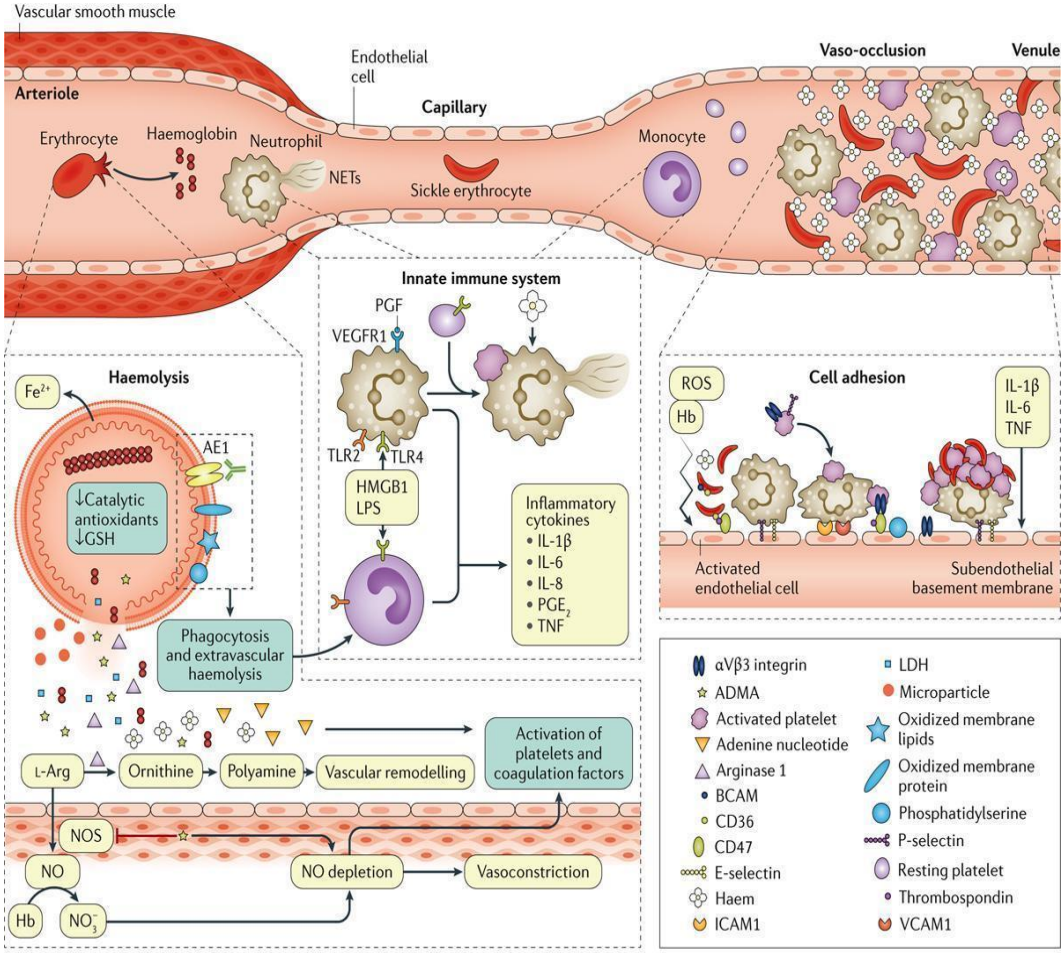

Fonte: Kato, G. J. et al. 2018[3].
Nota: A polimerização de HbS depende de vários fatores, incluindo a concentração de HbS, pressão parcial de oxigênio (pO2), temperatura, pH, concentração de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) e a presença de diferentes moléculas de Hb. O conceito básico da cinética de polimerização de HbS é o mecanismo da dupla nucleação. Antes que qualquer polímero seja detectado, há um período de latência no qual moléculas de HbS desoxigenadas formam um pequeno núcleo, que é seguido por rápido crescimento e formação de polímero. A homeostase de cátions é anormal em eritrócitos falciformes, levando à desidratação das células. A adenosina plasmática também pode reprogramar o metabolismo do eritrócito, alterando a esfingosina-1-fosfato (S1P). ADORA2B, receptor de adenosina A2b; AE1, proteína transportadora de ânions da banda 3; HbA, hemoglobina A; HbF, hemoglobina fetal.

Os produtos da hemólise intravascular, como Hb e heme, são considerados padrões moleculares associados a danos eritrocitários (DAMPS), que promovem estresse oxidativo. A geração de espécies reativas de oxigênio (EROS) leva à redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e suas consequências: vasoconstricção, remodelação vascular, ativação plaquetária e de fatores da coagulação, expressão de moléculas de adesão (proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM1), molécula de

adesão intercelular 1 (ICAM1), P-selectina, E-selectina, antígeno de superfície leucocitária CD47, integrina αVβ3) e produção de endotelina 1 (Figura 6)[3,25–27].

As plaquetas ativadas, os eritrócitos falciformes e os reticulócitos liberados na circulação aderem-se aos neutrófilos circulantes ou ligados ao endotélio e formam agregados, com consequente vaso-oclusão, que ocorre de forma recorrente, levando a danos aos diversos órgãos. Como exemplo, os infartos que ocorrem no leito esplênico levam à fibrose e desaparecimento anatômico do baço nos primeiros 2-5 anos de vida[3,25-27].

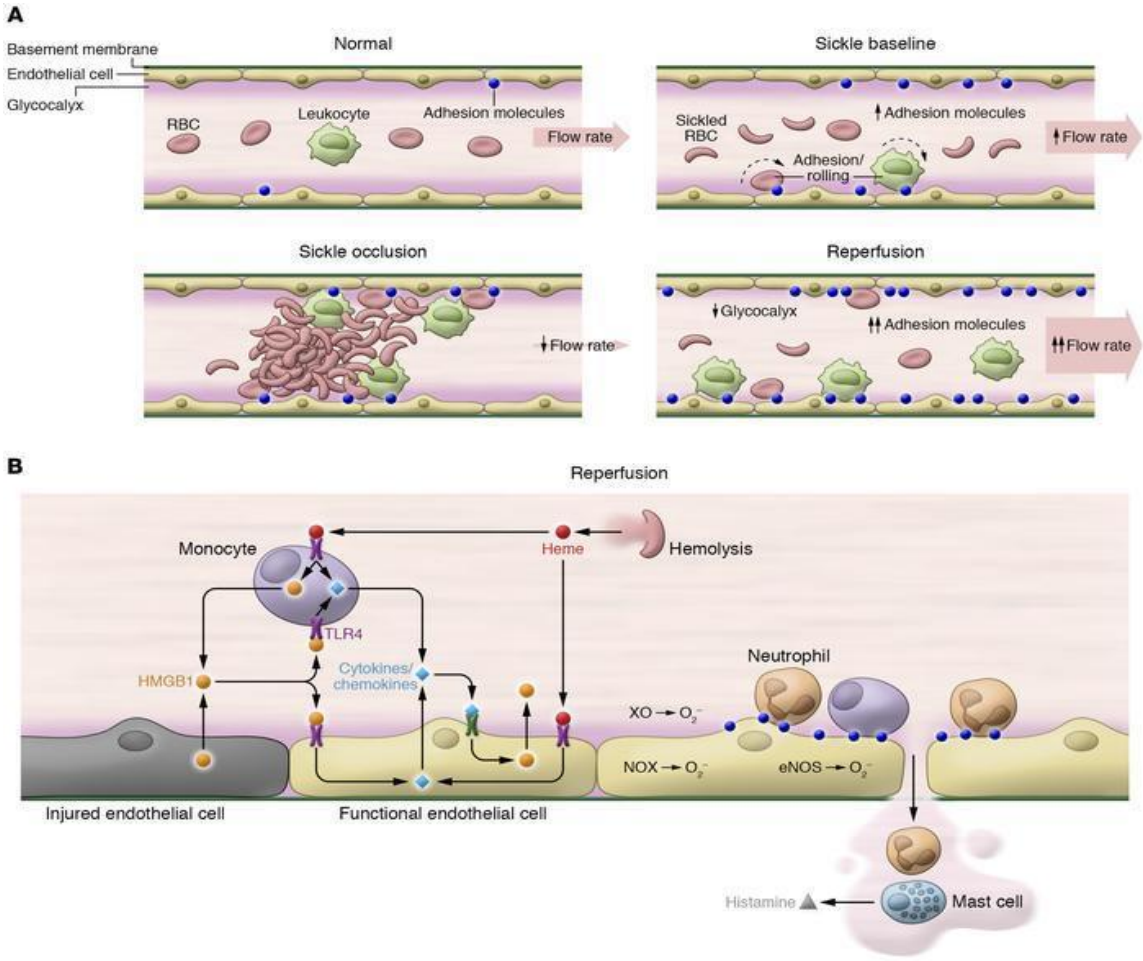
**Figura 6. Fisiopatologia da Doença Falciforme.**




Fonte: Kato, G. J. et al. 2018[3].
Nota: AE1, proteína de transporte de ânions de banda 3; BCAM, molécula de adesão celular basal; GSH, glutationa;HMGB1, proteína B1 do grupo de alta mobilidade; ICAM1, molécula de adesão intercelular 1; LPS, lipopolissacarídeo;PGEproteína B1 do grupo de alta mobilidade; ICAM1, molécula de adesão intercelular 1;LDH, lactato desidrogenase;LPS, lipopolissacarídeo; PGEproteína B1 do grupo de alta mobilidade; ICAM1, molécula de adesão intercelular 1; LPS, lipopolissacarídeo;$PGE_2$, prostaglandina E2; PGF, fator de crescimento da placenta;VCAM1, proteína de adesão celular vascular 1; VEGFR1, receptor do fator de crescimento endotelial vascular 1.

A lesão tecidual é paradoxalmente exacerbada pela reentrada de oxigênio, devido ao processo de isquemia/reperfusão (I/R), onde há hipóxia transitória, estresse oxidativo, disfunção endotelial, ativação de respostas imunes inatas e adaptativas e morte celular. Pode ser considerado como o pilar central do estado inflamatório encontrado na DF (Figura 7)[25,27,30].

**Figura 7. Processo de Isquemia/Reperfusão da Doença Falciforme.**



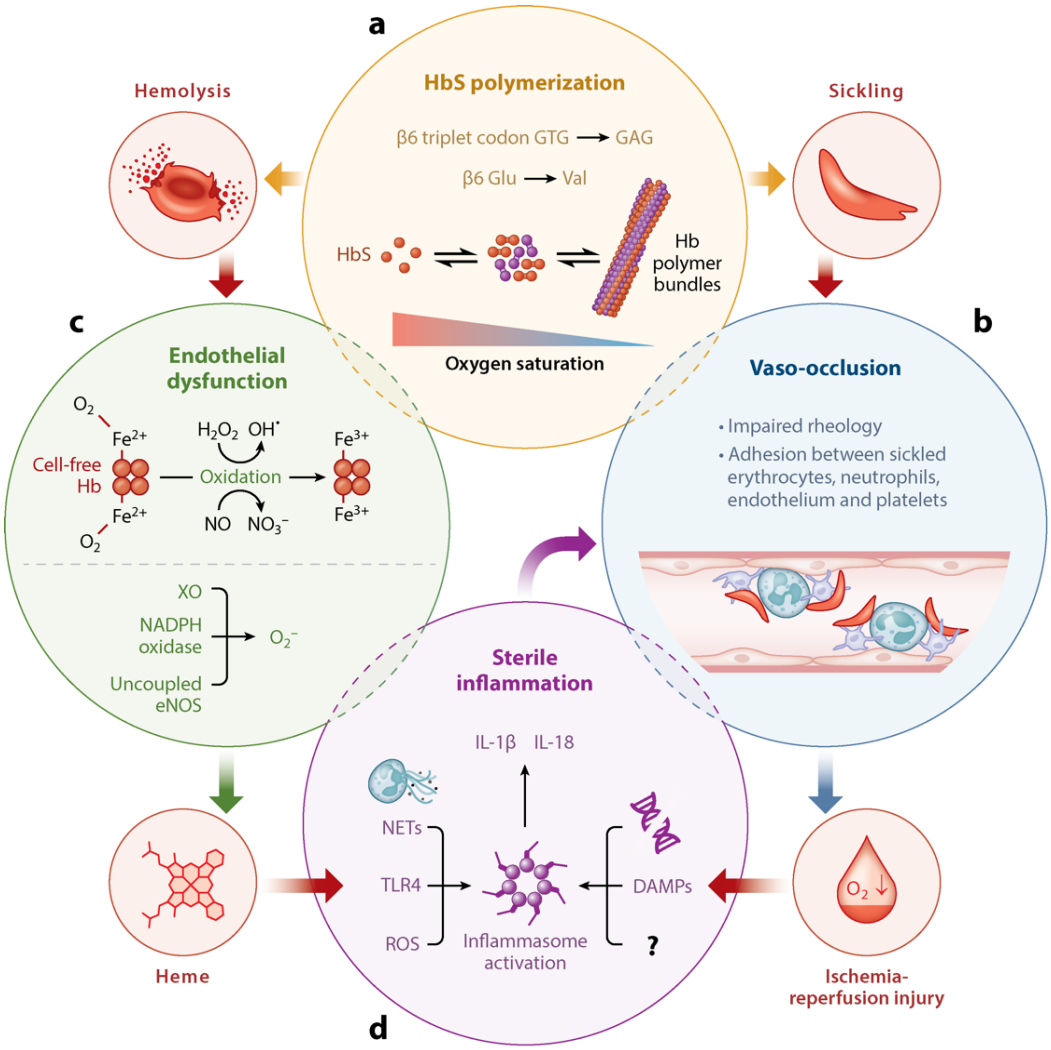

Fonte: Hebbel RP et al. 2020[30].
Notas: ( **A** ) Comparado com o normal, a biologia vascular falciforme basal inclui aumento da expressão de moléculas de adesão, adesão de hemácias e leucócitos ao endotélio e aumento da taxa de fluxo. A vaso-oclusão é desencadeada pela adesão de hemácias e/ou leucócitos em vênulas pós-capilares, resultando em falcização retrógrada e obstrução. Após a reperfusão, a expressão da molécula de adesão e a adesão das células sanguíneas são muito mais proeminentes, o glicocálice se afina e o fluxo é notavelmente elevado. ( **B** ) Uma visão expandida da fisiopatogenia da reperfusão em **A**.

Todo esse complexo processo fisiopatológico resulta em aumento da contagem de leucócitos e de plaquetas, e elevação de citocinas inflamatórias circulantes, como TNF-

alfa, IL1, IL6 e IL8. A ativação crônica da coagulação leva ao aumento da expressão do Fator Von Willebrand, produção de trombina e redução dos níveis de anticoagulantes[25,27,30].

Em suma, com base nas evidências atuais, a fisiopatogenia da DF é determinada pela ciclicidade e perpetuidade dos seguintes mecanismos: polimerização da HbS, hemólise, vaso-oclusão, I/R e processo inflamatório estéril. Esses mecanismos moleculares, celulares e biofísicos atuam em sinergismo, promovendo crises álgicas e lesões de múltiplos órgãos (Figura 8)[25,27,30].

**Figura 8. Ciclicidade do estado inflamatório na Doença Falciforme.**




Fonte: Sundd P et al., 2019[25].
Notas: Sentido horário: a) Polimerização da HbS levando à falcização eritrocitária; b) reologia prejudicada e adesão entre as células e endotélio, levando à vaso-oclusão e posterior lesão de I/R. d) lesões de I/R resultam em processo inflamatório estéril. Sentido anti-horário: a) hemólise; c)

liberação de Hb livre, que promove disfunção endotelial ao esgotar as reservas de NO; a NADP oxidase, xantina oxidase (XO) e NO sintase endotelial desacoplada (eNOS) geram radicais livres de oxigênio que contribuem para a lesão endotelial. A metemoglobina se degrada, libera heme livre, que é um importante padrão molecular associado a danos nos eritrócitos (DAMP); d) geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), liberação de DAMPs, ativação de receptores promovem inflamação estéril, que perpetua o ciclo.

## Fisiopatologia da DF no SNC e sistema cardiovascular

Na DF há um estado de pan-vasculite, comprometendo grandes e pequenos vasos. Tanto a hipoperfusão da microcirculação (por vaso-oclusão e alterações vasomotoras) quanto a hiperperfusão da macrocirculação sistêmica e dos principais órgãos (por anemia e alterações vasculares) coexistem, fenômeno denominado "paradoxo da perfusão". Essas anormalidades são generalizadas, mas seus efeitos nos SNC e cardiopulmonar podem resultar em complicações devastadoras[25,31].

As complicações neurológicas são potencialmente graves e relativamente comuns na população pediátrica com DF. A instabilidade vascular tem um papel relevante, explicando vários mecanismos fisiopatológicos implicados. A arteriopatia cerebral com hiperplasia intimal leva à obliteração do lúmen, degeneração da lâmina elástica e trombose intraluminal. Ademais, o cérebro é o órgão mais afetado pelas lesões de I/R, comprometendo ainda mais o prognóstico desses pacientes, visto que a normalidade da função cerebral requer a normalidade da função endotelial cerebrovascular[25,27,30].

Os pacientes com anemia crônica possuem um mecanismo compensatório de autorregulação, que leva à vasodilatação com aumento do fluxo sanguíneo cerebral visando manter a perfusão adequada e consequente oferta de oxigênio local. Há, portanto, um delicado estado de equilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio para o cérebro; qualquer aumento da demanda ou queda na oferta resulta em isquemia ou infarto; logo, quedas agudas nos níveis de Hb aumentam o risco dessas complicações[32–34].

Ressalta-se que no cérebro de pacientes com DF, o paradoxo da perfusão faz com que haja pouca reserva vascular, limitando sua capacidade adaptativa. O prejuízo na autorregulação permite que o aumento do fluxo sanguíneo cerebral e pressão de pulso sejam transmitidos à microcirculação e causem danos[25]. Aumentos da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC) associadas ao aumento da viscosidade sanguínea aceleram potencialmente a vasculopatia já em progressão, por meio de lesão na parede vascular, levando à remodelação vascular inadequada. A VFSC pode ser avaliada por meio do DTC[30,35–37].

A demanda de perfusão é influenciada pela maturação do cérebro; a substância cinzenta é, pelo menos, quatro vezes metabolicamente mais ativa que a substância branca, requerendo, portanto, maior fluxo sanguíneo. A relação substância cinzenta/substância branca atinge o pico entre seis e 10 anos, diminuindo progressivamente após esta idade. O fluxo sanguíneo cerebral parece seguir um padrão semelhante, aumentando acentuadamente entre dois e cinco anos; faixa etária na qual ocorre maior incidência de AVE[32,38].

Influenciam na oferta de oxigênio não apenas o nível de Hb, mas também a sua saturação ($SpO_2$), que pode estar transitória ou persistentemente reduzida na DF. Possíveis mecanismos incluem deslocamento para a direita da curva de dissociação da oxihemoglobina, dessaturação durante o sono, presença de shunt direita-esquerda cardíaco ou pulmonar, alterações pulmonares, como STA. A redução da $SpO_2$ aumenta o risco de infarto cerebral e está associada a aumento da VFSC e anormalidades microestruturais da substância branca[39–41].

As regiões que desenvolvem infartos cerebrais silenciosos (ICS) apresentam redução da perfusão; nestes pacientes, partes do cérebro são cronicamente hipóxicas ou estão no limite disto. Volumes reduzidos de substância cinzenta cortical e subcortical, bem como volumes reduzidos de substância branca subcortical e padrões anormais de maturação cerebral também foram descritos. Há evidências de que a atrofia cortical progride em crianças com DF em um ritmo semelhante à de adultos sem a doença, o que sugere envelhecimento cerebral precoce e acelerado nesses pacientes[25,30,32].

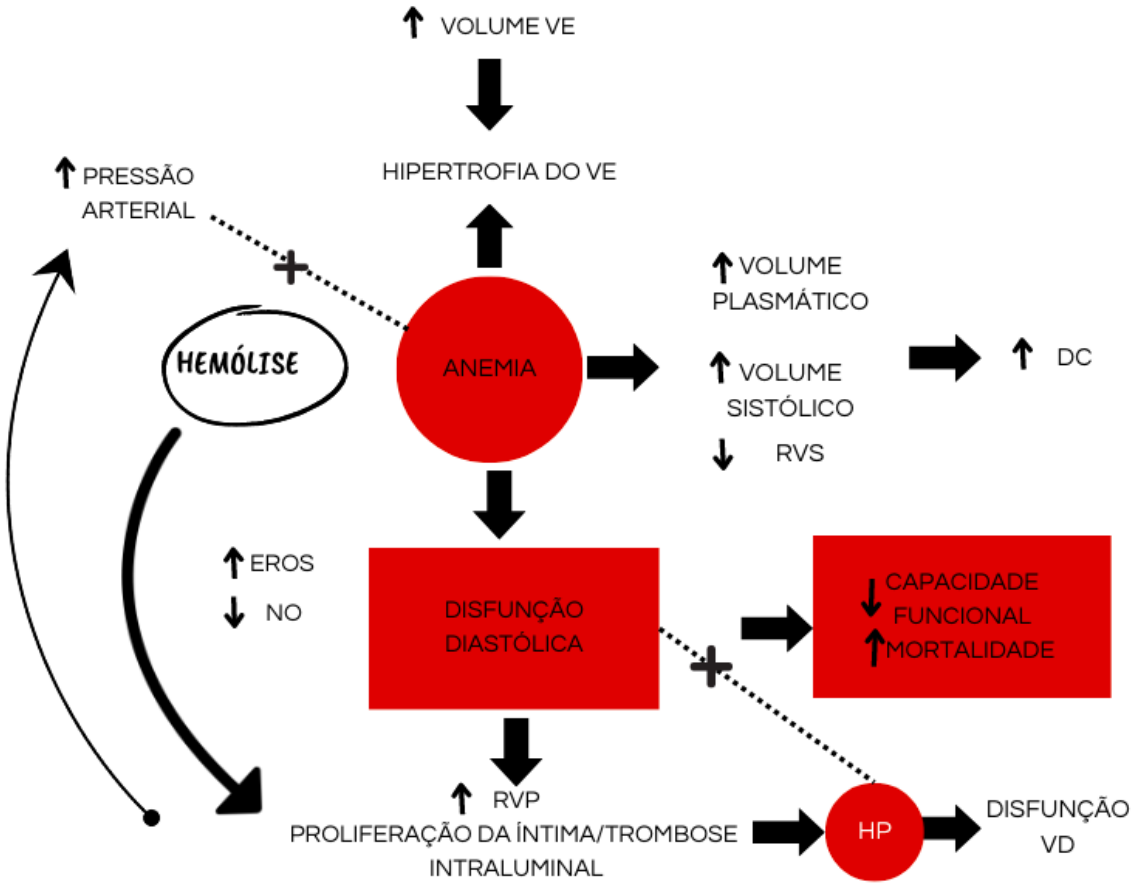
Múltiplos mecanismos fisiopatológicos levam ao envolvimento cardíaco, com danos estruturais e modificações funcionais. As principais complicações cardiovasculares na DF são disfunção ventricular esquerda e hipertensão pulmonar (HP), determinadas pela fisiopatologia comum a todas as lesões orgânicas descritas previamente, pelo estado compensatório de alto débito, pela sobrecarga de volume devido à anemia e hipóxia tecidual crônica (Figura 9)[31,42–45].

Com a progressão da doença, ocorrem aumento do volume diastólico e hipertrofia excêntrica adaptativa do VE, a princípio com preservação da complacência diastólica e manutenção das pressões de enchimento normais. Posteriormente, essas respostas cardíacas resultam em disfunção sistólica e diastólica[31,46].

A disfunção diastólica do VE é mais comum que a sistólica, e ocorre devido à relativa hipertensão arterial sistêmica (HAS), a danos diretos no miocárdio determinados

pela vasculopatia e acúmulo de ferro tecidual. O aumento do VE é maior, mais comum e antecede as alterações do VD, pois alguns fatores afetam mais especificamente o lado esquerdo do coração, como a sobrecarga de volume e isquemia crônica sobre a parede ventricular hipertrofiada[45,47–50].

**9. Fisiopatologia do acometimento cardiopulmonar na Doença Falciforme.**




Fonte: Adaptado de Wood KC et al. 2020[43].

Nota: A anemia crônica causa um estado hiperdinâmico compensatório no qual tanto o volume plasmático quanto o volume sistólico aumentam, enquanto a RVS diminui, levando ao aumento do débito cardíaco para fornecimento adequado de sangue oxigenado aos tecidos. Aumento do volume do VE resulta em aumento do estresse da parede sistólica e hipertrofia do VE, resultando em disfunção diastólica do VE e proliferação íntima e da camada muscular lisa, bem como trombose in situ, com aumento da RVP. Esses efeitos aumentam a PA e a pressão da artéria pulmonar, levando ao desenvolvimento de HP. A PA elevada associada à anemia mantem o ciclo de patologia hemodinâmica avançando. A hemólise causa lesão vascular direta adicional, alterações nas proporções de NO e EROS, com vasoconstrição e alterações na vasculatura pulmonar. É importante ressaltar que a HP contribui de forma fundamental para disfunção do VD. Quando a HP e a disfunção diastólica do VE estão presentes, a capacidade funcional do paciente diminui e a mortalidade aumenta. PA, pressão arterial; VE, ventrículo esquerdo; NO, óxido

nítrico; HP, hipertensão pulmonar; RVP, resistência vascular pulmonar; EROS, espécies reativas de oxigênio; RVS, resistência vascular sistêmica.

Com o remodelamento progressivo do VE, haverá o comprometimento de sua deformidade miocárdica, que pode ser mensurada por meio do *strain* longitudinal global do VE (SGLVE), o componente da contratilidade que se altera mais precocemente no acometimento miocárdico, em um estágio inicial e subclínico, quando ainda não há repercussões na fração de ejeção do VE (FEVE) [50,51].

O SLGVE expressa a variação na área do VE durante a sístole, geralmente medido por ecocardiograma pela técnica de *speckle tracking*, na qual o rastreamento do movimento de "pontos acústicos" no tecido cardíaco permite calcular a porcentagem de deformação em relação ao comprimento normal das fibras musculares. Valores mais negativos do SLGVE denotam deformidade miocárdica aumentada; valores menos negativos refletem diminuição da contratilidade, que pode evoluir para disfunção sistólica[50,51].

O SLGVE expressa a variação na área do VE durante a sístole, geralmente medido por ecocardiograma pela técnica de *speckle tracking*, na qual o rastreamento do movimento de "pontos acústicos" no tecido cardíaco permite calcular a porcentagem de deformação (alongamento, encurtamento e espessamento) das fibras do músculo cardíaco. Valores mais negativos do SLGVE denotam deformidade miocárdica aumentada; valores menos negativos refletem diminuição da contratilidade, que pode evoluir para disfunção sistólica[50,51].

O inadequado enchimento do VE e a redução da contratilidade miocárdica levam à dilatação progressiva do AE, cujo tamanho é reconhecido como um bom marcador de gravidade e duração da disfunção diastólica e preditor de eventos cardíacos na população geral. Na DF, as dimensões do AE estão intimamente ligadas à anemia e à sobrecarga de volume[47,48,52].

Estas respostas adaptativas, com aumento nas pressões de enchimento do coração esquerdo levam ao aumento nas pressões à jusante nos capilares e arteríolas pulmonares, com consequente HP pós-capilar. Portanto, a hipertrofia do VE (HVE) pode ser o primeiro passo no desenvolvimento de HP nesses pacientes[31,43,49,52].

Ademais, a hipóxia induz a proliferação de células musculares lisas e da íntima, e a trombose *in situ* pode aumentar a resistência vascular pulmonar, levando desenvolvimento de HP pré-capilar. Todas as formas de HP contribuem para a disfunção

progressiva do ventrículo direito (VD). Na infância, a HP está principalmente relacionada ao aumento do débito cardíaco e disfunção do VE, enquanto a resistência vascular pulmonar permanece normal. A disfunção do VD e a HP contribuem de forma independente para a mortalidade em crianças com DF[43,49,53–55].

O diagnóstico precoce de HP é desafiador nessa população, visto que a insuficiência cardíaca direita pode já ter sido estabelecida quando o paciente apresenta sinais e sintomas[43,56,57].

O ecocardiograma é utilizado para rastreio de HP e avaliação de função de VD; utiliza-se a aferição da velocidade de regurgitação tricúspide (TRV) para estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Estudos evidenciam que valores de TRV iguais ou superiores a 2,5 m/s traduzem PSAP elevada, associando-se a HP em 20 a 30% dos casos. Em crianças, a maioria dos estudos utiliza aquele valor, embora não haja consenso para o valor de referência. O padrão-ouro para diagnóstico de HP é a medição da pressão arterial média pulmonar por meio do cateterismo cardíaco direito; valores acima de 20 mmHg confirmam sua presença[56,57].

À medida que a doença progride, o desenvolvimento de rigidez vascular e o alto débito resultam em aumento da pressão arterial sistêmica sistólica, fator de risco para HP, disfunção cardíaca, ICS e AVE. Portanto, há uma sobreposição nos fatores de risco da doença cardiopulmonar e cerebrovascular (DVC), destacando-se a hipertensão arterial sistólica e a anemia hemolítica. Há grande semelhança entre a arteriopatia do SNC e a vasculopatia cardiopulmonar, e ambas estão epidemiologicamente e fisiologicamente relacionadas à gravidade da anemia hemolítica[25,58].

**Quadro clínico da DF**

Nos primeiros meses de vida, geralmente, o portador é assintomático, pois a HbF, cujos níveis podem chegar a 90%, tem efeito protetor contra as crises vaso-oclusivas. Até o final do primeiro ano de vida, os níveis de HbF chegam a menos de 1% em indivíduos saudáveis. Portanto, evolutivamente, nos pacientes com DF, há o declínio dos níveis de HbF e o aumento da síntese de HbS, iniciando-se as manifestações clínicas, usualmente, por volta do sexto mês de vida[3,14].

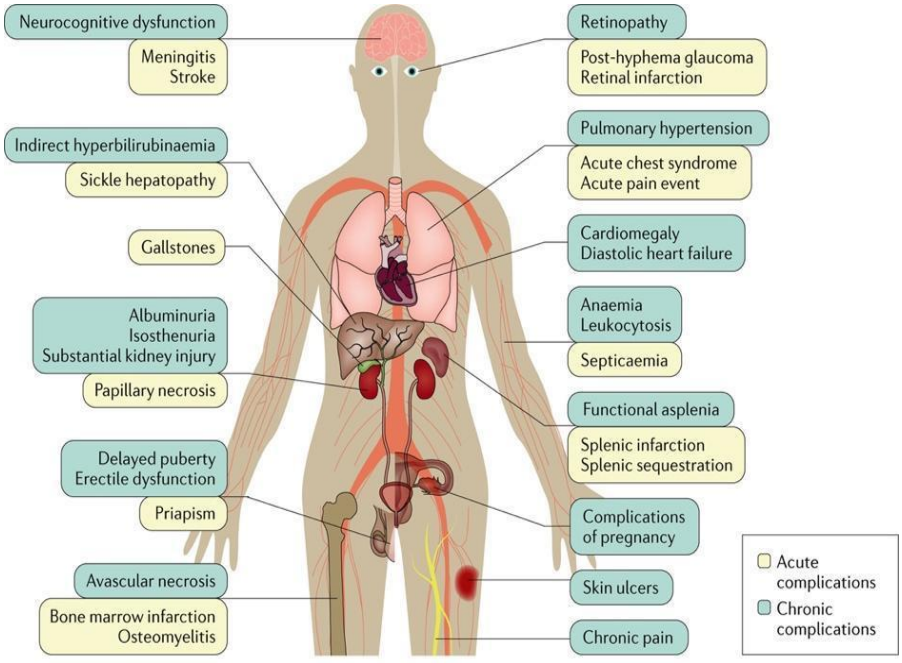
As manifestações clínicas são decorrentes da anemia e dos fenômenos vaso-oclusivos resultando em complicações agudas e crônicas: crises álgicas, infecções, STA, sequestro esplênico, asplenia funcional, auto-esplenectomia, aplasia medular, AVE,

priapismo, necrose óssea, litíase biliar, úlcera em membros inferiores, retinopatia, insuficiência cardíaca, respiratória e renal (Figura 10)[3,14].

Os primeiros anos são marcados especialmente por anemia, crises vaso-oclusivas, dactilite, sequestro esplênico, STA, além de maior suscetibilidade a infecções (Quadro 1). As crises álgicas são as manifestações agudas mais comuns, acometem principalmente os membros inferiores e superiores, e têm intensidade variável; o controle imediato da dor é essencial para interromper o processo vaso-oclusivo, sendo, por vezes, necessário o emprego de analgesia potente[3,14].

A Hb basal para pacientes assintomáticos depende do genótipo, variando de níveis tão baixos quanto 60-80 g/L para SS e $S\beta^0$, a 100-110 g/L nas formas SC e $S\beta^+$. Como a anemia é crônica, seus sintomas são pouco pronunciados; entretanto, alguns fatores podem contribuir para seu agravamento, como: carência de folato, crises aplásicas e sequestro esplênico. A velocidade da queda do nível de Hb em relação ao estado basal pode desencadear sintomas de hipóxia ou até de choque hipovolêmico[3,14,23,26].

**Figura 10. Manifestações clínicas da Doença Falciforme.**




Fonte: Kato GJ et al. 2018[2].

**Quadro 1. Distribuição por idade das principais manifestações clínicas em crianças e adolescentes com Doença Falciforme.**

| Manifestação | 0 – 5 anos | 5 – 15 anos | >15 anos |
|---|---|---|---|
| **Asplenia funcional** | +++ | ± | 0 |
| **Auto-esplenectomia** | ± | ++ | +++ |
| **Sepse** | +++ | ++ | ± |
| **Sequestro esplênico** | +++ | ++ | ± |
| **Dactilite** | +++ | ± | 0 |
| **STA** | +++ | ++ | + |
| **AVE isquêmico** | ++ | + | ± |
| **AVE hemorrágico** | 0 | + | +++ |
| **Crise álgica** | + | ++ | +++ |
| **Litíase biliar** | 0 | ± | +++ |
| **Necrose avascular** | 0 | ± | +++ |
| **Retinopatia** | 0 | 0 | +++ |
| **Insuficiência renal** | 0 | ± | +++ |

Fonte: adaptado de Zago MA et al. 2007.
Nota: STA: síndrome torácica aguda; AVE: acidente vascular encefálico.

