



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

MARLYSON RONYERE NEVES SANTANA

**DOPPLERVELOCIMETRIA DAS ARTÉRIAS OFTÁLMICA E CENTRAL DA
RETINA EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

Aracaju/SE
2014

MARLYSON RONYERE NEVES SANTANA

**DOPPLERVELOCIMETRIA DAS ARTÉRIAS OFTÁLMICA E CENTRAL DA
RETINA EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

Monografia apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do grau de Bacharel em
Medicina da Universidade Federal de Sergipe.

Orientador:
Prof. M.Sc. Thiago de Oliveira Ferrão

Aracaju/SE
2014

MARLYSON RONYERE NEVES SANTANA

**DOPPLERVELOCIMETRIA DAS ARTÉRIAS OFTÁLMICA E CENTRAL DA
RETINA EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME**

Monografia apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do grau de Bacharel em
Medicina da Universidade Federal de Sergipe.

Aprovada em: / /

ORIENTADOR: PROF. M.SC. THIAGO DE OLIVEIRA FERRÃO
DME/ CCBS/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

EXAMINADOR: PROF. DR. MARCO ANTONIO PRADO NUNES
DME/ CCBS/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Aracaju/SE
2014

Aos meus pais Nivaldo Santana de Jesus e Elenalda Neves Santana que são meu maior incentivo e exemplos de vida. Aos professores, colegas e pacientes que foram imprescindíveis nessa jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de força e superação.

Aos meus pais, Nivaldo e Elenalda, pelo apoio, esforço e dedicação incondicional.

Aos meus irmãos, Matheus e Allan, pelo companheirismo.

À minha namorada Lara, companheira e amiga, pelo incentivo e auxílio em todos os momentos.

Ao professor Thiago Ferrão, pela orientação neste trabalho, pelos meses de coleta de dados e pelo exemplo como mestre, profissional e ser humano.

À professora Rosana Cipolotti, pela colaboração neste trabalho e na minha formação acadêmica, profissional exemplar, modelo de respeito e cuidados aos pacientes.

Ao professor Hyder Aragão, pelo direcionamento do trabalho e realização dos exames.

Aos doutores Simone Viana e Osvaldo Alves que juntos à doutora Rosana contribuíram na seleção dos pacientes.

Aos pacientes, pela doação e paciência, os quais são únicos no aprendizado da Medicina e na realização deste trabalho.

Aos colegas, Cleverton e Leonardo, por terem acreditado neste projeto.

À Joviniana, pela ajuda e abnegação nesta pesquisa.

A Alysson, Antônio Carlos e familiares pelo auxílio sempre que foram requisitados.

A todos os voluntários que compreenderam a importância do tema e doaram-se por este objetivo, o meu muito obrigado.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DTC	Doppler Transcraniano
HbAS	Portador de traço falciforme
HbS	Hemoglobina S
HbSS	Forma homozigótica da anemia falciforme
IP	Índice de Pulsatilidade
IR	Índice de Resistividade
NO	Óxido Nítrico
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
STA	Síndrome Torácica Aguda
STOP	Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia
VDF	Velocidade Diastólica Final
VM	Velocidade Média
VMM	Velocidade Média Máxima
VPS	Velocidade de Pico Sistólico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 A DOENÇA FALCIFORME	10
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	10
2.3 FISIOPATOLOGIA	11
2.4 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	12
2.5 A DOPPLERVELOCIMETRIA NO PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME	13
2.6 A DOPPLERVELOCIMETRIA COLORIDA DE VASOS ORBITAIS, RELAÇÕES ANATÔMICAS E ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NA DOENÇA FALCIFORME	15
REFERÊNCIAS	19
3 ARTIGO ORIGINAL	22
4 ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM INGLÊS PARA PUBLICAÇÃO.....	37

1 INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil, ocorrendo, predominantemente, entre negros e pardos (CANÇADO, 2007). Esta hemoglobinopatia ocorre em situação de homozigose do gene que produz a hemoglobina alterada, a hemoglobina S (HbS). No estado desoxigenado, a HbS pode sofrer polimerização e as hemácias sofrem um processo denominado falcização, como consequência, ocorrem a anemia hemolítica crônica e os fenômenos vasoclusivos (SANTOS, 2012).

A distribuição do gene associado à HbS é heterogênea no país, dependendo da composição racial regional da população. A prevalência de heterozigotos é maior no norte e nordeste (6-10%) e menor no sudeste e sul (2-3%) (PADUA, 2012). A anemia falciforme cursa, frequentemente, com eventos infecciosos, hemolíticos e venoclusivos (VAN BEERS, 2008).

Na microvasculatura, além da vasoclusão por eritrócitos falcizados, há também hemólise grave e estresse oxidativo que leva à disfunção vascular de forma crônica. O fenômeno de falcização promove redução de fluxo sanguíneo periférico por aumento da viscosidade sanguínea, além de alterações em outros mecanismos fisiopatológicos como o metabolismo do óxido nítrico (VAN BEERS, 2008).

O uso da Dopplervelocimetria foi estabelecido pelo estudo STOP para prevenção de acidente vascular isquêmico em pacientes com doença falciforme. A incidência caiu drasticamente após esse estudo que evidenciou a importância do screening ultrassonográfico de hiperfluxo das artérias cerebrais na profilaxia primária desse evento isquêmico (BRUNETTA, 2010).

As primeiras publicações sobre a Dopplervelocimetria colorida na circulação orbital datam do final da década de oitenta, quando foram descritos os padrões normais e alterados dos vasos arteriais e venosos, concluindo que este exame seria um método útil na investigação das doenças orbitais (DINIZ, 2007).

Há estudos que demonstram a utilidade da avaliação dopplervelocimétrica dos olhos, como em gestantes com pré-eclâmpsia (AYAZ, 2003) e diabéticos ainda sem retinopatia detectada (YILMAZ, 2008).

A utilidade da Dopplervelocimetria está consolidada em diversas áreas da Medicina, inclusive para avaliação vascular cerebral na AF e, conseqüentemente, nortear o acompanhamento clínico e tratamento escolhido. Apesar disso, existem poucos estudos a

respeito da avaliação dopplervelocimétrica em pacientes com anemia falciforme, além de não terem sido encontrados nos periódicos pesquisados trabalhos que observassem as alterações dopplervelocimétricas em vasos dos olhos analisados por faixa etária.

Na pesquisa em bancos de dados de periódicos (PUBMED, OVID, SCIELO, BIREME) no dia 09 de maio de 2014, com os termos “Falciforme” em combinações diferentes com “Doppler”, “Dopplervelocimetria”, “duplex”, “ultrassom”, “Ultra-som”, “olhos”, “oftálmica”, “central da retina”, em língua portuguesa e inglesa apenas 1 resultado trata da avaliação pelo Doppler de artérias orbitais em pacientes com anemia falciforme (AIKIMBAEV, 2001).

Neste trabalho, foram comparados índices dopplervelocimétricos das artérias oftálmica e central da retina de pacientes jovens com anemia falciforme sem sinais de comprometimento oftalmológico com pacientes saudáveis, além de correlacionar as variáveis hematológicas com os índices encontrados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A DOENÇA FALCIFORME

A doença falciforme compreende um grupo de anemias hemolíticas hereditárias caracterizada pela presença de uma hemoglobina anormal em virtude da substituição do aminoácido glutâmico pela valina no códon 6 do gene da cadeia β da hemoglobina, levando à formação da hemoglobina S (STEINBERG, 2006).

As formas clínicas da doença variam de acordo com o tipo de alteração da hemoglobina: a homozigose para HbS, que é a anemia falciforme (HbSS) e as formas heterozigóticas, resultado de associações da Hemoglobina S com variantes de hemoglobinas, entre elas a Hemoglobina C, a Hemoglobina D e as interações com as talassemias (BRASIL, 2012).

Os indivíduos heterozigotos que herdam somente um gene alterado de um dos genitores, ou seja, indivíduos traço falciformes, não apresentam as mesmas manifestações clínicas observadas no portador de anemia falciforme (MURAO, 2007). Contudo, o desencadeamento de complicações clínicas está associado a alguns fatores como baixa tensão de oxigênio, acidose ou desidratação que levam ao processo de falcização dos eritrócitos (PINTO, 2008; SOUZA, 2013).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

As hemoglobinopatias são doenças frequentes em todo mundo. Estima-se que haja 270 milhões de pessoas com hemoglobinopatias no mundo. Aproximadamente 250 mil crianças nascem com anemia falciforme anualmente (MODELL, 2001).

A anemia falciforme é frequente no Norte e Nordeste do Brasil. Aproximadamente 4% da população geral brasileira é portadora do traço falciforme (HbAS). Atualmente, estima-se que existam 20 a 30 mil brasileiros portadores da doença falciforme (SIMÕES et al., 2010).

Segundo informações do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), a

proporção de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme é de 1:650 na Bahia, enquanto a do traço falciforme é de 1:17, entre os nascidos vivos. No estado do Rio de Janeiro, a relação é de 1:1200 para a doença e 1:21 de traço falciforme. Os dados dos estados de Minas Gerais, Pernambuco, Maranhão e Goiás apontam a proporção de 1:1400 para a doença falciforme e de 1:23 para traço falciforme (SIMÕES et al., 2010).

Baseado nos achados do PNTN anualmente nascem cerca de 3.500 crianças com doença falciforme e 200 mil portadores de traço no país. Cerca de 20% dos nascidos com doença falciforme não atingem os 5 anos de idade por complicações da doença (SIMÕES et al., 2010; BRASIL, 2012).

2.3 FISIOPATOLOGIA

O quadro clínico da doença falciforme é resultante da anormalidade da hemoglobina S. As hemoglobinas A e fetal não se organizam no interior das hemácias como ocorre com as moléculas de HbS. A desoxigenação da HbS promove a formação de polímeros em feixes. Esses feixes dentro das hemácias deformam as células. A deformação conhecida por “hemácia em foice” ocorre por feixes de polímeros se organizando paralelamente tornando a hemácia alongada (ZAGO, 2007).

O processo de desoxigenação somado a elevada concentração predispõe a agregação das moléculas de HbS, ou seja, o fenômeno de falcização. Este fenômeno é sistêmico, mas predomina em alguns órgãos como o baço, que pela estrutura e condições vasculares facilita a falcização. A repetição deste processo culmina com fibrose e autoesplenectomia em muitos indivíduos com anemia falciforme (ZAGO, 2007).

No nível intracelular, ocorre efluxo de potássio, aumento do cálcio intracelular e da membrana, formação de polímeros da hemoglobina com proteínas da membrana e exposição de moléculas da membrana celular como fosfatidil-serina e CD36. As modificações intracelulares e na membrana celular responsável pela clínica da anemia falciforme são: a adesão de hemácias ao endotélio e, consequentemente, fenômenos inflamatórios; o enrijecimento da membrana da hemácia, reduzindo o seu tempo na circulação; lesões microvasculares; depleção de óxido nítrico (NO), vasoconstrição e ativação da inflamação; além da ativação da coagulação (ZAGO, 2007; ROBBINS, 2012).

A adesão de eritrócitos ao endotélio vascular é o mecanismo inicial responsável por

transmitir as alterações moleculares da hemácia aos tecidos. Essa adesão leva à obstrução e hipóxia com piora da falcização (ZAGO, 2007; ROBBINS, 2012).