O sequestro esplênico é a causa mais comum de anemia aguda grave em crianças com DF, com prevalência de aproximadamente 7% a 30%, e juntamente com as infecções se constituem nas principais causas de óbito nesta faixa etária. Apresenta-se com dor no quadrante superior esquerdo, aumento do baço, trombocitopenia, queda da Hb e aumento da contagem de reticulócitos. Hipovolemia e choque podem se desenvolver rapidamente. O tratamento de emergência com transfusão de hemácias é necessário para manter a euvolemia[3,14,36].

As crises aplásicas se caracterizam por redução dos níveis de Hb e na contagem de reticulócitos; são mais frequentes nos primeiros anos de vida e ocorrem, em geral, após processos infeciosos; as mais graves costumam estar relacionadas com infecção pelo parvovírus B19. O tratamento consiste na administração de concentrado de hemácias[3,14,23,36].

Devido à asplenia funcional, há aumento do risco de infecções graves, sobretudo por *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, que podem levar a quadros sépticos, causas mais comuns de morte em crianças com DF. Pacientes com febre devem ser avaliados prontamente para rastreio de foco infeccioso. A administração empírica de antibióticos de amplo espectro é recomendada, pois as taxas de adesão à profilaxia com penicilina são baixas, e o risco de doença invasiva com sorotipos bacterianos não vacinais permanece alto[26,36].

A STA apresenta-se por meio de sintomas respiratórios, graus variáveis de dispneia, dessaturação e alterações radiológicas. A lesão pulmonar é multifatorial, mas em crianças destacam-se os processos infecciosos. A internação e administração de antimicrobianos de amplo espectro, broncodilatadores, suplementação de oxigênio e transfusões de hemácias são frequentemente indicados[3,14,36].

A litíase biliar afeta aproximadamente 12% das crianças de dois a quatro anos e 43% daquelas de 15 a 19 anos. Quanto ao acometimento renal, a hipostenúria (densidade urinária menor que 1.008) ocorre no início da vida, e a prevalência de microalbuminúria nas crianças é de aproximadamente 16%[26,36].

São muitas as desordens neurológicas que podem ocorrer na DF. As mais comuns são: ICS, cefaleia aguda e crônica, comprometimento neurocognitivo, convulsões, AVE isquêmico e hemorrágico. Os achados neurológicos mais comuns em metanálise realizada na África foram: AVE (4,2%), velocidade anormal de fluxo sanguíneo cerebral (6,1%), convulsões (4,4%), cefaleia crônica (18,9%) e déficit cognitivo (15,6% leve e 21,9% grave)[39].

Eventos cerebrovasculares são responsáveis por aproximadamente 12% da mortalidade relacionada à DF nos EUA. Em algumas áreas da Europa, representam a terceira causa de morte em crianças, depois de infecções e complicações hematológicas (sequestro esplênico e outras causas de anemia aguda). Além disso, são responsáveis por uma elevada taxa de deficiências motoras e cognitivas[17,31,40].

O ICS é a injúria neurológica permanente mais comum em crianças com DF e afeta cerca de 27% das crianças com menos de seis anos de idade. Caracteriza-se por achados sugestivos de áreas de infarto em ressonância nuclear magnética (RMN), em paciente assintomático; como consequência, os ICS são identificados incidentalmente ou através de triagem[31,40].

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do ICS, destacam-se: história de convulsões, leucocitose, baixos níveis de Hb e vasculopatia. A sua ocorrência é fator de risco para recorrência e ocorrência de AVE; as taxas de incidência de lesões novas ou mais extensas foram de 1,0 e 7,0 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente, para crianças com ou sem ICS prévio[17,40,59–61].

A despeito da presença de sinais clínicos, ICS tem sido frequentemente associado ao comprometimento cognitivo em vários domínios, que pode se manifestar como baixo desempenho acadêmico. Déficits cognitivos foram demonstrados em pacientes com DF usando testes validados de inteligência global, processamento visual e desempenho acadêmico. Vários estudos relataram pior função intelectual global em pacientes com SCI[40,41].

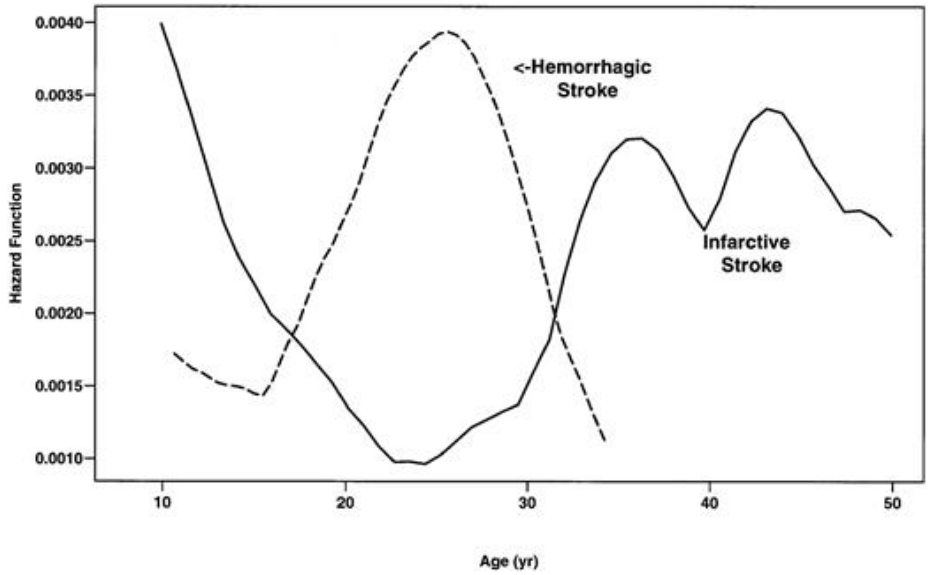
Entretanto, Stotesbury et al., em 2022, evidenciaram que nem a presença, nem o número, nem o volume total de lesões de ICS previram o desempenho ou comprometimento cognitivo global em pacientes com DF ou grupo-controle[60]**.** O nível intelectual inferior em crianças com DF pode ser parcialmente explicado pela hipóxia crônica devido à anemia grave. Assim, devem ser considerados na causalidade os efeitos diretos da DF na função cerebral, mas também os efeitos indiretos das doenças crônicas e os fatores psicossociais e socioeconômicos envolvidos[40,41].

A epilepsia é mais comum em crianças com DF do que na população em geral, e pode estar associada à morte precoce. As causas mais comuns de convulsão em crianças com DF geralmente são as convulsões febris; dentre outras causas, podemos citar meningite, AVE, malária e infecções congênitas[39,41,61].

Cefaleia recorrente é um sintoma frequente em crianças com DF e deve ser sempre investigada. Pode ser primária, mas outras etiologias – como vasculopatia, infartos ósseos, síndrome de compressão orbital, osteomielite, encefalopatia posterior reversível (PRES) e dores neuropáticas podem estar associadas. Uma preocupação particular é que a cefaleia pode ser uma manifestação de doença cerebrovascular da DF[41].

O AVE é definido pela OMS como um déficit neurológico focal com duração superior a 24 horas. Em crianças e adolescentes, a causa mais comum é a DF, com uma incidência aproximadamente 200 vezes maior em comparação com a população pediátrica geral, sendo a forma isquêmica a mais comum nessa população (Figura 11), e está associado a significativas morbidade e mortalidade[62].

**Figura 11. Risco de Acidente Vascular Encefálico (AVE) de acordo com a idade em pacientes com Doença Falciforme.**




Fonte: Ohene-Frempong K et al. 1998[71].
Nota: (—) AVE isquêmico; (---) AVE hemorrágico**.**

Na ausência de triagem e tratamento profilático, entre cinco e 17% dos pacientes com DF sofrerão um primeiro AVE durante a infância ou adolescência, podendo atingir uma em cada 10 crianças. A maioria dos eventos vasculares (75%) resultam de isquemia e 25% resultam de hemorragia intracraniana[62,63].

O *Sickle Cell Disease Cooperative Study* (CSSCD), o maior estudo observacional longitudinal multicêntrico dos EUA sobre complicações da DF, que envolveu 4.082 pacientes com DF, relatou uma prevalência global de AVE de 3,75%[62,63]. No estudo brasileiro com 411 crianças, a prevalência foi de 5,1% (3–7,2%)[64]. Na Alemanha e na Espanha a prevalência de AVE foi 4,2% e 2,6% respectivamente[65,66].

Na África, a prevalência de AVE variou de 2,9 a 16,9%, levando a uma estimativa de 30.000 a 60.000 crianças afetadas[67]. O risco de AVE na DF é mais elevado em pacientes com HbSS, na primeira década de vida, especialmente entre dois e cinco anos, e é menos comum antes dos dois anos de idade, provavelmente, devido ao efeito protetor da HbF[62].

Há sobreposição de fatores de risco para AVE isquêmico e hemorrágico: queda nos níveis de Hb, leucocitose e hipertensão arterial (HAS). Para os isquêmicos, destacam-se ainda presença de evento anterior, STA, reticulocitose e aumento do DHL; para os

hemorrágicos, transfusão recente (nos últimos 14 dias), corticoterapia e uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINH) (Quadro 2)[62,63,68,69].

**Quadro 2. Fatores de risco para Acidente Vascular Encefálico (AVE) Isquêmico ou Hemorrágico em crianças com Doença Falciforme .**

| FATORES DE RISCO PARA AVE ISQUÊMICO | FATORES DE RISCO PARA AVE HEMORRÁGICO |
|---|---|
| Hemoglobina baixa | Hemoglobina baixa |
| Leucocitose | Leucocitose |
| Hipertensão arterial sistêmica | Hipertensão arterial sistêmica |
| Ataque isquêmico transitório | Transfusão recente (14 dias) |
| Infarto cerebral silencioso | Corticoterapia |
| Síndrome torácica aguda recente | Anti-inflamatórios não-hormonais |
| Reticulocitose | |

Fonte: Adaptado de DeBaun MR et al. 2012[41].
Nota: AVE: acidente vascular encefálico.

As infecções contribuem para a ocorrência de AVE, visto que durante as mesmas pode haver aumento da viscosidade sanguínea, leucocitose, queda dos níveis de Hb, febre, desidratação, aumento da demanda tecidual de oxigênio, e em algumas situações se associam ao desenvolvimento de STA. Em crianças com DF, existe uma relação clara entre infecção e AVE. Tanto em países ricos como nos pobres, as vacinas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza tipo B* e *Neisseria meningiditis*, diminuíram drasticamente a incidência dessas infecções e AVE associado[41,68–70].

Crianças com apneia do sono e/ou obstrução das vias aéreas superiores podem apresentar hipoxemia noturna, que está associada à maior risco de complicações neurológicas[62,71].

O AVE isquêmico pode se apresentar por meio de déficits neurológicos focais, como hemiparesia, perda sensorial e/ou afasia. Em alguns casos, manifesta-se com crises convulsivas ou alterações no estado mental, dependendo da localização e do tamanho da lesão. Os AVE são mais comumente encontrados na circulação anterior, afetando as

distribuições das artérias carótidas internas (ACI), cerebrais médias (ACM) e/ou ramos das artérias cerebrais anteriores (ACA)[41,61,70].

Os AVE hemorrágicos costumam ter uma apresentação mais dramática, com cefaleia intensa, estupor, coma, hemiparesia; são mais comuns em adultos jovens, dos 20-29 anos, e estão associados a elevada mortalidade (30-50%). A presença de aneurisma intracraniano e a ruptura de vasos colaterais formados a partir de áreas isquêmicas, como ocorre na síndrome de *Moyamoya*, podem levar à hemorragia subaracnoide ou intraparenquimatosa[62,70,72].

A síndrome de *Moyamoya* consiste em um padrão de vascularização que se desenvolve após oclusão de grandes segmentos intracranianos da ACI, com o surgimento compensatório de vasos colaterais. O padrão aparece angiograficamente como uma "nuvem de fumaça". Sua prevalência em crianças que tiveram AVE pode chegar a 43%[25].

O acometimento cardíaco na DF é progressivo e silencioso na infância. A anemia grave resulta em aumento do débito cardíaco e dilatação cardíaca correspondente ao nível de Hb. O VE dilatado sofrerá paulatinamente um processo de hipertrofia, e haverá posteriormente comprometimento de sua função diastólica e sistólica[46,73].

A HP geralmente é assintomática até que ocorra o comprometimento do VD; crianças podem demonstrar algum grau de intolerância aos exercícios. Mais tardiamente, sintomas de insuficiência cardíaca direita (como edema em membros inferiores), dor torácica, arritmias, dispneia, síncope e fadiga podem ocorrer[56,57,74].

Complicações cardiopulmonares são as causas mais importantes de óbito em adultos jovens com DF; a HP, associada à elevada velocidade de regurgitação tricúspide (TRV) e disfunção diastólica em ventrículo esquerdo (VE), diagnosticadas por ecocardiograma, têm sido associadas ao aumento da mortalidade. Estes pacientes podem também apresentar cardiomiopatia restritiva que se sobrepõe à fisiologia hiperdinâmica[43,57,75].

Em estudo envolvendo 77 pacientes de dois a 22 anos de idade nos EUA, não foram observados sinais de insuficiência cardíaca, nem alterações ecocardiográficas sugestivas de HP, estando a função sistólica dentro dos limites da normalidade. Os autores encontraram sopro sistólico em 87% das crianças, e aumento de ventrículo esquerdo (VE) em todas, ambos proporcionais ao grau de anemia[76].

Outros estudos encontraram anormalidades cardíacas em 72% das crianças com DF, destacando-se dilatação de átrio esquerdo (AE) e hipertrofia de VE (HVE)[77]. Em

pesquisa realizada utilizando dados do estudo *Dissemination and Implementation of Stroke Prevention Looking at the Care Environment* (DISPLACE), no qual foram coletados dados de 5.247 crianças e adolescentes de 28 centros dos EUA, 20,3% apresentaram HVE, cujo risco aumentou com a idade e com redução dos níveis da Hb[47].

Estudo recente em crianças com DF, objetivando verificar associação entre lesão miocárdica silenciosa e crises vaso-oclusivas concluiu que resultados positivos de troponina I e níveis elevados de galectina-3 foram indicadores de lesão miocárdica subclínica. A crise álgica aguda foi o principal fator de risco para isquemia cardíaca e fibrose miocárdica nesses pacientes[78].

A fibrose miocárdica intersticial difusa pode ser detectada precocemente em crianças com DF por meio do mapeamento com ressonância magnética cardíaca e está associada a uma alta frequência de crises vaso-oclusivas. Ecocardiograma com *Doppler* transtorácico e galectina-3 sérica são ferramentas de triagem recomendadas para anormalidades cardíacas subclínicas[44].

Em suma, o comprometimento cardíaco parece ocorrer de forma silenciosa, insidiosa e progressiva, precedendo em anos o desenvolvimento da disfunção cardíaca, de forma que só pode ser detectado na infância e adolescência por meio de triagem sistemática precoce (Figura 12) [31,52,79].

**Figura 12. Evolução do acometimento cardíaco na Doença Falciforme.**

Fonte: Autoria própria.
Legenda: VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; HP: hipertensão pulmonar; HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo; SLGVE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo;

DAE: dilatação de átrio esquerdo.

Ressalta-se que as complicações cardiovasculares respondem pela maioria das mortes de pessoas entre 30-50 anos, e que à nível global, não existem recomendações sobre triagem de complicações cardiopulmonares em crianças e adolescentes com DF. O quadro clínico específico de acometimento cardíaco só se manifesta tardiamente, quando a HP já está instalada, bem como disfunção de VD [31,52,79].

**Diagnóstico da DF**

O diagnóstico da DF é realizado por meio da identificação de HbS e Hb variantes. A eletroforese separando as hemoglobinas normais das anormais é a técnica mais comum, por meio da eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) ou por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC)[23].

Em geral, existem quatro períodos de testagem sobrepostos: pré-concepção, pré-natal, neonatal e pós-neonatal. O teste de pré-concepção é realizado para identificar pais assintomáticos cujos filhos estariam em risco de nascer com DF. As técnicas de laboratório usadas para testes de pré-concepção são os métodos básicos de rotina, acima citados[3,80].

O diagnóstico pré-natal é um procedimento geralmente seguro, mas invasivo; é oferecido no início da gravidez em situações nas quais houve detecção de HbS na triagem pré-concepcional. Requer amostras de DNA fetal obtidas a partir de análises de vilosidades coriônicas realizadas com nove semanas de gestação[80].

A triagem neonatal para DF é realizada ao nascimento, antes do aparecimento dos sintomas, usando metodologias de análise da Hb. Dois tipos de programas de triagem neonatal têm sido utilizados: triagem seletiva de bebês de pais de alto risco (triagem direcionada) e triagem universal[23,80].

A triagem universal é mais custo-efetiva, identifica maior número de recém-nascidos com a doença, e consequentemente, impacta mais fortemente na redução da mortalidade. Em áreas onde inexistem programas de triagem neonatal, o diagnóstico da DF ocorre por volta dos 21 meses de idade. Entretanto, estudo realizado recentemente no nordeste do Brasil - onde há triagem universal - evidenciou idade média de diagnóstico de 5,5 anos[22,23,80,81].

O rastreio da DF por meio do teste de triagem neonatal permite o diagnóstico precoce, objetivando o acompanhamento e a instituição de tratamento adequado aos pacientes. Uma nova amostra confirmatória deve ser realizada após o sexto mês de vida, determinando o perfil hemoglobínico num melhor momento, ocasião em que se aproxima do perfil do adulto[23,82].

O Programa de Triagem Neonatal (PNTN) no Brasil foi implementado como programa oficial do governo federal em 2001, mas alguns programas estaduais já estavam em vigor. A partir de 2017, o PNTN está disponível para todos os 26 estados do país, embora a cobertura seja bastante variável[5,21,23].

O diagnóstico precoce seguido do acompanhamento ambulatorial regular, com planejamento terapêutico, profilaxia de infecções, realização de exames periódicos e o processo educativo dos responsáveis são as medidas de maior impacto na redução de complicações e mortalidade na DF nos primeiros anos de vida. O conhecimento e a familiaridade dos cuidadores no que diz respeito à natureza crônica e grave da doença aumentam a adesão ao programa de controle e reconhecimento precoce das principais complicações[21,23].

**Seguimento clínico e Linha de Cuidado na DF**

Nos últimos anos, especialmente nos países desenvolvidos, podem ser contabilizados grandes avanços no controle da DF, com evidente melhora da qualidade de vida da população e aumento da longevidade dos pacientes. O objetivo do seguimento clínico e cuidados recomendados pelas diretrizes nacionais (Linha de Cuidado) é contribuir para a mudança na história natural da DF no Brasil, de modo a reduzir as taxas de morbidade e mortalidade, além de promover longevidade com qualidade às pessoas com a doença[21,23].

Todas as pessoas com DF devem ser acompanhadas regularmente pelo serviço de referência hematológica de sua região. Esses serviços deverão ter as condições necessárias para acolhimento, educação dos cuidadores, orientação quanto à vacinação e antibioticoprofilaxia, bem como para a aplicação dos protocolos de exames para prevenção de complicações, do DTC, uso de hidroxiureia (HU) e quelante de ferro[21,23].

Tais procedimentos são de grande impacto na qualidade de vida e na prevenção de agravos nessa população. Os cuidados às pessoas com DF estão sumarizados no

Quadro 3 a seguir, onde estão enumerados os tipos de avaliação e os intervalos a serem obedecidos.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DF publicado em novembro de 2024 recomenda que as pessoas com a doença que não apresentem sinais de complicações cardiopulmonares devem realizar ecocardiograma para triagem de HP no final da adolescência ou na idade adulta[23].

**Quadro 3. Cuidados Globais às Pessoas com Doença Falciforme.**

| **TIPO DE AVALIAÇÃO** | **INTERVALO** |
|---|---|
| **Exame físico** | |
| Menos de 6 meses de idade | Mensal |
| Mais de 6 meses de idade | A cada 2 meses |
| 1 a 5 anos de idade | A cada 3 meses |
| Mais de 5 anos de idade | A cada 4 meses |
| **Orientação genética** | |
| Estudo familiar para DF | Inicial |
| Educação familiar | Permanente |
| **Avaliação dentária** | Semestral |
| **Avaliação nutricional** | Anual |
| **Exame oftalmológico direto** | Anual acima dos 10 anos de idade |
| **Esquema de imunização** | |
| Tríplice, Sabin, BCG, MMR | Intervalos padronizados no PNI |
| Sarampo | 2 anos de idade, reforço em 5 anos |
| Antipneumococicapolissacáride | Intervalos padronizados no PNI |
| Anti H. Influenza e Anti-hepatite B | Intervalos padronizados no PNI |
| Antipneumocócica 10 valente e Anti-influenza | Após 6 meses de idade, reforço em 1 mês - Após 1 ano - dose única anualmente |
| Antivaricela, Antimenigocócica, Anti-hepatite A e Rotavírus | Intervalos padronizados no PNI |
| Uso profilático de penicilina | Até os 5 anos de idade |
| Estudos hematológicos | |
| Hemoglobina | A cada consulta |
| Hemograma com reticulócitos | A cada 4 meses |
| Eletroforese de Hb e quantificação de Hb Fetal | Inicial |
| Ferritina | Anual |
| LDH – marcador de hemólise | A cada consulta |
| Aloanticorpos eritrocitários | Basal, pré e pós-transfusional |
| Estudos de fígado-vesícula biliar | |
| Função hepática | Anual |
| Anticorpos e antígenos para hepatite B e C | Anual nos transfundidos |
| Ultrassom abdominal | Anual em maiores de 6 anos |
| Estudos de função renal | |
| Ureia, creatinina, ácido úrico, EAS, microalbuminúrica de 24 h | Anual |

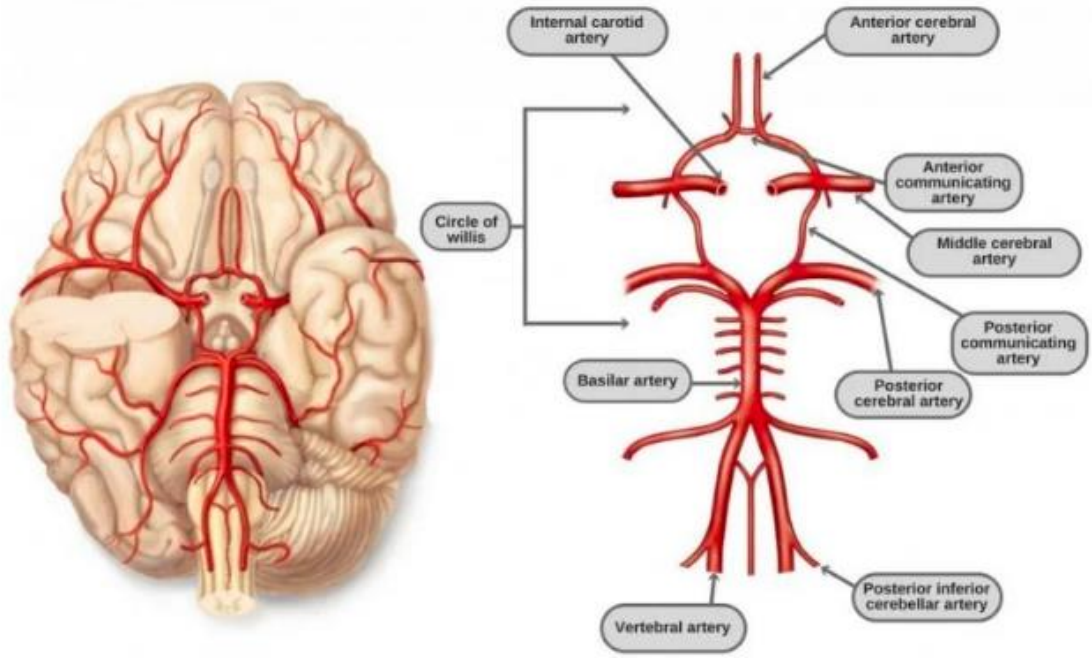
| | |
|---|---|
| **Avaliação para doença cérebro-vascular** | |
| *Doppler* TC | Anual de 2 até 17 anos de idade |
| **Avaliação cardíaca** | |
| ECG e ecocardiograma | Bianual |
| **Avaliação pulmonar** | |
| RX de tórax, testes de função pulmonar | Bianual nos maiores de 5 anos de idade |

Fonte: Ministério da Saúde. 2015[21].

## DTC na Linha de Cuidado do Paciente com DF

O DTC é uma ferramenta importante na avaliação do fluxo arterial intracerebral e na prevenção de complicações neurológicas no paciente com DF. Para este propósito, utilizando uma sonda de ultrassom de baixa frequência sobre janelas de insonação específicas, é possível obter acesso às artérias que formam o Círculo de Willis (Figura 13)**.** Com este método, as artérias intracranianas são examinadas usando as abordagens transtemporal, suboccipital, transorbitária e transcervical[83].

**Figura 13. Polígono de Willis.**




Fonte: Imagem do site: https://www.scienceabc.com/humans/circle-of-willis-anatomy-diagram-and-functions.html. Acessado em abril/2025.

A janela transtemporal permite a visualização da circulação cerebral anterior, que deriva da artéria carótida interna (ACI) e consiste principalmente na artéria cerebral anterior (ACA) e média (ACM); a suboccipital é utilizada para explorar a circulação cerebral posterior (artéria vertebral intracraniana e artéria basilar). A janela transorbitária permite a inspeção de ramos da artéria carótida, bem como a oftálmica. Por meio da transcervical, visualiza-se a ACI extracraniana. Na prática médica, a mais importante é a janela transtemporal, mas em cerca de 20% dos pacientes não é possível obter o sinal de DTC, quando se recomenda a visualização da circulação anterior pela janela transorbitária[83,84].

Assim, o DTC avalia a hemodinâmica cerebral e detecta anormalidades do fluxo sanguíneo. Mais frequentemente, utiliza-se o DTC dedicado, entretanto, o DTC colorido - que permite a visualização das artérias cerebrais por codificação de cores da velocidade do fluxo sanguíneo - pode ser utilizado, visto que as leituras são semelhantes se ambos os métodos forem realizados por profissional devidamente treinado, utilizando técnicas padronizadas, e os parâmetros do estudo STOP podem ser aplicados a ambos[23,85].

Crianças e adultos com DF têm hemodinâmica cerebral alterada, com aumento da VFSC quando comparado com a população geral, devido às propriedades reológicas das hemácias falciformes, anemia e vasculopatia. Em crianças, há um aumento da VFSC em 50 a 60%, comparando-se com a velocidade média encontrada em crianças hígidas, situando-se tipicamente entre 100-130 cm/s[86,87].

Nos últimos 40 anos, pesquisas clínicas apontaram o DTC como uma ferramenta fundamental na prevenção de injúrias vasculares no SNC de pacientes com DF. O exame é seguro, não-invasivo, de relativo baixo custo, bem aceito pela criança e permite a detecção de alterações da VSFC em pacientes assintomáticos, identificando aqueles com maior risco para desenvolvimento de AVE[86,88].

É indicado a partir dos dois anos de idade, visto que os estudos realizados até o momento não validaram as velocidades máximas de DTC que podem predizer o risco de AVE em crianças com DF abaixo dessa idade. Classifica-se como: normal, se velocidade inferior a 170 cm/s; condicional, se ao menos uma velocidade estiver entre 170 e 199 cm/s; anormal, se velocidade maior ou igual a 200 cm/s. A identificação de aumento da velocidade de fluxo na ACI ou ACM para valores acima de 200 cm/s, indica um risco aumentado de AVE em 10% ao ano nos três anos seguintes[86,89].

A maioria dos *guidelines* recomenda a realização periódica de DTC em pacientes assintomáticos com HbSS ou $S\beta^0$ (nos quais a incidência e prevalência de AVE é quatro vezes maior do que naqueles com HbSC), dos dois aos 16 anos de idade. Deve ser realizado anualmente se resultado normal, a cada três a seis meses, se condicional, e a cada uma a duas semanas, se velocidade anormal; os últimos serão conduzidos a uma modalidade específica de tratamento, como será discutido posteriormente[90].

No Brasil, O DTC deve ser utilizado para a prevenção primária do AVE em pessoas com DF, de dois a 16 anos, independentemente do genótipo da doença, com prioridade para os portadores dos genótipos HbSS e $S\beta^0$ (Quadro 4)[23,91].

**Quadro 4. Periodicidade para realização de *Doppler* Transcraniano (DTC) em pessoas com Doença Falciforme.**

| **Resultado do DTC** | **VFSC (cm/s)** | **Periodicidade do Exame** |
|---|---|---|
| Ausência de janela | --- | Utilizar outro recurso de imagem para analisar o evento cerebrovascular |
| Dificuldade técnica por falta de cooperação | --- | Repetir a cada 3 meses. Recomenda-se avaliação por outro examinador |
| Baixa VFSC | Menor que 70 | Repetir após 1 mês |
| Normal | Menor que 170 | Repetir uma vez por ano |
| Condicional baixo* | Entre 170 e 184 | Repetir a cada 3 meses. No caso de resultados subsequentes normais, deve-se adotar a conduta do grupo normal. |
| Condicional alto* | Entre 185 e 199 | Repetir após 1 mês. Em casos de exames inalterados, recomenda-se repetir a cada 3 meses. Em casos de dois exames alterados, recomenda-se discutir risco de ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE) e considerar regime transfusional crônico. |
| Anormal | Maior ou igual a 200 - 219 | Repetir após 1 mês. Caso o valor se mantenha >= 200, recomenda-se discutir o risco de ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE) e considerar regime transfusional crônico. Caso o resultado diminua para 170-199, recomenda-se repetição em 1 mês, se condicional alto (entre 185 e 199); ou em 6 meses, se condicional baixo (entre 170 e 184). Caso o resultado se normalize (< 170), recomenda-se repetição em 1 ano |
| | Maior ou igual a 220 | Discutir risco iminente de ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE) e considerar regime transfusional crônico |

Fonte: Ministério da Saúde, 2016[23].

Logo, o DTC deve ser realizado pelo menos uma vez por ano; se anormal, as transfusões crônicas de concentrado de hemácias devem ser indicadas como tratamento de primeira linha para prevenção de AVE, objetivando manter o nível de HbS < 30% e o nível de Hb entre 9 e 10 g/ dL e reduzindo o seu risco em 90%. Para crianças e adolescentes com AVE prévio, indica-se o mesmo tratamento como prevenção secundária [91,92].

Embora eficiente, em geral, o protocolo de rastreio do DTC ainda não está bem implementado, mesmo em países com recursos. Existem variações na forma como estas recomendações são interpretadas e executadas nas mais diversas regiões, e muitas crianças não têm acesso aos benefícios desta intervenção[93,94,95].

Portanto, atualmente a maioria dos AVE em crianças com DF está associada a triagem inadequada por meio do DTC ou atraso no início de transfusões crônicas, uma realidade corrente especialmente em regiões menos favorecidas economicamente, consequente a falhas nos cuidados influenciadas pela desigualdade sistêmica nos recursos de saúde[93].

No Brasil, entre 2018 e 2021, a cobertura da realização de DTC para crianças e adolescentes de dois a 16 anos, atingiu apenas 20,6%. Estudo realizado no interior do Nordeste evidenciou que apenas 20,8% dos pacientes realizaram o exame. Essas variações no acesso a ferramentas de triagem e diagnóstico deixam lacunas quanto ao comportamento da doença nas diversas populações, dificultando a programação da assistência hemoterápica específica a estes pacientes[5,22,93].

**Ecocardiograma na Linha de Cuidado do Paciente com DF**

Em relação às complicações cardíacas, não há um programa de triagem global em crianças com DF. Em 2014, a *American Thoracic Society* (AST) recomendou que todos os adultos com DF recebessem ecocardiograma de triagem. As diretrizes da *American Society of Hematology* (ASH) publicadas em 2020 recomendam a ecocardiografia apenas nos adultos com DF que apresentem sintomas cardiopulmonares[96,97].

No Brasil, com o objetivo de avaliar precocemente a ocorrência de alterações cardíacas, recomendava-se a realização do ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG) bianualmente no seguimento de crianças e adolescentes com DF[21]. O PCDT da DF aprovado e publicado em 2024 recomenda que, se o paciente for assintomático, a triagem para HP deve ser realizada no final da adolescência ou na idade adulta[23].

## Tratamento da DF

Quanto ao manejo terapêutico, recomenda-se, rotineiramente, profilaxia com penicilina dos quatro meses até os cinco anos de idade, quando completa o calendário vacinal, administração de ácido fólico, além da abordagem específica das complicações agudas[21,23].

Por quase 20 anos, a hidroxiureia (HU) foi a única terapia aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para adultos e crianças com DF. Três novos medicamentos – *crizanlizumab, L-glutamina e voxelotor* – foram aprovados nos EUA desde 2017[98,99].

O transplante de células-tronco hematopoiéticas com um doador irmão compatível é agora o tratamento padrão para as formas graves da doença, e vários ensaios de terapia genética estão em andamento. No entanto, essas terapias dificilmente estarão disponíveis e acessíveis nas regiões onde a DF é mais prevalente[98,99].

## Hidroxicarbamida

A hidroxiureia (HU) é um medicamento indicado em casos selecionados, e tem mostrado impacto positivo na sobrevida e na redução da mortalidade por DF[15]. Entre seus mecanismos de ação estão o estímulo à síntese de HbF e a redução do processo inflamatório e vaso-oclusivo[21,23].

A HU atua por meio de vários efeitos diretos no mecanismo fisiopatológico da DF: reduz a polimerização da HbS em condições de desoxigenação; promove diminuição do número dos neutrófilos, hidratação eritrocitária, redução da expressão de moléculas de adesão dos eritrócitos, aumento da síntese e biodisponibilidade de NO[21,23].

Consequentemente, há supressão da eritropoiese endógena, redução da hemólise, diminuição da aderência dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular. Observa-se também uma melhora da reologia com diminuição da viscosidade sanguínea e vasodilatação, contribuindo para a diminuição dos fenômenos inflamatórios e vaso-oclusivos[23,25,27].