O estado inflamatório crônico que ocorre nos pacientes com doença falciforme é decorrente de diversos fatores que se interligam e se retroalimentam, formando um ciclo inflamatório permanente (ZAGO, 2007).

O endotélio vascular constitui um fator muito importante no processo inflamatório e de vasocclusão. As células endoteliais participam na manutenção da hemostasia e produzem o óxido nítrico, substância vasodilatadora que regula o tônus vascular. O endotélio lesado expõe o fator tecidual, que desencadeia a cascata da coagulação e libera múltiplos de von Willebrand que participam da hemostasia primária. A hemólise crônica de hemácias falciformes libera hemoglobina livre e arginase, enzima que utiliza o substrato usado para a produção de NO. A depleção de substrato e o sequestro de NO causam redução local desta substância e vasoconstrição. O fenômeno de vasoconstrição, por sua vez, retarda o fluxo sanguíneo e favorece a falcização das hemácias falciformes (ZAGO, 2007).

Além de produzir NO, as células endoteliais liberam endotelina-1, um potente vasoconstritor de grandes e pequenas artérias e veias (ZAGO, 2007).

2.4 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O paciente apresenta entre outras manifestações, a anemia. A principal causa é a menor sobrevivência das hemácias; trata-se, pois, de anemia hemolítica, com aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritróide da medula óssea, além da elevação dos reticulócitos (ZAGO, 2007).

A dor decorrente do episódio vasclusivo está relacionada ao aprisionamento de eritrócitos e leucócitos na microcirculação, com obstrução vascular e isquemia. A interação das hemácias dismórficas com o endotélio resulta em obstrução e isquemia, seguido de restauração do fluxo sanguíneo, o que restabelece a oferta de oxigênio, mas promove mais dano tissular decorrente da lesão de reperfusão. O ciclo de isquemia e, posteriormente, reperfusão leva a estresse oxidativo, aumento da expressão de moléculas de adesão, síntese de citocinas inflamatórias e leucocitose (BELCHER, 2005).

A dor pode ser um sintoma agudo ou crônico. No quadro agudo, a dor está associada à isquemia tecidual aguda causada pela vasocclusão. É frequentemente relatada em membros

inferiores e superiores. Nos casos mais graves, a dor em região torácica acompanhada de febre, dispnéia e hipoxemia caracteriza a síndrome torácica aguda (STA), complicação aguda com maior índice de mortalidade na doença falciforme. No quadro agudo, o controle rápido da dor é essencial para interromper o processo vasoclusivo (ZAGO, 2007).

A hemólise crônica causa anemia hemolítica que leva a fadiga, assim como a vasculopatia progressiva que os pacientes com AF apresentam, que se expressa como hipertensão sistêmica e pulmonar, disfunção endotelial e modificações proliferativas na região intimal e de células musculares lisas dos vasos sanguíneos (GLADWIN, 2004; KATO, 2006).

Estudos recentes têm demonstrado que os pacientes com anemia falciforme em transfusão de hemácias regular apresentam melhora do curso clínico da doença, sobretudo redução expressiva do número de internações, crise vasclusiva e STA (CANÇADO, 2007).

Pacientes com baixa concentração de hemoglobina e maior taxa de hemólise apresentam maior risco para desenvolver vasculopatia, enquanto aqueles com maiores níveis de hemoglobina possuem maior tendência a apresentar episódios de dor aguda (KATO, 2007).

Algumas complicações apesar de não reduzirem a expectativa de vida do paciente, comprometem a qualidade de vida, são elas: úlceras de pernas, retinopatia, necrose óssea (especialmente da cabeça do fêmur) e cálculos de vesícula. Outras alterações, no entanto, comprometem a função de órgãos vitais e estão associadas a risco de vida. Destacam-se as infecções, as complicações cardiorrespiratórias (especialmente a insuficiência cardíaca congestiva e a síndrome torácica-aguda), a insuficiência renal e os acidentes vasculares cerebrais (ZAGO, 2007).

2.5 A DOPPLERVELOCIMETRIA NO PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME

O acidente vascular cerebral isquêmico apresenta uma recorrência em cerca de 67% das crianças falcêmicas sem tratamento nos primeiros 3 anos após o evento (SWITZER et al., 2006). As alterações vasculares com estenose dos grandes vasos cerebrais, especialmente, na parte distal da artéria carótida interna e nas regiões proximais das artérias cerebrais médias e anteriores são responsáveis pelos eventos agudos (SWITZER et al., 2006).

O uso do Doppler Transcraniano (DTC) está estabelecido como uma ferramenta importante na abordagem ao paciente falciforme. O exame pode tanto prevenir os eventos vasculares cerebrais quanto servir para indicação de transfusão nesses pacientes (ADAMS,

1998; OHENE-FREMPONG, 1998).

Desde a década de 80, a técnica que vem sendo aprimorada como método eficaz de avaliação da circulação cerebral em várias doenças (KASSAB et al., 2007). O DTC mede a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral nos segmentos arteriais insonados através das janelas acústicas, determinando índices velocimétricos (VMM) no vaso, tanto na sístole quanto na diástole (KASSAB et al., 2007).

O DTC é tolerado pelos pacientes e de fácil aplicação, além de ser mais seguro que a angiografia cerebral (ADAMS, 1998). Neste exame, índices de VMM do fluxo sanguíneo cerebral igual ou superior a 200 cm/s representam um grupo de alto de risco e, por isso, está indicado o regime de hemotransfusão (ADAMS, 1998). Estudos recentes revelaram que taxas menores que este nível, por volta de 128 cm/s, são indicativas de risco considerável, sendo necessário melhor averiguação através de outros exames por imagem (DEANE, 2008).

Um grupo de estudo na França mostrou que a estratégia de detecção precoce através do Doppler Transcraniano reduziu consideravelmente o risco de AVC de 11,5%, taxa habitual até os 18 anos, para 1,6%. O DTC se tornou uma ferramenta indispensável na gestão da criança falciforme (VERLHAC, 2008).

Alterações vasculares no paciente falciforme são sistêmicas. A ultrassonografia com Doppler também é utilizada desde meados de 1980 para rastreamento de doenças renovasculares (TAORI et al., 2008).

A ultrassonografia permite detectar várias alterações renais, como a estenose de artéria renal em pacientes hipertensos (TAORI et al., 2008). A associação com o Doppler na doença falciforme avalia o fluxo e a resistência vascular renal, uma vez que estes parâmetros estão aumentados em pacientes falciformes em comparação com a população saudável de mesma idade (AIKIMBAEV et al., 1998; GUVENC et al., 2005). Na crise algica da anemia falciforme é observado uma redução das velocidades de fluxo sanguíneo e um aumento da resistência vascular renal, quando comparados os dados com a população de indivíduos portadores da doença, mas sem crises (GUVENC et al., 2005).

Os resultados promissores do uso da Dopplervelocimetria em diversos territórios vasculares nos pacientes falciformes mostram todo o potencial ainda pouco explorado desta técnica.

2.6 A DOPPLERVELOCIMETRIA COLORIDA DE VASOS ORBITAIS, RELAÇÕES ANATÔMICAS E ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NA DOENÇA FALCIFORME

A circulação arterial dos olhos é composta por vasos arteriais que se originam da artéria oftálmica. Esta artéria é ramo da carótida interna, responsável por parte da irrigação do cérebro, posicionada entre o músculo reto lateral e o nervo óptico. A artéria oftálmica está em um dos eixos que ligam o sistema carotídeo externo com o interno auxiliando na manutenção do suporte sanguíneo para o sistema nervoso central. Neste eixo vascular secundário ocorre ativação na presença de estenose significativa da artéria carótida interna e pode ser diagnosticado através do registro de fluxo retrógrado no Doppler das artérias oftálmicas (CERRI, 1996; DINIZ, 2004). A regulação do fluxo da artéria oftálmica é autonômica, portanto, o estímulo de receptores cervicais simpáticos reduz o fluxo na artéria oftálmica (DINIZ, 2004).

Os padrões da circulação orbital foram estudados através da Dopplervelocimetria colorida, principalmente ao final da década de 80, quando os resultados de diversas publicações revelaram os padrões normais e alterados demonstrando a importância desse método. Após essa fase, o uso da ultrassonografia com Doppler colorido de vasos dos olhos se tornou um método útil na investigação das doenças oculares (DINIZ, 2004).

Com a evolução dos equipamentos e da técnica, o campo de estudo da Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais não se restringiu à oftalmologia, vários autores de áreas distintas desenvolveram pesquisas com esse método, como exemplos: a avaliação da circulação orbital de gestantes portadoras de pré-eclâmpsia, visando a um melhor entendimento da fisiopatologia desta doença (AYAZ, 2003) e a avaliação da circulação dos olhos em pacientes diabéticos ainda sem retinopatia (YILMAZ, 2008). Há publicações que defendem a Dopplervelocimetria colorida na análise da resposta da circulação orbital à algumas drogas com ação vasodilatadora (DINIZ, 2004).

As alterações nos fluxos dos vasos orbitais têm sido estudadas no entendimento de diferentes desordens vasculares, como obstrução da artéria carótida interna, oclusão da veia central da retina, arterite de células gigantes, glaucoma, fístulas carótido-cavernosas, malformações arteriovenosas, cegueira com suspeita de isquemia do nervo óptico (DINIZ, 2004).

O fluxo sanguíneo das artérias orbitais reflete a dinâmica da vasculatura intracraniana (AYAZ, 2003). Existem similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais

entre o fluxo orbital e vascularização intracraniana que permitem obter informação sobre a circulação intracraniana examinando os vasos orbitais com a Dopplervelocimetria (AYAZ, 2003; CARNEIRO, 2008).

A artéria central da retina é um dos ramos da artéria oftálmica, ela entra no nervo óptico distalmente ao forame óptico, em conjunto com a veia central da retina terminando na retina. A artéria central da retina é um vaso terminal que possui um mecanismo característico de auto-regulação, sendo livre da ação do sistema nervoso autônomo (BILL, 1990; ROBINSON, 1986; DINIZ, 2004).

A ultrassonografia com Doppler dos olhos é realizada com o paciente em decúbito dorsal. O transdutor é posicionado transversalmente na pálpebra superior com os olhos fechados, após a colocação de gel. O examinador identifica os vasos tendo o cuidado para não pressionar o transdutor sobre a pálpebra e, assim, evitar alterações nos resultados dopplervelocimétricos (LIEB, 1991; DINIZ, 2004).

Nos exames com Doppler são aferidas as seguintes variáveis em três curvas consecutivas: VPS, VDF e VM das artérias oftálmica e central da retina bilateralmente. São calculados os índices IR e IP com base nas fórmulas: $IR = (VPS - VDF)/VPS$ e $IP = (VPS - VDF)/VM$ (ALLAN, 2008).

Durante o exame, a artéria oftálmica é identificada na face temporal da região retrobulbar, pode-se visualizar o seu cruzamento anterior ao nervo óptico, prosseguindo medialmente em relação ao nervo em sua porção mais superficial. O registro da artéria poderá ser feito em qualquer ponto do seu trajeto, onde será obtido o fluxo de maior velocidade, com padrão dicrótico na fase de desaceleração, semelhante ao que ocorre na artéria carótida interna. O pico de velocidade sistólica da artéria oftálmica é, em média, de $31 \text{ cm/s} \pm 4,2$. Já a artéria central da retina é identificada no interior dos 5 mm proximais do nervo óptico e sua onda de velocidade de fluxo é pulsátil, com baixas velocidades. O pico de velocidade sistólica da artéria central da retina é de aproximadamente $10,3 \text{ cm/s} \pm 2,1$ (DINIZ, 2004; LIEB, 1991).

Os resultados de estudos mostram não haver diferenças significativas dos índices de velocidade de um lado para outro no mesmo paciente (AIKIMBAEV, 2001), além de ser um exame reprodutível (COSTA, 1996). Na artéria oftálmica, a VPS (velocidade de pico sistólica), a VDF (velocidade diastólica final) e a VM (velocidade média de fluxo) apresentam-se aumentados em pacientes com doença falciforme, enquanto o IR (índice de resistência) ou IP (índice de pulsatilidade) não apresentam alteração nesse estudo. Em artérias ciliares posteriores, apenas a VPS (velocidade de pico sistólica) foi mais baixa em pacientes

com anemia falciforme (AIKIMBAEV, 2001).

Na artéria central da retina, a VPS, a VDF e a VM foram menores nos pacientes falciformes em comparação a pacientes saudáveis, no entanto IR e o IP estavam discretamente alterados. O aumento da resistência vascular retiniana foi correlacionado também com os níveis laboratoriais sanguíneos de hematócrito, hemoglobina, reticulócitos e volume corpuscular médio (AIKIMBAEV, 2001).

Nos vasos orbitais, há vasoconstrição com a hiperóxia e vasodilatação com a hipóxia, na doença falciforme esse mecanismo está desregulado, o que levaria ao aumento da resistência vascular retiniana, promovendo o comprometimento da retina na doença falciforme (AIKIMBAEV, 2001).

Diversas alterações oculares são frequentes no pacientes com doença falciforme, especialmente na retina. As pessoas com doença falciforme podem apresentar alterações oculares que se mantêm assintomáticas ao longo dos anos, manifestando-se, em geral, por meio de complicações que podem culminar com a redução da capacidade visual, às vezes irreversível (BRASIL, 2009).

Os vasos da conjuntiva e da retina são as estruturas frequentemente afetadas. Os primeiros estão associados a alterações facilmente detectadas e que não têm implicações severas. As alterações vasculares retinianas, por sua vez, são silenciosas, mas podem ter consequências graves se não detectadas e tratadas em tempo hábil (BRASIL, 2009).

Na retina, a fisiopatologia do processo neovascular é resultado da oclusão arteriolar periférica com rearranjo capilar. Esses capilares evoluem com dilatação e anastomoses arteriovenosas nas áreas entre a retina vascularizada e a isquêmica. A neovascularização surge a partir da retina vascularizada em direção à avascular, a partir das anastomoses. Os novos vasos são planos e possuem uma conformação denominada "sea fan". As formações neovasculares podem sangrar levando à hemorragia vítrea e/ou estão associadas a proliferação fibroglial em direção ao vítreo. As consecutivas hemorragias suscitam a formação de um tecido fibrovascular que pode provocar tração sobre a retina ocasionando eventual descolamento de retina tracional (FREITAS, 2011).

A retina periférica, especialmente a temporal, é altamente susceptível aos efeitos da vasculopatia da doença falciforme. Os eventos que levam à retinopatia proliferativa começam nesta região. A seqüência de eventos que caracteriza a doença retiniana nas fases não proliferativa e proliferativa foi classificada por Golberg, em 1971 (BRASIL, 2009).

Apesar da retinopatia proliferativa falciforme ter início na primeira década de vida, alguns investigadores relatam que metade dos casos de cegueira a ela associados ocorre entre

22 e 28 anos de idade. Outros sinais ligados às oclusões vasculares da retina e da úvea incluem alterações pigmentares semelhantes a cicatrizes coriorretinianas, alterações isquêmicas crônicas da rede capilar perimacular (maculopatia falciforme), estrias angióides, neovascularização e atrofia de íris (BRASIL, 2009).

A oclusão da artéria central da retina é um evento raro, mas que pode ocorrer nestes pacientes, especialmente sob condições que alteram a homeostase, como gravidez, terapia hiperosmótica para glaucoma, trauma contuso, desidratação e febre, entre outros (BRASIL, 2009).

O intervalo de tempo para o aparecimento das manifestações oculares é aspecto de controvérsia entre os pesquisadores. A diferença observada por distintos investigadores pode refletir as variações nos moduladores genéticos dos aspectos clínicos da doença falciforme em diferentes populações (BRASIL, 2009).

A maior parte das alterações oculares é assintomática até a ocorrência de complicações. Por isso, a avaliação oftalmológica da pessoa com doença falciforme é conduta necessária para a identificação precoce das lesões e pronta abordagem terapêutica (BRASIL, 2009).

Por outro lado, as características de fluxo em vasos orbitais de pacientes com anemia falciforme ainda são pouco conhecidas.

O uso da Ultrassonografia com Doppler na circulação orbital em falciformes é importante na avaliação desses pacientes, a medida de índices dopplervelocimétricos significativamente alterados pode alertar para alterações na microcirculação do olho de forma precoce (AIKIMBAEV, 2001).

REFERÊNCIAS

- ADAMS, R.J.; MCKIE V.C.; HSU, L. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. **N Engl J Med**, v. 339, n. 1, p. 5–11, jul. 1998.
- AIKIMBAEV, K.S. et al. Color Doppler Ultrasonography of Renal Vascular Resistance in Sick Cell Disease: Clinical Implications. **Int. J. Angiol.**, v.7, p.144-146, 1998.
- AIKIMBAEV, K.; GUVENC, B.; CANATAROGLU, A.; CANATAROGLU, H., BASLAMISLI, F.; OGUZ, M. Value of duplex and color doppler ultrasonography in the evaluation of orbital vascular flow and resistance in sickle cell disease. **Am. J. Hematol.**, v. 67, n. 3, p. 163–167, jul. 2001
- ALLAN, P.; MCDICKEN, W. N.; PONZIAK, M.. Ultrassonografia com Doppler na Prática Clínica. 2ª edição, Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2008.
- AYAZ, T.; AKANSEL, G.; HAYIRLIOGLU, A.; ARSLAN, A.; SUER, N.; KURU, I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. **Eur. J. Radiol.** v. 46, p. 244–249, jun. 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual da anemia falciforme para a população**. [Série A. Normas e Manuais Técnicos]. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
- BRASIL. **Manual de saúde ocular em doença falciforme**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença falciforme condutas básicas para tratamento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- BELCHER, J. D. et al. Critical role of endothelial cell activation in hypoxia-induced vasoocclusion in transgenic sickle mice. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 288, n. 6, p. 2715-2725, jun. 2005.
- BILL, A.; SPERBER, G.O. Control of retinal and choroidal blood flow. **Eye**, v. 4, p. 319–325, 1990.
- BRUNETTA, D. M. et al. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. **Medicina (Ribeirao Preto)**, Ribeirao Preto, v. 43, n. 3, p. 231-237, set. 2010.
- CARNEIRO, R.S.; SASS, N.; DINIZ, A.L.; SOUZA E.V.; TORLONI, M.R.; MORON, A.F. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, v. 100, n.3, p. 211–215, mar. 2008.
- CERRI, G.G.; MÓLNAR, L.J; VEZOZZO, D.C.P. Mapeamento dúplex das artérias carótidas e vertebrais. In: Cerri GG, Mólnar LJ, Vezozzo DCP. **Doppler**. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 33–52, 1996.
- COSTA, V.P.; SUZUKI, R.; MÓLNAR, L.B.; CERRI, G.G. A reprodutibilidade do exame de

Doppler colorido. **Rev. Bras. Oftalmol.**, v. 55, p. 43–47, fev. 1996.

DEANE, C.R.; GOSS, D; ODRISCOLL, S.; MELLOR, S.; POHL, K.R.; DICK, M.C. et al. Transcranial Doppler scanning and the assessment of stroke risk in children with HbSC disease. **Arch. Dis. Child.**, v. 93, n. 2, p. 138-141, fev. 2008.

DINIZ, A. L. D et al . Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. **Radiol. Bras.**, São Paulo, v. 37, n. 4, ago. 2004.

GLADWIN, M. T.; VICHINSKY, E. Pulmonary Complications of Sick Cell Disease. **N. Eng. J. Med.**, Massachusetts, v. 359, p 2254-2265, nov. 2008.

GUVEN, B.; AIKIMBAEV, K.; UNSAL, C; AKGUL, E.; GURKAN, E.; BINOKAY, F.; BESEN, A. Renal Vascular Resistance in Sick Cell Painful Crisis. **Int. J. Hematol.**, v. 82, n.2, p.127-131, ago. 2005.

KASSAB, M.Y. et al. Transcranial Doppler: An Introduction for Primary Care physicians. **J. Am. Board. Fam. Med.** v. 20, n. 1, p. 65–71, jan-fev, 2007

KATO, G. J. et al. Cerebrovascular disease associated with sickle cell pulmonary hypertension. **Am. J. Hematol.**, v. 81, n. 7, p. 503-510, jul. 2006.

KATO, G. J.; GLADWIN, M. T.; STEINBERG, M. H. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. **Blood Rev.**, v. 21, n. 1, p. 37-47, jan. 2007.

LIEB, W.E.; COHEN, S.M.; MERTON, D.A.; SHIELDS, J.A.; MITCHELL, D.G.; GOLDBERG, B.B. Color Doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. **Arch Ophthalmol**, v. 109, n. 4, p. 527–531, abr. 1991.

MODELL, B.; KHAN, M.; DARLISON, M. et al. A national register for surveillance of inherited disorders: beta thalassaemia in the United Kingdom. **Bull World Health Organ.**, v.79, n. 11, p.1006-1013, 2001

MURAO, M.; FERRAZ, M. H. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobinopatias. **Rev. Bras. Hematol. Hemot.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 223-225, set. 2007.

OHENE-FREMPPONG, K.; WEINER, S.J.; SLEEPER, L.A. et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. **Blood**, v. 91, n. 1, p. 288-294, jan. 1998.

PADUA, A.I.; MARTINEZ, J.A.B. Anemia falciforme: uma importante causa potencial de hipertensão pulmonar no Brasil. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 38, n.1, jan-fev. 2012.

PINTO, E. A.; LUPINACCI, F. L.; SANTOS, G. E. R. (Org.). Doenças falciformes: programa de atenção integral às pessoas com doenças falciformes e outras hemoglobinopatias da cidade de São Paulo. São Paulo: **Codepps**, 2008.

ROBBINS, S. L; COTRAN, R. S. **Robbins & Cotran fundamentos de patologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 699 p.

ROBINSON, F.; RIVA, C.E.; GRUNWALD, J.E.; PETRIG, B.I.; SINCLAIR, S.H. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase of blood pressure. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**; v. 27, p. 722–727, 1986.

SANTOS, A. M. dos et al . Alterações retinianas em jovens portadores de anemia falciforme (hemoglobinopatias) em hospital universitário no nordeste do Brasil. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo , v. 75, n. 5, Oct. 2012 .