A HU é administrada por via oral e apresenta poucos efeitos adversos. Seu efeito mielossupressor é facilmente detectável e reversível após a suspensão do uso. Os riscos relacionados às complicações da DF são muito maiores e mais graves que aqueles relacionados ao seu uso[21,23].

O fármaco é indicado a partir de dois anos de vida, se nos últimos 12 meses houve alguma das seguintes complicações: três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico; dois episódios de STA; um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente; necrose isquêmica óssea; insuficiência renal; proteinúria de 24 h maior ou igual a 1 g; anemia grave e persistente (Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de 3 meses); desidrogenase láctica (DHL) elevada duas vezes acima do limite superior; alterações no DTC acima de 160 e até 200 cm/s; retinopatia proliferativa; ou quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão(s)[23].

O seu uso em crianças menores de dois anos de idade deve ser criteriosamente analisado, levando-se em consideração o risco de morbimortalidade da DF. Nesses casos, pode ser prescrito a partir de nove meses de idade, utilizando os mesmos critérios de inclusão acrescidos de pelo menos um dos seguintes: dactilite (no primeiro ano de vida); concentração de Hb menor que 7 g/dL (média de 3 valores fora de evento agudo); ou contagem de leucócitos maior que 20.000/$mm^3$ (média de 3 valores fora de evento agudo)[23].

Recomenda-se dose inicial de 15 mg/kg/dia, em dose única diária e monitoramento da contagem de leucócitos e plaquetas a cada duas semanas. Esta dose inicial pode ser aumentada 5 mg/kg/dia a cada oito a 12 semanas, sendo que o objetivo é alcançar a dose máxima tolerada, não ultrapassando 35 mg/kg/dia[21,23].

O tratamento com HU deve ter duração de pelo menos 2 anos e ser mantido enquanto houver resposta clínica e laboratorial. Cerca de 25% dos pacientes não apresentam resposta satisfatória à HU, condição que determina a suspensão do tratamento[23].

**Transfusão de Concentrado de Hemácias na Prevenção do AVE**

As transfusões de hemácias podem ser administradas de forma aguda ou crônica. No primeiro caso, são utilizadas para benefícios imediatos, como restauração da volemia e aumento da capacidade de transporte de oxigênio aos tecidos, utilizando a técnica de transfusão simples. As transfusões crônicas ajudam a prevenir complicações a longo prazo, reduzem os níveis de HbS, aumentam a Hb total, melhoram a reologia do fluxo sanguíneo, reduzem os danos vasculares e a adesão entre hemácias e células endoteliais[86,100]. Podem ser realizadas transfusões mensais simples ou de troca parcial, e

as duas modalidades podem ser aplicadas em momentos distintos de um mesmo programa transfusional[23,101].

As indicações para transfusão crônica são mais frequentemente relacionadas à prevenção do AVE. Em 1984, foi publicado um estudo que mostrou efetividade de hemotransfusões repetidas em reduzir o risco de recorrência de AVE em pacientes com vasculopatia já instalada, evidenciada por angiografia. Posteriormente, pesquisas foram conduzidas no sentido de se buscar uma forma de prevenção primária para o AVE nos pacientes com DF e DTC de alto risco[86,87].

O estudo *Stroke Prevention Trial in sickle Cell Anemia* (STOP) avaliou crianças com DF, sem histórico de AVE e DTC anormal e concluiu que transfusões de hemácias poderiam ser empregadas como prevenção primária do AVE, trazendo impacto significativo na redução de AVE na faixa etária pediátrica. Com o regime de transfusão regular crônica, reduziria-se a ocorrência de AVE de 10% para menos de 1% ao ano[86].

Baseado no referido estudo, *The National Heart, Lung, and BloodInstitute* (NHLBI) passou a recomendar que crianças com DF entre dois e 16 anos fossem submetidas a triagem por DTC, periodicamente, e aquelas identificadas com risco elevado de AVE recebessem transfusão regular para prevenção primária, objetivando manter níveis de HbS inferiores a 30% da Hb total[90,91].

Considerando os efeitos adversos e riscos que a terapia trasfusional poderia trazer a longo prazo (sobrecarga de ferro aos tecidos, infecções, aloimunização), foi realizado o STOPII para avaliar os efeitos da sua descontinuidade. O estudo concluiu que a descontinuação da transfusão para a prevenção de AVE em crianças com DF resulta em uma alta taxa de reversão para velocidades anormais do fluxo sanguíneo e AVE[102, 103].

Posteriormente, o estudo *Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea* (SWiTCH) contemplou crianças com DF, AVE prévio e sobrecarga de ferro com mais de 18 meses de transfusão crônica. Um grupo continuaria com o tratamento com transfusão de hemácias e quelação de ferro, e o outro receberia HU mais transfusões de sobreposição durante o aumento da dose para a dose máxima tolerada, seguido por flebotomia mensal[104].

Os resultados do estudo SWiTCH evidenciaram que a transfusão regular de concentrado de hemácias e quelação de ferro continuam sendo a melhor estratégia terapêutica para as crianças com DF, AVE prévio e sobrecarga de ferro[104].

No estudo *TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea* (TWiTCH), a eficácia da HU foi comparada à do regime de transfusões crônicas naquelas crianças com velocidades de DTC anormalmente elevadas, mas sem AVE prévio. O estudo concluiu que a mudança do tratamento de transfusões de hemácias para HU pode ser considerada para algumas crianças sem AVE anterior - naquelas com velocidades anormais do DTC que receberam pelo menos um ano de transfusões e sem vasculopatia grave diagnosticada por angiorressonância[105].

O momento ideal para fazer a transição para o HU ainda não foi determinado. Após a substituição, o DTC deve ser realizado anualmente e as transfusões de hemácias reiniciadas se for detectada VFSC anormal. Para pacientes com DF com DTC condicional (170-199 cm/s), a HU pode ser oferecida para reduzir a VFSC[91].

Nas crianças e adolescentes com DF e AVE prévio, transfusões crônicas de concentrado de hemácias devem ser realizadas para prevenção secundária do evento. Conforme exposto, não há evidências que apoiem o uso da HU como tratamento de primeira linha na prevenção secundária do AVE[106].

Entretanto, em situações selecionadas, como desenvolvimento de aloanticorpos ou autoanticorpos, escassez de concentrado de hemácias ou objeção religiosa à transfusão de sangue, a HU poderia ser indicada como terapia de segunda linha. Nesses casos, os cuidadores devem ser esclarecidos sobre a inferioridade da droga em relação às transfusões crônicas na prevenção secundária do AVE[106].

**Quelação de ferro**

A sobrecarga de ferro ocorre comumente na DF após transfusões esporádicas ou regulares. O ferro adquirido por transfusão não pode ser removido fisiologicamente e é armazenado em macrófagos teciduais até que o excesso de ferro seja depositado no fígado e em outros órgãos. A terapia de quelação visa reduzir a hemossiderose na DF. Pode ser administrado por via oral (deferiprona e deferasirox) ou parenteral (desferroxamina)[21,2].

Está indicada para os pacientes submetidos a esquema regular de transfusão simples que tenham recebido mais de vinte unidades de concentrado de hemácias e apresentem nível sérico de ferritina acima de 1.000 ng/mL (pelo menos duas determinações em condições basais), siderose hepática grau III ou IV por biópsia hepática ou concentração hepática de ferro igual ou acima de 4 mg de ferro/grama de peso por ressonância magnética[23].

**Transplante e terapia gênica**

O único tratamento curativo disponível no momento é o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Entretanto, o limitado número de doadores compatíveis impede sua ampla utilização e, mesmo no caso de compatibilidade, existe a possibilidade de rejeição. A intensa pesquisa sobre o mecanismo molecular dos eventos fisiopatológicos da DF tem permitido a busca por terapias celulares e moleculares curativas[1–3].

A terapia gênica, em estudo há mais de 30 anos, atualmente é uma possibilidade real de tratamento, com vários estudos clínicos em curso. A edição gênica, a utilização de RNA terapêutico e outras manipulações genéticas para aumentar a síntese da HbF emergem como promissoras como terapia curativa da DF[107].

**Outras drogas**

Os mecanismos das principais categorias de terapias modificadoras da doença incluem a interrupção da vaso-oclusão pela redução da hemólise, adesão celular, inflamação e hipercoagulabilidade; aumento da hidratação celular e diminuição da polimerização intracelular de HbS através da indução de HbF ou estabilização da Hb[99,108].

A L-glutamina aumenta a proporção da forma reduzida de dinucleotídeos de nicotinamida adenina em eritrócitos falciformes, com redução do estresse oxidativo, com consequente diminuição das crises de falcização e adesividade das hemácias. Pode ser prescrita para pacientes que apresentaram, pelo menos, duas crises álgicas no período de um ano, independente do uso da HU, e também naqueles que não podem fazer uso da HU[99,108].

O crizanlizumab é um anticorpo monoclonal dirigido contra a P-selectina, uma molécula de adesão encontrada em plaquetas ativadas e células endoteliais que pode mediar parcialmente a vaso-oclusão. Deve ser utilizado em pacientes com mais de duas crises de dor por ano, apesar do uso de HU ou para indivíduos que não podem tomar HU[99,108].

Voxelotor estabiliza o estado oxigenado da Hb, reduzindo a polimerização da HbS e a hemólise relacionada. Voxelotor é apropriado para uso em pacientes com baixo nível de Hb e mais de uma crise de dor por ano apesar da terapia com HU ou para pacientes que não podem fazer uso da HU[99,108,109].

Apesar da crescente compreensão da sua fisiopatologia, ainda há uma escassez de opções terapêuticas para a DF, e as drogas disponíveis não abordam completamente a rede complexa de processos fisiopatológicos interdependentes que resultam nas múltiplas manifestações da DF. É de fundamental importância o desenvolvimento de estratégias multiagentes baseadas na fisiopatologia da DF e o uso de novos medicamentos direcionados a esses processos[99,108].

**DF na Paraíba**

Em estudo realizado no ano de 2018, em Campina Grande, município do estado da Paraíba, contemplando 48 crianças e adolescentes com DF, com média de idade de 10 anos, evidenciou-se que a maior parte dos pacientes tinha renda familiar mensal de até um salário mínimo (81,3%), sendo que 18,7% recebiam até meio salário mínimo; 45,9% não tinham saneamento básico em domicílio e 81,3% pertenciam à classe D-E. Quase a metade dos cuidadores (48%) relataram menos de nove anos de estudo[22].

Na grande maioria dos casos, o diagnóstico foi tardio; apenas 6,2% dos pacientes foram diagnosticados nos primeiros dois meses de vida e uma pequena proporção (12,5%) comparecia regularmente às consultas médicas. Muitos não faziam os exames recomendados rotineiramente. O calendário vacinal estava desatualizado ou incompleto em 62,5% dos casos[22].

As intercorrências eram frequentes, com grande número de internações. Quanto às complicações crônicas, observaram-se retinopatia, nefropatia, alterações pulmonares, necrose asséptica de cabeça do fêmur; sendo as cardíacas e hepatobiliares as mais comuns. O DTC foi realizado em apenas 20,8% dos pacientes e 40% destes mostraram alterações; 4% dos pacientes tinham AVE prévio, sem acesso à profilaxia primária. Apenas um terço fazia uso da HU[22].

Portanto, trata-se de um população com grande vulnerabilidade, na qual se encontram os piores indicadores sociais, epidemiológicos, educacionais e econômicos, com os menores salários, maior taxa de desemprego e pior acesso aos serviços de saúde. Os pacientes não tinham acesso às medidas que impactam significativa e positivamente na história natural da DF: diagnóstico precoce, seguimento clínico regular, prevenção das complicações e uso da HU.

Embora tenha havido um inegável avanço nos cuidados médicos aos pacientes com DF, ainda há muito a ser feito para promover uma assistência de saúde apropriada a

essa população, especialmente neste momento em que a DF comporta-se como uma doença crônica multiorgânica. Neste contexto, também é de suma importância a compreensão e o conhecimento dos atuais padrões de morbidade e mortalidade associados.

Desta forma, considerando que a DF é multissistêmica, que o acometimento cerebrovascular e cardiopulmonar são complicações importantes que compartilham fatores de risco; que o comprometimento cardíaco ocorre progressiva e silenciosamente, e que existem lacunas na literatura referentes às repercussões dos danos entre os diversos órgãos de crianças com a doença, o objetivo desse estudo é explorar as correlações entre os parâmetros ecocardiográficos e a dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral nessa população, por meio da realização de ecocardiograma com *Doppler* transtorácico e DTC.

# 2 OBJETIVOS

## 2.1 Objetivo geral

Verificar associações entre os achados do ecocardiograma com *Doppler* transtorácico e do *Doppler* transcraniano e identificar associações com variáveis biológicas, sociodemográficas e clínicas em crianças com DF.

## 2.2 Objetivos específicos

Nas crianças e adolescentes com DF:

2.2.1 - Determinar a prevalência de velocidade normal, condicional e anormal do FSC por meio do DTC entre os diferentes genótipos, estabelecendo as associações com outras características clínicas e laboratoriais;

2.2.2 - Descrever os achados do ecocardiograma com *Doppler* transtorácico e DTC, buscando identificar associações entre os mesmos e as características biológicas, clínicas e laboratoriais;

2.2.3 - Verificar associações entre os achados de ecocardiograma e DTC.

# 3 MÉTODO

## 3.1 Desenho de estudo

Foi realizado um estudo de corte transversal, com componente analítico.

## 3.2 Local e período de estudo

O estudo foi realizado de agosto de 2022 a outubro de 2024 no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), vinculado à Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Campina Grande é município do estado da Paraíba, no nordeste brasileiro, com cerca de 420.000 habitantes, Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,720. O salário médio mensal dos trabalhadores formais é de 1,9 salários mínimos, 31,9% da população tem emprego formal, e 39,5% possui rendimento mensal per capita até meio salário mínimo[110].

O HUAC é um serviço público de alta complexidade, possui 160 leitos, sendo 54 deles destinados à pediatria e conta com as seguintes especialidades pediátricas: hematologia, cardiologia, cirurgia, endocrinologia, gastroenterologia, imunologia, infectologia, neurologia, nefrologia, oncologia, pneumologia, psiquiatria e reumatologia. Oferece residência médica em pediatria, clínica médica, cirurgia geral, endocrinologia, ginecologia e obstetrícia, radiologia, pneumologia, infectologia e cancerologia pediátrica.

## 3.3 População de estudo

A população do estudo foi composta por crianças e adolescentes com DF, residentes em Campina Grande e cidades circunvizinhas, com seguimento ambulatorial no HUAC.

## 3.4 Amostra e tamanho amostral

A amostra compreendeu todas as crianças e adolescentes de dois a 18 anos de idade com diagnóstico de DF, que faziam seguimento ambulatorial no serviço de pediatria do HUAC.

Não foi calculado tamanho amostral, visto que se pretendeu trabalhar com amostra censitária, compreendendo o universo de crianças e adolescentes em acompanhamento no hospital onde o estudo foi realizado.

### 3.5 Critérios e procedimentos para seleção dos participantes

Os participantes foram identificados a partir do registro em livros de marcação de atendimento ambulatorial e por meio de consulta ao setor contas médicas no HUAC, sendo então elaborada uma lista de nomes e registros para realização da busca ativa dos pacientes. Foi feito contato telefônico para consultar os pacientes e responsáveis sobre a possibilidade de participar da pesquisa, e marcada uma data para que comparecessem ao ambulatório.

3.5.1. Critérios de inclusão

- Diagnóstico de DF confirmado por IEF ou por HPLC;
- Idade compreendida entre dois e 18 anos;
- Ser acompanhado ambulatorialmente no HUAC.

3.5.2. Critérios de exclusão

- Pacientes com instabilidade clínica, intercorrências ou internações nas quatro semanas que precederam a realização dos exames;
- Presença de cardiopatias estruturais ou doenças sistêmicas que causam HP;
- Transfusão de concentrado de hemácias nas quatro semanas que precederam a realização dos exames;
- Gravidez.

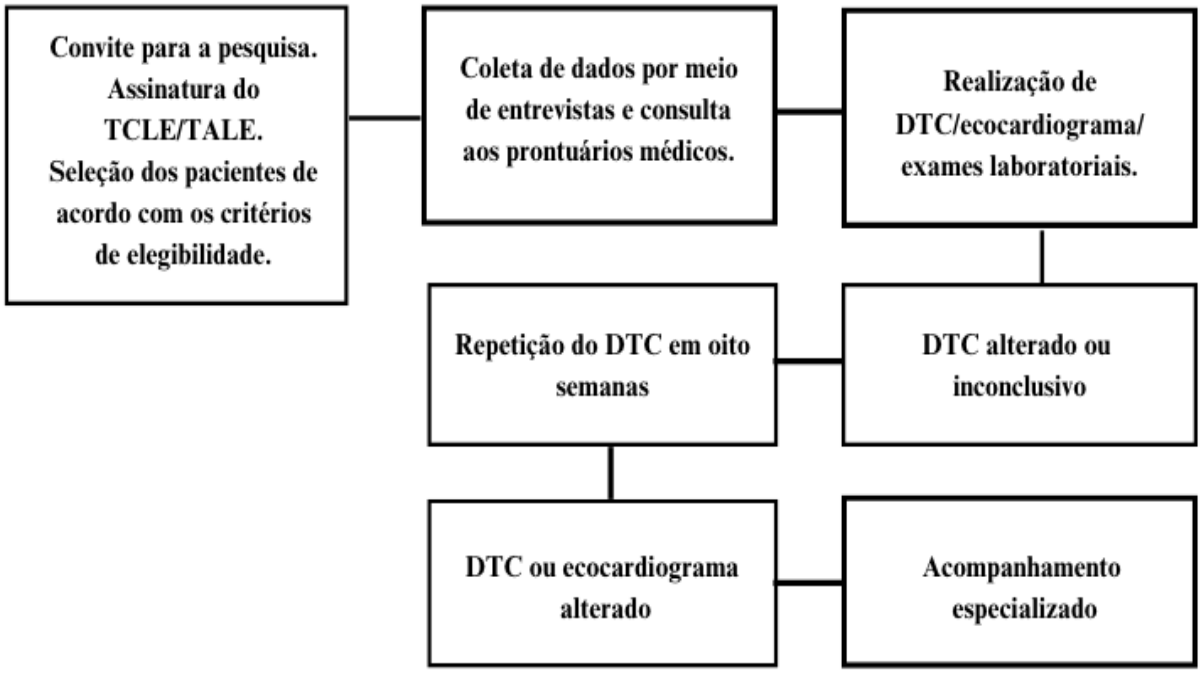
### 3.6 Fluxograma de captação dos participantes

Após liberação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Instituição, foi feita a busca ativa dos pacientes, por meio de contato telefônico com os responsáveis, e estes foram convidados a participar da pesquisa e a comparecer ao ambulatório. Após esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, os pais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1), e os pacientes acima de oito anos, assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndices 2 e

3).

Os responsáveis responderam a um questionário estruturado para coleta de dados sociodemográficos, biológicos e clínicos; em casos de dúvidas, os prontuários foram resgatados para consulta. Foram solicitados exames laboratoriais e programada realização do DTC e ecocardiograma. Os pacientes com DTC não normal repetiram o exame em oito semanas, e a seguir foram encaminhados para seguimento apropriado (Figura 14).

**Figura 14. Fluxograma de captação de pacientes para a pesquisa.**




Nota: TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; TALE: Termo de Assentimento Livre e Esclarecido; DTC: *Doppler* transcraniano.

## 3.7 Variáveis de análise e definição de termos e variáveis

### 3.7.1 Variáveis biológicas

| **Variável** | **Definição** | **Classificação** |
|---|---|---|
| **Sexo** | Sexo biológico de acordo com características dos órgãos genitais externo. | Variável categórica dicotômica |
| **Idade** | Determinada a partir do dia, mês e ano de nascimento até a inclusão no estudo. | Variável numérica contínua |
| **Faixa etária** | Determinada de acordo com a idade do paciente. | Variável categórica policotômica (2 a 6 anos; 7 a 10 anos; 11 a 18 anos) |
| **Raça/cor** | Define-se raça/cor pelo critério autodeclarada pelas pessoas de acordo com a classificação | Variável categórica nominal policotômica (branca, preta, parda, |

| | | |
|---|---|---|
| | | amarela ou indígena)[111]. |

### 3.7.2 Variáveis sociodemográficas

| Variável | Definição | Classificação |
|---|---|---|
| **Naturalidade** | Município em que ocorreu o nascimento ou residência da mãe do registrando na data do nascimento, desde que localizado em território nacional, e a opção caberá ao declarante no ato de registro do nascimento[112]. | Variável categórica nominal dicotômica (Campina Grande/outras cidades). |
| **Local de Residência** | Município onde reside o paciente. | Variável categórica nominal dicotômica (Campina Grande/outras cidades). |
| **Renda mensal familiar** | O valor total dos rendimentos (soma de todos os rendimentos recebidos no último mês por aqueles que compõem a família), chamado de renda bruta familiar[111]. | Variável categórica policotômica (< 1 salário mínimo; 1 salário mínimo; > 1 salário mínimo) |
| **Saneamento básico em domicílio:**<br>- Abastecimento de água<br>- Limpeza urbana<br>- Drenagem urbana, manejos de resíduos sólidos e de águas pluviais | Conjunto dos serviços, infraestrutura e instalações operacionais de abastecimento de água, esgotamento sanitário, limpeza urbana, drenagem urbana, manejos de resíduos sólidos e de águas pluviais[113]. | Variáveis categóricas nominais dicotômicas:<br>- abastecimento de água (encanada/outros);<br>- limpeza urbana (sim/não);<br>- drenagem urbana, manejos de resíduos sólidos e de águas pluviais (sim/não). |
| **Anos de estudo dos responsáveis** | Corresponde a quantidade de anos de escolaridade concluídos pelo responsável. | Variável numérica discreta, categorizada como: até nove anos; 10 a 12 anos; mais de 12 anos. |

### 3.7.3. Variáveis clínicas

| Variáveis | Definição | Classificação |
|---|---|---|
| **Genótipo da Hb** | Refere-se à composição genética específica que determina a estrutura das moléculas de Hb presentes nos glóbulos vermelhos de um indivíduo. É determinado por meio de testes laboratoriais que confirmam a presença de variantes de Hb. | Variável categórica nominal policotômica, que será classificada em: SS, SF, SC, Sß$^{+}$, Sß$^{0}$, SD[12]. |
| **Regularidade de seguimento ambulatorial no último ano** | Considerada de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde[21]**.**<br>- Mensal, em menores de seis meses de idade;<br>- Bimestral, dos seis meses a um ano de idade; | Variável categórica nominal dicotômica (sim/não). |

| | | |
|---|---|---|
| | - Trimestral (3/3 meses): crianças de um a cinco anos de idade;<br>- Quadrimestral (4/4 meses), em maiores de cinco anos**.** | |
| **Situação vacinal** | Administração de vacinas recomendadas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI)[114]. | Variável categórica dicotômica (completa/incompleta). |
| **Número e causas de internações hospitalares no último ano.** | Atendimento que demande o a ocupação de leito numerado em hospital ou clínica que exija, pelas características e necessidade da condição do paciente, permanência de 24 horas ou diárias excedentes. | Variável numérica discreta, categorizada como: <3 internações, 3 ou mais internações.<br>Variável categórica policotômica, categorizada de acordo com a causa da internação. |
| **Uso de hidroxiureia** | Fármaco que tem efeito direto no mecanismo fisiopatológico da DF, atuando no aumento da HbF, como também promovendo diminuição no número dos neutrófilos e das moléculas de adesão dos eritrócitos. Contribui diretamente para diminuir os fenômenos inflamatórios e de vaso-oclusão[23]. | Quanto ao uso, variável categórica dicotômica (sim/não). |
| **Uso de quelante de ferro** | O quelante de ferro tem a função de reduzir os estoques de ferro do organismo[115]. | Variável categórica dicotômica (sim/não). |
| **Regime regular de hemotransfusão** | Regime de transfusão de hemácias a cada 3 a 6 semanas utilizando-se transfusão de troca ou exsanguinotransfusão parcial[91,115]. | Variável categórica dicotômica (sim/não). |
| **AVE prévio** | Isquêmico: obstrução de artérias cerebrais, provocando isquemia e infarto; pode ser evidente quando há déficit neurológico focal que dura mais de 24 horas e/ou de intensidade do sinal aumentada na RMN do cérebro em T2, indicando infarto cerebral e correspondendo ao déficit neurológico focal. Hemorrágico: resulta de ruptura de artérias encefálicas, com consequente hemorragia intracraniana[62]. | Quanto à ocorrência: variável categórica nominal dicotômica (sim/não).<br>Quanto à recorrência: variável categórica nominal dicotômica (sim/não). |
| **Número de reticulócitos** | Reticulócitos são hemácias anucleadas e imaturas que contém RNA e continuam a sintetizar Hb após a perda do núcleo. | Variável numérica contínua. |
| **Desidrogenase láctica** | Enzima intracelular abundante nas hemácias, é um marcador de hemólise, deve ser dosada periodicamente. | Variável numérica contínua |
| **Nível de hemoglobina** | Hemoglobina (Hb) é uma metaloproteína que contém ferro presente nas hemácias e que permite o transporte de oxigênio aos tecidos. | Variável numérica contínua |

| | | |
|---|---|---|
| **Número de leucócitos** | Células que fazem parte do sistema imune, que se originam da medula óssea e de órgãos linfáticos; são responsáveis pelo desenvolvimento do processo inflamatório. | Variável numérica contínua |
| **Número de plaquetas** | Células sanguíneas que desempenham função fundamental na coagulação sanguínea. São produzida na medula óssea e têm uma vida útil média de 7 a 10 dias. | Variável numérica contínua |

### 3.7.4 - Variáveis relacionadas a exames de imagem e laboratoriais

| Variável | Definição | Classificação |
|---|---|---|
| **Realização anterior ao estudo de *Doppler* transcraniano** | Técnica de imagem que combina a ultrassonografia Doppler com a visualização em cores do fluxo sanguíneo nas artérias do cérebro. É utilizado para avaliar a hemodinâmica cerebral e detectar anormalidades no fluxo sanguíneo[86,100]. | Variável categórica dicotômica (sim/não). |
| **Velocidade média máxima de fluxo sanguíneo cerebral das artérias carótidas internas, cerebrais médias e basilar.** | Avaliação da velocidade média máxima (VMMAX) das artérias de interesse. | Variável numérica contínua. |
| **Resultado do *Doppler* transcraniano** | Classificação de acordo com a VMMAX encontrada. | Variável nominal policotômica:<br>normal (<170 cm/s);<br>condicional baixo (170-184 cm/s);<br>condicional alto (185-199 cm/s);<br>anormal (≥200 cm/s);<br>Velocidade baixa <70<br>inconclusivo[86,100]. |
| **Realização anterior ao estudo de ecocardiograma com *Doppler* transtorácico** | Técnica de imagem utilizada para avaliar a estrutura e função cardíacas através da ultrassonografia com doppler, que permite avaliar o fluxo sanguíneo nas câmaras cardíacas e vasos adjacentes. | Variável categórica dicotômica (sim/não). |
| **Diâmetro das câmaras cardíacas** | Refere-se à medida do tamanho dos átrios e ventrículos, sendo fundamentais para a avaliação da morfologia e função cardíaca. Pode detectar alterações como dilatação, que ocorre em algumas condições clínicas. | Variável numérica contínua, que foi posteriormente categorizada como variável categórica dicotômica (normal/alterado), utilizando-se curvas de Z-escores de acordo com a superfície corpórea (SC) do paciente[116]. |

| | | |
|---|---|---|
| | -Diâmetro sistólico do VE: tamanho do VE no final da sístole.<br>- Diâmetro diastólico do VE: Tamanho do VE no final da diástole. | |
| **Hipertrofia ventricular** | Refere-se ao aumento da massa miocárdica dos ventrículos, que ocorre devido à sobrecarga de trabalho[116]. | Variável categórica dicotômica, categorizada com normal ou alterado, utilizando-se curvas de Z-escores, considerando SC do paciente[116]. |
| **Diâmetro da raiz aórtica** | Refere-se à largura da porção da aorta que se comunica diretamente ao ventrículo esquerdo[116,117]. | Variável numérica contínua, que foi posteriormente categorizada com normal ou dilatada, utilizando-se curvas de Z-escores, considerando SC do paciente[116,117]. |
| **Diâmetro da artéria pulmonar** | Refere-se à largura da artéria pulmonar; uma dilatação pode se correlacionar à hipertensão pulmonar[116,117]. | Variável numérica contínua, que foi posteriormente categorizada com normal ou dilatada, utilizando-se curvas de Z-escores, considerando SC do paciente[116,117]. |
| ***Strain* longitudinal global do VE (SLGVE)** | Medida que quantifica a deformação do músculo cardíaco ao longo do eixo longitudinal durante o ciclo cardíaco, permitindo uma avaliação da função sistólica[51,118]. | Variável numérica contínua, que foi posteriormente categorizada como variável categórica dicotômica: normal e alterada, considerando os seguintes valores de referência para normalidade:<br>2-9 anos:>-20,5%;<br>9-13 anos:>-19,1%;<br>mais de 13 anos:>-19,2%[118]. |
| **Fração de ejeção do VE** | Medida que quantifica a eficiência com que o VE se contrai durante a sístole[116]. | Variável numérica contínua, que foi posteriormente categorizada como variável categórica dicotômica: normal (≥50%) e alterada (<50%)[116]. |
| **Velocidade de regurgitação tricúspide (TRV)** | Refere-se à velocidade com que o fluxo sanguíneo retrocede através da válvula tricúspide durante a sístole. Valores elevados podem se correlacionar com hipertensão pulmonar. | Variável numérica contínua, que foi posteriormente categorizada como variável categórica dicotômica: normal (<2,5 m/s) e alterada (≥2,5 m/s)[55]. |
| **Pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)** | Pressão máxima na artéria pulmonar durante a sístole. Sua estimativa pode ser realizada por meio da medida da TRV, empregando-se a equação de Bernoulli modificada ($4VRT^2$+ PAD), | Variável numérica contínua, que foi posteriormente categorizada como variável categórica dicotômica: normal (<35 mmHg) e alterado (≥ 35 mmHg). |

| | | |
|---|---|---|
| | onde PAD se refere à pressão no átrio direito (considera-se 10 mmHg)[55,117]. | |
| **Excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE)** | Refere-se ao movimento do anel da válvula tricúspide durante a sístole, sendo importante para avaliar a função da válvula e função sistólica do ventrículo direito. | Variável numérica contínua, que foi posteriormente categorizada como variável categórica dicotômica: normal e alterado, baseando-se em Z escores de acordo com SC[119]. |

### 3.8 Procedimentos, testes, técnicas e equipamentos

**DTC:** todos os pacientes realizaram DTC, baseando-se no protocolo STOP[100]. Utilizou-se o aparelho de ultrassonografia HS70 da Samsung com transdutor PA1-5A PhasedArray, cuja frequência varia entre 1,0 e 5,0 MHz, com o paciente acordado, afebril e após, pelo menos, quatro semanas da ocorrência de intercorrências clínicas e transfusão de concentrado de hemácias.

A avaliação focou na média temporal das velocidades máximas das artérias carótidas internas (ACI), cerebral média (ACM), cerebral anterior (ACA), cerebral posterior (ACP) e basilar dos pacientes. O transdutor foi posicionado nas janelas acústicas temporais e occipital para obter imagens daquelas artérias. Procedeu-se avaliação visual com *Doppler* colorido, permitindo identificação dos pontos de maior velocidade nas artérias e registro da velocidade média máxima (VMMAX) de cada artéria no ponto de interesse.

O DTC foi classificado de acordo com a VMMAX na ACM ou ACI, como: normal (VMMAX <170 cm/s); condicional baixo (170-184 cm/s), condicional alto (185-199 cm/s); anormal (VMMAX≥200 cm/s) e inconclusivo ou inadequado.

Os pacientes com DTC não normais foram recrutados após oito semanas para repetição do exame. Os que permaneceram alterados ou inconclusivos foram encaminhados para ambulatório especializado.

Todos os exames foram realizados por um único radiologista, habilitado para realização e interpretação do procedimento.

**Ecocardiograma**: os ecocardiogramas com *Doppler* transtorácico foram realizados utilizando o aparelho Philips IE33 (Philips Healthcare, Andover, MA, USA), com os pacientes em decúbito dorsal e lateral esquerdo, nos planos convencionais

subcostal, paraesternal e apical, de acordo com padronização da *American Society of Echocardiography* (ASE). Foram empregadas as técnicas de ecocardiografia bidimensional, *Doppler* pulsado e contínuo guiado por mapeamento de fluxo em cores e *Doppler* tecidual[120].

Os desfechos avaliados relacionados aos achados ecocardiográficos foram: diâmetro das câmaras cardíacas, raiz aórtica e artéria pulmonar; SLGVE e fração de ejeção do VE (FEVE); TRV e excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE).

No ecocardiograma bidimensional foram avaliadas a morfologia das valvas e câmaras, aspecto e contratilidade miocárdica e medidos os diâmetros diastólico e sistólico do VE. Sua função sistólica foi quantitativamente estimada pela FEVE através do método de Simpson e pelo SLGVE, parâmetro que quantifica a deformidade miocárdica, sendo medido por meio da técnica de *speckle tracking* usando o programa de software Q-Lab CMQ[121].

A TRV, por meio da qual se estima a possibilidade de HP, foi determinada pelo *Doppler* com mapeamento de fluxo em cores. Para estimativa não invasiva da PSAP, utilizou-se a equação de Bernoulli modificada $4VRT^2$+ PAD, onde PAD se refere à pressão estimada no átrio direito. A TAPSE foi utilizada para avaliar a função sistólica do VD.

Para avaliar as dimensões das cavidades cardíacas, vasos sanguíneos e TAPSE foram utilizados Z-escores de acordo com a superfície corpórea. Quanto aos demais parâmetros, foram considerados alterados: FEVE < 50%; TRV ≥ 2,5 m/s[55,116,117,119]. Os valores de referência para SLGVE comprometido foram definidos como: 2-9 anos <0,205; 9-13 anos<0,191, mais de 13 anos<0,192[118]**.**

Os pacientes com alterações ecocardiográficas foram encaminhados para seguimento com cardiologista pediátrico.