SIMÕES, B.P. et al . Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. **Rev. Bras. Hematol. Hemot.**, São Paulo , v. 32, supl. 1, mai. 2010 .

SOUZA, L. O. de et al . Triagem das hemoglobinas S e C e a influência das condições sociais na sua distribuição: um estudo em quatro comunidades quilombolas do Estado do Tocantins. **Saude Soc.**, São Paulo , v. 22, n. 4, dez. 2013 .

STEINBERG, M.H. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. **Trends Pharmacol. Sci.**, v.27, p. 204-210, abr. 2006.

SWITZER, J.A.; HESS, D.C.; NICHOLS, F.T.; ADAMS, R.J. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. **Lancet Neurol.**, v. 5, n. 6, p. 501–512, jun. 2006

TAORI, K. B.; CHAUDHARY, R.S.; ATTARDE, V.; DHAKATE, S.; SHEORAIN, V.; NIMBALKAR, P.; WASNIK, P.N. Renal Doppler Indices in Sickle Cell Disease: Early Radiologic Predictors of Renovascular Changes. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v.191, n. 1, p. 239-242, jan. 2008.

VAN BEERS, J. et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. **Haematologica**, Amsterdam, v. 93, n. 5, p. 757-760, mai. 2008.

VERLHAC, S. Doppler transcrânien et protocole de prévention des accidents vasculaires cérébraux de l'enfant drépanocytaire. **Arch. Pediatr.**, v. 15, n. 5, p. 636-638, jun. 2008.

YILMAZ, O.G.; ERSOY, B.; TUNCYUREK, O. et al., Doppler ultrasonography imaging of hemodynamic alteration of retrobulbar circulation in type 1 diabetic children and adolescents without retinopathy, **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v.79, n.2, p. 243–248, fev. 2008.

ZAGO, M.A.; PINTO, A.C.S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n.3, p.207-214, set. 2007.

4 ARTIGO ORIGINAL

DOPPLERVELOCIMETRIA DAS ARTÉRIAS OFTÁLMICA E CENTRAL DA RETINA EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME.

AUTORES E AFILIAÇÕES

Marlyson R. N. Santana – Acadêmico de Medicina, Departamento de Medicina, Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Thiago de O. Ferrão – Médico Radiologista, Professor Assistente do Departamento de Medicina, Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Rosana Cipolotti – Médica Onco-hematologista Pediátrica, Professora Adjunta do Departamento de Medicina, Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Clevertton C. Aragão – Graduado em Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Leonardo C. S. Ferraz – Graduado em Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Marcus V. C. Castro – Estatístico, Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

AUTOR CORRESPONDENTE

Marlyson Ronyere Neves Santana

Email: marlysonneves@gmail.com

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não existem interesses conflitantes.

Número total de palavras do texto: 2009 / Número total de palavras do resumo: 298

Número total de Tabelas/ Figuras: 3/1

Título resumido: Doppler orbital em pacientes com anemia falciforme.

Classificação do texto: RESEARCH ARTICLE

RESUMO

BACKGROUND

A Anemia falciforme é a hemoglobinopatia mais frequente no Brasil. Nela ocorrem alterações na microcirculação, principalmente, fenômenos vasoclusivos, entre elas alterações oculares que se mantêm assintomáticas durante anos, até culminar com a redução da capacidade visual, às vezes irreversível. A Dopplervelocimetria é um exame inócuo, reproduzível e pode identificar as perturbações do fluxo sanguíneo na microcirculação orbital.

MÉTODOS E ACHADOS

Foram comparados os achados Dopplervelocimétricos de 71 pacientes com anemia falciforme e 32 participantes saudáveis. Para artéria oftálmica, utilizando o Teste t para duas amostras independentes, houve diferença significativa entre as médias dos controles e falciformes nos seguintes índices: VPS em todos os subgrupos de idade (p 0,026; p 0,005; p 0,001), VDF e VM nos subgrupos II (p 0,028 e p 0,009) e III (p 0,011 e p 0,002), IR e IP no subgrupo I (p 0,010 e p 0,014) e IR no subgrupo III (p 0,030). Para a artéria central da retina, no mesmo teste foi encontrada diferença significativa nos índices: VPS no subgrupo III (p 0,008), VDF em todos subgrupos (p 0,002, p 0,022, p < 0,000), VM no subgrupo III, IR e IP (p < 0,000) em todos subgrupos. Na artéria central da retina, para o IR os índices de correlação linear de Pearson foram: -0,665 para HM, -0,628 para HB e -0,641 para HT; para o IP os achados foram: -0,669 para HM, -0,631 para HB e -0,664 para HT.

CONCLUSÃO

Os resultados mostraram níveis aumentados para as velocidades na artéria oftálmica e reduzidos na artéria central da retina para todo o grupo falciforme, além de valores estatisticamente relevantes para a maior parte das variáveis de velocidade analisando-as por subgrupos. Houve correlação forte entre os índices de resistividade e pulsatilidade da circulação retiniana e as variáveis: números de hemácias, hemoglobina e hematócrito.

Palavras-chave: Dopplervelocimetria, falciforme; artéria oftálmica; artéria central da retina;

INTRODUÇÃO

A doença falciforme compreende um grupo de anemias hemolíticas hereditárias caracterizada pela presença de uma hemoglobina anormal (HbS) em virtude da substituição do aminoácido glutâmico pela valina no códon 6 do gene da cadeia β da hemoglobina, levando à formação da hemoglobina S [1].

O estudo desta doença tem relevância por ser a doença hereditária de maior prevalência no país [2]. Baseado nos achados do PNTN anualmente nascem cerca de 3.500 crianças com doença falciforme e 200 mil portadores de traço falciforme no país [3].

A anemia falciforme (AF) é a forma homozigótica para HbS [3] caracterizada por redução do fluxo sanguíneo e fenômenos oclusivos da microcirculação inclusive na vasculatura ocular [4].

As alterações retinianas em indivíduos portadores de síndrome falcêmica foram detectados por mapeamento de retina, retinografia ou angiografia fluoresceínica [4],[5]. Contudo, ainda são pouco estudadas as características de fluxo sanguíneo nos vasos oculares de falcêmicos.

A ultrassonografia através do Doppler é um método inócuo e não invasivo para estudo do comportamento da circulação sanguínea. Pode-se aferir índices de velocidade como velocidade de pico sistólico (VPS), velocidade diastólica final (VDF) e a partir desses obter velocidade média (VM), índice de resistividade (IR) e índice de pulsatilidade (IP) dos vasos.

O uso do Doppler em pacientes com anemia falciforme está estabelecido pelo estudo STOP sendo um importante meio para detecção de risco para acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico [5].

Este trabalho se propôs a avaliar a dinâmica sanguínea de artérias dos olhos comparando índices Dopplervelocimétricos em pacientes portadores de anemia falciforme e controles através da Ultrassonografia com Doppler.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal realizado no período de outubro de 2012 a setembro de 2013. Participaram deste trabalho, pacientes portadores de anemia falciforme, confirmada laboratorialmente por eletroforese de hemoglobina em pH alcalino, assintomáticos no momento do exame, em acompanhamento regular no ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário de Sergipe. Nenhum dos pacientes tinham sinais objetivos de doença ocular. Cento e três indivíduos foram submetidos à avaliação através de ultrassonografia com Doppler dos olhos nesta pesquisa, dos quais setenta e um pacientes com anemia falciforme e trinta e dois participantes saudáveis. Antes da realização dos exames, foram dadas as devidas explicações. Os participantes desta pesquisa foram encaminhados para a realização de exames sanguíneos e avaliação Dopplervelocimétrica, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente ou seu responsável legal.

O exame foi realizado por profissional habilitado e com a técnica preconizada, posicionando o paciente em decúbito dorsal, com as pálpebras fechadas e orientação do olhar para um ponto fixo. Foi utilizado o aparelho de ultra sonografia modelo LOGIQ P6 com transdutor linear modelo 11L com 11 MHz (GE Healthcare, Fairfield, CT, EUA).

Durante os exames com Doppler foram aferidas as seguintes variáveis: VPS, VDF e VM das artérias oftálmica e central da retina bilateralmente. Após, foram calculados os índices IR e IP através das seguintes fórmulas: $IR = (VPS - VDF)/VPS$, $IP = (VPS - VDF)/VM$. Foram realizadas três medidas de curvas consecutivas para cada variável em cada artéria, a média obtida bilateralmente foi utilizada na análise.

Na análise estatística, para verificar a distribuição percentual dos pacientes entre os dois grupos, foi realizado o Teste Exato de Fisher para as variáveis idade, cor e gênero. Especificamente, para a variável frequência cardíaca foi utilizado o Teste t para duas amostras

independentes. Considerado um valor de significância de 0,05 o qual equivale a uma confiança de 95%.

Para as variáveis de velocidade (VPS, VDF, VM, IR e IP) das artérias oftálmica e central da retina foi realizado a Análise de Variância (ANOVA) para dois fatores, com a qual é possível testar se existe interação entre grupo e idade, também foi feita a análise separadamente por grupo de idade para verificar se existiu diferença entre falciformes e controles utilizando o Teste t para duas amostras independentes nos dados de velocidade.

Para as variáveis hematológicas, foram obtidos os índices de correlação linear de Pearson e o gráfico de dispersão com a reta de regressão entre grupos.

A análise estatística foi realizada com o auxílio dos seguintes softwares: SAS versão 9 - SAS Institute Inc., Cary, NC, USA e Minitab versão 16 - State College, PA: Minitab, Inc. (www.minitab.com).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa no sítio da Plataforma Brasil sob número: 05595812.0.0000.0058.

RESULTADOS

O total de participantes foi subdividido por faixa etária:

- Subgrupo I (0-9 anos): 31 indivíduos;
- Subgrupo II (10-19 anos): 39 indivíduos;
- Subgrupo III (maior que 20 anos): 33 indivíduos;

Quanto a sexo (Falciforme: 46,5% do sexo feminino e 53,5% masculino; Controle: 50% de ambos os sexos) notou-se pouca diferença percentual entre os grupos, os resultados de 0,964 para idade, de 0,832 para sexo e 0,317 para cor no teste exato de Fisher revelam não haver diferença significativa entre os grupos para essas variáveis (p-value > 0,05).

Para a frequência cardíaca, o nível descritivo foi de 0,056 no Teste t para duas amostras

independentes que revela não haver diferença significativa entre eles, destacando que o valor é próximo da nota de corte de 5%.

Não houveram diferenças relevantes entre os índices de velocidade comparando os olhos de um mesmo paciente com anemia falciforme.

Na artéria oftálmica, conforme Tabela 1, as médias foram maiores nos índices para o grupo falciforme em todas as idades. Para as variáveis IR e IP houve uma diferença ainda maior no subgrupo I (0 a 9 anos).

O resultado da ANOVA também mostra que no geral existe diferença significativa entre os grupos Falciforme e Controle para todas as variáveis da artéria oftálmica e também há diferença estatística entre as idades para o VPS, VDF e VM (Tabela 2).