Todos os exames foram realizados por um único examinador, cardiologista pediátrico com especialização em ecocardiografia pediátrica.

### 3.9 Coleta de dados e instrumento para coleta

Os dados sociodemográficos, biológicos, clínicos, laboratoriais e os resultados do ecocardiograma e do DTC foram coletados em questionário elaborado especificamente para este estudo (Apêndice 4, 5 e 6).

### 3.10 Processamento e análise dos dados

Após coleta de dados e revisão dos questionários, foi criado um banco de dados em planilha de Excel e posteriormente analisados no SPSS versão 30. Foram construídas tabelas de distribuição de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e calculadas medidas de tendência central e de dispersão para as numéricas.

Para avaliar as relações entre variáveis nominais categóricas foi utilizado o Teste Exato de Fisher, e para as avaliações entre uma variável numérica intervalar e uma variável categórica, foi utilizado o Teste de Mediana de Mood, e o teste de Benjamini-Hochberg para minimizar a taxa de associações falso positivas.

O Coeficiente de Correlação de Pearson (*r*) foi utilizado para medir a intensidade e a direção das relações entre variáveis numéricas contínuas. Foi considerado 0,10 a 0,29 “correlação fraca”; entre 0,30 e 0,49, “moderada”e entre 0,50 e 1,0, “forte”.

Em todos, foi adotada significância estatística no valor de $p < 0,05$.

### 3.11 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFCG no dia 10 de agosto de 2022, com número CAEE: 60830422.4.0000.5182. A pesquisa atendeu aos requisitos éticos contidos na Resolução 466/12 e foram seguidas todas as normativas da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD).

Os responsáveis foram convidados a participar da pesquisa, mediante a assinatura do TCLE; bem como para os menores participantes da pesquisa, com mais de oito anos de idade, foi solicitado assentimento mediante assinatura do termo (TAE ou TALE).

# 4 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em formato de três manuscritos, que serão enviados para revistas indexadas.

**Manuscrito 1: Variations in transcranial Doppler among pediatric patients with sickle cell disease in the Brazilian Northeast region: a cross-sectional study**

**Manuscrito 2: Alterações do Strain Longitudinal Global do Ventrículo Esquerdo em Crianças com Doença Falciforme**

**Manuscrito 3: Análise Ecocardiográfica e Dinâmica de Fluxo Sanguíneo Cerebral em Crianças e Adolescentes com Doença Falciforme: um Estudo Transversal**

**Manuscrito 1**

**Title: Variations in transcranial Doppler among pediatric patients with sickle cell disease in the Brazilian Northeast region: a cross-sectional study**

**Authors:**

Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques[1]

Suely Arruda Vidal[2]

Heráclio Almeida da Costa[3]

Ariani Impieri Souza[4]

[1]Hospital Universitário Alcides Carneiro – Universidade Federal da Paraíba

Carlos Chagas street s/n, São José, Campina Grande, Paraíba. Zip code: 58400-398.

email: taciana.r.o@hotmail.com

orcid: https://orcid.org/0000-0001-8583-7608

[2]Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP

dos Coelhos street, 300, Boa Vista, Recife, Pernambuco. Zip code: 50070-902.

email: suelyav@gmail.com

orcid: https://orcid.org/0000-0002-4268-520X

[3]Imago – Diagnóstico por Imagem

Dom Pedro II street, 382, Centro, Campina Grande, Paraíba. Zip code: 58400-565.

email: heraclio@yahoo.com

orcid: https://orcid.org/0000-0002-5936-1519

[4]Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP

dos Coelhos street, 300, Boa Vista, Recife, Pernambuco. Zip code: 50070-902.

email: arianiimpieri@gmail.com

orcid: https://orcid.org/0000-0002-7917-5983

**Corresponding author:**

Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques

Adress: BR 104, Km 117, condo Atmosphera Echo Residence, S/N, lot 84.
Rural area of Lagoa Seca, Paraíba, Brazil. Zip code: 58117000
email:taciana.r.o@hotmail.com

**Conflict of interests: none.**

**Authors' contributions**

Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques: study conception and design, data acquisition, data analysis, and interpretation, paper composition. Suely Arruda Vidal: study conception and design, results revision**,** paper revision, approval of the final version. Heráclio Almeida da Costa: exams conduction, results description and analysis, critical review, and approval of the final version. Ariani Impieri Souza: study conception and design, results revision**,** paper revision, approval of the final version.

**ABSTRACT**

**Background**: cerebrovascular accident (CVA) is the most severe neurological complication of sickle cell disease (SCD), resulting in irreversible sequelae and mortality risk. Transcranial Doppler (TCD) combined with periodic blood transfusion reduces the chance of CVA by 90%. In Brazil, TCD coverage for children is low, around 20%. Thus, this study aims to analyze the velocity of cerebral blood flow through TCD in pediatric patients. **Methods**: this cross-sectional study analyzed 42 patients with SCD, aged between 2 and 18 years, who underwent TCD following the Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia protocol and its classification. The time-average maximum mean velocity (TAMMV) of the internal carotid and middle cerebral arteries was analyzed, considering biological, sociodemographic, and clinical factors. **Results**: the predominant genotype was HbSS, and the median age was 10 years (interquartile range [IQR]: 7 – 13); 42.9% never performed the exam, and 7.1% had a history of CVA with 66.7% of recurrence. Regarding TCD, 83% of patients had normal velocity, 2.4% abnormal, 2.4% conditional, 9.5% low, and 2.4% had inconclusive results. Higher TAMMV values were observed in younger patients ($r = -0.48$, $p = 0.001$), in those with lower levels of hemoglobin ($r = -0.37$; $p = 0.024$), and with higher leukocyte count ($r = 0.33$, $p = 0.050$). CVA was associated with abnormal TCD results ($p = 0.003$). **Conclusion**: despite recommendations, CVA primary prevention is still not appropriately implemented in the Northeast interior, given the high absence rate of TCD conduction and CVA occurrence in the studied population.

**Keywords**: sickle cell disease; transcranial Doppler ultrasound; cerebrovascular accident; neurological manifestations.

## INTRODUCTION

Sickle cell disease (SCD) includes a group of autosomal recessive hereditary hemoglobinopathies characterized by a genetic mutation in hemoglobin (Hb), resulting in sickle hemoglobin (HbS). The most common form is sickle cell anemia (HbSS), which, when in heterozygosis with thalassemia HbS$\beta^0$, is associated with severe clinical manifestations[1,2].

According to the National Neonatal Screening Program, 1,087 new cases were diagnosed in Brazil between 2014 and 2020, with an incidence of 3.78 per 10000 live births. In 2022, the number of cases ranged from 60,000 to 100,000, with a heterogeneous distribution. The states of Bahia, Distrito Federal, and Piauí had the greater incidence. In 2023, the state of Paraíba registered approximately 300 cases[6,7].

The clinical manifestations of SCD are multisystemic, beginning in the early years of life and advancing to a broad range of acute and chronic complications, affecting most organs and systems. Neurologic damages derive from vasculopathy, hypercoagulability, thrombosis, hemolysis, and hypoxia. Silent cerebral infarction is the most common permanent neurologic injury, affecting 27% of children over six years old, being identified incidentally through nuclear magnetic resonance or screening[1,2,5-7].

Cerebrovascular accident (CVA) is the worst neurologic complication caused by SCD, being associated with motor and cognitive deficiencies, irreversible neurologic sequelae, and death. CVA incidence is 200-fold higher when compared to the general pediatric population. For both ischemic and hemorrhagic CVA, risk factors include low levels of hemoglobin, leukocytosis, hypertension, previous events, acute chest syndrome (ACS), reticulocytosis, and increased lactate dehydrogenase (LDH). For hemorrhagic CVA, blood transfusion, corticosteroid therapy, and using nonsteroidal anti-inflammatory drugs are also potential risk factors[2,7-9].

To prevent CVA, a global screening program was recommended following the study Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP), which performed a TCD at two years of age to assess cerebral blood flow velocity (CBFV). In Brazil, this exam has been provided by the Unified Health System since 2012 for patients with SCD aged from 2 to 16 years, prioritizing those with HbSS and Sß genotypes. TCD identifies a higher risk of developing CVA, and preventive measures, such as regular red blood cell transfusion, should be adopted to prevent it by 90%3[3,10–12].

Between 2018 and 2021, TCD coverage in Brazil was 20.6%, and in the Northeast interior 20.8%. Systemic healthcare inequalities limit access to screening and diagnostic exams, leading to knowledge gaps on illness behavior in diverse populations and complicating targeted hemotherapy[3,13-15].

Therefore, this study aimed to assess CBFV through TCD and associated factors in pediatric patients who are socioeconomically vulnerable.

## MATERIAL AND METHODS

This cross-sectional study, with an analytical component, included pediatric patients aged between 2 and 18 years diagnosed with SCD by isoelectric focusing electrophoresis or high-performance liquid chromatography. The patients lived in Campina Grande/PB or neighboring municipalities and were under medical follow-up in the Alcides Carneiro University Hospital (HUAC), a high-complexity public service integrated into the Federal University of Campina Grande (UFCG). The data collection period was from August 2022 to October 2024.

The TCD were executed and analyzed by a single licensed radiologist. CBFV values of the internal carotid arteries (ICA), middle cerebral arteries (MCA), and basilar artery were obtained. Biological (sex, age, ethnic group), sociodemographic (residence,

education level, family income), clinical (SCD genotype ,regularity of outpatient follow-up, vaccination status, hospitalizations in the last year, therapies, history of CVA), and laboratory data (Hb levels, leukocyte count, reticulocyte count, LDH) were collected through medical records and interviews, using a specific questionnaire.

All patients underwent TCD following the STOP protocol[11]. The Samsung HS70 ultrasound equipment was used with a PA1-5A Phased Array transductor, operating at a frequency range of 1.0 to 5.0 MHz. Assessments were conducted while patients were awake, afebrile, and at least four weeks after clinical interventions and red blood cell transfusions.

The assessments focused on the time-average maximum velocities (TAMMV) of the ICA, MCA, and basilar artery. The transductor was positioned on the temporal and occipital acoustic windows to image the studied arteries. A color Doppler identified the points with the highest velocities and the recording of the TAMMV for each artery in the point of interest. TCD results were classified as normal (TAMMV $<$ 170 cm/s), low conditional (TAMMV between 170 and 184 cm/s), high conditional (TAMMV between 185 and 199 cm/s), abnormal (TAMMV $\geq$ 200 cm/s), low flow (<70 cm/s) and inconclusive[10–12].

The SPSS software version 30.0 (IBM, Armonk, USA) was used for statistical analysis. Tables for frequency distribution were created for absolute and relative frequencies of categoric variables, while measures of central tendency and dispersion were calculated for numeric variables. The Fisher's exact test assessed associations between nominal categoric variables. Additionally, comparisons between an interval numerical variable and a categorical variable were assessed by the Mood's Median Test. Pearson's correlation coefficient ($r$) was used to measure the intensity and direction of relationships between continuous numerical variables. Correlations values were

classified as weak (0.10 to 0.29), moderate (0.30 to 0.49), and strong (0.50 to 1.0). A statistical significance value of $p < 0.05$ was adopted for all tests.

The parents or caregivers signed an informed consent form, and patients over eight years signed an informed assent form. This study was approved by the human research ethics committee of the Federal University of Campina Grande (UFCG) on August 10, 2022(CAEE 60830422.4.0000.5182)

## RESULTS

This study included 42 patients with SCD who underwent a TCD, aged between 2 and 18 years, with a median of 10 years (interquartile range [IQR]: 7 to 13). The HbSS genotype was observed in 29 patients (69%).Most patients were males (n = 27, 64.3%), black (n = 32, 92.9%), and lived outside the reference area (n = 32, 76.2%). Regarding guardians and caregivers (mostly mothers and fathers), 22 (52.4%) reported nine years of formal education, and 31 (73.8%) had a monthly family income of up to one minimum wage (Table 1).

Over half the patients underwent irregular medical follow-up (n = 22, 52.4%) and presented an incomplete vaccination schedule (n = 26, 62%). Also, 33 (78.5%) were using hydroxyurea, 26 had previously received a red blood cell concentrate, and 2 reported chronic transfusions. Three patients (7.1%) had a history of ischemic CVA, and two presented CVA recurrence.

In the last year (2024), 30 (71.4%) patients were hospitalized, accounting for 63 hospitalizations with documented evidence. The most common causes of hospitalization were pain crisis, infection, and ACS. Among neurological complaints, 25 patients (59.5%) reported chronic headaches, and two (4.7%) had epilepsy. No deaths occurred during the study period.

TCD results indicated increased TAMMV values in the MCA and ICA arteries in 66.7% and 26.2% of patients, respectively. TAMMV values ranged from 61.6 to 221.2 cm/s, with a mean of 119.5 ± 30.8 cm/s (unprocessed data).

Before this study, 18 (42.9%) patients, aged from 2 to 17 years, had never undergone a TCD, 13 (72.2%) were over six years of age, and only three (7.1%) performed the exam regularly. Thirty-five (83%) patients showed normal results, and most with abnormal results had the HbSS genotype (n=5, 83,3%). Although no statistical significance was observed ($p = 0.055$), higher TAMMV values were observed in genotypes associated with the most severe forms of the disease (SS and $S\beta^0$) (Table 2).

Age progression was associated with a TAMMV reduction ($r = -0.48$; $p = 0.001$) (Figure 1). No association was found between TAMMV and therapeutic interventions, hospitalizations, or outpatient follow-up. CVA history was associated with abnormal TCD results ($p < 0.001$) (Table 3).

Regarding laboratory variables, higher TAMMV values were associated with lower Hb levels ($r = -0.37$; $p = 0.024$) and higher leukocyte count ($r = 0.33$; $p = 0.050$) (Table 4). Finally, patients with HbSS showed the lowest median Hb levels ($p = 0.038$) and highest LDH levels ($p = 0.032$) compared with the other patients (Table 5).

## DISCUSSION

This study presents the TCD results of 42 pediatric patients with SCD, aged from 2 to 18 years, most with the HbSS genotype, black, male, and with low socioeconomic status. The CVA frequency (7.1%) was consistent with literature for patients without appropriate screening, which is 5% to 17% during childhood or adolescence[8,13].

CVA in patients with SCD is associated with inadequate implementation of primary care programs, therapeutic interventions, and inconsistencies in regular TCD screenings. Although most patients in this study were older than six years, nearly half had never undergone a TCD. This finding highlights the limited access to primary prevention during early childhood[14,16].

A Brazilian study showed that almost one-third of children had never performed a TCD, and among those, the prevalence of stroke was 4.4%. Late and irregular screening for CVA was also observed in a recent national study. In studies conducted in Spain and France, the median age for the first TCD ranged between two to three years, with over 80% occurring before three years of age. These findings indicate a great discrepancy in the access to TCD at a global level[3,15,17,18–20].

CVA screening patterns and risk interventions differs between regions. In scenarios where guidelines are not properly implemented, it is unclear how specialists conduct patients and apply TCD results. Also, in these scenarios, deviations from guidelines recommendations and missed opportunities for CVA prevention have been observed[10,12,14,17,21].

Factors hampering access to primary prevention comprise patient- related aspects (local of residence, patient collaboration, low socioeconomic status, unawareness of caregivers regarding its importance, fear or resistance to hemotherapy), and health system- related aspects (irregularities in TCD offering, shortage of specialists and TCD equipment, lack of knowledge from health workers regarding prevention guidelines) [15,17,20–22].

The frequency of missed opportunities for TCD screening may reach 61% to 88% annually; greater regularity of outpatient follow-up and previous undertaking of the

exam have a positive impact on screening adherence. Increasing age is associated with lower chances of performing a TCD[20].

Great variations in occurrence rates among different TCD results were observed. In this study, the frequency of abnormality was 2.4%; however, studies have shown higher (4.8% to 17%)[15,18,23,24], lower (1.2% to 2.1%), and similar frequencies to our study[17,25,26]. Abnormal TCD results were also documented, including in the Brazilian Northeast region, suggesting a lower risk of CVA and the possibility of effective previous treatments and interventions in preventing CVD[27,28].

Previous studies have shown divergences in lower TCD flow rates, ranging from 1% to 8.4% – in this study, a rate of 9.5% was observed. This result is associated with CVD, possibly pointing to complete occlusion of a previous stenotic artery and the development of collateral circulation, thus decreasing blood flow in the largest artery. Considering conditional TCD, the literature shows higher prevalences than in our study[15,18,23–26,28].

Several factors may have contributed to these differences: heterogeneity of the genotypes, use of hydroxyurea or other therapeutic interventions, differences in access to screening and diagnostic tools, methodological limitations of each study, and qualification of the operators to perform and interpret the exam. Additionally, environmental variables, such as climate, seasonality, and nutritional deficiencies, can affect the results[15,20,28,29].

An association with previous CVA and abnormal TCD categories was observed. A study involving children with SCD in Jamaica observed an association between abnormal TCD results and previous CVA. This variation is related to progressive vasculopathy, with severe arterial stenosis or *Moyamoya* syndrome, contributing to further cerebrovascular events. Although patients were participating in secondary

prevention programs with chronic administration of red blood cell concentrates, the observed recurrence rate in this study was consistent with those reported in untreated patients (60% to 92%)[22, 29].

The TAMMV showed a significant negative correlation with age. Although not statistically significant, higher TAMMV values were often observed in patients with HbSS and HbSß$^0$. These findings corroborate literature showing that increased CBFV is associated with a high risk of CVA, observed in more severe forms of the disease, and during the first decade of life. Correlations between TAMMV, genotypes, and age are well-settled among pediatric patients with SCD[8,15,17,25-29].

The physiological behavior of cerebral blood flow explains higher TAMMV values in younger patients. Newborns show a TAMMV of 24 cm/s in the MCA, increasing gradually until four to six years of age, when it reaches its peak; after 10 years of age, a gradual decrease is observed[30].

Higher TAMMV values were associated with lower Hb levels and higher leukocyte count, which showed a weak positive correlation with LDH levels and no correlation with reticulocyte count. As expected, the lowest Hb levels and highest LDH levels were observed in patients with HbSS[29].

Anemia and the effects of severe hemolysis (reduced vascular smooth muscle relaxation, activation of adhesion molecules, increase in platelet adhesion and aggregation, increase in inflammatory processes, progressive vasculopathy, and compensatory mechanisms for cerebral perfusion) might explain the correlation between reduced Hb levels and increase in TAMMV[6,17,28].

The positive correlation between TAMMV and leukocyte count is linked to chronic inflammation, as leukocytes adhere to other cells and the vascular endothelium,

promoting intimal hyperplasia, smooth muscle proliferation, vasculopathy, and subsequent ischemia[6].

Other studies highlight the role of reticulocytosis in the increase of TAMMV. Reticulocytes released in the circulation are coated in adhesion molecules, triggering events leading to cerebral vasculopathy, contributing to abnormal cerebral rheology and vascular occlusion. Additionally, none of the hemolysis markers are highly specific and may vary depending on clinical conditions (iron deficiency, inflammation, and variations in bone marrow)[5,6,29].

Our results should be cautiously interpreted since this study was conducted in a single center; however, this center is a referral hospital for children with SCD.

## CONCLUSION

This study found that higher TAMMV values were observed in younger patients with lower Hb levels and higher leukocyte counts, while non-normal TCD categories were associated with a history of stroke. These findings highlight the role of TCD in stroke risk stratification for children and adolescents with SCD.

Despite existing recommendations, primary stroke prevention remains inadequately implemented in the interior regions of Northeast Brazil, with high rates of missed TCD evaluations and stroke occurrences. Factors such as outpatient follow-up regularity, referral process efficiency, and socioeconomic conditions may impact adherence. Further research is needed to address these barriers and improve TCD screening access, enhancing stroke prevention in this population.

**REFERENCES**

1. WareM, de MontalembertM, Abboud, MR, Tshilolo L. Sickle cell disease. Lancet. 2017;390(10091):311-323.

2. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston NH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. Nature Reviews Disease Primers. 2018;4(1):18010.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Necessidade do Diagnóstico Precoce da Doença Falciforme. 2022. Acesso em dez 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/governo-federal-reforca-necessidade-do-diagnostico-precoce-da-doenca-falciforme.

4. Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba. Secretaria de Saúde do Estado oferece serviços de atendimento para pessoas com doença falciforme - Governo da Paraíba. 2023. Acesso em fev 2024. Disponível em: https://paraiba.pb.gov.br/noticias/ses-oferece-servicos-de-atendimento-para-pessoas-com-doenca-falciforme.

5. Dubert M, Elion J, Tolo A, Diallo DA, Diop S, Diagne I et al. Degree of anemia, indirect markers of hemolysis, and vascular complications of sickle cell disease in Africa. Blood.2017; 130(20):2215-2223.

6. Belisário AR, Sales RR, Toledo NE, Muniz MBSR, Velloso-Rodrigues C, Silva CM et al. Reticulocyte count is the most important predictor of acute cerebral ischemia and high-risk transcranial Doppler in a newborn cohort of 395 children with sickle cell anemia. Annals of Hematology. 2016;95(11):1869-1880.

7. Galadanci AA, DeBaun MR. Neurologic complications in children under five years with sickle cell disease. Neuroscience Letters. 2019;706:201-206.

8. Kirkham FJ, Lagunju IA. Epidemiology of stroke in sickle cell disease. Journal of Clinic Medicine. 2021;10(18):4232.

9. Allali S, Taylor M, Brice J, Montalembert M. Chronic organ injuries in children with sickle cell disease. Haematologica. 2021;106(6):1535-1544.

10. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinski E, Fox CK et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. Blood Advances. 2020;4(8):1554-1588.

11. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinski E, Pegelow C et al. Prevention of a first stroke by transfusion in children with abnormal results of transcranial Doppler ultrasonography. New England Journal of Medicine. 1998;339:5-11.

12. Loggetto SR, Veríssimo MPA, Darrigo-Junior LG, Simões R, Bernardo WM, Braga JAP. Guidelines on sickle cell disease: primary stroke prevention in children and adolescents. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines project: Associação Médica Brasileira - 2021.

13. Marques T, Vidal SA, Braz AF, Holanda Teixeira MDL. Clinical and care profiles of children and adolescents with sickle cell disease in the Brazilian northeast region. Brazilian Journal of Mother and Child Health. 2019;19(4):881-888.

14. Schlenz AM, Phillips S, Mueller M, Melvin C, Adams RJ, Kanter J. Practice patterns for stroke prevention using transcranial doppler in sickle cell anemia: DISPLACE Consortium. Pediatric Blood and Cancer. 2024; 67(4):1-6.

15. Rodrigues DLG, Adegoke SA, Campos RSM, Braga JAP, Figueiredo MS, Silva GS. Patients with sickle cell disease are frequently excluded from the benefits of transcranial doppler screening for the risk of stroke despite extensive and compelling evidence. Arquivos de Neuropsiquiatria. 2017;75(1):15-19.

16. Babeer G, Omran D, Bawahab N, Hussain RWM, Muthaffar O, Alzaharani F et al. Prevalence and Risk Factors of Stroke Among Children With Sickle Cell Disease: A Retrospective Study at a Tertiary Care Center. Cureus. 2023;15(7).

17. Modolo GP, Luvizutto GJ, Hamamoto PTF, Braga GB, Bazan SGZ, Ferreira NC et al. Transcranial doppler as screening method for sickling crises in children with sickle cell anemia: a latin America cohort study. BMC Pediatrics. 2022;22(1):1-8.

18. García-Morin M, Bardón-Cancho EJ, Beléndez C, Dulín E, Blanco-Soto P, Puerta-López C et al. Madrid Newborn Sickle Cell Disease Cohort: clinical outcomes, stroke prevention and survival. Annals of Hematology. 2024;103(2):373-383.

19. Brousse V, Arnaud C, Lesprit E, Quinet B, Etienne-Julan M, Guillaumat C et al. Evaluation of outcomes and quality of care in children with sickle cell disease diagnosed by newborn screening: A real-world nation-wide study in France. Journal of Clinic Medicine.2019;8(10):1594.

20. Reeves SL, Fullerton HJ, Cohn LM, Dimbkowski KJ, Boulton ML, Braun TM et al. Missed Opportunities for Transcranial Doppler Screening among Children with Sickle Cell Disease. Clinical Pediatrics. 2016;55(12):1093-1099.

21. Inusa BPD, Sainati L, Macmahon C, Colombatti R, Casale M, Perrota S et al. An educational study promoting the delivery of transcranial doppler ultrasound screening in paediatric sickle cell disease: A european multi-centre perspective. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(1):44.

22. Kwiatkowski J, Voeks JH, Kanter J, Fullerton HJ, Debenham E, Brown L et al. Ischemic stroke Child young adults with Sick cell Dis post-STOP era. American Journal of Hematology. 2024;94(12)1335-1343.

23. Noubiap JJ, Mengnjo MK, Nicastro N, Kamtchum-Tatuene J. Neurologic complications of sickle cell disease in Africa. Neurology. 2017;89(14):1516-1524.

24. Gargot J, Parriault MC, Adenis A, Clouzeau J, Ntab B, Defo A et al. Low Stroke Risk in Children With Sickle Cell Disease in French Guiana: A Retrospective Cohort

Study. Frontiers in Medicine. 2022;9:1-8.

25. Estepp JH, Cong Z, Agodoa I, Kang G, Ding J, McCarville Bet al. What drives transcranial Doppler velocity improvement in paediatric sickle cell anaemia: analysis from the Sickle Cell Clinical Research and Intervention Program (SCCRIP) longitudinal cohort study. British Journal of Haematology. 2021;194(2):463-468.

26. Green N, Munube D, Bangirana P, Buluma LR, Kebirungi B, Opoka R et al. Burden of neurological and neurocognitive impairment in pediatric sickle cell anemia in Uganda (BRAIN SAFE): A cross-sectional study. BMC Pediatrics. 2019; 19(1):1-11.

27. Fé LRMM, Da Costa GA. Transcranial doppler in children and adolescents with falciform disease accompanied in a pediatric hematology ambulatory. Jornal de Ciências da Saúde. 2019; 2(3):51-60..

28. Ismail WIM, Elnour M, Mustafa AEM. Evaluation of transcranial Doppler abnormalities in children with sickle cell disease in El-Obeid Specialized Children's Hospital. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2019;8(4):1176-1181.

29. Rankine-Mullings AE, Morrison-levy N, Soares D, Aldred K, Lesley R, Ali S et al. Transcranial Doppler velocity among Jamaican children with sickle cell anaemia: determining the significance of haematological values and nutrition. British Journal of Haematology. 2018;181:242-251.

30. Bode H, Eden A. Transcranial Doppler Sonography in Children. Journal of Child Neurology. 1989; 4:68-76.

**Table 1. Biological, sociodemographic, and clinical characteristics of pediatric patients with sickle cell disease.**

| Variables | N = 42 | % |
|---|---|---|
| **Genotype** | | |
| HbSS | 29 | 69.0 |
| HbSβ$^{+}$ | 7 | 16.7 |
| HbSβ$^{0}$ | 4 | 9.5 |
| HbSC | 2 | 4.8 |
| **Age (years)** | | |
| 2 to 5 | 7 | 16.7 |
| 6 to 10 | 16 | 38.0 |
| 11 to 18 | 19 | 45.3 |
| **Ethnic group** | | |
| Black (black and brown) | 39 | 92.9 |
| White | 3 | 7.1 |
| **Sex** | | |
| Male | 27 | 64.3 |
| Female | 15 | 35.7 |
| **Education level of caregivers** | | |
| ≤ 9 years | 22 | 52.4 |
| 10 to12 years | 15 | 35.7 |
| >12 years | 5 | 11.9 |
| **Residency** | | |
| Campina Grande | 10 | 23.8 |
| Other municipalities | 32 | 76.2 |
| **Family income (MW)** | | |
| < one MW | 9 | 21.4 |
| One MW | 22 | 52.4 |
| > one MW | 11 | 26.2 |
| **Outpatient follow-up** | | |
| Regular | 20 | 47.6 |
| Irregular | 22 | 52.4 |
| **Vaccination schedule** | | |
| Complete | 16 | 38.0 |
| Incomplete | 26 | 62.0 |
| **CVA** | 3 | 7.1 |

MW: Minimum wage = R$ 1302.00 (2022); CVA: Cerebrovascular accident

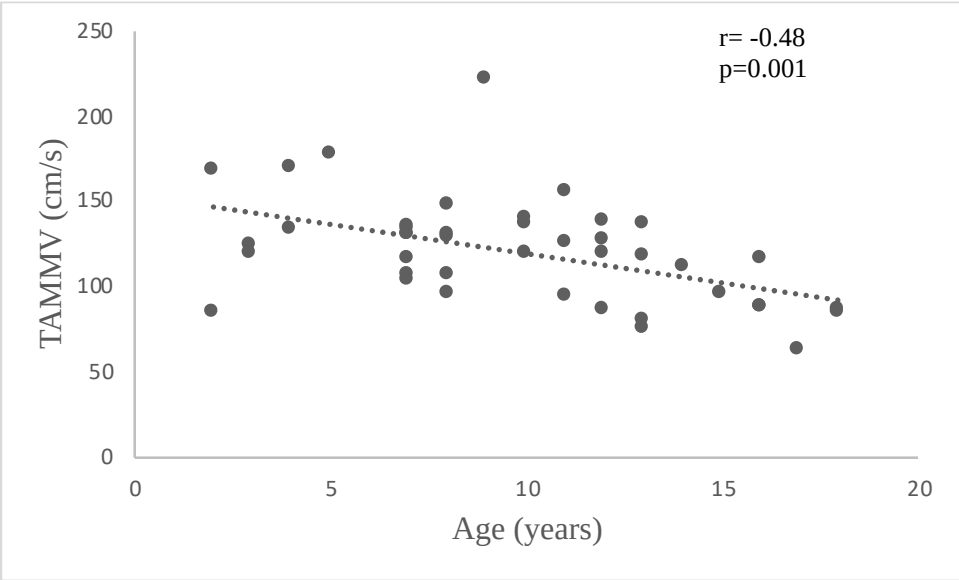
**Table 2. Transcranial Doppler and TAMMV of cerebral blood flow in pediatric patients with sickle cell disease according to genotypes.**

| Genotype | SS | $S\beta^+$ | $S\beta^0$ | SC | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| **TCD** | **N (%)** | **N (%)** | **N (%)** | **N (%)** | **N (%)** |
| Normal | 23 (79.3) | 7 (100.0) | 4 (100.0) | 1 (50,0) | 35 (83.3) |
| Abnormal | 1 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) |
| Conditional | 1 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) |
| Low velocity | 3 (10.3) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 4 (9.5) |
| Inconclusive | 1 (3.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) |
| **Total** | **29 (100)** | **7 (100)** | **4 (100)** | **2 (100)** | **42 (100)** |
| **TAMMV** | | | | | **p-value** |
| **Median (cm/s)** | 119.5 | 93.7 | 137.9 | 110.0 | 0.055 |

Mood's Median Test. Statistically significant differences among groups if p-value < 0.05.

TCD: transcranial Doppler; TAMMV: time-average median maximum velocity of cerebral blood flow.

**Figure 1. Pearson correlation between age and TAMMV of cerebral blood flow in pediatric patients with sickle cell disease.**




TAMMV: time-average median maximum velocity.

**Table 3. Clinical characteristics of pediatric patients with sickle cell disease and associations with transcranial Doppler results and TAMMV of cerebral blood flow.**

| Variables | TAMMV | p-value* | TCD | | p-value** |
|---|---|---|---|---|---|
| | Median | | Normal **N (%)** | Others*** **N (%)** | |
| **Use of hydroxyurea** | | | | | |
| Yes | 115.8 | 0.133 | 26 (78.8) | 7 (21.2) | 0.313 |
| No | 130.2 | | 9 (100) | 0 | |
| **Hospitalization in the previous year** | | | | | |
| Yes | 121.1 | 0.733 | 23 (76.6) | 7 (23.4) | 0.163 |
| No | 109.0 | | 12 (100) | 0 | |
| **Headache** | | | | | |
| Yes | 109.2 | 0.122 | 18 (90) | 2 (10) | 0.414 |
| No | 129.7 | | 17 (77.2) | 5 (22.8) | |
| **ASA** | | | | | |
| Yes | 110.9 | 0.694 | 5 (62.5) | 3 (37.5) | 0.113 |
| No | 121.1 | | 30 (88.2) | 4 (11.8) | |
| **Regular blood transfusion** | | | | | |
| Yes | 117.0 | 0.751 | 22 (84.6) | 4 (15.4) | 1.00 |
| No | 127.5 | | 13 (81.2) | 3 (18.8) | |
| **Vaccination record** | | | | | |
| Updated | 126.8 | 0.340 | 14 (87.5) | 2 (12.5) | 0.689 |
| Outdated | 117.0 | | 21 (80.7) | 5 (19.3) | |
| **Follow-up** | | | | | |
| Regular | 126.1 | 0.354 | 17 (85) | 3 (15) | 1.00 |
| Irregular | 116.6 | | 18 (81.8) | 4 (18.2) | |
| **CVA** | | | | | |
| Yes | 155.0 | 0.999 | 0 | 3 (100) | **0.003** |
| No | 118.8 | | 35 (89.7) | 4 (10.3) | |

*Median Mood test. Statistically significant differences among groups if p-value < 0.05.

**Fisher's exact test. Statistically significant differences among groups if p-value < 0.05.

***Abnormal, conditional, inconclusive TCD results.

TAMMV: time-average maximum mean velocity; TCD: transcranial Doppler. ASA: acetylsalicylic acid.

**Table 4. Pearson correlation among TAMMV of cerebral blood flow and laboratory variables in pediatric patients with sickle cell disease.**

| | TAMMV | p-value |
|---|---|---|
| **Hemoglobin** | **-0.37** | **0.024** |
| **Leukocytes** | **0.33** | **0.050** |
| **LDH** | 0.16 | 0.415 |
| **Reticulocytes** | -0.01 | 0.972 |
| **Platelets** | -0.04 | 0.815 |

Notes: *LDH: lactate dehydrogenase; TAMMV: time-average maximum mean velocity (cm/s)

**Table 5. Associations between medians of laboratory variables and genotypes of pediatric patients with sickle cell disease.**

| | **SS** **N = 29** | **Sβ$^0$** **N = 4** | **Sβ$^+$** **N = 7** | **SC** **N = 2** | **p-value** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Hemoglobin (g/dL)** | 7.55 | 9.15 | 9.80 | 8.60 | **0.038** |
| **Leukocytes (mm$^3$)** | 13600 | 10650 | 8200 | 8560 | 0.127 |
| **LDH (U/L)** | 1187.0 | 639.5 | 412.5 | 483.0 | **0.032** |
| **Reticulocytes (%)** | 7.26 | 6.61 | 6.75 | 3.09 | 0.149 |
| **Platelets (mm$^3$)** | 390000 | 486000 | 331000 | 276000 | 0.909 |

Median Mood test. Statistically significant differences among groups if p-value < 0.05.

Note: LDH: lactate dehydrogenase.

**MANUSCRITO 2**

**Título: Alterações do Strain Longitudinal Global do Ventrículo Esquerdo em Crianças com Doença Falciforme**

**Número de palavras: 3.179**

**Autores:**

Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques[a]
Suely Arruda Vidal[b]
Verônica Soares Monteiro[c]
Candyce de Andrade Cardoso Ramalho[d]
Ariani Impieri Souza[e]

[a]Hospital Universitário Alcides Carneiro – Universidade Federal da Paraíba
Rua Carlos Chagas s/n, São José, Campina Grande, Paraíba, Brasil. CEP: 58400-398.
e-mail: Taciana.r.o@hotmail.com
orcid: https://orcid.org/0000-0001-8583-7608

[b]Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP
Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, Pernambuco, Brasil. CEP: 50070-902.
e-mail: suelyav@gmail.com
orcid: https://orcid.org/0000-0002-4268-520X

[c]Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP
Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, Pernambuco, Brasil. CEP: 50070-902.
e-mail: veronica.monteiro@imip.org.br
orcid: https://orcid.org/0000-0002-4745-6879

[d]Hospital Universitário Alcides Carneiro – Universidade Federal da Paraíba
Rua Carlos Chagas s/n, São José, Campina Grande, Paraíba, Brasil. CEP: 58400-398.
e-mail: candycecardoso@hotmail.com
orcid: https://orcid.org/0009-0008-5509-9681

[e]Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP
Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, Pernambuco, Brasil CEP: 50070-902.
e-mail: ariani@imip.org.br
orcid: https://orcid.org/0000-0002-7917-5983

**Contribuição dos autores**

Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques: concepção e desenho do estudo, aquisição de dados, análise e interpretação de dados, composição do artigo. Suely Arruda Vidal: concepção e desenho do estudo, revisão dos resultados**,** revisão do artigo, aprovação final da versão a ser submetida. Verônica Soares Monteiro: revisão crítica e aprovação da versão final do artigo. Candyce de Andrade Cardoso Ramalho: realização dos exames, descrição e análise dos resultados, revisão crítica e aprovação da versão final do artigo. Ariani Impieri Souza: concepção e desenho do estudo, revisão dos resultados**,** revisão do artigo, aprovação final da versão a ser submetida.

**Autor responsável pela correspondência e contatos:**

Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques
Endereço: BR 104, Km 117, Condomínio Atmosphera Echo Residence, S/N, Lote 84.
Zona rural de Lagoa Seca, Paraíba, Brasil.
CEP: 58117-000
e-mail:taciana.r.o@hotmail.com

**Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.**

**HIGHLIGHTS**

- **O SLGVE pode alterar-se precocemente na DF.**
- **Na DF, o SLGVE está associado ao genótipo e idade do paciente.**
- **Na DF, o aumento do AE associa-se à redução da contratilidade do VE.**

## RESUMO

**Objetivo:** o comprometimento cardiopulmonar na doença falciforme (DF) é silencioso, progressivo e representa a principal causa de óbitos em adultos com a doença. Este estudo tem como objetivo descrever e analisar os parâmetros ecocardiográficos de pacientes com DF. **Método:** estudo transversal com componente analítico envolvendo pacientes com DF, entre 2-18 anos de idade, sem outras doenças sistêmicas que causem hipertensão pulmonar, acompanhados em um serviço público de alta complexidade no nordeste brasileiro. A função miocárdica foi avaliada por ecocardiografia transtorácica com *Doppler*, incluindo a análise do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo por meio da técnica de *speckle tracking*. Para avaliar as relações entre as variáveis, foram utilizados o teste exato de Fisher, o teste de Mediana de Mood e de Benjamini-Hochberg, além da correlação de Pearson. Foi considerada significância estatística de $p<0,05$. **Resultados:** nos 42 pacientes avaliados, a mediana de idade foi de 10 anos (IIQ: 7-13), predominou o genótipo HbSS. As alterações mais comuns foram a dilatação do átrio esquerdo e do VE. O *strain* longitudinal global do VE estava comprometido em dois pacientes (4,7%), com associação significativa ao genótipo, sendo os valores absolutos maiores nos genótipos SS/Sß0 (p=0,001). Observou-se maior deformidade miocárdica nos pacientes mais jovens (r=-0,45; p=0,005) e com menor diâmetro atrial esquerdo (r=-0,33; p=0,043). Excursão sistólica do anel tricúspide teve mediana dos valores mais alta no genótipo HbSC (p=0,033). A velocidade de regurgitação tricúspide estava aumentada em 7,2% (N=3) dos pacientes, com correlação positiva com a leucometria (r=0,39; p=0,044) e DHL (r=0,45; p=0,034). **Conclusões:** o comprometimento da deformidade do VE na população estudada sugere que a deterioração da função cardíaca pode ocorrer mesmo nos estágios iniciais da doença falciforme. A associação entre os valores de *strain* longitudinal do VE e os genótipos, bem como da regurgitação tricúspide com parâmetros

laboratoriais, reforça a necessidade de uma abordagem individualizada desses pacientes para estratificação de risco e intervenção precoce.

**PALAVRAS-CHAVE:** doença falciforme; cardiopatia; ecocardiograma; hipertensão pulmonar; strain; deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo.

## INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) corresponde a um grupo de hemoglobinopatias hereditárias autossômicas recessivas, caracterizadas por uma mutação genética da hemoglobina (Hb), que resulta na formação da HbS. As formas mais graves da doença estão associadas à homozigose HbSS – a mais comum – e à heterozigose HbS$\beta^0$. Outros genótipos, como HbS$\beta^+$, HbSC, HbSD e formas mais raras, também podem ocorrer. A DF evolui com complicações agudas e crônicas, apresentando alta morbidade e mortalidade[1,2–5].

Ao longo das últimas décadas, a DF deixou de ser uma doença fatal na infância para se tornar uma condição crônica, marcada por disfunção multiorgânica e mortalidade precoce na fase adulta. Entre as principais complicações está o acometimento cardiopulmonar, que geralmente ocorre de maneira silenciosa e progressiva. As manifestações cardíacas mais frequentes incluem disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e hipertensão pulmonar (HP), consequências de processos como vaso-oclusão, inflamação, hipercoagulabilidade, disfunção endotelial e sobrecarga de volume devido à anemia e hipóxia tecidual crônica[1,2–5].

As complicações cardiovasculares, como hipertensão pulmonar, disfunção dos ventrículos esquerdo (VE) e direito (VD), infarto agudo do miocárdio, arritmias e morte súbita, representam aproximadamente 25% dos óbitos em adultos com DF, constituindo

a principal causa de morte nessa população[1,2]. O aumento do débito cardíaco para compensar a oxigenação tecidual insuficiente leva à dilatação do VE, hipertrofia compensatória e remodelamento ventricular. Esse processo é agravado pela vasculopatia falciforme e pelo acúmulo de ferro em decorrência de transfusões. Inicialmente, ocorre disfunção diastólica do VE, que pode evoluir para disfunção sistólica, enquanto o comprometimento do VD é mais tardio e menos frequente [1–6].

Com o remodelamento progressivo do VE, sua deformidade miocárdica pode ser prejudicada, algo detectável por meio do ecocardiograma pela medida do strain longitudinal global do VE (SGLVE) – um marcador sensível para identificar comprometimento cardíaco em estágios iniciais e subclínicos, antes mesmo de alterações na fração de ejeção (FEVE)[2,7]. As alterações do VE levam ao aumento progressivo do átrio esquerdo (AE), frequentemente associado à anemia e à sobrecarga de volume[3,6,8]. A elevação das pressões de enchimento no coração esquerdo provoca um aumento da pressão pulmonar pós-capilar, predominante na infância. Portanto, a HVE pode ser o passo inicial para o desenvolvimento de HP em pacientes com DF[5,9].

Ademais, Na DF, a HP também pode resultar de mecanismos pré-capilares, principalmente em adultos, devido à proliferação celular e trombose in situ, elevando a resistência vascular pulmonar e comprometendo o VD. Todos esses mecanismos contribuem para a deterioração da função cardíaca, que pode ocorrer ainda na infância, de forma silenciosa e subclínica[4,5].

Diante da alta prevalência de complicações cardíacas silenciosas em crianças com DF e do impacto significativo na qualidade e expectativa de vida, torna-se essencial a identificação precoce dessas alterações.[10] Assim, este estudo tem como objetivo descrever e analisar o perfil ecocardiográfico de crianças e adolescentes com DF

acompanhados em um hospital universitário no nordeste brasileiro, visando subsidiar estratégias de intervenção precoce e prevenção de desfechos adversos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de corte transversal com componente analítico, realizado de agosto de 2022 a outubro de 2024, envolvendo pacientes com DF diagnosticados por eletroforese de hemoglobina por focalização isoelétrica ou cromatografia líquida de alta resolução, idade entre 2 e 18 anos, sem intercorrências clínicas nas quatro semanas que precederam a realização dos exames, sem doenças sistêmicas que causem HP e sem cardiopatia. Os participantes foram acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), vinculado à Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

Foram selecionadas variáveis biológicas (sexo, idade), clínicas (genótipo, terapêutica, regularidade de acompanhamento ambulatorial, situação vacinal) e laboratoriais (hemoglobina, leucometria, contagem de plaquetas e reticulócitos, nível de desidrogenase láctica (DHL).

Os desfechos analisados relacionaram-se aos aspectos cardíacos morfofuncionais detectados pelo ecocardiograma com *Doppler* transtorácico: diâmetro das câmaras cardíacas, raiz aórtica e artéria pulmonar; função sistólica do VE por meio do SLGVE e FEVE; função sistólica de VD através da excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE) e HP através da velocidade de regurgitação tricúspide (TRV).

Os ecocardiogramas foram realizados por um único examinador, ecocardiologista pediátrico, utilizando o aparelho Philips IE33 (Philips Healthcare, Andover, MA, USA). As imagens foram adquiridas de acordo com a padronização da *American Society of Echocardiograpy*[11] utilizando o *Doppler* tecidual e o *Doppler* pulsado e contínuo guiado por mapeamento de fluxo em cores. A função sistólica foi quantitativamente estimada

pelo método de Simpson e também pelo SLGVE, medido pela técnica de *speckle tracking*, usando o programa de software Q-Lab CMQ. A presença e quantificação da regurgitação tricúspide foram determinadas pelo *Doppler* com mapeamento de fluxo em cores.

Para avaliar as dimensões das cavidades cardíacas, vasos sanguíneos e TAPSE foram utilizados z-escores baseando-se na superfície corpórea. Foram considerados alterados: FEVE < 50%; TRV ≥ 2,5 m/s[7,12–14]. Os valores de referência para SLGVE prejudicado foram definidos como: 2-9 anos, < 0,205; 9-13 anos, < 0,191 e mais de 13 anos, < 0,192[15].

**Análise estatística:** Os dados foram analisados no SPSS versão 30.0. Para análises das relações entre variáveis nominais categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher e para as avaliações entre uma variável numérica intervalar e uma variável categórica, o Teste de Mediana de Mood, e para minimizar a taxa de associações falso positivas, foi aplicado o método de Benjamini-Hochberg. O Coeficiente de Correlação de Pearson (*r*) foi utilizado para medir a intensidade e a direção das relações entre variáveis numéricas contínuas. Foi considerado entre 0,10-0,29 "correlação fraca"; 0,30-0,49, "moderada" e 0,50-1,0, "forte". Foi adotada significância estatística no valor de $p < 0,05$.

**Procedimentos éticos:** Os pais e/ou as crianças assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)**,** no dia 10 de agosto de 2022, com número CAEE: 60830422.4.0000.5182.

## RESULTADOS

O estudo analisou ecocardiogramas de 42 crianças e adolescentes com DF e com mediana de idade de 10 anos (IIQ: 7-13); a maioria tinha raça negra (N=39; 92,8%) e 27

(64,3%) eram do sexo masculino. A distribuição dos genótipos foi: 29 (69%) pacientes com a forma HbSS, 7 (16,7%) com a forma HbS$\beta^+$, 4 (9,5%) com a forma HbS$\beta^0$ e 2 (4,8%) com a forma HbSC. Mais da metade dos pacientes fazia seguimento ambulatorial irregularmente (N=22; 52,4%) e tinha calendário vacinal incompleto (N=26; 62%). Em relação a utilização de medicação, 33(78,5%) pacientes utilizavam hidroxiureia (HU), oito (19%) usavam ácido acetilsalicílico (AAS) e três (7,1%) quelante de ferro. Vinte e seis pacientes (61,9%) já haviam recebido concentrado de hemácias (Tabela 1).

No ecocardiograma, a dilatação de AE foi a alteração mais comum (N=34; 81%). Dilatação de VE foi encontrada em 33,3% (N=14), a combinação de dilatação e HVE em 33,3% (N=14), e HVE isolada em 4,8% (N=1) dos pacientes. Apenas um apresentou hipertrofia de VD (dados não tabulados). As principais medidas ecocardiográficas estão expostas na tabela 2.

Não houve associação entre dilatação de AE e achados laboratoriais. Os pacientes com dilatação e/ou HVE apresentaram menores medianas de Hb (p=0,045) (Tabelas 3 e 4). A mediana dos valores de DHL foi maior nos pacientes com alterações ventriculares, sendo significativamente maior nos pacientes com HVE em relação aos que não apresentavam alterações na referida câmara (Tabelas 3 e 5).

Apesar das alterações em câmaras cardíacas terem sido menos frequentes nos mais jovens, não houve significância estatística entre essas variáveis, nem entre genótipo e alterações de câmaras (Tabela 6). Os maiores valores absolutos de medianas de SLGVE ocorreram nos pacientes com HbSS e HbS$\beta^0$, que são as formas mais graves da doença, havendo diferenças significativas entre os genótipos (Tabelas 6 e 7). A mediana da TAPSE foi significativamente maior nos pacientes com HbSC (forma menos grave) em relação a HbSS e HbS$\beta^+$ (Tabelas 6 e 8).

Os valores absolutos de SGLVE variaram de 0,18 a 0,26, com média de 0,22 ± 0,02, e estava comprometido em dois pacientes. Os maiores valores foram encontrados nos mais jovens (r=-0,45; p=0,005), com menor diâmetro do AE (r=-0,333; p=0,043) e correlacionaram-se fracamente com menores níveis de Hb (r=-0,25; p=0,19) e maior FEVE (r=0,25; p=0,13) (Figura 1).

A FEVE calculada pelo Simpson foi normal em todos os pacientes, variando de 63-77%, com média de 66,9±3,49%. Correlacionou-se positiva e significativamente com contagem de reticulócitos (r= 0,58; p=0,003) (Figura 2).

A TRV estava alterada em três pacientes (7,2%). Maiores valores de TRV associaram-se a maiores valores de leucócitos (r=0,39; p=0,044) e DHL (r=0,45; p=0,034) (Figura 2), e correlacionaram-se fracamente com menores níveis de Hb (r=-0,26; p=0,17).

## DISCUSSÃO

Este estudo apresenta os resultados de ecocardiograma com *Doppler* transtorácico realizados em 42 pacientes com idade entre 2 e 18 anos, predominantemente do genótipo HbSS, de raça negra e do sexo masculino. A dilatação do AE foi a alteração mais comum, concordando com estudos realizados na Itália e Nigéria envolvendo crianças com DF, seguida de dilatação do VE.[6,10]

Não houve correlação significativa entre as diferentes faixas etárias ou genótipos e as alterações nas câmaras esquerdas, embora estas fossem menos frequentes nos mais jovens, conforme também relatado por Sabatini et al., em 2022. Galadanci et al., em 2022, estudaram mais de 5.000 crianças com DF e identificaram uma associação significativa entre o aumento da idade e a HVE, sugerindo o caráter progressivo do acometimento cardíaco[1,3,5,8,10].

Observamos correlações entre as medianas dos níveis de hemoglobina (Hb) e desidrogenase láctica (DHL) e os parâmetros ecocardiográficos do VE. A redução da concentração de Hb é um preditor significativo da dilatação do VE e está associada à HVE.[8] Estudos realizados no Canadá e na Itália também demonstraram associação entre dilatação de VE, HVE e níveis de Hb, DHL, bilirrubina e reticulócitos em crianças com DF.[10,16]

Os efeitos da anemia e da hemólise sobre o remodelamento cardíaco explicam essas relações. A anemia crônica eleva o débito cardíaco, gerando sobrecarga de volume e remodelamento adaptativo progressivo, envolvendo dilatação do AE, VE e HVE. A hemólise intravascular contribui independentemente para a fisiopatologia das lesões, reduzindo a biodisponibilidade do óxido nítrico, aumentando o estresse oxidativo e desencadeando disfunção endotelial e ativação imune inata. A baixa prevalência de alterações nas câmaras direitas pode refletir o desenvolvimento mais tardio dessas complicações.[3,6,8,10,17]

O SLGVE mostrou-se associado ao genótipo, com mediana mais elevada nos associados a  maior gravidade. Foi alterado em dois pacientes, e se correlacionou com a idade e diâmetro do AE. Considerado um marcador prognóstico relevante para doenças cardiopulmonares em crianças, o SLGVE apresenta maior especificidade que a fração de ejeção do VE (FEVE) para identificar disfunção sistólica e maior morbimortalidade.[2,7,15]

A literatura sobre SLGVE em crianças com DF é escassa e apresenta resultados conflitantes, possivelmente devido à heterogeneidade dos grupos estudados e às diferenças nos métodos de aferição.[17–19] O primeiro estudo a utilizar parâmetros de strain para avaliar a função ventricular esquerda em crianças com DF foi realizado por Blanc et al., em 2012, sem demonstrar diferença significativa em relação ao grupo controle. Estudos posteriores, como o de Whipple et al., em 2018, e Chenik et al., em 2022,

evidenciaram associação do SLGVE com FEVE e dimensões do AE, e apresentaram resultados diversos quando comparou o parâmetro entre crianças com DF e os grupos controles, sugerindo que as variabilidades metodológicas podem impactar nos achados.[17–20]

A sobrecarga de volume no VE e os eventos vaso-oclusivos parecem ser os principais mecanismos fisiopatológicos da cardiomiopatia falciforme. A remodelação miocárdica leva à deterioração da função sistólica ao longo do tempo, enquanto a rigidez e a contratilidade cardíacas são impactadas de forma progressiva. Nos estágios iniciais da doença, a contratilidade ainda é preservada, especialmente nos pacientes mais jovens, mas com o avanço da doença, ocorrem remodelamento ventricular, deposição de ferro e fibrose, comprometendo a deformidade miocárdica. Simultaneamente, há um declínio progressivo na função sistólica do VE com a dilatação progressiva do AE.[2,17–20]

Nas formas mais graves da DF, os menores níveis de Hb e a maior atividade hemolítica determinam maior pré-carga, exigindo mecanismos compensatórios mais efetivos para manter o DC, como o aumento da deformidade miocárdica[2,17–20].

As alterações no VE associam-se à doença cardiopulmonar progressiva, mas a evolução desse processo ainda não é bem compreendida. Considerando seu impacto na mortalidade em adultos jovens com DF e diante da escassez de conhecimento relacionado a preditores que possam ser utilizados na monitorização do acometimento cardiopulmonar, são necessários estudos em maior escala objetivando esclarecer a função da avaliação do SGLVE no acompanhamento do dano miocárdico em crianças e adolescentes com DF[8,17,18].

A FEVE estava normal em todos os pacientes. Estudos têm mostrado preservação da FEVE em crianças com DF, mas com inferioridade (estatisticamente significativa ou não) em relação ao grupo controle[1,6,9,17,18,20,21].

A TRV, que estima a possibilidade de HP, foi alterada em 7,2% dos pacientes. Dados da literatura estimam que a prevalência de TRV aumentada na população pediátrica falciforme varia de 11-34%, sendo que as maiores taxas são vistas indivíduos com maiores faixas etárias. A prevalência de elevação da TRV observada neste estudo pode ser atribuída ao tamanho da amostra, à faixa etária dos participantes, às suas particularidades fenotípicas e ao uso da HU pela maioria[3,14,22–27]. Maiores valores de TRV associaram-se a maior leucometria e DHL, refletindo uma potencial associação entre HP, hemólise e inflamação. Aumento da contagem de neutrófilos e de TRV são fatores prognósticos significativos de mortalidade nessa população, conforme evidenciado em pesquisa envolvendo 510 pacientes com DF, de três a 20 anos de idade[9,26,28].

Publicações demonstraram correlação entre valores de TRV maiores ou iguais a 2,5 m/s e alto índice hemolítico, redução dos níveis de hemoglobina, hipóxia, hemotransfusões, STA, AVE, diminuição da tolerância ao exercício e risco aumentado de morte em adultos jovens. A maioria dos autores destaca o papel determinante da vasculopatia hemolítica no desenvolvimento da HP[3,4,14,23,27–29].

Quanto à avaliação sistólica do VD, a TAPSE, parâmetro que se correlaciona intimamente com sua fração de ejeção, estava normal em todos os pacientes. A mediana de seus valores foi maior no genótipo HbSC, comparativamente a HbSS e HbS$\beta^{+}$. São escassos e contraditórios os estudos que exploram TAPSE em pacientes com DF. Na Nigéria, a média de TAPSE foi maior nas crianças com DF do que na população controle[14]. Em contrapartida, em revisão sistemática realizada recentemente com crianças e adultos com DF, os valores de TAPSE foram normais em todos os estudos e não diferiram entre indivíduos com DF e controles[18]. Estudo americano evidenciou redução de TAPSE em 29% de adultos com a doença[30]. Allen et al. observaram TAPSE anormal

em 30% da população estudada (de 10 a 23 anos de idade), inversamente associada aos níveis de Hb[27].

Este trabalho deve ser interpretado considerando suas limitações, entre as quais se destacam a unicentricidade da pesquisa, número de pacientes, população heterogênea em termos de impacto das complicações e terapêutica utilizada, e avaliação laboratorial realizada em dia diferente do ecocardiograma, o que pode interferir na análise das correlações. Ademais, a possibilidade de HP foi estimada por meio do TRV, enquanto o padrão-ouro para seu diagnóstico é o cateterismo cardíaco direito, procedimento invasivo e arriscado, devendo ser realizado quando há indicação formal, e seus benefícios superam os riscos.

## CONCLUSÕES

Concluímos que as alterações no VE estão associadas à evolução da doença cardiopulmonar na DF, embora o processo ainda não esteja completamente compreendido. Estudos multicêntricos são necessários para elucidar o valor prognóstico dos parâmetros ecocardiográficos, especialmente o SLGVE, no monitoramento do comprometimento cardíaco em crianças e adolescentes com DF.

Este estudo reforça a necessidade da triagem sistemática precoce do acometimento cardíaco nessa população.

## REFERÊNCIAS


1. Allali S, Taylor M, Brice J, de Montalembert M. Chronic organ injuries in children with sickle cell disease. *Haematologica*. 2021;106(6):1535-1544.

2. Morissens M, Besse-Hammer T, Azerad MA, Efira A, Rodriguez JC. Evaluation of cardiac function in patients with sickle cell disease with left ventricular global longitudinal strain. *J Transl Intern Med*. 2020;8(1):41-47.

3. Dhar A, Leung TM, Appiah-Kubi A, Gruber D, Aygun B, Serigano O et al. Longitudinal analysis of cardiac abnormalities in pediatric patients with sickle cell anemia and effect of hydroxyurea therapy. *Blood Adv*. 2021;5(21):4406-4412.

4. Gladwin MT. Cardiovascular complications in patients with sickle cell disease. *Hematol*. 2017:423-430.

5. Sachdev V, Rosing DR, SL Thein. Cardiovascular complications of sickle cell disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(3):187-193.

6. Chinawa JM, Chinawa AT, Ossai EN, Chukwu BF, Ndu IK, Asinobi IN. Left ventricular function and cardiac valvar annular dimensions among children with sickle cell anemia compared to those with hemoglobin aa type in Enugu, Nigeria. *Malawi Med J*. 2021;33(2):127-134.

7. Almeida ALC, Melo MDT, Le Bihan DCS, Vieira MLC, Pena JLB, Abensur H et al. Positioning of the Department of Cardiovascular Imaging of the Brazilian Society of Cardiology on the Use of Miocardial Strain in cardiologist routine - 2023. *ABC Cardiol.* 2023.

8. Galadanci NA, Johnson W, Carson A, Hellemann G, Howard V, Kanter J. Factors associated with left ventricular hypertrophy in children with sickle cell disease: results from the DISPLACE study. *Haematologica*. 2022;107(10):2466-2473.

9. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2019;14:263-292.

10. Sabatini L, Chinali M, Franceschini A, Di Mauro M, Marchesani S, Fini F et al. Echocardiographic Evaluation in Paediatric Sickle Cell Disease Patients:

A Pilot Study. *J Clin Med*. 2023;12(1).

11. Picard MH, Adams D, Bierig SM, Dent JM, Douglas PS, Gillam LD et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Quality Echocardiography Laboratory Operations. *Arq Bras Cardiol - Imagem Cardiovasc*. 2015;28(3):157-168.

12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.

13. Koestenberg M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinz B, Gamillscheg A et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(6):715-719.

14. Chinawa JM, Chukwu BF, Chinawa AT, Ossai EM, Ikefuna NA, Aronu E et al. Right ventricular function among South East Nigeria children with sickle cell anaemia. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):1-9.

15. Levy PT, Machefsky A, Sanchez A, Patel MD, Rogal S, Fowler S et al. Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle tracking echocardiography in children: a sistematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(3):209-255.

16. Adjagba PM, Habib G, Robitaille N, Pastore Y, Raboisson MJ, Curnier D et al. Impact of sickle cell anemia on cardiac chamber size in the pediatric population. *Cardiol Young*. 2017;27(5):918-924.

17. Chenik S, Noamen A, Bouslimi A, Mahfoudhi H, Hannachi S, Barakizou H et al. Evaluation of left ventricular systolic function in children with sickle cell anemia: Contribution of 2D strain. *F1000Research*. 2022;11:1-18.

18. Whipple NS, Joshi VM, Naik RJ, Mentnech T, McFarland MM, Nolan VG et al. Sickle cell disease and ventricular myocardial strain: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;68:1-24.

19. Whipple NS, Naik R, Kang G, Moen J, Govindaswamy SD, Fowler JA et al. Ventricular global longitudinal strain is altered in children with sickle cell disease. *Br J Hematol.* 2018;183(5):769-806.

20. Blanc J, Stos B, Montalembert M, Bonnet D, Boudjemline Y. Right Ventricular Systolic Strain is Altered in Children with Sickle Cell Disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(5):511-517.

21. Lucille AL, Sodt P, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Chest J.* 1990;98(5):P1169-1174.

22. Minniti CP, Sable C, Campbell A, Rana S, Ensing G, Dham N et al. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: Association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematologica*. 2009;94(3):340-347.

23. Colombatti R, Maschietto N, Varotto E, Grison A, Grazzina N, Meneghelo L et al. Pulmonary hypertension in children with sickle cell disease under 10 years of age. *Br J Haematol.* 2010;150:1-21.

24. Yates AM, Joshi VM, Aygun B, Moen J, Smeltzer MP, Cotton A et al. Elevated tricuspid regurgitation velocity in congenital hemolytic anemias: prevalence and laboratory correlates. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(7):e27717.

25. Ranque B, Menet A, Boutouyrie P, Diop IB, Kingue S, Diarra M et al. Arterial stiffness impairment in sickle cell disease associated with chronic vascular complications. *Circulation*. 2016;134(13):923-933.

26. Rai P, Joshi VM, Goldberg JF, Yates AM, Okhomina VI, Penkert R et al. Longitudinal effect of disease-modifying therapy on tricuspid regurgitant velocity in children with sickle cell anemia. *Blood Adv*. 2021:5(1):89-98.

27. Allen KY, Jones S, Jackson T, DeCost G, Stephens P, Hanna BD et al. Echocardiographic Screening of Cardiovascular Status in Pediatric Sickle Cell Disease. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(8):1670-1678.

28. Nouraie M, Darbari DS, Rana S, Minniti CT, Castro OL, Sable C et al. Tricuspid regurgitation velocity and other biomarkers of mortality in children, adolescents and young adults with sickle cell disease in the United States: The PUSH study. *Am J Hematol*. 2020;95(7):766-774.

29. Dubert M, Elion J, Tolo A, Diallo DA, Diop S, Diagne I et al. Degree of anemia, indirect markers of hemolysis, and vascular complications of sickle cell disease in Africa. *Blood.* 2017;130(2):2215-2223.

30. Chiadika S, Lim-Fung M, Llanos-Chea F, Canache AS, Yang W, Paruthi C et al. Echocardiographic parameters to identify sickle cell patients with cardio-pathology. *Echocardiography*. 2018;35(9):1271-1276.

## TABELAS E FIGURAS

**Tabela 1. Características biológicas e clínicas de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**

| **Variáveis** | **N = 42** | **%** |
|---|---|---|
| **Genótipo** | | |
| HbSS | 29 | 69,0 |
| $HbS\beta^{+}$ | 7 | 16,7 |
| $HbS\beta^{0}$ | 4 | 9,5 |
| HbSC | 2 | 4,8 |
| **Idade (anos)** | | |
| 2-5 | 7 | 16,7 |
| 6-10 | 16 | 38,0 |
| 11-18 | 19 | 45,3 |
| **Raça/cor** | | |
| Negra (pretos e pardos) | 39 | 92,9 |
| Branca | 3 | 7,1 |
| **Sexo** | | |
| Masculino | 27 | 64,3 |
| Feminino | 15 | 35,7 |
| **Seguimento ambulatorial** | | |
| Regular | 20 | 47,6 |
| Irregular | 22 | 52,4 |
| **Cartão vacinal** | | |
| Completo | 16 | 38,0 |
| Incompleto | 26 | 62,0 |
| **Uso de Hidroxiureia** | 33 | 78,5 |
| **Uso de concentrado de hemácias** | 26 | 61,9 |
| **Uso de ácido acetilsalicílico** | 8 | 19 |
| **Uso de quelante de ferro** | 3 | 7,1 |

**Tabela 2. Principais medidas ecocardiográficas em 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**

| | Mínimo | Máximo | Média | DP |
|---|---|---|---|---|
| **DAE (cm)** | **22** | **45** | **28,3** | **4,54** |
| **DVEs (cm)** | **22** | **39,6** | **28,3** | **4,02** |
| **DVEd (cm)** | **31,5** | **60,6** | **44,8** | **5,75** |
| **SLGVE** | **0,18** | **0,26** | **0,22** | **0,02** |
| **FEVE (%)** | **63** | **77** | **66,9** | **3,49** |
| **TAPSE (mm)** | **1,5** | **2,7** | **2,13** | **0,28** |
| **TRV (m/s)** | **1,7** | **2,8** | **2,19** | **0,26** |

Nota: DAE: diâmetro do átrio esquerdo; DVEs: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DVEd: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; SLGVE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; TRV: velocidade de regurgitação tricúspide.

**Tabela 3. Comparações entre as medianas das variáveis laboratoriais e alterações de ventrículo esquerdo em 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**

| | VE normal N=12 | DVE N=14 | HVE N=2 | HVE/DVE N=14 | *p*-valor |
|---|---|---|---|---|---|
| **Hemoglobina (g/dL)** | 8,6 | 8,75 | 7,40 | 7,30 | **0,045** |
| **Leucócitos ($mm^3$)** | 10.100 | 11.700 | 12.920 | 13.680 | 0,769 |
| **DHL (U/l)** | 834,0 | 680,0 | 1.609,5 | 1.182,5 | 0,061 |
| **Reticulócitos (%)** | 7,00 | 7,07 | - | 4,00 | 0,675 |
| **Plaquetas ($mm^3$)** | 468.000 | 338.500 | 346.000 | 416.500 | 0,424 |

Teste de Mediana de Mood. Diferença estatisticamente significativa entre os grupos se $p < 0,05$.
Nota: DVE: dilatação de ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo; DHL: desidrogenase láctica.

**Tabela 4**. **Comparações entre as medianas de hemoglobina entre pares de aspectos ecocardiográficos do ventrículo esquerdo de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**

| Comparação do aspecto do VE | Diferenças de Medianas de Hb | Valor p | IC95% | Valor p ajustado |
|---|---|---|---|---|
| Normal vs DVE | -0.15 | 0.713 | -1.80 a 2.15 | 0.855 |
| Normal vs DVE/HVE | 1.30 | 0.248 | -1.30 a 3.30 | 0.372 |
| Normal vs HVE | 1.20 | 0.167 | -0.60 a 3.20 | 0.334 |
| Dilatação vs DVE/HVE | 1.45 | 0.086 | -0.85 a 2.55 | 0.257 |
| DVE vs HVE | 1.35 | **0.037** | -0.40 a 2.50 | 0.224 |
| DVE/HVE vs HVE | -0.10 | 0.997 | -1.30 a 2.20 | 0.997 |

Método BH (Benjamini & Hochberg). Associação estatisticamente significativa entre as variáveis com $p < 0,05$.
Nota: Hb: hemoglobina; VE: ventrículo esquerdo; DVE: dilatação de ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo.