Ainda nesta artéria, utilizando o Teste t para duas amostras independentes houve diferença significativa entre as médias dos subgrupos de idade dos controles e falciformes nos seguintes índices: VPS em todos os subgrupos (p 0,026; p 0,005; p 0,001), VDF e VM nos subgrupos II (p 0,028 e p 0,009) e III (p 0,011 e p 0,002), IR e IP no subgrupo I (p 0,010 e p 0,014) e IR no subgrupo III (p 0,030) (Tabela 2).

Na artéria central da retina, as médias foram menores para o grupo falciforme em todas as idades nas variáveis VPS, VDF e VM e uma média maior no IR e IP, como mostra a Tabela 1.

Na análise de variância, há diferença significativa entre os grupos (p -value $< 0,001$) para quase todas as variáveis, exceto o VPS, embora no mesmo teste houve diferença estatística para esta variável analisando por idades. Além do VPS, VDF e VM também apresentaram índices relevantes na ANOVA entre as idades (Tabela 2).

Para a artéria central da retina, no Teste t para duas amostras independentes foi encontrada diferença significativa nos índices: VPS no subgrupo III (p 0,008), VDF em todos subgrupos (p 0,002, p 0,022, $p < 0,001$), VM no subgrupo III, IR e IP ($p < 0,001$) em todos subgrupos (Tabela 2).

Na tabela 2, a análise de variância (ANOVA) para dois fatores indica não haver interação significativa entre grupo e idade, considerando um p-value < 0,001.

O estudo da relação entre as variáveis de velocidade e as de sangue foram medidas calculando índices de correlação linear de Pearson presentes na Tabela 3. Este teste varia de -1 até 1, sendo que valores próximos de zero indicam nenhuma associação linear e valores próximos do extremo (-1 ou 1) indicam grande associação linear entre as variáveis. As correlações mais fortes encontradas foram para os índices IR e IP da artéria central da retina nas variáveis: número de hemácias (HM), hemoglobina (HB) e hematócrito (HT).

Na artéria central da retina para o IR, os índices foram: -0,665 para HM, -0,628 para HB e -0,641 para HT; para o IP, os achados foram: -0,669 para HM, -0,631 para HB e -0,664 para HT.

Na construção dos gráficos de dispersão das variáveis de velocidade e sanguíneas percebeu-se que para as medidas VCM e HCM houveram alguns pontos muito distantes dos demais que prejudicariam a análise, por isso, eles foram retirados. Na figura 1, temos os gráficos de dispersão sem esses pontos e incluímos em cada um deles a reta de regressão entre cada uma das duas variáveis para os grupos falciforme e controle.

DISCUSSÃO

O estudo através do Doppler é empregado em pacientes com anemia falciforme para identificação do risco de desenvolver AVC isquêmico e, conforme o resultado pode ser indicada a terapia transfusional para redução deste risco vascular [6],[7].

Os estudos através do Doppler Transcraniano revelam um aumento de velocidades do fluxo nas artérias carótida interna e cerebrais médias em crianças com anemia falciforme [10],[17].

A artéria oftálmica é ramo direto da artéria carótida interna e a artéria central da retina é um dos ramos da artéria oftálmica. O fluxo sanguíneo das artérias orbitais reflete a dinâmica da

vasculatura intracraniana [8]. Existem similaridades embriológicas, anatômicas e funcionais entre o fluxo orbital e vascularização intracraniana que permitem obter informações sobre a circulação intracraniana examinando os vasos orbitais com a Dopplervelocimetria [8],[9].

O interesse de estudar a Dopplervelocimetria das artérias oftálmica e central da retina deve-se à possibilidade desse exame identificar alterações na microvascularização [12],[14].

Um parte importante das artérias que compõem a micro e macrocirculação é o endotélio. Entre outras funções ele modula o fluxo sanguíneo normal e em situações de desequilíbrio. Uma das substâncias sintetizadas pelo endotélio é o óxido nítrico (NO). Em várias patologias como a anemia falciforme, pode ocorrer redução na biodisponibilidade de NO, devido a hemólise associada à AF que leva a disfunção endotelial e ao desacoplamento da enzima óxido nítrico-sintase (NOS). Entre os determinantes da disfunção arterial estão a diminuição da disponibilidade de NO e a predominância de fatores vasoconstritores, com isso, ocorre perturbação da hemodinâmica normal e alterações Dopplervelocimétricas [12],[13].

Os resultados desse estudo ratificam o que está presente na literatura, encontrou-se aumento das velocidades de fluxo na artéria oftálmica e redução no fluxo arterial na central da retina [14],[15].

As causas do aumento da velocidade de fluxo arterial oftálmico em falciformes ainda não foram elucidados, mas a resposta endotelial anormal pode ser uma das razões [14].

Os índices de resistividade e pulsatilidade na artéria central da retina estavam aumentados significativamente demonstrando a perturbação da dinâmica sanguínea na microcirculação. Na circulação da artéria oftálmica, os resultados mostram que nem todo o grupo falciforme apresentou aumento de IR e IP significativamente. Estes dados encontrados estão em conformidade com estudo anterior tanto na circulação retiniana quanto em algumas variáveis oftálmicas [14].

No subgrupo III (maior que 20 anos) para quase todas as variáveis os índices foram

estatisticamente significantes, à exceção do IP da artéria oftálmica que apresentou p de 0,054, muito próximo do nível de significância. Para os subgrupos I e II, houveram níveis significantes para a maioria dos índices de velocidade. A partir dos dados, infere-se que o dano endotelial microvascular é precoce, se mantém em faixas etárias mais avançadas e está mais presente no grupo adulto.

Em pesquisa na literatura, não foi encontrado estudo semelhante subdividindo grupos de idades para comparação com os resultados deste trabalho.

Entre as variáveis sanguíneas, os resultados de HM, HB e HT foram os mais significativos para os índices de velocidade das duas artérias. A correlação com os índices do Doppler foi maior para o IR e IP da circulação retiniana, achado similar a estudo recente [14].

Alguns trabalhos afirmaram que o fluxo da artéria oftálmica foi afetado pela hemodinâmica central enquanto o fluxo de retina não varia em virtude da frequência cardíaca ou pressão arterial, acredita-se que exista o próprio mecanismo autorregulatório retiniano [16],[17]. Neste estudo, os dados de frequência cardíaca não mostraram diferenças significativas entre os grupos, embora o nível estatístico foi limítrofe. Este resultado se assemelha com outro estudo, no qual não há diferenças significativas da frequência cardíaca entre falciformes e controles. [14].

Conclui-se que a Dopplervelocimetria em pacientes com anemia falciforme sem complicações oculares detectou aumento das velocidades de fluxo da artéria oftálmica e diminuição das velocidades de fluxo da artéria central da retina quando comparados com pacientes saudáveis, além de demais índices de velocidade estatisticamente mais significantes em adultos, ainda foi encontrado aumento da resistência vascular da retina e do índice de pulsatilidade que estão correlacionados com índices hematológicos. A queda das velocidades de fluxo, o aumento da resistência retiniana e alterações dos índices sanguíneos podem estar implicados nas complicações retinianas em portadores de anemia falciforme

REFERÊNCIAS

1. Steinberg MH (2006) Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol Sci* 27: 204-210.
2. Guimarães, CTL, Coelho, GO (2010) A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. *Ciência & Saúde Coletiva* 15 (1): 1733-1740.
3. Brasil. Ministério da Saúde (2012) Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. B, Textos básicos de saúde, 64p.
4. David, RC, Moraes Júnior, HV de, Rodrigues, MPM (2011) Alterações oculares e eletroretinográficas na doença falciforme. *Arq Bras de Oftalmol* 74 (3): 190-194.
5. Cury D, et al (2010) Lesões oculares em pacientes com doença falciforme da Bahia, Brasil. *Rev Bras de Oftalmol* 69 (4): 259-263.
6. Nicchols FT, Jones AM, Adams RJ (2001) Stroke prevention in sickle cell disease (STOP) study guidelines for transcranial Doppler testing. *J Neuroimaging* 11: 354-362.
7. Verlhac S (2008) Doppler transcrânien et protocole de prévention des accidents vasculaires cérébraux de l'enfant drépanocytaire. *Arch Pediatr* 15: 636-638.
8. Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I (2003) Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. *Eur J Radiol* 46: 244-249.
9. Carneiro RS, Sass, N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF (2008) Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 100: 211-215.

10. Bulas DI, Jones A, Seibert JJ, et al (2000) Transcranial Doppler (TCD) screening for stroke prevention in sickle cell anemia: pitfalls in technique variation. *Pediatr Radiol* 30: 733–738.
11. Adams RJ, Mckie VC, Hsu L, et al (1998) Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 339: 5–11.
12. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327 (6122): 524-6.
13. Zago MA, Pinto ACS (2007) Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 29 (3): 207-214.
14. Aikimbaev K, Guvenc B, Canataroglu A, Canataroglu H, Baslamisli F, Oguz M (2001) Value of duplex and color doppler ultrasonography in the evaluation of orbital vascular flow and resistance in sickle cell disease. *Am J Hematol* 67: 163–167.
15. Wang WC, Gallagher DM, Pegelow CH, et al (2000) Multicenter comparison of magnetic resonance imaging and transcranial Doppler ultrasonography in the evaluation of the central nervous system in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 22: 335–339.
16. Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BI, Sinclair SH (1986) Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase of blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 722–727.
17. Bill A, Sperber GO (1990) Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye* 4: 319–325.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

O estudo foi desenhado por TOF e RC e coordenado por TOF. O recrutamento de indivíduos foi feito por RC, TOF, MRNS, CCA E LCSF. A organização do banco de dados e revisão de literatura foi realizada por MRNS, CCA E LCSF. Os dados foram analisados por MVCC, TOF e MRNS. MRNS escreveu o primeiro rascunho e o artigo foi finalizado com a orientação de TOF.

Tabela 1. Achados Dopplervelocimétricos dos olhos por subgrupos de idade em pacientes com AF e controles^a

Grupo	Subgrupo	VPS AO	VDF AO	VM AO	IR AO	IP AO	VPS ACR	VDF ACR	VM ACR	IR ACR	IP ACR
Controle	I	20±3,4	7,4±1,5	11,6±2,1	0,63±0,04	1,10±0,11	9,9±1,9	4,09±1	6,0±1,3	0,59±0,04	0,98±0,10
	II	26,6±5,5	9,1±2	14,9±3,1	0,66±0,02	1,17±0,06	10,6±2	4,18±0,76	6,3±1,1	0,60±0,04	1,01±0,12
	III	24,4±4,5	8,4±1,5	13,7±2,4	0,65±0,03	1,16±0,08	12,4±1,6	4,97±0,75	7,5±1,0	0,60±0,03	1,00±0,09
Falcifome	I	26,8±8,3	8,2±3	14,4±4,5	0,70±0,06	1,32±0,23	9,5±1,9	3,05±0,69	5,2±1,0	0,68±0,04	1,25±0,13
	II	34,4±8,2	11,2±2,8	18,9±4,5	0,67±0,03	1,24±0,12	10,5±1,9	3,48±0,89	5,8±1,2	0,67±0,05	1,23±0,15
	III	37,3±11,3	11,4±3,5	20,0±4,8	0,69±0,05	1,29±0,21	10,7±1,6	3,32±0,89	5,8±1,0	0,69±0,05	1,30±0,17

^aSugrupos I (0-9 anos), II (10-19 anos) e III (maior de 20 anos); VPS, velocidade de pico sistólico; VDF, velocidade diastólica final; VM, velocidade média; IR, índice de resistividade; IP, índice de pulsatilidade; AO, artéria oftálmica; ACR, artéria central da retina.