**Tabela 5. Comparações entre as medianas de DHL entre pares de aspectos ecocardiográficos do ventrículo esquerdo de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**

| Comparação do aspecto do VE | Diferenças Medianas de DHL | Valor p | IC 95% ajustado | Valor p ajustado |
|---|---|---|---|---|
| Normal vs HVE | -775.5 | **<0.001** | -1310 a -527 | **0.002** |
| Normal vs DVE/HVE | -348.5 | 0.063 | -796 a 30 | 0.095 |
| DVE vs DVE/HVE | -502.5 | 0.338 | -883.0 a 175.5 | 0.338 |

Método BH (Benjamini & Hochberg). Associação estatisticamente significativa entre as variáveis com p < 0,05.
Nota: VE: ventrículo esquerdo; DVE: dilatação de ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo; DHL: desidrogease láctica.

**Tabela 6. Associação entre achados ecocardiográficos, faixa etária e genótipos de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**

| | **2 – 5a N (%)** | **6 – 10a N (%)** | **11 – 19a N (%)** | ***p*-valor** | **Sβ⁰ N (%)** | **Sβ+ N (%)** | **SC N (%)** | **SS N (%)** | ***p*-valor** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alterações em AE/VE* | 4 (57,2) | 15 (93,7) | 17 (89,5) | 0,114 | 3 (75) | 7 (100) | 1 (50) | 25 (86,2) | 0,232 |
| Sem alterações em AE/VE* | 3 (42,8) | 1 (6,3) | 2 (10,5) | | 1 (25) | 0 | 1 (50) | 4 (13,8) | |
| **SLGVE* *** | 0,20 | 0,22 | 0,22 | 0,19 | 0,235 | 0,215 | 0,205 | 0,220 | **0,001** |
| **TAPSE**(cm)** | 2,0 | 2,2 | 2,2 | 0,65 | 0,220 | 0,210 | 0,245 | 0,220 | **0,033** |

*Teste exato de Fisher. Associação estatisticamente significativa entre as variáveis com p < 0,05.
** Teste de Mediana de Mood. Diferença estatisticamente significativa entre os grupos se p < 0,05.
Nota: AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo

**Tabela 7. Comparações entre as medianas de SLGVE entre pares de genótipos em 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**

| Comparação | Dif. medianas | Valor p | IC95% ajustado | Valor p ajustado |
|---|---|---|---|---|
| SS vs $S\beta^0$ | -0.015 | < **0.001** | -0,03 a -0.01 | **0.002** |
| SS vs $S\beta^+$ | 0.005 | 0.347 | 0,0 a 0.04 | 0.347 |
| SS vs SC | 0.015 | < **0.001** | 0.01 a 0.02 | **0.002** |
| $S\beta^0$ vs $S\beta^+$ | 0.020 | < **0.001** | 0.01 a 0.05 | < **0.001** |
| $S\beta^0$ vs SC | 0.030 | < **0.001** | 0.02 a 0.05 | < **0.001** |
| $S\beta^+$ vs SC | 0.010 | 0.194 | -0.025 a 0.02 | 0.347 |

Método BH (Benjamini & Hochberg). Associação estatisticamente significativa entre as variáveis com p < 0,05.

Nota: SLGVE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo.

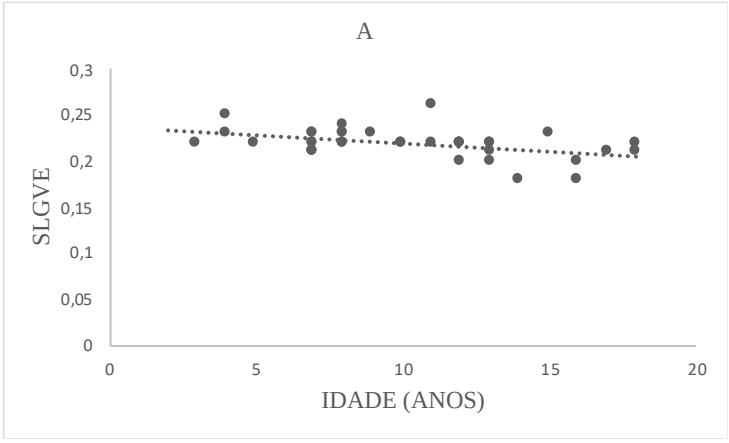
**Tabela 8**. **Comparações entre as medianas de TAPSE entre pares de genótipos de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**

| Comparação | Dif. medianas | Valor p | IC95% ajustado | Valor p ajustado |
|---|---|---|---|---|
| SS vs $S\beta^0$ | 0.00 | 0.882 | -0.55 a 0.30 | 0.882 |
| SS vs $S\beta^+$ | 0.10 | 0.510 | 0.20 a 0.50 | 0.697 |
| **SS vs SC** | -0.25 | **0.001** | -0.60 a – 0.1 | **0.003** |
| $S\beta^0$ vs $S\beta^+$ | 0.10 | 0.581 | -0.30 a 0.80 | 0.697 |
| $S\beta^0$ vs SC | -0.25 | 0.278 | -0.70 a 0.30 | 0.556 |
| **$S\beta^+$ vs SC** | -0.35 | **< 0.001** | -0.80 a -0.10 | **< 0.001** |

Método BH (Benjamini & Hochberg). Associação estatisticamente significativa entre as variáveis com $p < 0,05$.

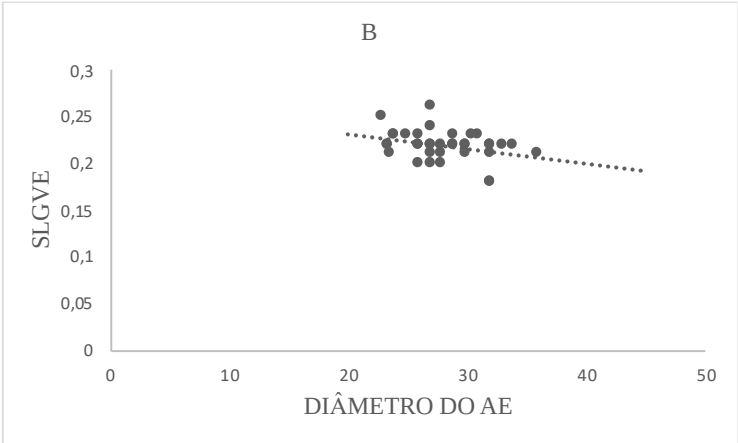
Nota: TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide.

**Figura 1. Correlação linear entre o *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SGLVE) de acordo com A) Idade; B) Diâmetro do átrio esquerdo; C) Hemoglobina; D) fração de ejeção do VE (FEVE), em 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**



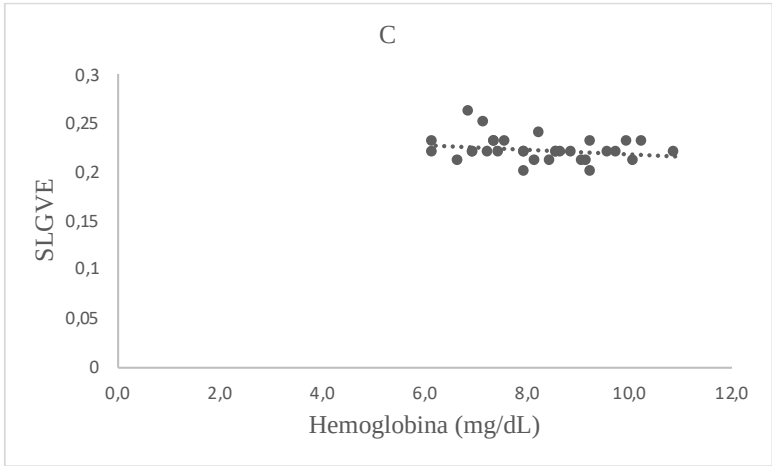

r=-0,45

p=0,005

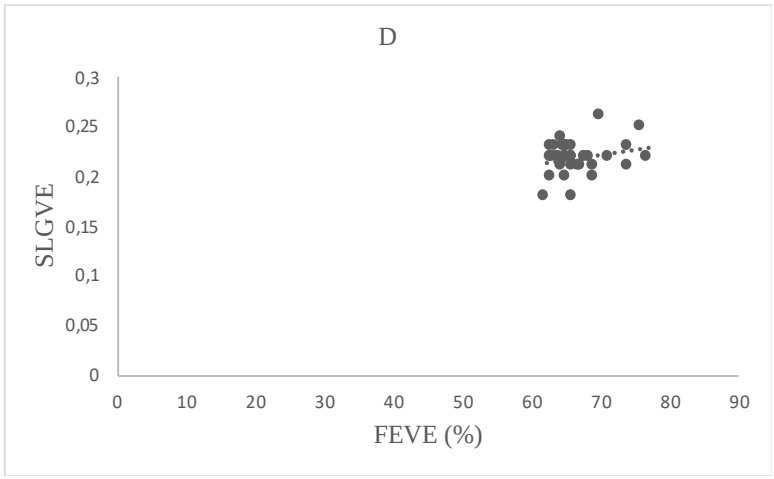



r=-0,33

p=0,043



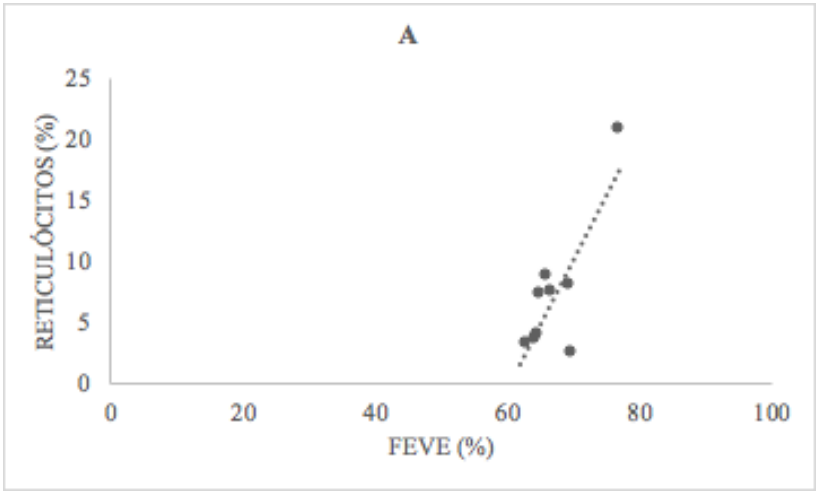

r=-0,25
p=0,19



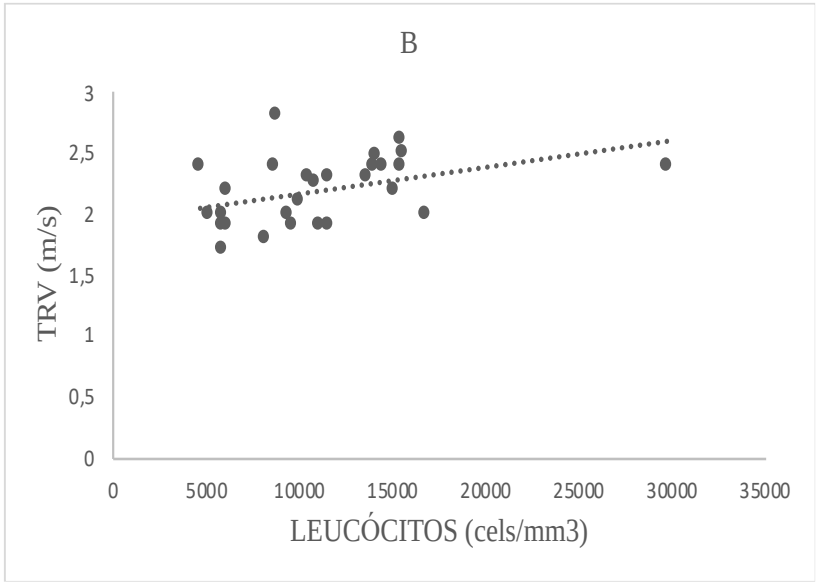

r=0,25
p=0,13

Nota: VE: ventrículo esquerdo; SLGVE: strain longitudinal global de VE; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; Hb: hemoglobina; FEVE: fração de ejeção do VE.

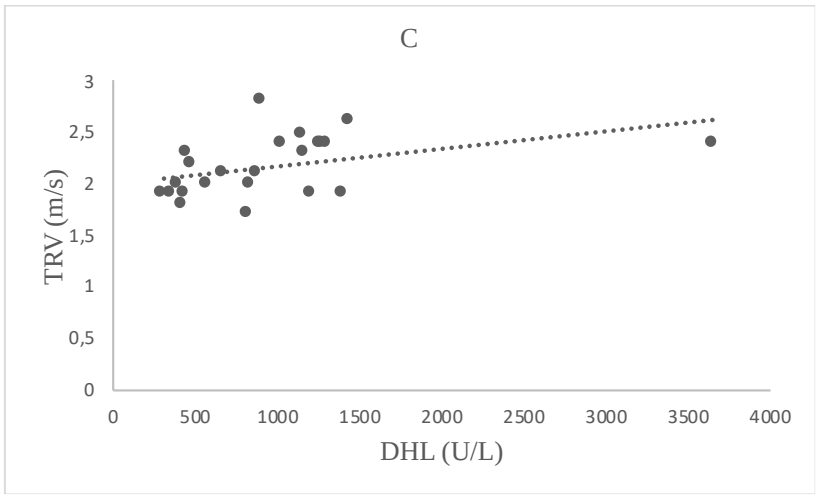
**Figura 2. Correlação linear entre: A) Fração de ejeção do VE (FEVE) e reticulócitos; B) Leucometria e velocidade de regurgitação tricúspide (TRV); C) Desidrogenase láctica (DHL) e TRV em 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**




r=0,58
p=0,003




r=0,39
p=0,044




r=0,45

p=0,034

Nota: FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TRV: velocidade de regurgitação tricúspide; DHL: desidrogenase láctica.

**Manuscrito 3**

**Título: Análise Ecocardiográfica e Dinâmica de Fluxo Sanguíneo Cerebral em Crianças e Adolescentes com Doença Falciforme: um Estudo Transversal**

**Título resumido: Ecocardiografia e fluxo sanguíneo cerebral na Doença Falciforme**

**Autores**

**Taciana R. de O. C. Marques -** Mestre em Saúde Materno Infantil pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Brasil (2019). Participou da concepção e desenho do estudo, aquisição de dados, análise e interpretação de dados, composição do artigo.

e-mail: taciana.r.o@hotmail.com orcid: https://orcid.org/0000-0001-8583-7608

Currículo lattes:https://lattes.cnpq.br/9614914078573482

**Suely A. Vidal** - Doutorado em Curso de Doutorado pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Brasil (2010). Participou da concepção e desenho do estudo, revisão do artigo, aprovação final da versão a ser submetida.

e-mail: suelyav@gmail.com orcid:https://orcid.org/0000-0002-4268-520X

Currículo lattes: http://lattes.cnpq.br/4269171457216241

**Ariani I. Souza –** Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Brasil (2002).Participou da concepção e desenho do estudo, revisão do artigo, aprovação final da versão a ser submetida.

e-mail:ariani@imip.org.br orcid: https://orcid.org/0000-0002-7917-5983

Currículo lattes: http://lattes.cnpq.br/2964829383120203

**Potencial conflito de interesses:** Nada a declarar.

**Local de realização do trabalho:** Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) - Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

**Fontes de Financiamento -** Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

**Total de palavras de texto: 2.575**
**Total de palavras de resumo: 257**
**Número de tabelas: 2**
**Número de figuras: 2**
**Número de referências: 28**

**Contribuição dos autores**

Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques: concepção e desenho do estudo, aquisição de dados, análise e interpretação de dados, composição do artigo. Suely Arruda Vidal: concepção e desenho do estudo, revisão dos resultados**,** revisão do artigo, aprovação final da versão a ser submetida. Ariani Impieri de Souza: concepção e desenho do estudo, revisão dos resultados**,** revisão do artigo, aprovação final da versão a ser submetida.

**O banco de dados que deu origem ao artigo está disponível a pedido, com o autor correspondente.**

**Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) no dia 10 de agosto de 2022, com número CAEE: 60830422.4.0000.5182.**

## RESUMO

**Objetivo:** Na doença falciforme (DF), o comprometimento cerebrovascular e cardiovascular compartilham fatores de risco e impactam significativamente na morbidade e mortalidade. Este estudo objetiva analisar associações entre parâmetros ecocardiográficos e dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral em crianças com DF. **Método:** estudo transversal com pacientes (2-18 anos de idade) com DF que realizaram ecocardiograma com *Doppler* transtorácico e *Doppler* transcraniano (DTC). No ecocardiograma foram avaliadas as câmaras cardíacas, raiz aórtica, *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, velocidade de regurgitação tricúspide e pressão sistólica da artéria pulmonar. O DTC avaliou a velocidade média máxima do fluxo sanguíneo nas artérias carótidas internas e cerebrais médias, baseando-se no estudo *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia*. **Resultados:** entre os 42 pacientes houve predomínio de dilatação do átrio esquerdo ( 81%) e DTC normal (83,3%). A velocidade do fluxo sanguíneo cerebral correlacionou-se positivamente com *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo (r=0,35; p=0,039) e negativamente com diâmetro da raiz aórtica (r=-0,38; p=0,012). Maior mediana de valores absolutos de *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo e velocidade de fluxo sanguíneo cerebral ocorreram em pacientes com os genótipos associados à maior gravidade (p=0,001 e p=0,055, respectivamente). **Conclusão**: maior velocidade de fluxo sanguíneo cerebral associou-se a menor diâmetro da raiz da aórtica e maior deformidade miocárdica do ventrículo esquerdo. Nos genótipos associados à maior gravidade ocorreram as maiores medianas de valores absolutos de *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo e velocidade de fluxo sanguíneo cerebral. Esses resultados reforçam a necessidade da avaliação precoce do impacto dos danos nos

diversos sistemas, identificando crianças em risco de progressão da doença multiorgânica.

**PALAVRAS-CHAVE:** doença falciforme; anormalidades cardíacas; hipertensão pulmonar; deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo; ultrassonografia *Doppler* transcraniana; acidente vascular encefálico.

## INTRODUÇÃO

Doença Falciforme (DF) engloba um grupo de hemoglobinopatias monogênicas que se manifestam como doença multissistêmica, cuja evolução é marcada por diversas complicações agudas e crônicas, com redução da expectativa e da qualidade de vida dos pacientes[1–4]. Com o diagnóstico precoce, prevenção de complicações e consequente redução da mortalidade na infância nos últimos anos, a DF vem se comportando como uma doença crônica multiorgânica e uma das causas de mortalidade precoce no adulto. O comprometimento cerebrovascular e cardiovascular impactam significativamente no prognóstico, e a maioria dos óbitos de pacientes entre 30-50 anos decorre das complicações cardiovasculares[2,5].

A fisiopatologia comum a todas as lesões orgânicas envolve hemólise, vaso-oclusão, eventos de isquemia e reperfusão (I/R), hipóxia, disfunção endotelial, inflamação e hipercoagulabilidade[1–4]. Há um estado de pan-vasculite, com comprometimento de grandes e pequenos vaso; tanto a hipoperfusão da microcirculação (por vaso-oclusão e alterações vasomotoras) quanto a hiperperfusão da macrocirculação sistêmica e dos principais órgãos (por anemia e alterações vasculares) coexistem, fenômeno denominado “paradoxo da perfusão”. Essas anormalidades são generalizadas,

mas seus efeitos nos sistemas nervoso central (SNC) e cardiopulmonar resultam em complicações devastadoras nesses pacientes[1,4].

O estado compensatório de alto débito e a sobrecarga de volume justificam as principais complicações cardíacas da DF - disfunção de ventrículo esquerdo (VE) e hipertensão pulmonar (HP). Ainda na infância, há aumento do volume diastólico e hipertrofia excêntrica adaptativa do VE; evolutivamente, ocorre sua disfunção diastólica e sistólica e há dilatação progressiva do átrio esquerdo (AE). O remodelamento atrial aumenta a susceptibilidade a arritmias, com maior risco de acidente vascular encefálico (AVE) [4,6–9].

Ademais, o aumento das pressões de enchimento do coração esquerdo repercute nos capilares pulmonares, com consequente HP pós-capilar; a hipóxia induz a proliferação de células musculares lisas e da íntima, e a trombose *in situ* aumenta a resistência vascular pulmonar, levando ao desenvolvimento de HP pré-capilar. O mecanismo que promove HP pós-capilar é o mais comum na faixa pediátrica, e ambos contribuem para disfunção do ventrículo direito (VD)[4,6–9].

Com a progressão da doença, a rigidez vascular e o alto débito resultam em aumento da pressão arterial sistêmica sistólica, com maior risco para desenvolvimento de HP, disfunção cardíaca e AVE. Existe sobreposição nos fatores de risco da doença cardiopulmonar e cerebrovascular; ambas estão epidemiologicamente e fisiologicamente relacionadas à gravidade da anemia hemolítica. A literatura destaca, ainda, padrões semelhantes de arteriopatia em ambos os sistemas[1,10].

Considerando os impactos cerebrovasculares, a anemia desencadeia um mecanismo compensatório de autorregulação, com aumento do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), visando manter adequadas perfusão e oferta de oxigênio local. Há um delicado estado de equilíbrio no processo de oxigenação cerebral; aumento da demanda ou queda

na oferta resulta em isquemia[4,11].

Ressalta-se que no cérebro de pacientes com DF, o paradoxo da perfusão faz com que haja pouca reserva vascular, limitando sua capacidade adaptativa. O prejuízo na autorregulação permite que o aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da pressão de pulso sejam transmitidos à microcirculação e causem danos. Crianças com DF apresentam velocidades de FSC (VFSC) superiores a população geral, relacionadas à redução da saturação de oxigênio; este fato associado ao aumento da viscosidade sanguínea acelera a vasculopatia já em progressão[1,4,11].

O infarto cerebral silencioso é a injúria neurológica permanente mais comum; e o AVE, a mais temível, associando-se a sequelas neurológicas irreversíveis e óbito. Para determinar a VFSC e o risco de doença cerebrovascular na DF, utiliza-se o *Doppler* transcraniano (DTC); VFSC $\geq$ 200 cm/s associa-se a aumento no risco de AVE[12–14].

Com a mudança do comportamento da DF nos últimos anos, faz-se necessário conhecer os atuais padrões de morbidade e mortalidade associados. Considerando que a doença cerebrovascular e cardiopulmonar são complicações importantes que compartilham fatores de risco e possuem padrões semelhantes de lesão vascular; que o comprometimento cardíaco ocorre progressiva e silenciosamente, e que existem lacunas na literatura referentes às repercussões dos danos entre os diversos órgãos em crianças com DF, torna-se indispensável explorar melhor as correlações entre parâmetros ecocardiográficos e a dinâmica do FSC nessa população.

Este trabalho tem por objetivo analisar os parâmetros ecocardiográficos e a dinâmica do FSC em crianças e adolescentes com DF acompanhados em um hospital universitário do nordeste brasileiro, buscando identificar associações entre os mesmos.

## MÉTODO

Estudo de corte transversal com componente analítico, realizado de maio/2022 a outubro/2024, em pacientes com DF, diagnosticados por eletroforese por focalização isoelétrica ou cromatografia líquida de alta resolução, idade entre 2-18 anos, sem intercorrências ou administração de concentrado de hemácias nas quatro semanas que precederam a realização dos exames, e sem cardiopatias ou doenças sistêmicas que causem HP. Os participantes são residentes em Campina Grande/PB ou municípios vizinhos, e acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) - centro de assistência à saúde pública de alta complexidade.

### Ecocardiograma

Os desfechos ecocardiográficos analisados relacionaram-se aos aspectos morfofuncionais detectados pelo ecocardiograma com *Doppler* transtorácico, e focaram nos diâmetros das câmaras cardíacas e da raiz aórtica e artéria pulmonar; função sistólica do VE; velocidade de regurgitação tricúspide (TRV) para avaliar a possibilidade de HP estimando a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Para estimar a PSAP foi utilizado a equação de Bernoulli (PSAP = 4TRV2 + PAD onde PAD corresponde a Pressão no Átrio Direito).

Os ecocardiogramas foram realizados por um único examinador, cardiologista pediátrico com especialização em ecocardiografia pediátrica. Utilizou-se o aparelho Philips IE33 (Philips Healthcare, Andover, MA, USA), com os pacientes em decúbito dorsal e lateral esquerdo, utilizando-se planos convencionais subcostal, paraesternais e apicais, de acordo com padronização da *American Society of Echocardiograpy*[15]. Foram empregadas as técnicas de ecocardiografia bidimensional, *Doppler* pulsado e contínuo guiado por mapeamento de fluxo em cores e *Doppler* tecidual.

No ecocardiograma bidimensional foram avaliadas as valvas cardíacas, o aspecto e contratilidade do miocárdio. Foram medidos os diâmetros diastólico e sistólico do VE; sua função sistólica foi quantitativamente estimada pelo *strain* global longitudinal do VE (SLGVE) – que quantifica a deformação miocárdica ao longo do eixo longitudinal do ciclo cardíaco, medido pela técnica de *speckle tracking* usando o programa de software Q-Lab CMQ - e pela fração de ejeção (FEVE), pelo método de Simpson. A presença e quantificação da regurgitação tricúspide foram determinadas pelo *Doppler* com mapeamento de fluxo em cores.

Na mensuração das dimensões cavitárias e vasos sanguíneos foram utilizados z-escores baseando-se na superfície corpórea. Quanto aos demais parâmetros, foram considerados alterados: FEVE < 50%; TRV ≥2,5 m/s[16–18]. Os valores de referência para SLGVE prejudicado foram definidos como: 2-9 anos, < 0,205; 9-13 anos, < 0,191 e mais de 13 anos, < 0,192[19].

**DTC**

Para a análise da dinâmica do FSC, os desfechos avaliados por meio do DTC foram: VFSC das artérias carótidas internas (ACI), cerebrais médias (ACM) e basilar, baseando-se no protocolo STOP[14].

Os DTC foram realizados por um único radiologista, devidamente habilitado para realizar e interpretar o exame. Utilizou-se o aparelho de ultrassonografia HS70 da Samsung com transdutor PA1-5A PhasedArray, cuja frequência varia entre 1,0 e 5,0 MHz.

A avaliação focou na média temporal das velocidades máximas das ACI, ACM e basilar dos pacientes; o transdutor foi posicionado nas janelas acústicas temporais e occipital para obter imagens daquelas artérias. Procedeu-se avaliação visual com *Doppler* colorido, permitindo identificação dos pontos de maior velocidade nas artérias e registro

da velocidade média máxima (VMMAX) de cada artéria no ponto de interesse. O DTC foi classificado como: normal (VMMAX <170 cm/s); condicional baixo (170-184 cm/s), condicional alto (185-199 cm/s); anormal (VMMAX ≥200 cm/s); baixo fluxo (VMMAX < 70 cm/s) ou inconclusivo.

Os pacientes se mantiveram acordados durante a realização do DTC; não apresentaram febre, crise álgica ou qualquer intercorrência, bem como não fizeram administração de hemoconcentrados nas quatro semanas que antecederam a realização do exame.

Foram selecionadas covariáveis biológicas (sexo, idade), clínicas (genótipo, regularidade de acompanhamento ambulatorial, situação vacinal, terapêutica) e laboratoriais (nível de Hb, leucometria, número de plaquetas, porcentagem de reticulócitos, nível de desidrogenase láctica (DHL).

Os dados da pesquisa form analisados no SPSS versão 30. Foram construídas tabelas de frequência absolutas e relativas para as variáveis categóricas e calculadas medidas de tendência central e de dispersão para as numéricas.

Para analisar as relações entre variáveis nominais categóricas foi utilizado o teste Exato de Fisher e para as avaliações entre uma variável numérica intervalar e uma variável categórica, o Teste de Mediana de Mood. O Coeficiente de Correlação de Pearson (*r*) foi utilizado para medir a intensidade e a direção das relações entre variáveis numéricas contínuas. Foi considerado 0,10-0,29 “correlação fraca”; entre 0,30-0,49, “moderada” e entre 0,50-1,0, “forte”. Foi adotada significância estatística no valor de $p < 0,05$.

Para participação na pesquisa, os pais dos pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e as crianças maiores de oito anos, o Termo de

Assentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)no dia 10 de agosto de 2022, com número CAEE: 60830422.4.0000.5182.

**RESULTADOS**

O estudo incluiu 42 pacientes com DF; os genótipo encontrados foram: 29 (69%) HbSS, 7 (16,7%) $S\beta^+$, 4 (9,5%) $S\beta^0$e 2 (4,8%) SC. Os extremos de idade foram 2 e 18 anos, com média de 9,8 ±4,4 anos; a maioria tinha a raça negra (N=39; 92,8%) e 27 (64,3%) pacientes eram do sexo masculino.

Todos realizaram ecocardiograma e DTC. Quanto aos resultados do ecocardiograma, dilatação de AE foi a alteração mais comum (N=34;81%); HVE isolada ou associada à dilatação de VE foi vista em 4,8% e 33,3% dos pacientes, respectivamente. Dois pacientes (4,7%) apresentaram SGLVE comprometido. A TRV estava acima de 2,5 m/s em três pacientes (7,2%) (dados não tabulados).

Considerando os resultados do DTC, as maiores VMMAX registradas variaram de 61,6 a 221,2 cm/s, com média de 119,5 cm/s (±30,8) e mediana de 119,1 cm/s. A maioria dos pacientes (N=35;83%) apresentou DTC normal, um anormal, um condicional baixo, quatro com velocidade baixa e um inconclusivo, por janela acústica inadequada (dados não tabulados).

O genótipo associou-se ao SLGVE (p-valor 0,001), cuja mediana de seus valores absolutos foi maior em pacientes com SS e $Sß^0$, nos quais maiores VMMAX foram mais frequentes (p-valor 0,055) (Tabela 1).

A idade associou-se aos diâmetros do AE (p=0,006) e raiz aórtica (p<0,001), cujas medianas foram mais altas nos pacientes mais velhos. As alterações em câmaras cardíacas foram menos frequentes nos mais jovens, entretanto sem significância estatística (Tabela

2). A progressão da idade associou-se à redução da deformidade miocárdica do VE (r=-0,45; p=0,005) e da VMMAX (r=-0,48; p=0,001). Maiores VMMAX ocorreram com maiores valores absolutos de SGLVE (r=0,35; p=0,039) e menores diâmetros da raiz aórtica (r=-0,38; p=0,012) (Figura 1). VMMAX correlacionou-se moderada e positivamente com PSAP (r=0,32; r=0,094) e negativamente com diâmetro do AE (r=-0,29; p=0,058), mas sem significância estatística (dados não tabulados).

Considerando-se as relações com as variáveis laboratoriais, Hb correlacionou-se negativamente com VMMAX (r=-0,37; p=0,024) – de forma significativa – e com SGLVE (r=-0,23;0,191), FEVE (r=-0,27; p=0,106) e PSAP (r=-0,25; p=0,182), mas sem significância estatística. A contagem de leucócitos foi mais alta em pacientes com maior VMMAX (r=0,33; p=0,050) e maior TRV (r=0,39; p=0,044). Os níveis de DHL apresentaram correlação positiva significativa com TRV (r=0,45; p=0,034) e o maior número de reticulócitos associou-se a maior FEVE (r=0,58; p=0,003) (Figura 2).

## DISCUSSÃO

Realizou-se ecocardiograma e DTC em 42 pacientes com idade entre 2 e 18 anos, maioria com genótipo SS, raça negra e meninos. As alterações ecocardiográficas mais comuns foram dilatação de AE e hipertrofia de VE; a maioria tinha DTC normal.

Maior VMMAX associou-se a menor diâmetro da raiz aórtica e correlacionou-se com menor diâmetro de AE, achados que podem ser justificados parcialmente pelos impactos do avanço da idade sobre estes parâmetros: fisiologicamente, há aumento das dimensões cavitárias, da aorta e redução da VFSC. Mas a contribuição de outros fatores deve ser considerada, como a remodelação do AE resultante dos efeitos cumulativos do aumento das pressões de enchimento do VE; as alterações em câmaras esquerdas foram mais comuns em pacientes com maior idade. A redução progressiva da VMMAX

justifica-se pelo comportamento fisiológico do FSC ao longo dos anos; a VFSC aumenta gradualmente até 4-6 anos de idade, quando atinge seu pico; após 10 anos, ocorre declínio progressivo[4,6–8,20–22].

Maiores VMMAX foram mais frequentes naqueles com maiores PSAP. Aumentos da PSAP sugerem maior probabilidade de HP. Em uma coorte de crianças, adolescentes e adultos jovens com DF, verificou-se que AVE foi a causa mais comum de óbito, e que PSAP elevada foi importante biomarcador do risco de morte; tal estudo não explorou a relação direta entre elevação de PSAP e doença cerebrovascular[23]. A correlação entre HP e doença cerebrovascular pode ser justificada pelo fato de que ambas apresentam mecanismos fisiopatogênicos comuns, cujos pilares são o alto grau de hemólise com disfunção endotelial e a vasculopatia proliferativa[1,24].

Maiores VMMAX associaram-se a maiores valores absolutos de SLGVE, o que pode ser explicado pelos mecanismos compensatórios à anemia hemolítica crônica no sistema cardiovascular e no FSC. Nesses pacientes, a hipóxia cerebral promove aumento da VFSC, ao mesmo tempo em que o aumento da pré-carga solicita do VE uma maior contratilidade e deformidade miocárdica para manutenção do débito cardíaco e perfusão cerebral adequada. O fato das maiores medianas dos valores absolutos de SLGVE e VMMAX ocorrerem nos genótipos SS e Sß$^0$ podem refletir um maior impacto dos mecanismos adaptativos sobre a deformidade miocárdica e a VFSC nas formas mais graves da DF[25,26].

Em relação às variáveis laboratoriais, as correlações encontradas entre Hb, VMMAX, PSAP e SGLVE; entre leucometria e VMMAX, TRV; entre DHL e TRV e entre reticulócitos e FEVE são explicadas pela fisiopatologia da doença. Taxas mais altas de hemólise levam a menores níveis de Hb e à maior propensão a desenvolver lesão vascular, processo inflamatório estéril e disfunção orgânica progressiva;

consequentemente, ocorre vasculopatia, sobrecarga de volume e suas repercussões cardiovasculares, bem como mecanismos compensatórios de perfusão cerebral, com repercussões na VFSC[1,6,21,27–29].