Tabela 2. Níveis descritivos dos testes^a

Medida	Geral (ANOVA)			Individual por idade (teste t): Subgrupos		
	Grupos	Idade	Grupo*Idade	0 a 9 anos	10 a 19 anos	maior que 20 anos
				(I)	(II)	(III)
VPS Art. Oftálmica	0,000	0,001	0,308	0,026	0,005	0,001
VDF Art. Oftálmica	0,001	0,003	0,342	0,458	0,028	0,011
VM Art. Oftálmica	0,000	0,001	0,315	0,090	0,009	0,002
IR Art. Oftálmica	0,000	0,794	0,179	0,010	0,108	0,030
IP Art. Oftálmica	0,000	0,815	0,222	0,014	0,089	0,054
VPS Art. Central da Retina	0,073	0,001	0,181	0,620	0,938	0,008
VDF Art. Central da Retina	0,000	0,043	0,081	0,002	0,022	0,000
VM Art. Central da Retina	0,000	0,004	0,100	0,073	0,224	0,000
IR Art. Central da Retina	0,000	0,583	0,454	0,000	0,000	0,000
IP Art. Central da Retina	0,000	0,535	0,477	0,000	0,000	0,000

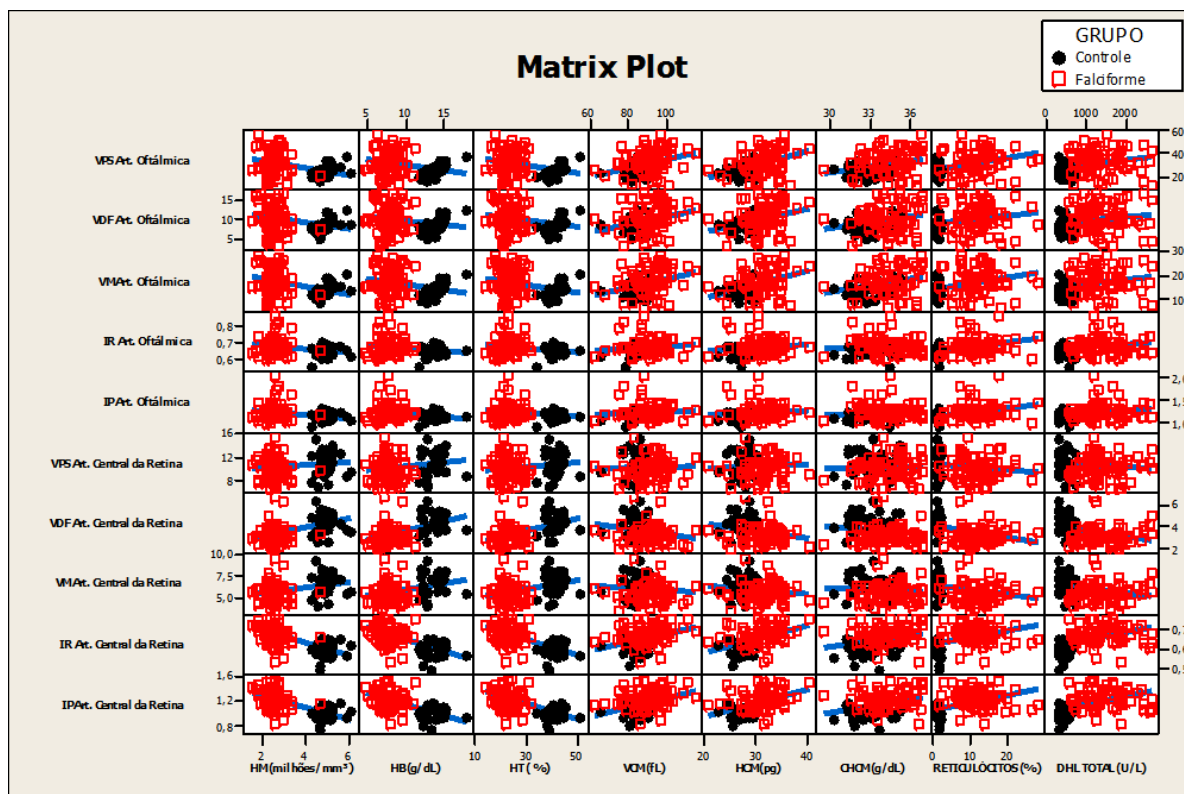
^aVPS, velocidade de pico sistólico; VDF, velocidade diastólica final; VM, velocidade média; IR, índice de resistividade; IP, índice de pulsatilidade.

Tabela 3— Índices de correlação de Pearson e níveis descritivos^a

Medidas	HM	HB	HT	VCM	HCM	CHCM	RETICULÓCITOS	DHL TOTAL
VPS Art. Oftálmica	-0,397 (0,000)	-0,312 (0,001)	-0,338 (0,000)	0,348 (0,000)	0,416 (0,000)	0,301 (0,002)	0,365 (0,000)	0,262 (0,007)
VDF Art. Oftálmica	-0,285 (0,004)	-0,211 (0,033)	-0,238 (0,015)	0,284 (0,004)	0,350 (0,000)	0,277 (0,005)	0,225 (0,022)	0,193 (0,051)
VM Art. Oftálmica	-0,363 (0,000)	-0,280 (0,004)	-0,307 (0,002)	0,333 (0,001)	0,402 (0,000)	0,300 (0,002)	0,319 (0,001)	0,242 (0,014)
IR Art. Oftálmica	-0,297 (0,002)	-0,271 (0,006)	-0,269 (0,006)	0,150 (0,138)	0,157 (0,122)	0,062 (0,534)	0,349 (0,000)	0,228 (0,020)
IP Art. Oftálmica	-0,284 (0,004)	-0,268 (0,006)	-0,265 (0,007)	0,115 (0,258)	0,120 (0,237)	0,049 (0,624)	0,338 (0,000)	0,227 (0,021)
VPS Art. Central da Retina	0,140 (0,159)	0,177 (0,074)	0,169 (0,087)	0,028 (0,786)	0,037 (0,719)	0,029 (0,768)	-0,157 (0,113)	-0,093 (0,349)
VDF Art. Central da Retina	0,505 (0,000)	0,507 (0,000)	0,512 (0,000)	-0,205 (0,042)	-0,259 (0,010)	-0,196 (0,048)	-0,383 (0,000)	-0,350 (0,000)
VM Art. Central da Retina	0,347 (0,000)	0,367 (0,000)	0,366 (0,000)	-0,096 (0,345)	-0,120 (0,239)	-0,090 (0,365)	-0,290 (0,003)	-0,238 (0,015)
IR Art. Central da Retina	-0,665 (0,000)	-0,628 (0,000)	-0,641 (0,000)	0,379 (0,000)	0,459 (0,000)	0,305 (0,002)	0,424 (0,000)	0,453 (0,000)
IP Art. Central da Retina	-0,669 (0,000)	-0,631 (0,000)	-0,644 (0,000)	0,381 (0,000)	0,462 (0,000)	0,309 (0,002)	0,419 (0,000)	0,451 (0,000)

^aVPS, velocidade de pico sistólico; VDF, velocidade diastólica final; VM, velocidade média; IR, índice de resistividade; IP, índice de pulsatilidade; HM, número de hemácias; HB, hemoglobina; HT, hematócrito; VCM, volume corpuscular médio; HCM, hemoglobina corpuscular média; CHCM, concentração de hemoglobina corpuscular média; DHL, desidrogenase láctica

Figura 1. Gráficos de dispersão entre as variáveis Dopplervelocimétricas e hematimétricas e suas respectivas retas de regressão^a



^aVPS, velocidade de pico sistólico; VDF, velocidade diastólica final; VM, velocidade média; IR, índice de resistividade; IP, índice de pulsatilidade; HM, número de hemácias; HB, hemoglobina; HT, hematócrito; VCM, volume corpuscular médio; HCM, hemoglobina corpuscular média; CHCM, concentração de hemoglobina corpuscular média; DHL, desidrogenase láctica

4 ARTIGO ORIGINAL: VERSÃO EM INGLÊS PARA PUBLICAÇÃO

DOPPLER VELOCIMETRY OF OPHTHALMIC AND CENTRAL RETINAL ARTERIES IN PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA.

AUTHORS AND AFFILIATIONS

Marlyson R. N. Santana – Student of Medicine, Department of Medicine, University Hospital, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.

Thiago de O. Ferrão – MD, Radiologist, Assistant Professor, Department of Medicine, University Hospital, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.

Rosana Cipolotti – MD, Pediatric Hematologist/Oncologist, Associate Professor, Department of Medicine, University Hospital, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.

Clevertton C. Aragão – MD, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.

Leonardo C. S. Ferraz – MD, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.

Marcus V. C. Castro – Statistician, Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

CORRESPONDING AUTHOR

Marlyson Ronyere Neves Santana

Email: marlysonneves@gmail.com

COMPETING INTERESTS

The authors have declared that no competing interests exist.

Number of words in the text: 1999 / Number of words in the abstract: 306

Number of Tables / Figures: 3/1

Running title: Orbital Doppler in patients with sickle cell anemia.

Text classification: RESEARCH ARTICLE

ABSTRACT

BACKGROUND

Sickle cell anemia (SCA) is the most common hemoglobinopathy in Brazil. The disease is characterized by changes in microcirculation, particularly vaso-occlusive phenomena, and ocular abnormalities that remain asymptomatic during many years, culminating with reduction of visual capacity, sometimes irreversible. Doppler velocimetry is a harmless, reproducible exam that can identify disturbances of blood flow in orbital microcirculation.

METHODS AND FINDINGS

Doppler velocimetry findings of 71 patients with sickle cell anemia and 32 healthy participants were compared. For ophthalmic artery, using t test for two independent samples, there was significant difference between the means of the controls and patients with sickle cell anemia in the following indexes: PSV in all age subgroups (p 0.026; p 0.005; p 0.001), EDV and MV in subgroups II (p 0.028 and p 0.009) and III (p 0.011 and p 0.002), RI and PI in subgroup I (p 0.010 and p 0.014) and RI in subgroup III (p 0.030). For the central retinal artery, in the same test, another significant difference was obtained in the following values: PSV in subgroup III (p 0.008), EDV in all subgroups (p 0.002, p 0.022, p < 0.000), MV in subgroup III, RI and PI (p < 0.000) in all subgroups. In the central retinal artery, for RI, Pearson linear correlation values were: -0.665 for RBC, -0.628 for HB and -0.641 for HT; for PI, the findings were: -0.669 for RBC, -0.631 for HB and -0.664 for HT.

CONCLUSIONS

The results showed increased levels for speeds in the ophthalmic artery and reduced levels in the central retinal artery for the entire group of individuals with sickle cell anemia, as well as statistically significant values for most speed variables, in subgroup analyzes. A strong correlation was found between resistivity and pulsatility rates of the retinal circulation and the variables: numbers of red blood cells, hemoglobin and hematocrit.

Keywords: Doppler velocimetry, sickle cell; ophthalmic artery; central retinal artery.

INTRODUCTION

The sickle cell disease comprises a group of genetic (inherited) hemolytic anemias characterized by the presence of abnormal hemoglobin (HbS) due to replacement of glutamic aminoacid by valine in codon 6 of beta chain of hemoglobin, leading to the formation of hemoglobin S [1].

The study of this disease has great importance because it is the most prevalent inherited disease in Brazil [2]. According to findings of the PNTN, each year approximately 3,500 children with sickle cell disease and 200 thousand individuals with sickle cell trait are born in the country [3].

Sickle cell disease (SCD) represents the homozygous form for the mutation that causes HbS [3] characterized by reduced blood flow and vascular occlusion, including in ocular vasculature [4].

Several studies demonstrate retinal changes in individuals with sickle cell syndrome detected by retinal mapping, retinography or fluorescein angiography [4],[5]. However, the characteristics of blood flow in ocular vessels of individuals with sickle cell disease are little studied.

Doppler ultrasound is a harmless and non-invasive method for the study of the behavior of blood flow. Rates of speed such as peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV) can be measured, and these values can be used to obtain mean velocity (MV), resistive index (RI) and pulsatility index (PI) of the vessels.

The use of Doppler in patients with sickle cell disease is established by the STOP study, being considered an important way of detecting risk for ischemic stroke (CVA). [5].

This study aimed to assess the blood dynamics of retinal arteries by comparing Doppler velocimetric findings in patients with sickle cell disease and controls using Doppler ultrasound.

METHODS

This is a cross-sectional observational study carried out from October 2012 to September 2013. Participants included patients with sickle cell anemia at the Pediatric Hematology outpatient unit of the University Hospital of Sergipe. One hundred and three individuals have undergone Doppler ocular ultrasound in this study. Of these, seventy-one asymptomatic patients with sickle cell disease during the tests and thirty-two healthy participants. All patients were informed about the study before the tests. After signing of the Free Informed Consent by the patients or legal guardians, the participants were referred for blood tests and Doppler velocimetric analysis.

The examination was performed by a qualified professional and according to the recommended technique, the patient lying in a supine position, eyelids closed and focusing on a fixed point. The Ultrasound machine, LOGIQ P6, with linear array transducer probe 11L, 11 MHz (GE Healthcare, Fairfield, CT, EUA) was used.

During Doppler analyzes the following variables were measured: PSV, EDV and MV of the ophthalmic and central retinal arteries, bilaterally. Subsequently RI and PI values were calculated with the following formulas: $RI = (PSV - EDV)/PSV$, $PI = (PSV - EDV)/MV$. Three consecutive measurements were made of the consecutive curves for each variable in each artery, the mean value obtained in bilateral MV was used in the analysis.

Fisher's Exact Test for the variables age, color and gender was used in statistical analysis to check the percentage distribution of patients between the two groups. For the heart rate variable, specifically, independent-samples t-test (two-sample t-test). A significance value of 0.05 was considered, equivalent to a 95% confidence level

For the speed variables (PSV, EDV, MV, RI and PI) of the ophthalmic and central retinal arteries, Analysis of Variance (ANOVA) with two was performed, which makes it possible to test whether there is interaction between group and age. Also, separate analysis was done by

age group to check whether there was a difference between the individuals with sickle cell disease and controls, using independent-samples t-test (two-sample t-test) in speed data.

For the hematological variables, Pearson linear correlation values and scatter plot with regression line between groups were obtained.

Statistical analysis was performed with the following software: SAS version 9 -SAS Institute Inc., Cary, NC, USA and Minitab version 16 - State College, PA: Minitab, Inc. (www.minitab.com).

The study was approved by the Research Ethics Committee at the site of *Plataforma Brasil* under number 05595812.0.0000.0058.

RESULTS

The participants were divided into subgroups according to their age range:

- Subgroup I (0-9 years): 31 individuals;
- Subgroup II (10-19 years): 39 individuals;
- Subgroup III (above 20 years): 33 individuals;

Regarding gender and age, little percentage difference was observed between the groups. The values of 0.964 for age, of 0.832 for gender and 0.317 for color in Fisher's exact test indicate that there is no significant difference between the groups for these variables ($p\text{-value} > 0.05$).

For heart rate, the descriptive level was 0.056 in independent-samples t-test (two-sample t-test), indicating no significant difference between them, and showing that the value is close to the cutoff score of 5%.

No significant differences were detected between the rates of speed in the comparison of the eyes of one single patient with sickle cell anemia.

In the ophthalmic artery, according to Table 1, the means were higher in the values of the group of individuals with sickle cell anemia at all ages. For the RI and PI variables there was

an even greater difference in subgroup I (0 to 9 years).

The result of ANOVA also shows that, in general, there is a significant difference between the sickle cell anemia and control groups for all variables of the ophthalmic artery and also a statistical difference between the ages for PSV, EDV and MV (Table 2).

Still regarding this artery, t- test for two independent samples, showed a significant difference between the means of the age subgroups of controls and individuals with sickle cell disease in the following values: PSV in all subgroups (p 0.026; p 0.005; p 0.001), EDV and MV in the subgroups II (p 0.028 and p 0.009) and III (p 0.011 and p 0.002), RI and PI in subgroup I (p 0.010 and p 0.014) and RI in the subgroup III (p 0.030) (Table 2).

In the central retinal artery, the averages were lower for the group of individuals with sickle cell disease at all ages in the variables PSV, EDV and MV and a higher mean in RI and PI, as shown in Table 1.

Analysis of variance showed significant difference between the groups (p-value< 0.001) for all the variables, except PSV, although the referred test showed statistical significance for this variable in the analysis by age group. Besides, PSV, EDV and MV also showed significant values in ANOVA in the comparison of data by age group (Table 2).

For the central retinal artery, in t- test for two independent samples there was significant difference in the values of: PSV in subgroup III (p 0.008), EDV in all subgroups (p 0.002, p 0.022, p < 0.000), MV in subgroup III, RI and PI (p < 0.000) in all subgroups (Table 2).

In table 2, analysis of variance (ANOVA) for two factors indicates no significant interaction between group and age, considering a p-value< 0.001.

In the study of the relationship between speed and blood variables Pearson linear correlation was used, as shown in Table 3. This test varies from -1 until 1, with values close to zero indicating no linear association, and values close to the extreme (-1 or 1) indicating significant linear association between the variables. The strongest correlations were obtained for RI and

PI values of the central retinal artery in the variables: number of red blood cells (RBC), hemoglobin (HB) and hematocrit (HT).

In the central retinal artery, for RI, the values obtained were: -0.665 for RBC, -0.628 for HB and -0.641 for HT; for PI, the findings were: -0.669 for RBC, -0.631 for HB and -0.664 for HT.

In the construction of scatter plots for speed and blood variables, in the calculation of VCM and HCM some points very distant from the others had to be removed. Figure 1 shows the scatter plots without these points. Also, straight lines were placed between each one of the two variables for the sickle cell disease and control groups.

DISCUSSION

Blood dynamics with Doppler is used in patients with sickle cell disease to identify the risk for developing ischemic stroke (CVA) and, according to the result, transfusion therapy may be indicated to reduce this vascular risk [6],[7].

Studies with transcranial Doppler ultrasonography reveal an increase in flow velocities in the internal carotid and middle cerebral arteries in children with sickle cell disease [10],[17].

The ophthalmic artery is a direct branch of the internal carotid artery, and the central retinal artery is one of the branches of the ophthalmic artery. The blood flow of orbital arteries reflects the dynamics of intracranial vasculature. [8]. There are embryological, anatomical and functional similarities between orbital flow and intracranial vascularization that may provide information on intracranial circulation, through the examination of orbital vessels with Doppler velocimetry [8],[9].

There is great interest in the study of Doppler velocimetry of the ophthalmic and central retinal arteries because of its possibility of identification of microvascularization disorders. [12],[14].

The endothelium represents a significant part of the arteries that compose the micro and macrovascularization. Among other functions, it modulates the blood flow in normal and abnormal situations. Nitric oxide (NO) is one of the substances synthesized by the endothelium. In several pathologies, as it is the case of sickle cell disease, reduced bioavailability of NO may occur, due to hemolysis associated to SCA, which leads to endothelial dysfunction and uncoupling of the nitric oxide synthase (NOS). The determinants of arterial dysfunction include reduced availability of NO and predominance of vessel constriction factors. This leads to disruption of normal hemodynamics and Doppler velocimetric changes [12],[13].

The results of this study corroborate the findings of the literature, since we obtained increase in flow velocities in the ophthalmic artery and reduced flow in the central retinal artery [14],[15].

The causes of the increased speed in the ophthalmic arterial flow in patients with sickle cell disease were not elucidated, but the abnormal endothelial response may be one of the explanations [14].

The resistivity and pulsatility rates in the central retinal artery were significantly higher, demonstrating the disturbed blood dynamics in microcirculation. Regarding the ophthalmic artery circulation, the results showed that not all the individuals in the sickle cell disease group had significant increase in RI and PI. Such data corroborates the findings of a previous study related to retinal circulation and some ophthalmic variables [14].

In subgroup III (individuals aged more than 20 years) the rates were statistically significant for almost all rates, except for the PI of the ophthalmic artery that had a p value of 0.054, very close to the significance level. For subgroups I and I there were significant levels for most speed rates. It can be inferred from the above data that microvascular endothelial damage is early, persists in older age groups and is more present in the adult group.

No similar study subdividing age groups was found in the literature for comparison with the results the present study.

Regarding blood variables, the results of RBC, HB and HT were the most significant for the speed rates of the two arteries. The correlation with Doppler values was higher for RI and PI in retinal circulation, which is similar to the findings of a recent study. [14].

Some studies report that the flow of the ophthalmic artery is affected by central hemodynamics, while the retinal flow is not affected by heart rate or blood pressure. It is believed that there is a self-regulatory retinal mechanism [16],[17]. In the present study, there were no significant differences between the groups regarding heart rate data, although the statistical level was borderline. This result is similar to the findings of another research that found no relationship between flow rates and heart rate[14].

It is concluded that Doppler velocimetry in patients with sickle cell disease without ocular complications detected increase in flow speeds of the ophthalmic artery and reduced flow in the central retinal artery when compared to healthy patients. Besides, the other speed rates were more statistically significant in adults and increased retinal vascular resistance and pulsatility were found, which are correlated with the hematological rates.

REFERENCES

1. Steinberg MH (2006) Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. Trends Pharmacol Sci 27: 204-210.
2. Guimarães, CTL, Coelho, GO (2010) A importância do aconselhamento genético na anemia falciforme. Ciência & Saúde Coletiva 15 (1): 1733-1740.
3. Brasil. Ministério da Saúde (2012) Doença falciforme: condutas básicas para tratamento. B, Textos básicos de saúde, 64p.