O estado inflamatório estéril crônico associa-se à maior contagem de leucócitos, sobretudo pelo aumento de neutrófilos, monócitos e macrófagos. Há intensificação das propriedades de adesão leucocitária a outras células e endotélio, com consequente disfunção endotelial, hiperplasia intimal e proliferação de músculo liso, levando à vasculopatia, isquemia e hipóxia, e perpetuando o processo inflamatório. A intensidade destes mecanismos contribui para as repercussões da DF nos diversos órgãos, o que pode justificar a correlação entre o número de leucócitos, VMMAX e TRV[1,6,21,27–29].

Ressaltamos que este tema foi pouco explorado pela comunidade científica até o momento, havendo uma escassez de dados na literatura para dar suporte a uma discussão mais aprofundada.

Este estudo deve ser interpretado considerando-se suas limitações, como o número de pacientes e realização em centro único; os pacientes foram avaliados em diferentes estágios do curso da doença; a população era heterogênea em termos de impacto das complicações e duração das terapias; a avaliação laboratorial e os exames de imagem foram realizados em dias diferentes, o que pode interferir nas correlações encontradas. Como um estudo observacional e transversal, não pôde mostrar a progressão dos resultados do ecocardiograma e DTC com a idade do paciente ou com a terapêutica utilizada.

## CONCLUSÃO

Observamos que VMMAX associou-se ao diâmetro da raiz da aorta e correlacionou-se ao diâmetro do AE, o que pode ter sido influenciado pela idade; maior VMMAX associou-se a maior deformidade miocárdica do VE, nível de Hb e maior

leucometria, e que nas formas mais graves da doença ocorreram os maiores valores absolutos de SGLVE e de VMMAX.

Considerando os dados limitados na literatura atual, esses resultados reforçam a necessidade de estudos prospectivos maiores para avaliar o impacto dos danos entre os diversos órgão e sistemas envolvidos, bem como detectar marcadores laboratoriais e de imagem que identifiquem crianças e adolescentes em risco de progressão da doença multiorgânica. Esta seria uma medida fundamental para estratificação de risco e início de terapias apropriadas e específicas.

## REFERÊNCIAS


1. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2019;14:263-292.
2. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston NH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):18010.
3. Ware ER, de Montalembert M, Abboud MR, Tshilolo L. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311-323.
4. Allali S, Taylor M, Brice J, de Montalembert M. Chronic organ injuries in children with sickle cell disease. *Haematologica*. 2021;106(6):1535-1544.
5. Thomson AM, McHugh TA, Oron AP, Teply C, Lonberg N, Tella VV et al. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol*. 2023;10(8):e585-e599.
6. Dhar A, Leung TM, Appiah-Kubi A, Gruber D, Aygun B, Serigano O et al. Longitudinal analysis of cardiac abnormalities in pediatric patients with sickle cell anemia and effect of hydroxyurea therapy. *Blood Adv*. 2021;5(21):4406-4412.
7. Gladwin MT. Cardiovascular complications in patients with sickle cell disease. *Hematology*. 2017:423-430.

8. Sachdev V, Rosing DR, Thein SL. Cardiovascular complications of sickle cell disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(3):187-193.

9. d'Humières T, Sadraoui Z, Savale L, Boyer L, Guillet H, Al-Asad L et al. Atrial Arrhythmia in Sickle Cell Anemia Adults: A missing link towards understanding and preventing strokes. *Blood Adv*. 2024:5625-5638.

10. Ilonze C, Rai P, Galadanci N, Zhar R, Okhomina VI, Kang G et al. Association of high tricuspid regurgitation velocity with cerebrovascular and renal disease in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2024:71:1-22.

11. Stotesbury H, Kawadler JM, Hales PW, Saunders DE, Clark CA, Kirkham FJ. Vascular instability and neurological morbidity in sickle cell disease: An integrative framework. *Front Neurol*. 2019;10(AUG):1-21.

12. Houwing ME, Grohssteiner RL, Dremmen MHG, Ferdows A, Bramer WM, Pagter APJ et al. Silent cerebral infarcts in patients with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):1-18.

13. Desselas E, Thuret I, Kaguelidou F, Benkerrou M, Montalembert M, Odrièvе M et al. Mortality in children with sickle cell disease in mainland France from 2000 to 2015. *Haematologica*. 2020;105(9):440-443.

14. Adams RJ, McKie VC, Brambilla D, Gallagher D, Nichols FT, Roach S et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia. *Control Clin Trials.*1996.

15. Picard MH, Adams D, Bierig SM, Dent JM, Douglas PS, Gillam LD et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Quality Echocardiography Laboratory Operations. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(3):157-168.

16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015:28:1-39.

17. Koestenberg M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinz B, Gamillscheg et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and

calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009:22(6):715-719.

18. Chinawa J, Chukwu B, Chinawa A, Ossai E, Ikefuna A, Aronu A et al. Right ventricular function among South East Nigeria children with sickle cell anaemia. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):1-9.

19. Levy PT, Machefsky A, Sanchez A, Patel MD, Rogal S, Fowler S et al. Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle tracking echocardiography in children: a sistematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29(3):209-255.

20. Galadanci NA, Johnson W, Carson A, Hellemann G, Howard V, Kanter J. Factors associated with left ventricular hypertrophy in children with sickle cell disease: results from the DISPLACE study. *Haematologica*. 2022;107(10):2466-2473.

21. Chinawa JM, Chinawa AT, Ossai EN, Chukwu BF, Ndu IK, Asinobi IN. Left ventricular function and cardiac valvar annular dimensions among children with sickle cell anemia compared to those with hemoglobin aa type in enugu, nigeria. *Malawi Med J*. 2021;33(2):127-134.

22. Nouraie M, Darbari DS, Rana S, Minniti CT, Castro OL, Sable C et al. Tricuspid regurgitation velocity and other biomarkers of mortality in children, adolescents and young adults with sickle cell disease in the United States: The PUSH study. *Am J Hematol*. 2020;95(7):766-774.

23. Usmani A, Machado RF. Vascular complications of sickle cell disease. *Clin Hemorh Microcirc*. 2018;68(2-3):205-221.

24. Mozos I. Mechanisms linking red blood cell disorders and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2015(1):1-12.

25. Sabatini L, Chinali M, Franceschini A, Marchesani S, Fini F, Arcuri G et al. Echocardiographic Evaluation in Paediatric Sickle Cell Disease Patients: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2022;12(1):7.

26. Chenik S, Noamen A, Bouslimi A, Mahfoudhi H, Hannachi S, Barakizou H et al. Evaluation of left ventricular systolic function in children with sickle cell anemia: contribution of 2D strain. *F1000Research*. 2022;11:1-18

27. Modolo GP, Luvizutto GJ, Filho PTFH, Braga GB, Bazan SGZ, Ferreira NC et al. Transcranial Doppler as screening method for sickling crisis in children with sickle

cell anemia: a Latin American cohort study. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):1-8.

28. Dubert M, Elion J, Tolo A, Diallo DA, Diop S, Diagne I et al. Degree of anemia, indirect markers of hemolysis and vascular complications of sickle cell disease in Africa. *Blood.* 2017;130(20):2215-2223.

## TABELAS E FIGURAS

**Tabela 1. Comparação entre as medianas das medidas ecocardiográficas/velocidade média máxima de fluxo sanguíneo cerebral de acordo com os genótipos de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**

| | **SS N=29** | **Sβ$^0$ N=4** | **SC N=2** | **Sβ+ N=7** | ***p*-valor** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Diâmetro AE** | 28,0 | 25,5 | 27,0 | 32,0 | 0,235 |
| **DVEd** | 47,0 | 41,0 | 45,0 | 46,0 | 0,217 |
| **DVEs** | 27,0 | 26,5 | 30,5 | 29,0 | 0,057 |
| **Diâmetro raiz aórtica** | 28,0 | 20,5 | 27,0 | 23,0 | 0,237 |
| **PSAP** | 27,0 | 21,0 | 25,0 | 22,0 | 0,077 |
| **FEVE** | 66,1 | 64,8 | 64,5 | 66,0 | 0,339 |
| **SGLVE** | 0,220 | 0,235 | 0,20 | 0,21 | **0,001** |
| **VMMAX** | 119,5 | 137,9 | 110,0 | 93,7 | **0,055** |

Teste de Mediana de Mood. Diferença estatisticamente significativa entre os grupos se $p < 0,05$.

Nota: AE: átrio esquerdo; DVEd: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DVEs: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; FEVE: fração de ejeção doventrículo esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; VMMAX: velocidade média máxima de fluxo sanguíneo cerebral.

**Tabela 2. Comparação entre parâmetros ecocardiográficos e faixa etária de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**

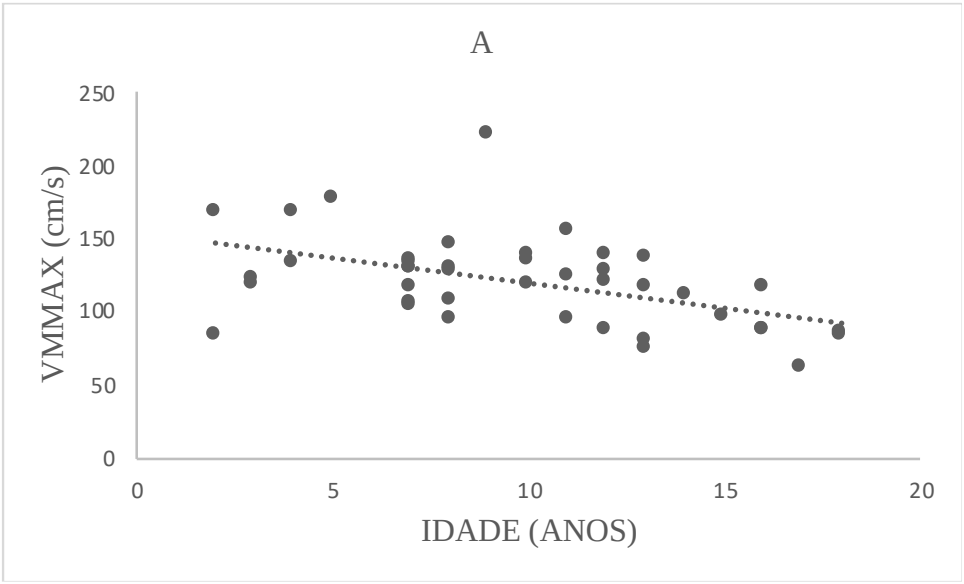
| | **2 – 5 anos N(%)** | **6 – 10 anos N(%)** | **11–19 anos N(%)** | ***p*-valor** |
|---|---|---|---|---|
| **Alterações AE/VE** | 4(57,2) | 15(93,8) | 17(89,5) | 0,114* |
| **Sem alterações em AE/VE** | 3(42,8) | 1(6,2) | 2(10,5) | |
| DAE | 23,0 | 27,0 | 30,5 | 0,006** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| DVEd | 38,5 | 44,6 | 47,6 | 0,003** |
| DVEs | 23,0 | 27,0 | 30,0 | 0,002** |
| Raiz aórtica | 18,0 | 22,0 | 24,0 | 0,000** |

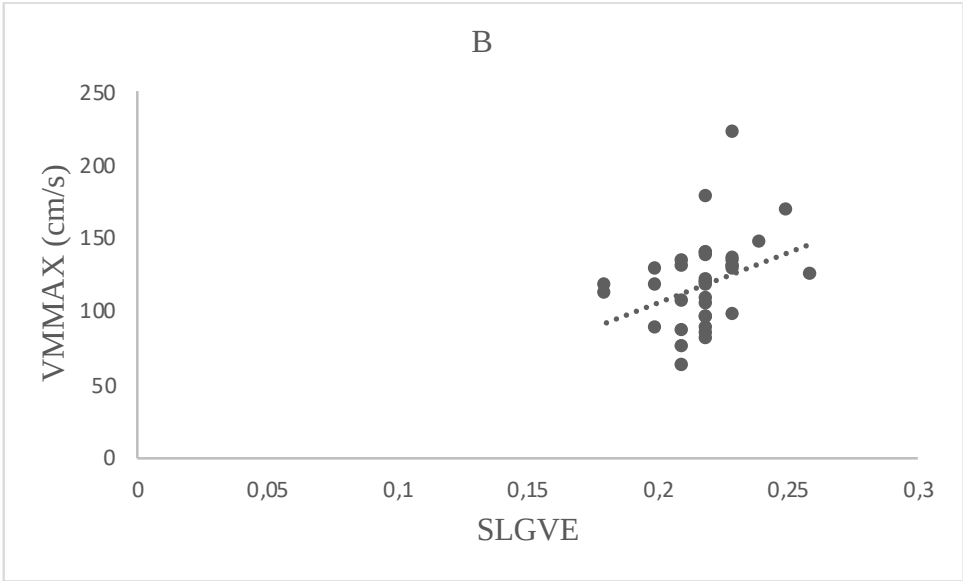
*Teste Exato de Fisher. ** * Teste de Mediana de Mood. Diferença estatisticamente significativa entre os grupos se p < 0,05.

Nota: AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do AE; DVEd: diâmetro diastólico do VE; DVEs: diâmetro sistólico do VE.

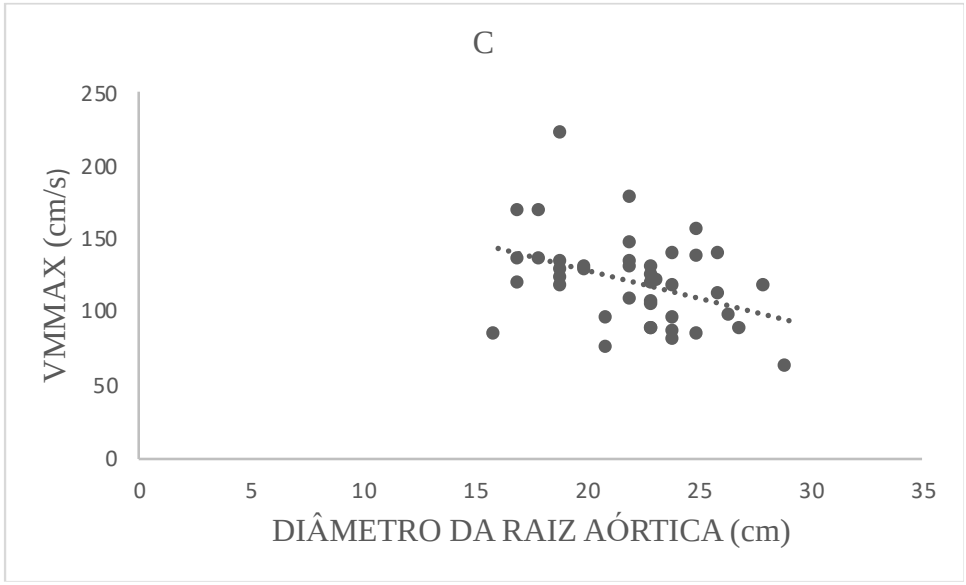
**Figura 1 - Correlação linear entre A) Idade e Velocidade Média Máxima de Fluxo Sanguíneo Cerebral (VMMAX); B) Strain Longitudinal Global do Ventrículo Esquerdo (SLGVE) e VMMAX; C) Diâmetro da raiz aórtica e VMMAX ; D) Diâmetro do átrio esquerdo e VMMAX de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**



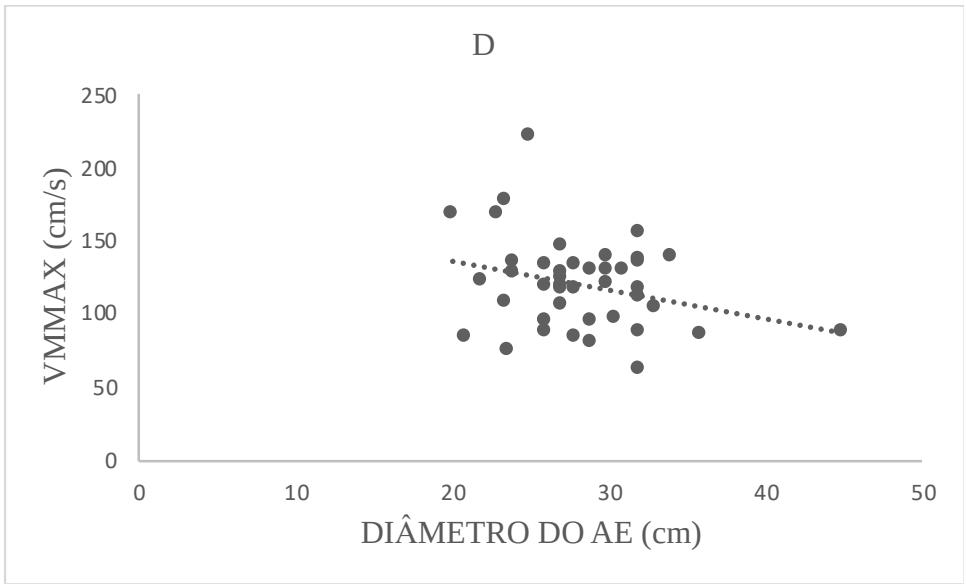

**r=-0,45**
**p=0,005**




**r=0,35**
**p=0,039**



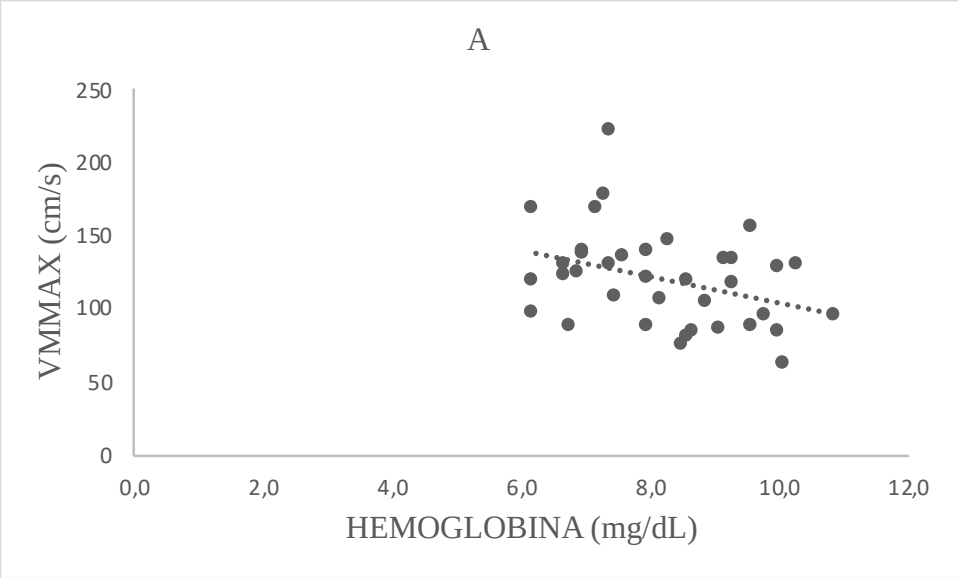

**r=-0,38**
**p=0,012**




**r=-0,29**
**p=0,058**

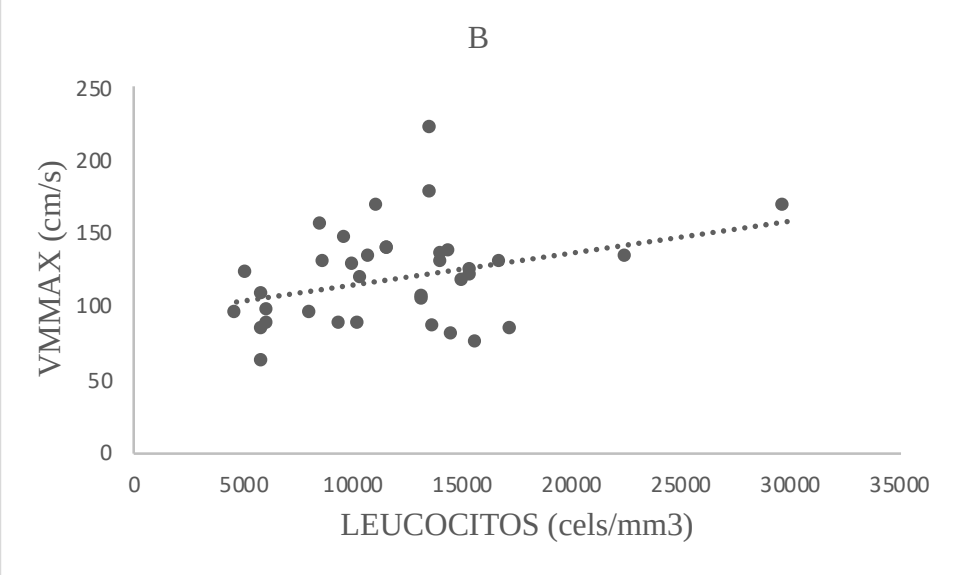
**Nota:** SLGVE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo; VMMAX: velocidade média máxima do fluxo sanguíneo cerebral; AE: átrio esquerdo.

**Figura 2 - Correlação linear entre A) Hemoglobina e velocidade média máxima do fluxo sanguíneo cerebral (VMMAX); B) Leucometria e VMMAX; C) Leucometria e velocidade de regurgitação tricúspide (TRV); D) Desidrogenase láctica (DHL) e TRV; E) Fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) e reticulócitos de 42 crianças com Doença Falciforme. Campina Grande, 2024.**



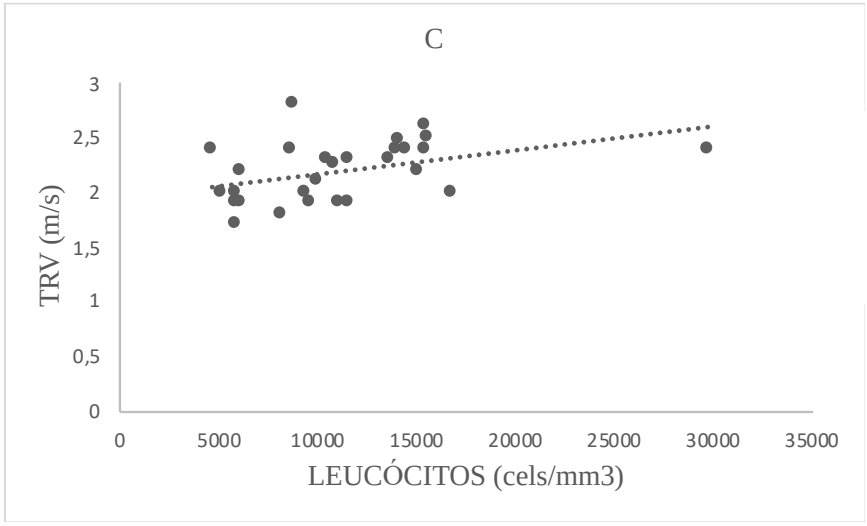

**r=-0,37**

**p=0,024**



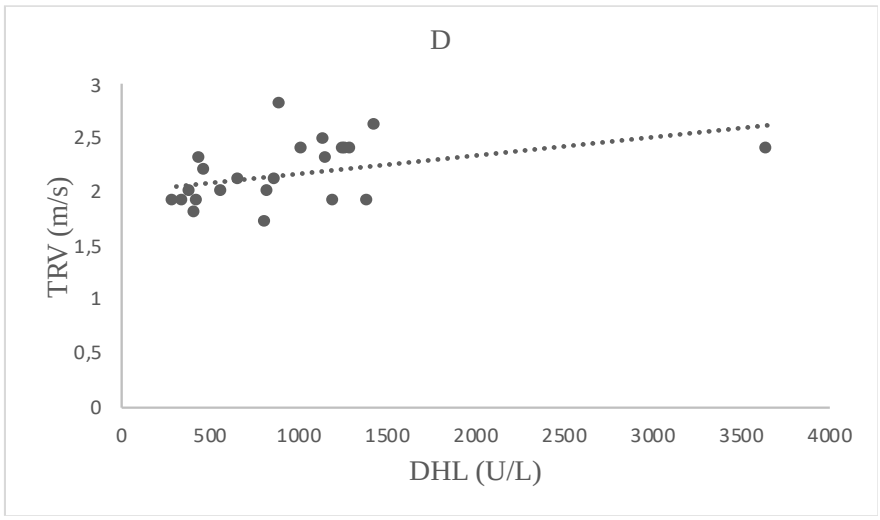

**r=0,33**

**p=0,050**



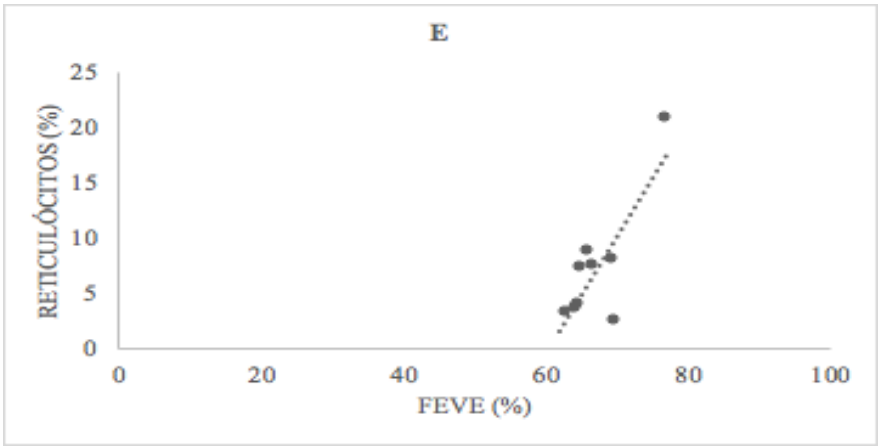

**r=0,39**

**p=0,044**




**r=0,45**

**p=0,034**




**r=0,58**

**p=0,003**

Nota: VMMAX: velocidade média máxima de fluxo sanguíneo cerebral; Hb: hemoglobina; TRV: velocidade de regurgitação tricúspide; DHL: desidrogenase láctica; FEVE: fração de ejeção do VE

# 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observamos variações importantes no acesso à prevenção primária e no comportamento dos resultados do DTC de crianças e adolescentes com DF das diversas regiões. Esses resultados refletem a heterogeneidade dos pacientes estudados, o amplo espectro de apresentação clínica, de severidade da doença, bem como a qualidade da assistência oferecida e à adesão ao tratamento.

Maiores VMMAX ocorreram nos pacientes com genótipos que expressam as formas mais graves da doença, nos mais jovens, com menores níveis de Hb e maior leucometria. Categorias de DTC não normais se associaram a AVE prévio. Tais achados podem contribuir para a estratificação de risco em cenários onde há dificuldade para a realização do DTC, priorizando grupos específicos para rastreio.

Apesar das recomendações, nossos dados sugerem que a prevenção primária de AVE ainda não está bem implementada no interior do Nordeste, e a forma como a prevenção secundária vem sendo executada na região merece ser melhor esclarecida, dada a taxa de recorrência de AVE. Fatores como organização do fluxo para realização da administração de concentrado de hemácias, assiduidade no acompanhamento ambulatorial e condições socioeconômicas dos pacientes podem impactar nos resultados relatados.

Quanto à avaliação por meio do ecocardiograma, evidenciamos que algumas variáveis ecocardiográficas correlacionaram-se com genótipo, faixa etária e parâmetros hematológicos; esses resultados destacam a complexidade e importância da avaliação cardiopulmonar nessa população.

Ressaltamos que na DF o comprometimento cardíaco ocorre de forma silenciosa e progressiva; o paciente permanece assintomático por décadas e as alterações só podem ser detectadas por triagem sistemática precoce. Destacamos a alta prevalência de alterações em câmaras esquerdas; a TRV alterada em parte da população demonstra a relevância da avaliação da HP nesses pacientes, considerando seu impacto na função cardiopulmonar global.

O comprometimento da deformidade de VE sugere que uma deterioração da função cardíaca pode ocorrer mesmo em estágios iniciais da doença. A associação entre valores de SLGVE e genótipos reforça a necessidade de uma abordagem individualizada desses pacientes.

Faz-se necessária uma melhor compreensão do valor prognóstico desses parâmetros ecocardiográficas na população pediátrica com DF, especialmente no acompanhamento do SGLVE. A identificação precoce de preditores de danos miocárdicos do VE – primeiro passo para desenvolvimento de HP – permitiria intervenção em uma fase em que a medidas terapêuticas cardioprotetoras seriam mais efetivas, mitigando danos futuros.

Relacionando os achados ecocardiográficos e do DTC, observamos que aumento da VMMAX associou-se ao aumento da deformidade miocárdica e à redução do diâmetro da raiz da aorta; e correlacionou-se de forma não significativa à redução do diâmetro do AE e ao aumento da PSAP.

As correlações entre parâmetros ecocardiográficos e dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral reforçam a importância de identificar pacientes jovens em risco de doença multiorgânica, uma medida fundamental para início de terapias apropriadas e específicas modificadoras da doença.

É oportuno ressaltar a relevância desta pesquisa no cenário atual, pois embora tenha havido o aumento da longevidade desses pacientes, a mortalidade de crianças, adolescentes e adultos jovens continua inaceitavelmente alta. A melhora da expectativa de vida de pessoas com DF traz consigo a necessidade de uma união de esforços para abordar os graves e ainda sub-reconhecidos danos associados à doença, tornando fundamental a identificação de pacientes jovens com maior risco de complicações, visando uma intervenção precoce e promoção de longevidade com qualidade.

# 6 SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES

## 6.1 Recomendações para a prática clínica

Espera-se que os resultados e conclusões obtidos com esta pesquisa permitam a formulação e execução das seguintes medidas:

- Criar oportunidades para melhorias na implementação políticas para prevenção de AVE, identificando crianças que se beneficiariam do regime de transfusão crônica de hemácias e permitindo a apropriação de dados para organização programada da assistência hemoterápica específica a esses pacientes.

- Elaborar medidas de aprimoramento que perpassem desde a adesão e/ou revisão dos protocolos de prevenção de AVE até a ampliação do acesso dessas crianças aos serviços de saúde. À luz dessa perspectiva, a descentralização poderia ser uma abordagem factível e efetiva, bem como oferecer exames ao mesmo tempo que a consulta clínica.

- Construir um plano de seguimento para pacientes em prevenção secundária de AVE, contemplando desde a educação aos pacientes e responsáveis, até o agendamento e fiscalização da realização de exames e administração de hemoconcentrados.

- Ampliar o acesso à realização de ecocardiograma, sensibilizando os atores envolvidos no cuidado aos pacientes, esclarecendo as particularidades do comprometimento cardiopulmonar na DF e dando maior visibilidade às diretrizes nacionais da Linha de Cuidado aos pacientes com DF.

- Enfatizar a necessidade do acompanhamento do SLGVE em crianças e adolescentes com DF, avaliando mudanças longitudinais que podem sugerir comprometimento da função contrátil do VE.

- Promover a conscientização sobre DF entre os profissionais de saúde, pacientes e seus familiares, bem como de toda a população, pois a colaboração mútua entre os diversos atores envolvidos na assistência e gestão da DF na elaboração de novas estratégias de cuidado é crucial para melhorar a compreensão dos pacientes e seus responsáveis, bem como para garantir um atendimento mais eficiente a essa população.

## 6.2 Recomendações para pesquisa

-Seria oportuna investigação adicional para explorar fatores relacionados à assistência médica e aos pacientes que podem influenciar na adesão à realização de

prevenção primária e secundária de AVE, identificando alvos de intervenção mais viáveis nesta população.

- Dar continuidade a esta pesquisa no futuro, para avaliar mudanças longitudinais no SLGVE e estudar o impacto de terapias específicas modificadoras da doença.

- Promover estudos maiores e prospectivos para esclarecer as consequências do aumento de TRV, alterações de TAPSE e valores de SLGVE em crianças e adolescentes com DF.

- Realizar estudos multicêntricos que forneçam evidências sólidas sobre a aplicabilidade da aferição do SLGVE que possam impactar nas diretrizes e práticas clínicas.

- Realizar estudos prospectivos maiores para detectar marcadores laboratoriais e de imagem que identifiquem crianças e adolescentes em risco de progressão da doença multiorgânica, para melhor estratificação de risco e início de terapias apropriadas e específicas.

## REFERÊNCIAS

1. Chaturvedi S, Debaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol.* 2016;91:5-14.

2. Ware M, de Montalembert M, Abboud MR, Tshilolo L. Sickle cell disease. *Lancet North Am*. 2017;390:311-323.

3. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston NH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:1-22.

4. Thomson AM, McHugh TA, Oron AP, Hagins H, Aboyage RG, Aboye MB et al.Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol*. 2023;10(8):e585-e599.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Necessidade do Diagnóstico Precoce da Doença Falciforme. 2022:24-25. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/governo-federal-reforca-necessidade-do-diagnostico-precoce-da-doenca-falciforme. Scesso em set/2023.

6. Secretaria de Estado da Saúde da Paraíba. SES oferece serviços de atendimento para pessoas com doença falciforme — Governo da Paraíba. 2023. Disponível em: https://paraiba.pb.gov.br/noticias/ses-oferece-servicos-de-atendimento-para-pessoas-com-doenca-falciforme.Acesso em: fevereiro/2024.

7. Oron AP, Chao DL, Ezeanolue EE, Ezenwa LN, Piel FB, Ojogun OT et al. Caring for Africa's sickle cell children: will we rise to the challenge? *BMC Med*. 2020;18(1):92.

8. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Grthing PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of Sickle haemoglobin in neonates: A contemporary geostatistical model-based map and population estimates. Lancet. 2013;381(9861):142-151.

9. Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Eckman JR, Mann MY. Newborn screening for sickle cell diseases in the United States: A review of data spanning 2 decades. *Semin Perinatol*. 2015;39(3):238-251.

10. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med*. 2010;38:S512-21.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Data and Statistics on Sickle Cell Disease

In the United States Comprehensive Care. 2019:5-6. Disponível em: https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html.Acesso em: setembro/2023.

12. Colombatti R, Perrotta S, Samperi P, Casale M, Masera N, Palazzi G et al. Organizing national responses for rare blood disorders: the Italian experience with sickle cell disease in childhood. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:169.

13. Piel FB, Jobanputra M, Gallagher M, Weber J, Laird SG, McGahan M. Co-morbidities and mortality in patients with sickle cell disease in England: A 10-year cohort analysis using hospital episodes statistics (HES) data. *Blood Cells, Mol Dis*. 2021;89(July):1-4.

14. Ware,M, de Montalembert,M, Abboud, MR, Tshilolo L. Sickle cell disease. *Lancet North Am Ed*. 2017;390(10091):311-323.

15. Nascimento MI, Przibilski ALF, Coelho CSG, Leite KFA, Makenze M, Jesus SB. Mortalidade atribuída à doença falciforme em crianças e adolescentes no Brasil, 2000–2019. *Rev Saude Publica*. 2022;56:65.

16. Payne AB, Mehal JM, Chapman C, Haberling DL, Richardson LC, Bean CJ, et al. Trends in Sickle Cell Disease–Related Mortality in the United States, 1979 to 2017. *Ann Emerg Med*. 2020;76(3):28-36.

17. Desselas E, Thuret I, Kaguelidou F, Benkerrou M, de Montalembert M, Odrièvе MH et al. Mortality in children with sickle cell disease in mainland France from 2000 to 2015. *Haematologica*. 2020;105(9):E440-E443.

18. Quinn CT, Smith EP, Arbabi S, Khera PK, Lindsell CJ, Niss O, et al. Biochemical surrogate markers of hemolysis do not correlate with directly measured erythrocyte survival in sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1195-1201.

19. Ranque B, Kitenge R, Ndiaye DD, Ba MD, Adjoumani L, Traore H, et al. Estimating the risk of child mortality attributable to sickle cell anaemia in sub-Saharan Africa: a retrospective, multicentre, case-control study. *Lancet Haematol*. 2022;9(3):208-216.

20. Cançado RD, Costa FF, Lobo C, Migliavaca CB, Falavigna M, Bueno CT et al. Estimated mortality rates of individuals with sickle cell disease in Brazil: real -world evidence. *Blood Adv*. 2023;7(15):3783-3792.

21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Doença Falciforme Diretrizes Básicas Da Linha de Cuidado. Brasília. 2015.

22. Marques T, Vidal SA, Braz AF, Holanda Teixeira MDL. Clinical and care profiles of children and adolescents with sickle cell disease in the Brazilian northeast region. *Rev Bras Saude Matern Infant*. 2019;19(4):881-888.

23. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta N$^0$ 16, de 01 de novembro de 2024. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. Disponível https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-da-doenca-falciforme. Acesso em março de 2025.

24. Piel FB, Rees D, DeBaun MR, Nnodu O, Ranque B, Thompson AA et al. Defining global strategies to improve outcomes in sickle cell disease: a Lancet Haematology Commission. *Lancet Haematol*. 2023;10(8):e633-e686.

25. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2019;14:263-292.

26. Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, Patel A, Ominu-Evbota K, Anie KA et al. Sickle cell disease—genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(2).

27. Williams TN, Thein SL. Sickle cell anemia and its phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2018;19:113-147.

28. Alayash AI. Oxidative pathways in the sickle cell and beyond. *Blood Cells, Mol Dis*. 2018;70:78-86.

29. Connes P, Alexy T, Detterich J, Romana M, Hardy-Dessources MD, Ballas SK. The role of blood rheology in sickle cell disease. *Blood Rev*. 2016;30(2):111-118.

30. Hebbel RP, Belcher JD, Vercellotti GM. The multifaceted role of ischemia/reperfusion in sickle cell anemia. *J Clin Invest*. 2020;130(3):1062-1072.

31. Allali S, Taylor M, Brice J, Montalembert M. Chronic organ injuries in children with sickle cell disease. *Haematologica*. 2021;106(6):1535-1544.

32. Stotesbury H, Kawadler JM, Hales PW, Saunders DE, Clark CA, Kirkham FJ. Vascular instability and neurological morbidity in sickle cell disease: An integrative framework. *Front Neurol*. 2019;10(AUG):1-21.

33. Quinn CT, Variste J, Dowling MM. Haemoglobin oxygen saturation is a determinant of cerebral artery blood flow velocity in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*.

2009;145(4):500-505.

34. DeBaun MR, Sarnaik SA, Rodeghier MJ, Minniti CP, Howard TH, Iyer RV, et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. Blood. 2012;119(16):3684-9.

35. Bush AM, Borzage MT, Choi S, Vaclavu L, Tamrazi B, Coates TD et al. Determinants of resting cerebral blood flow in sickle cell disease. *Sou J Hematol.* 2016; 91(9): 912-7.

36. Kavanagh PL. Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease- a review. *JAMA*. 2022;328(1):57-68.

37. Jesus ACS, Konstantyner T, Lôbo IKV, Braga JAP. Características socioeconômicas e nutricionais de crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(4):491-499.

38. Takahashi T, Shirane R, Sato S, Yoshimoto T. Developmental changes of cerebral blood flow and oxygen metabolism in children. *Am J Neuroradiol*. 1999;20(5):917-922.

39. Noubiap JJ, Mengnjo MK, Nicastro N, Kamtchum-Tatuene J. Neurologic complications of sickle cell disease in Africa: A systematic review and meta-analysis. Neurology. 2017 Oct 3;89(14):1516-1524.

40. Houwing ME, Grohssteiner RL, Dremmen MHG, Atik F, Bramer WM, Pagter APJ et al. Silent cerebral infarcts in patients with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):1-18.

41. Galadanci AA, DeBaun MR, Galadanci NA. Neurologic complications in children under five years with sickle cell disease. *Neurosci Lett*. 2019;706:201-206.

42. Damy T, Bodez D, Habibi A, Guellich A, Rappeneau S, Inamo J, et al. Haematological determinants of cardiac involvement in adults with sickle cell disease. Eur Heart J. 2016;37:1158-1167.

43. Wood KC, Gladwin MT, Straub AC. Sickle cell disease: At the crossroads of pulmonary hypertension and diastolic heart failure. *Heart*. 2020;106(8):562-568.

44. Wagdy R, Fathy A, Elnekidy A, Salaheldin G, Nazir H, Fahmy R et al. Evaluation of cardiac fibrosis and subclinical cardiac changes in children with sickle cell disease using magnetic resonance imaging, echocardiography, and serum galectin-3. *Pediatr Radiol*. 2023;53(12):2515-2527.

45. Adjagba PM, Habib G, Robitaille N, Pastore Y, Raboisson MJ, Curnier D et al. Impact of sickle cell anemia on the size of cardiac chambers in the pediatric population. Cardiol Young. 2017;27(5):918-924.

46. Chenik S, Noamen A, Bouslimi A, Mahfoudhi H, Hannachi S, Barakizou H et al. Evaluation of left ventricular systolic function in children with sickle cell anemia: Contribution of 2D strain. *F1000Research*. 2022;11:1-18.

47. Galadanci NA, Johnson W, Carson A, Hellemann G, Howard V, Kanter J. Factors associated with left ventricular hypertrophy in children with sickle cell disease: results from the DISPLACE study. *Haematologica*. 2022;107(10):2466-2473.

48. Chinawa JM, Chinawa AT, Ossai EN, Chukwu BF, Ndu IK, Asinobi IN. Left ventricular function and cardiac valvar annular dimensions among children with sickle cell anemia compared to those with hemoglobin aa type in enugu, nigeria. *Malawi Med J*. 2021;33(2):127-134.

49. Sachdev V., Rosing DR. Thein SL. Cardiovascular complications of sickle cell disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(3):187-193.

50. Morissens M, Besse-Hammer T, Azerad MA, Efira A, Rodriguez JC. Evaluation of cardiac function in patients with sickle cell disease with left ventricular global longitudinal strain. *J Transl Intern Med*. 2020;8(1):41-47.

51. Almeida ALC, Melo MDT, Le Bihan DCS, Vieira MLC, Pena JLB, Abensur H et al. Positioning of the Department of Cardiovascular Imaging of the Brazilian Society of Cardiology on the Use of Miocardial Strain in cardiologist routine - 2023. *ABC Cardiol.* 2023.

52. Dhar A, Leung TM, Appiah-Kubi A, Gruber D, Aygun B, Serigano O et al. Longitudinal analysis of cardiac abnormalities in pediatric patients with sickle cell anemia and effect of hydroxyurea therapy. *Blood Adv*. 2021;5(21):4406-4412.

53. Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):820-828.

54. Kossaify A. Echocardiographic assessment of the right ventricle, from the conventional approach to speckle tracking and three-dimensional imaging, and insights into the “Right Way” to explore the forgotten chamber. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;9:65-75.

55. Chinawa JM, Chukwu BF, Chinawa AT, Ossai EN, Ikefuna AN, Aronu AE et al.

Right ventricular function among South East Nigeria children with sickle cell anaemia. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):1-9.

56. Colombatti R, Maschietto N, Varotto E, Grison A, Grazzina N, Meneghello L et al. Pulmonary hypertension in children with sickle cell disease under 10 years of age. *Br J Haematol*. 2024;150:1-21.

57. Chatzidavid S, Tombrou I, Flevari P, Dimopoulou M, Anastasiadis G. Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease: Novel Findings of Gene Polymorphisms. *Int J Mol Scienc*. 25(9):4792.

58. Ilonze C, Rai P, Galadanci N, Zarhr R, Kang G, Okhomina VI et al. Association of elevated tricuspid regurgitation velocity with cerebrovascular and kidney disease in children with sickle cell disease. 2024;71:1-22.

59. DeBaun MR, Armstrong FD, McKinstry RC, Ware RE, Vichinsky E, Kirkham FJ. Silent cerebral infarcts: A review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood*. 2012;119(20):4587-4596.

60. Stotesbury H, Kawadler JM, Clayden JD, Saunders DE, Hood AM, Rees DC et al. Quantification of Silent Cerebral Infarction on High-Resolution FLAIR and Cognition in Sickle Cell Anemia. *Front Neurol*. 2022;13.

61. Farooq S, Testai FD. Neurologic Complications of Sickle Cell Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19(4):17.

62. Kirkham FJ, Lagunju IA. Epidemiology of stroke in sickle cell disease. *J Clin Med*. 2021;10(18).

63. Babeer G, Omran D, Bawahab N, Hussain RWM, Muthaffar O, Alzahrani F et al. Prevalence and Risk Factors of Stroke Among Children With Sickle Cell Disease: A Retrospective Study at a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2023;15(7).

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

65. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R, Oevermann L, Hakimeh D, Jarish A et al. Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):1-7.

66. Cela E, Bellon JM, Belendez C, Berrueco B, Ruiz A, Elorza I et al. National Registry of Hemoglobinopathies in Spain (REPHem). *Pediatr Blood Cancer*. 2016;64(7).

67. Marks LJ, Munube D, Kasirye P, Mupere E, Jin Z, LaRussa P et al. Stroke Prevalence in Children With Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Pediatr Heal*. 2018;5.

68. Ndiaye M, Lengue F, Sagna SD, Sow AD, Fogany Y, Deme H et al. Childhood arterial ischemic stroke in Senegal (West Africa). *Arch Pédiatr*. 2018;25(6):351-354.

69. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. Blood. 1998;91(1):288-294.

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

71. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood, J Am Soc Hematol*. 1988;91(1):288-294.

72. Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander R. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review. *JAMA.* 2019;321(13)1295–1303.

73. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Chest J*. 1990;98(5):P1169-1174.

74. Desai AA, Machado RF, Cohen RT. The Cardiopulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36(6):1217-1237.

75. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X , Wright EC et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85(1):36-40.

76. Batra AS, Acherman RJ, Wong WY, et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2002;70(4):306-312.

77. Sabatini L, Chinali M, Franceschini A, Marchesani S, Fini F, Arcuri G et al. Echocardiographic Evaluation in Paediatric Sickle Cell Disease Patients: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2023;12(1).

78. Wagdy R, Suliman H, Bamashmose B, Aidaroos A, Haneef Z, Samonti A et al. Subclinical myocardial injury during vaso-occlusive crisis in pediatric sickle cell disease. *Eur J Pediatr*. 2018;177(12):1745-1752.

79. Gladwin MT. Cardiovascular complications in patients with sickle cell disease. *Hematologia Am Soc Hematol.*2017(1):423-430.

80. Hope CC. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. *Int Jnl Lab Hem*. 2013;35(3):297-305.

81. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010-2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. *PLoS Med*. 2013;10(7).

82. Ferraz MHC, Murao M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida.*Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):218-222.

83. Walter U. Transcranial sonography of the cerebral parenchyma: Update on clinically relevant applications. *Perspect Med*. 2012;1-12(1-12):334-343.

84. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler ultrasound: A review of the physical principles and major applications in critical care. Int J Vasc Med. 2013;2013: 629378.

85. Bartels E. Transcranial color-coded duplex ultrasonography in routine cerebrovascular diagnostics. Perspect Med. 2012;1-12(1-12):325-330.

86. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med*.1998; 339:5-11.

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

88. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): Extended follow-up and final results. *Blood*. 2006;108(3):847-852.

89. 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*. 2011;54(2):256-259.

90. Enninful-Eghan, Moore RH, Ichord R, Smith-Whitley K, Kwiatkwski JL. Transcranial Doppler ultrasonography and prophylactic transfusion program is effective in preventing overt stroke in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2010;157(3):479-484.

91. Loggetto SR, Veríssimo MPA, Darrigo-Junior LG, Simões RS, Bernardo WM, Braga JAP. Guidelines on sickle cell disease: primary stroke prevention in children and adolescents. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines project: Associação Médica Brasileira - 2021. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;44(1):85-94.

92. Debaun MR, Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. 2020.

93. Kwlatkowski JL, Voeks JH, Kanter J, Brown L, Adams RJ, Fullerton HJ et al. Ischemic stroke Child young adults with Sick cell Dis post-STOP era. American Journal of Haematology. 2024;94:1-17.

94. Inusa BPD, Sainati L, Macmahon C, Colombatti R, Casale M, Perrotta S et al. An educational study promoting the delivery of transcranial doppler ultrasound screening in paediatric sickle cell disease: A european multi-centre perspective. *J Clin Med*. 2020;9(1):44.

95. Schlenz AM, Phillips S, Mueller M, Melvin C, Adams RJ, Kanter J. Practice patterns stroke Prev using transcranial Doppler Sick cell anemia DISPLACE Consortium. *Pediatr Blood Cancer.*2020;67(4):e28172.

96. Liem RI. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv.* 2019;3(23):3867-3897.

97. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak K, Gordeuk VR et al. An official american thoracic society clinical practice guideline: Diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):727-740.

98. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):20.

99. Telen MJ, Malik P, Vercellotti GM. Therapeutic strategies for sickle cell disease: towards a multi-agent approach. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(2):139-158.

100. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, et al. The Use of transcranial ultrasonography to predict stroke in Sickle Cell Disease. N Engl J Med 1992; 326:605-610.

101. Fortin PM, Hopewell S, Estcourt LJ. Red blood cell transfusion to treat or prevent

complications in sickle cell disease: An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(8).

102. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sickle Cell Disease. The Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2005; 353:2769-2778.

103. Debaun MR, Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv*. 2020; 4(8):1554-1588.

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

105. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Feb 13;387(10019):661-670.

106. Loggetto SR, Veríssimo MPA, Darrigo-Junior LG, Simões R, Bernardo WM, Braga JAP. Guidelines on sickle cell disease: secondary stroke prevention in children and adolescents. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular guidelines project: Associação Médica Brasileira - 2022. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;(xx):1-10.

107. Goodman MA, Malik P. The potential of gene therapy approaches for the treatment of hemoglobinopathies: achievements and challenges. *Ther Adv Hematol*. 2016;7(5):302-315.

108. Telen MJ, Malik P, Vercellotti GM. Therapeutic strategies for sickle cell disease: towards a multi-agent approach. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(2):139-158.

109. Vichinski E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, Hassab H, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2019;381(6):509-519.

110. IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Cidades e estados do Brasil. Disponível em : https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pb/campina-grande/panorama. Acesso em janeiro/2025.

111. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Censo

demográfico. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/busca.html?searchword=popula%C3%A7%C3%A3o+atual&start=140. Acesso em nov 202.

112. BRASIL. Lei Federal nº 13.484, de 26 de Setembro de 2017 - Altera a Lei no 6.015, de 31 de dezembro de 1973, que dispõe sobre os registros públicos**.** Brasília. 2017.

113. Agência Nacional de Saneamento Básico. Panorama do saneamento no Brasil. 2018. Disponível em*:* https://www.ana.gov.br/saneamento/panorama-do-saneamento/panorama. Acesso em out. 2023.

114. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de Imunização. 2023. Disponível em: https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao. Acessado em out 2023.

115. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocol Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. Brasília. 2018.

116. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.

117. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Lai WW et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *Soc Ecochardiog.* 2010:151-183.

118. Levy PT, Machefsky A, Sanchez A, Patel MD, Rogal S, Fowler S et al. Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle tracking echocardiography in children: a sistematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(3):209-255.

119. Koestenberg M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinz B, Gamillscheg A et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(6):715-719.

120. Picard MH, Adams D, Bierig SM, et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Quality Echocardiography Laboratory Operations. *Arq Bras Cardiol - Imagem Cardiovasc*. 2015;28(3):157-168.

121. Magne J, Popescu BA, Bucciarelli-Ducci C, Cosyns B, Donal E, Gimelli A et al. EuroEcho-imaging 2016: Highlights. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(6):621-628.

## APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Responsáveis

“Alterações cardíacas e na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em crianças e adolescentes com doença falciforme atendidas em hospital universitário em Campina Grande, Paraíba: um estudo de corte transversal”
Pesquisadora Responsável: Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques

O menor _____, sob sua responsabilidade, está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Alterações cardíacas e na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em crianças e adolescentes com doença falciforme atendidas em hospital universitário em Campina Grande, Paraíba: um estudo de corte transversal”, que será realizada no Hospital Universitário Alcides Carneiro. Pretendemos ver se existem alterações no coração e no fluxo de sangue para o cérebro dos pacientes com doença falciforme. Para isto, eles farão exames chamados ecocardiograma e *doppler* transcraniano.
O motivo da realização do estudo é a importância de sabermos se nossos pacientes apresentam anormalidades que podem ser vistas nesses exames, quais os tipos de anormalidades e se existem relações entre essas alterações e outros fatores. As alterações cardíacas e neurológicas podem afetar a qualidade de vida e trazer complicações graves para o paciente com doença falciforme.

Para este estudo faremos da seguinte forma: os dados do menor sob sua reponsabilidade serão coletados do prontuário dele ou faremos perguntas para você e para ele.

Foi feito um contato com você e seu filho, por meio de telefone, para convidá-los a participarem da pesquisa e responderem a uma entrevista; após esclarecimento dos objetivos do projeto, e retiradas todas as suasdúvidas, será solicitada a assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Você e seu filho responderão a uma entrevista feita pela pesquisadora, em particular, sem outras pessoas por perto. Nenhum julgamento será feito e tudo o que for dito será confidencial. O prontuário só será visto pela pesquisadora principal e será analisado em computador seguro. Os exames de imagem (ecocardiograma e doppler transcraniano) que serão feitos não são invasivos, sem riscos, não machucarão ou trarão desconforto ao seu filho; não precisam de preparo prévio ou jejum, e são exames que devem ser realizados periodicamente, por todos os pacientes com doença falciforme, independente da pesquisa, para ver se existem complicações. Se forem vistas alterações, seu filho será encaminhado ao especialista para receber o tratamento adequado.

O ecocardiograma é uma ultrassom que vai avaliar a estrutura e funcionamento do coração. Para realizar o exame doppler colorido transcraniano, o paciente é colocado deitado em uma maca. O profissional utiliza um dispositivo chamado transdutor que é colocado em determinadas regiões da cabeça do paciente a serem examinadas. Com isso, é possível detectar sinais de fluxo sanguíneo nas artérias do cérebro.

Se os exames laboratoriais de seu filho tiverem sido feitos há mais de dois meses, eles deverão ser repetidos. Embora este seja um procedimento corriqueiro em instituições de saúde, a coleta de sangue pode oferecer alguns riscos aos pacientes, como dor, ocorrência de hematomas, anemia iatrogênica, lesão nervosa e infecção. Estas complicações serão minimizadas por meio do correto manuseio dos materiais e equipamentos utilizados para o procedimento, da preparação adequada do profissional que realiza a coleta, do uso de equipamentos de proteção individual (luvas), assepsias corretas (lavagem das mãos,

assepsia antes da punção) e manutenção asséptica das salas de coleta.

Para participar do estudo, você ou o menor sob os seus cuidados não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira; sua participação é voluntária; estarão livres para participar ou se recusar, assim como, a qualquer momento, retirar seu consentimento ou interromper a participação. Se não quiserem participar da pesquisa, não mudará a forma em que é atendido no serviço e sua identidade será tratada de forma sigilosa. Os resultados da pesquisa estarão a sua disposição quando finalizada. O seu nome ou o material não será liberado sem a sua permissão, e não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Através dos resultados da pesquisa, poderão ser feitos programas para melhorar a assistência e o cuidado a outros pacientes, melhorando a qualidade de vida.

A pesquisa atenderá às recomendações para pesquisas em seres humanos determinadas pelo Conselho Nacional de Saúde e do Ministério da Saúde do Brasil.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, no Hospital Universitário Alcides Carneiro, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador do documento _____, autorizo a participação do menor sob minha responsabilidade _____ na pesquisa "Alterações cardíacas e na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em crianças e adolescentes com doença falciforme atendidas em hospital universitário em Campina Grande, Paraíba: um estudo de corte transversal"; de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de permitir a participação do menor acima citado, se assim o desejar.

Declaro que concordo com a participação do menor acima citado em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Campina Grande, _____ de _____ de 2022

_____

Nome/Assinatura participante / Data

_____

Nome /Assinatura pesquisador /Data

---

Nome /Assinatura testemunha/ Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o CEP HUAC – UFCG.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO
Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos - CEP
Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José. CEP: 58107 – 670.
Tel: 2101 – 5545, E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br.

Pesquisadora responsável: Taciana Raulino de O. C. Marques
E-mail: Taciana.r.o@hotmail.com
Tel: 99188 - 7696

## APÊNDICE 2 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido Termo de assentimento para criança e adolescentes (11 a 18 anos)

"Alterações cardíacas e na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em crianças e adolescentes com doença falciforme atendidas em hospital universitário em Campina Grande, Paraíba: um estudo de corte transversal"
Pesquisadora Responsável: Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques

Você está sendo convidado para participar da pesquisa "Alterações cardíacas e na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em crianças e adolescentes com doença falciforme atendidas em hospital universitário em Campina Grande, Paraíba: um estudo de corte transversal". Seus pais permitiram que você participe.
Queremos saber se existem alterações no seu coração e na circulação do sangue de seu cérebro. Para isto, faremos exames ultrassonográficos que não trazem risco, não provocam dor ou desconforto físico.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no Hospital Universitário Alcides Carneiro, em Campina Grande - Paraíba, onde seu prontuário médico será utilizado para a coleta de dados, e seus pais e você chamados para participar de uma entrevista feita pela pesquisadora.

Você não tomará medicações e fará exames que já se faz (ou deveria fazer) em pessoas com doença falciforme, chamados ecocardiograma e ultrassom transcraniano. Esses exames não causam dor ou desconforto. O seu prontuário será analisado pela própria pesquisadora, com segurança. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos as informações que pegarmos de seu prontuário ou de entrevista com seus pais a estranhos. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as pessoas que participaram.

O ecocardiograma é uma ultrassom que vai avaliar a estrutura e funcionamento do coração. Para realizar o exame doppler transcraniano, o paciente é colocado deitado em uma maca. O profissional utiliza um dispositivo chamado transdutor que é colocado em determinadas regiões da cabeça do paciente a serem examinadas. Com isso, é possível detectar sinais de fluxo sanguíneo nas artérias do cérebro.

Se seus exames laboratoriais tiverem sidofeitos há mais de dois meses, eles deverão ser repetidos. Embora este seja um procedimento corriqueiro em instituições de saúde, a coleta de sangue pode oferecer alguns riscos, como dor, ocorrência de hematomas, anemia iatrogênica, lesão nervosa e infecção. Estas complicações serão minimizadas por meio do correto manuseio dos materiais e equipamentos utilizados para o procedimento, da preparação adequada do profissional que realiza a coleta, do uso de equipamentos de proteção individual (luvas), assepsias corretas (lavagem das mãos, assepsia antes da punção) e manutenção asséptica das salas de coleta.

Quando terminarmos a pesquisa, você e seus pais (ou responsáveis) poderão saber dos resultados encontrados. Esse trabalho poderá trazer melhorias para pessoas como você, que tem doença falciforme, sua família e para os profissionais que cuidam de você, pois conheceremos mais sobre sua doença, saberemos se existem complicações e o que

poderemos fazer para preveni-las e cuidar melhor de você.
Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Meus contatos: (83) 991887696 e taciana.r.o@hotmail.com.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa "Alterações cardíacas e na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em crianças e adolescentes com doença falciforme atendidas em hospital universitário em Campina Grande, Paraíba: um estudo de corte transversal"
Entendi as coisas que podem acontecer.
Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir.
Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.
Recebi uma via deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.
Campina Grande, ____de _____de _____

_____
Assinatura do menor

_____
Assinatura do(a) pesquisador(a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO
Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos - CEP
Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José. CEP: 58107 – 670.
Tel: 2101 – 5545, E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br.

Pesquisadora responsável: Taciana Raulino de O. C. Marques
E-mail: Taciana.r.o@hotmail.com
Tel: 99188 - 7696

## APÊNDICE 3 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido Termo de assentimento para crianças de 8 a 11 anos

"Alterações cardíacas e na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em crianças e adolescentes com doença falciforme atendidas em hospital universitário em Campina Grande, Paraíba: um estudo de corte transversal"
Pesquisadora Responsável: Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa. Uma pesquisa médica é uma forma de descobrir coisas novas sobre uma doença. Se você participar, poderá ajudar aos médicos a cuidar melhor de crianças com doença falciforme, como você. Seus pais deixaram você participar. Mas, você só deve participar da pesquisa se quiser, não terá nenhum problema se desistir.

Na nossa pesquisa, queremos saber como alguns órgãos de seu corpo estão funcionando, se existem alterações no seu coração e na circulação sanguínea de seu cérebro. Para isso, você fará alguns exames seguros, sem riscos, que não causam dor ou qualquer tipo de desconforto; basta você ficar quietinho.

Pedimos também para consultar o seu prontuário, onde ficam as suas informações e informações sobre sua doença; só os pesquisadores verão seu prontuário e teremos muito cuidado e só utilizaremos um computador seguro. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos as informações que você nos der a estranhos, guardaremos sigilo.

Nós esperamos descobrir e aprender mais coisas sobre a doença falciforme com esta pesquisa para que possamos ajudar outras crianças e adolescentes com problema igual ao seu.

Se você estiver preocupado com qualquer coisa relacionada a pesquisa, pode perguntar à pesquisadora que ela tentará responder da melhor maneira possível para você entender. Garantimos que você, mesmo que já tenha começado a participar, poderá mudar de ideia e deixar a pesquisa em qualquer momento.

Para realizar os exames, você precisará visitar o local da pesquisa pelo menos duas vezes. Converse com sua mãe, com o seu pai ou com a pessoa que toma conta de você sobre como você se sente.

Se você não quiser participar da pesquisa, ninguém ficará chateado com você e, você pode continuar o seu tratamento, mas é muito importante para sua saúde que você faça os exames.

Quando terminarmos a pesquisa você ficará sabendo dos resultados, o que aprendemos com ela. Daremos os resultados para você e seus pais ou responsáveis.

Se você tiver alguma dúvida, pode perguntar à pesquisadora (Taciana Raulino de O. C. Marques), o telefone para contato está na parte de baixo desse texto. Fique à vontade para perguntar, sempre que você tiver dúvidas, faça quantas perguntas quiser.

Abaixo, seguem ilustrações para melhor entendimento dos procedimentos:

- *Doppler* transcraniano:

- Ecocardiograma:

Caso necessário, serão realizados exames laboratoriais, através da coleta de sangue. É muito comum a realização destes exames nos hospitais e laboratórios. Você pode sentir algum incômodo, como dor. É raro, mas pode ter uma infecção ou se formar hematoma, que é um acúmulo de sangue fora do vaso sanguíneo, no local onde foi feito o exame. Para que estas complicações não ocorram, o material usado será manejado de forma correta, a pessoa que fará o exame será um profissional devidamente preparado, com limpeza adequada das mãos, da região da coleta e num lugar apropriado.

O Comitê de Ética serve para defender as pessoas que participam de alguma pesquisa e para verificar se ela está sendo feita da forma correta. Qualquer dúvida que você tenha sobre a sua participação na pesquisa você avisa ao seu pai, a sua mãe ou a pessoa que cuida de você para que entre em contato conosco. Nós tiraremos todas as suas dúvidas sobre a sua participação na pesquisa.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Marcarei minha decisão abaixo, indicando se eu quero ou não, participar deste estudo. E sei que posso mudar de ideia e sair do estudo a qualquer momento.

( ) SIM, eu quero participar
( ) NÃO, eu não quero participar.

Li, ou alguém leu, para mim este termo e tive tempo para pensar sobre ele. Minha mãe, meu pai ou a pessoa que toma conta de mim sabe sobre este estudo e concordam que eu participe.

A pesquisa e o que será feito foram explicados para mim de uma maneira que eu pudesse entender. Meus pais e eu podemos fazer qualquer pergunta para o médico do estudo a qualquer momento.

Eu receberei uma via original assinada deste termo.

_____
Nome da criança (impresso/em letras de forma)

_____

Data

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO
Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos - CEP
Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José. CEP: 58107 – 670.
Tel: 2101 – 5545, E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br.

Pesquisadora responsável: Taciana Raulino de O. C. Marques
E-mail: Taciana.r.o@hotmail.com
Tel: 99188 - 7696

## APÊNDICE 4 – Instrumento de coleta de dados (Questionário)

Título: "Alterações cardíacas e na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral em crianças e adolescentes com doença falciforme atendidas em hospital universitário em Campina Grande, Paraíba: um estudo de corte transversal"

Questionário nº _____ Data: / /

**1.** Nome:_____
**2.** Prontuário _____
**3.** Sexo:
(1) Masculino (2) Feminino
**4.** Idade: _____anos
**5.** Raça:
(1) Branco (2) Preto (3) Pardo (4) Indígena (5) Amarelo
**6.** Naturalidade:
**(1)** Campina Grande
(2) Outra cidade:_____
**7.** Residência
**(1)** Campina Grande
**(2)** Outra cidade:_____
**8.** Saneamento básico em domicílio:
Água encanada
(1) Sim (2) Não
Esgotamento sanitário
(1) Sim (2) Não
Limpeza urbana
(1) Sim (2) Não
Drenagem urbana, manejo de resíduos sólidose de águas pluviais
(1) Sim (2) Não
**9.** Renda mensal familiar: _____
10. Número de pessoas na família: _____
11. Anos de estudo dos responsáveis: _____
12. Escolaridade do paciente:
(1) Educação infantil
(2) Ensino fundamental
(3) Ensino médio
13. Hemoglobinopatia:
(1) SS
**(2)** SF
(3) SC
(4) $S\beta^0$
(5) $S\beta^+$
14. Seguimento ambulatorial:
(1) Mensal (2) Bimestral (3) Trimestral
(4) Semestral (5) Anual (6) Outros

15. Faz transfusão de sangue?
(1) Sim (2) Não (SE NÃO, PULAR PARA A PERGUNTA 18)
16. Frequência de hemotransfusão:
(1) Mensal (2) Bimestral (3) Outros
17. Indicação da hemotransfusão:
(1) Profilática (2) Terapêutica
18.Uso de Hidroxiureia:
(1) Sim (2) Não
18a. SE SIM: Dose da Hidroxiureia: _____
19.Uso de Quelante de ferro:
(1) Sim (2) Não
19a. Via de administração:
(1) Oral (2) Endovenosa (3) Subcutânea
21. Situação vacinal:
(1) Atualizada (2) Desatualizada
22. Foi hospitalizado no último ano?
(1) Sim (2) Não
22a. SE SIM: Número e causas das internações hospitalares no último ano:_____
23. Ecocardiograma
(1) Normal
(2) Alterado
(3) Não realizado
23a. SE ALTERADO: Tipo de alteração: _____
24. Doppler transcraniano
(1)Normal
(2) Condicional
(3) Anormal
(4) Inadequado
(5) Não realizado
25. AVE prévio:
(1) Sim
(2) Não
26. Valor de hemoglobina:_____
27. Valor de DHL:_____
28. Valor de reticulócitos:_____
29. Valores de bilirrubina indireta:_____

## APÊNDICE 5 – Resultados do Ecodopplercardiograma Transtorácico

| | |
|---|---|
| Medidas do ventrículo esquerdo<br>● Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo<br>● Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo<br>● Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)<br>● Índice de massa de ventrículo esquerdo ($g/m^2$) | |
| Função Diastólica<br>● Velocidade máxima do fluxo transmitral diastólico inicial (cm/s)<br>● Velocidade de pico de fluxo transmitral tardia (cm/s)<br>● Tempo de desaceleração<br>● Razão de velocidade de fluxo transmitral precoce e tardia<br>● Velocidade anular mitral diastólica precoce no anel mitral septal e lateral<br>● Razão entre a velocidade do fluxo transmitral diastólico inicial e o anel mitral diastólico inicial<br>● Índice de volume atrial ($ml/m^2$) | |
| Câmaras do lado direito<br>● Área diastólica final do ventrículo direito<br>● Área sistólica final do ventrículo direito<br>● Alteração da área fracionária do ventrículo direito (%)<br>● Velocidade sistólica de pico do ventrículo direito (cm / s)<br>● Movimento do anel tricúspide (mm)<br>● Índice de desempenho miocárdico do ventrículo direito<br>● Velocidade máxima de regurgitação tricúspide (m / s)<br>● Área do átrio direito (cm2) | |

## APÊNDICE 6 – Resultados do Doppler Transcraniano

Classificação dos resultados de DTC, tendo como base os resultados do estudo *Stroke Prevention in Sickle Cell Disease* (STOP)

| | | |
|---|---|---|
| ● Normal | VMMAX < 170 cm/s | |
| ● Condicional | VMMAX >170 e < 200 cm/s na artéria cerebral média ou carótida interna distal<br>VMMAX >170 na artéria cerebral posterior ou anterior | |
| ● Anormal | VMMAX ≥200 cm/s na artéria cerebral média e/ou artéria carótida interna terminal | |
| ● Inadequada* | | |

VMMAX = velocidade média máxima; *imagens inadequadas para interpretação dos resultados.