4. David, RC, Moraes Júnior, HV de, Rodrigues, MPM (2011) Alterações oculares e eletroretinográficas na doença falciforme. *Arq Bras de Oftalmol* 74 (3): 190-194.
5. Cury D, et al (2010) Lesões oculares em pacientes com doença falciforme da Bahia, Brasil. *Rev Bras de Oftalmol* 69 (4): 259-263.
6. Nichols FT, Jones AM, Adams RJ (2001) Stroke prevention in sickle cell disease (STOP) study guidelines for transcranial Doppler testing. *J Neuroimaging* 11: 354-362.
7. Verlhac S (2008) Doppler transcrânien et protocole de prévention des accidents vasculaires cérébraux de l'enfant drépanocytaire. *Arch Pediatr* 15: 636-638.
8. Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I (2003) Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. *Eur J Radiol* 46: 244-249.
9. Carneiro RS, Sass, N, Diniz AL, Souza EV, Torloni MR, Moron AF (2008) Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 100: 211-215.
10. Bulas DI, Jones A, Seibert JJ, et al (2000) Transcranial Doppler (TCD) screening for stroke prevention in sickle cell anemia: pitfalls in technique variation. *Pediatr Radiol* 30: 733-738.
11. Adams RJ, Mckie VC, Hsu L, et al (1998) Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 339: 5-11.
12. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327 (6122): 524-6.

13. Zago MA, Pinto ACS (2007) Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 29 (3): 207-214.
14. Aikimbaev K, Guvenc B, Canataroglu A, Canataroglu H, Baslamisli F, Oguz M (2001) Value of duplex and color doppler ultrasonography in the evaluation of orbital vascular flow and resistance in sickle cell disease. *Am J Hematol* 67: 163–167.
15. Wang WC, Gallagher DM, Pegelow CH, et al (2000) Multicenter comparison of magnetic resonance imaging and transcranial Doppler ultrasonography in the evaluation of the central nervous system in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 22: 335–339.
16. Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BI, Sinclair SH (1986) Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase of blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 722–727.
17. Bill A, Sperber GO (1990) Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye* 4: 319–325.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The study was designed by TOF and RC and coordinated by TOF. The recruitment of subjects was made by RC, TOF, MRNS, CCA and LCSF. The organization of the database and review of the literature was performed by MRNS, CCA and LCSF. The data were analyzed by MVCC, TOF and MRNS. MRNS wrote the first draft and the article was completed with the guidance of TOF.

Table 1. Doppler Ultrasonographic Findings of Orbital Circulation in SCA Patients and Controls by age subgroup^a

Group	Subgroup	PSV OA	EDV OA	MV OA	RI AO	PI OA	PSV CRA	EDV CRA	MV CRA	RI CRA	PI CRA
Controls	I	20±3,4	7,4±1,5	11,6±2,1	0,63±0,04	1,10±0,11	9,9±1,9	4,09±1	6,0±1,3	0,59±0,04	0,98±0,10
	II	26,6±5,5	9,1±2	14,9±3,1	0,66±0,02	1,17±0,06	10,6±2	4,18±0,76	6,3±1,1	0,60±0,04	1,01±0,12
	III	24,4±4,5	8,4±1,5	13,7±2,4	0,65±0,03	1,16±0,08	12,4±1,6	4,97±0,75	7,5±1,0	0,60±0,03	1,00±0,09
Patients	I	26,8±8,3	8,2±3	14,4±4,5	0,70±0,06	1,32±0,23	9,5±1,9	3,05±0,69	5,2±1,0	0,68±0,04	1,25±0,13
	II	34,4±8,2	11,2±2,8	18,9±4,5	0,67±0,03	1,24±0,12	10,5±1,9	3,48±0,89	5,8±1,2	0,67±0,05	1,23±0,15
	III	37,3±11,3	11,4±3,5	20,0±4,8	0,69±0,05	1,29±0,21	10,7±1,6	3,32±0,89	5,8±1,0	0,69±0,05	1,30±0,17

^aSubgroup I (0-9 years), II (10-19 years) and III (more than 20 years); PSV, peak systolic velocity; EDV, end-diastolic velocity; MV, mean velocity; RI, resistivity index; PI, pulsatility index; OA, ophthalmic artery; CRA central retinal artery.

Table 2. Descriptive levels of the test^a

Measure	General (ANOVA)			Individual by age (t test): Subgroups		
	Groups	Age	Group*Age	0 a 9 years (I)	10 a 19 years (II)	More than 20 years (III)
PSV ophthalmic artery	0,000	0,001	0,308	0,026	0,005	0,001
EDV ophthalmic artery	0,001	0,003	0,342	0,458	0,028	0,011
MV ophthalmic artery	0,000	0,001	0,315	0,090	0,009	0,002
RI ophthalmic artery	0,000	0,794	0,179	0,010	0,108	0,030
PI ophthalmic artery	0,000	0,815	0,222	0,014	0,089	0,054
PSV central retinal artery	0,073	0,001	0,181	0,620	0,938	0,008
EDV central retinal artery	0,000	0,043	0,081	0,002	0,022	0,000
MV central retinal artery	0,000	0,004	0,100	0,073	0,224	0,000
RI central retinal artery	0,000	0,583	0,454	0,000	0,000	0,000
PI central retinal artery	0,000	0,535	0,477	0,000	0,000	0,000

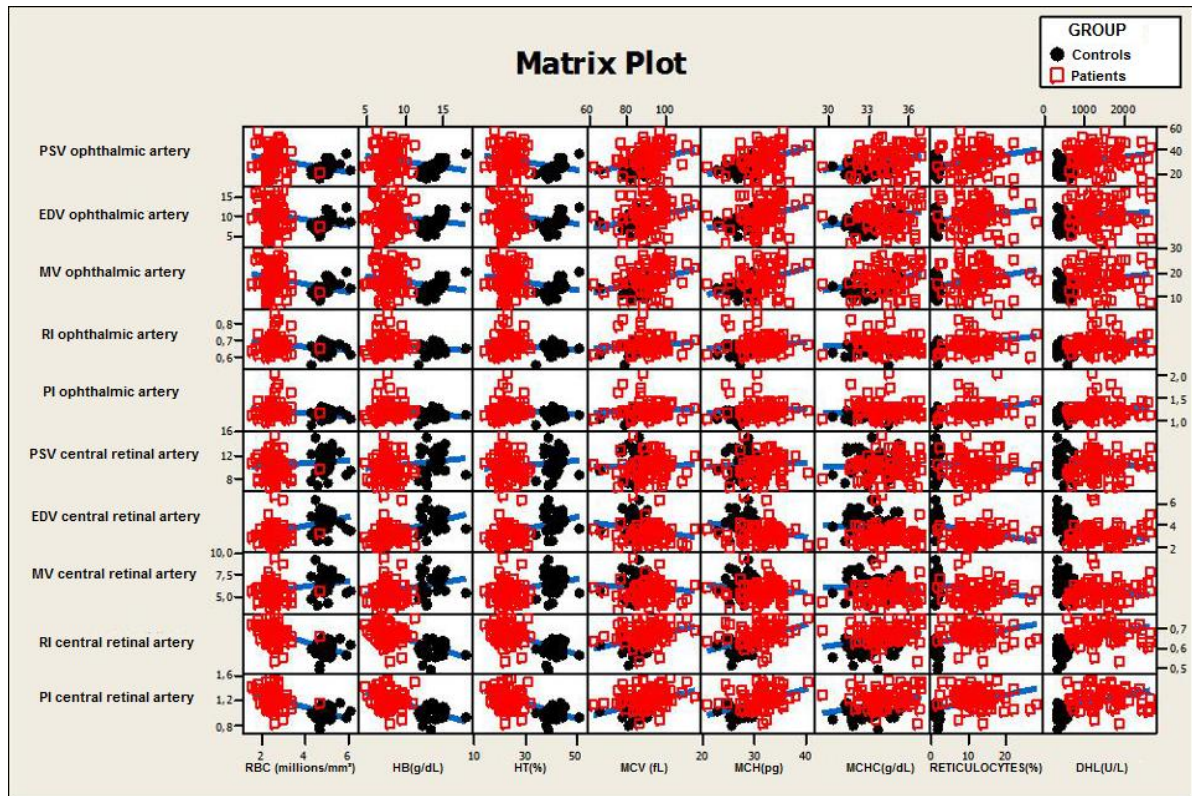
^aPSV, peak systolic velocity; EDV, end-diastolic velocity; MV, mean velocity; RI, resistivity index; PI, pulsatility index.

Table 3. Pearson correlation coefficients and descriptive levels^a

Measure	RBC	HB	HT	MCV	MCH	MCHC	RETICULOCYTES	DHL
PSV ophthalmic artery	-0,397 (0,000)	-0,312 (0,001)	-0,338 (0,000)	0,348 (0,000)	0,416 (0,000)	0,301 (0,002)	0,365 (0,000)	0,262 (0,007)
EDV ophthalmic artery	-0,285 (0,004)	-0,211 (0,033)	-0,238 (0,015)	0,284 (0,004)	0,350 (0,000)	0,277 (0,005)	0,225 (0,022)	0,193 (0,051)
MV ophthalmic artery	-0,363 (0,000)	-0,280 (0,004)	-0,307 (0,002)	0,333 (0,001)	0,402 (0,000)	0,300 (0,002)	0,319 (0,001)	0,242 (0,014)
RI ophthalmic artery	-0,297 (0,002)	-0,271 (0,006)	-0,269 (0,006)	0,150 (0,138)	0,157 (0,122)	0,062 (0,534)	0,349 (0,000)	0,228 (0,020)
PI ophthalmic artery	-0,284 (0,004)	-0,268 (0,006)	-0,265 (0,007)	0,115 (0,258)	0,120 (0,237)	0,049 (0,624)	0,338 (0,000)	0,227 (0,021)
PSV central retinal artery	0,140 (0,159)	0,177 (0,074)	0,169 (0,087)	0,028 (0,786)	0,037 (0,719)	0,029 (0,768)	-0,157 (0,113)	-0,093 (0,349)
EDV central retinal artery	0,505 (0,000)	0,507 (0,000)	0,512 (0,000)	-0,205 (0,042)	-0,259 (0,010)	-0,196 (0,048)	-0,383 (0,000)	-0,350 (0,000)
MV central retinal artery	0,347 (0,000)	0,367 (0,000)	0,366 (0,000)	-0,096 (0,345)	-0,120 (0,239)	-0,090 (0,365)	-0,290 (0,003)	-0,238 (0,015)
RI central retinal artery	-0,665 (0,000)	-0,628 (0,000)	-0,641 (0,000)	0,379 (0,000)	0,459 (0,000)	0,305 (0,002)	0,424 (0,000)	0,453 (0,000)
PI central retinal artery	-0,669 (0,000)	-0,631 (0,000)	-0,644 (0,000)	0,381 (0,000)	0,462 (0,000)	0,309 (0,002)	0,419 (0,000)	0,451 (0,000)

^aPSV, peak systolic velocity; EDV, end-diastolic velocity; MV, mean velocity; RI, resistivity index; PI, pulsatility index; RBC, red blood cells; HB, hemoglobin; HT, hematocrit; MCV, mean corpuscular hemoglobin volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; DHL, lactic dehydrogenase.

Figure 1. Scatter plots between Dopplervelocimetry and hematological variables and their regression lines^a



^aPSV, peak systolic velocity; EDV, end-diastolic velocity; MV, mean velocity; RI, resistivity index; PI, pulsatility index; RBC, red blood cells; HB, hemoglobin; HT, hematocrit; MCV, mean corpuscular hemoglobin volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; DHL, lactic dehydrogenase.