

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

Isabel Pimenta Spínola Castro

**AVALIAÇÃO DE SISTEMAS COGNITIVOS NA ANEMIA FALCIFORME: ESTUDO
COMPARATIVO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM E SEM INFARTOS
CEREBRAIS SILENCIOSOS**

Belo Horizonte
2016

Isabel Pimenta Spínola Castro

**AVALIAÇÃO DE SISTEMAS COGNITIVOS NA ANEMIA FALCIFORME: ESTUDO
COMPARATIVO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM E SEM INFARTOS
CEREBRAIS SILENCIOSOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Marcos Borato Viana

Belo Horizonte

2016

C355a Castro, Isabel Pimenta Spínola.
Avaliação de sistemas cognitivos na anemia falciforme[manuscrito]: estudo comparativo de crianças e adolescentes com e sem infartos cerebrais silenciosos. / Isabel Pimenta Spínola Castro. -- Belo Horizonte: 2016.
85f.
Orientador: Marcos Borato Viana.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Anemia Falciforme. 2. Cognição. 3. Infarto Cerebral. 4. Hemoglobinas. 5. Criança. 6. Adolescente. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Viana, Marcos Borato. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WS 300

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Ado Jório

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-diretor: Prof. Humberto José Alves

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Luiz A. Cunha de Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Edson S. Tatsuo

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Maria do Carmo Barros de Melo

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de Concentração em Pediatria: Prof. Jorge Andrade Pinto

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Profa. Ana Cristina Simões e Silva - Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz - Suplente

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira - Titular

Profa. Eleonora Moreira Lima - Suplente

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Titular

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina - Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto - Titular

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker - Suplente

Profa. Juliana Gurgel - Titular

Profa. Ivani Novato Silva - Suplente

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana - Titular

Profa. Luana Caroline dos Santos - Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro - Titular

Prof. Marcos José Burle de Aguiar - Suplente

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli - Titular

Profa. Débora Marques de Miranda - Suplente

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Tese intitulada **Avaliação de Sistemas Cognitivos na Anemia Falciforme: Estudo Comparativo de Crianças e Adolescentes com e sem Infartos Cerebrais Silenciosos**, de autoria de **Isabel Pimenta Spínola Castro**, analisada pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Marcos Borato Viana – Orientador e Presidente da Banca
Departamento de Pediatria - Faculdade de Medicina - UFMG

Profa. Elizabeth do Nascimento
Departamento de Psicologia - UFMG

Profa. Rocksane de Carvalho Norton
Departamento de Pediatria - UFMG

Profa. Célia Maria Silva
Universidade Federal de Ouro Preto

Profa. Josefina Aparecida Pellegrini Braga
Departamento de Pediatria - Universidade Federal de São Paulo

Prof. Marcos José Burle de Aguiar
Departamento de Pediatria - UFMG

Profa. Ana Cristina Silva Pinto Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Hemocentro de Ribeirão Preto

AGRADECIMENTOS

Durante os últimos quatro anos, recebi apoio de muitos amigos, colegas e familiares. Foram muitas pessoas que, de alguma forma, fizeram parte deste projeto e, de maneira especial, agradeço àqueles cuja participação foi essencial para a realização desta pesquisa:

À minha mãe, por ser a minha grande referência na vida. Foi com ela que aprendi – mesmo sem ter a consciência disso – que fazer pesquisa e dar aulas era o que eu queria pra mim.

Ao meu pai, por ter me ensinado a fazer escolhas na vida – penso que tenho aprendido bem a lidar com elas.

À Marina e ao André, meus irmãos, por serem meus melhores amigos e companheiros nesta caminhada.

Ao professor Marcos Borato Viana, meu orientador, amigo e mestre, pelas orientações precisas, pelo ombro amigo, pelas críticas e pelos consolos nas horas necessárias. Este trabalho só foi possível, porque era ele quem estava na condução desta pesquisa.

Ao professor José Nelio Januário, Diretor Geral do Nupad/FM/UFMG, pelo apoio a esta investigação.

Aos profissionais das equipes do Centro de Educação e Apoio Social (Ceaps) do Nupad e do Projeto Saber para Cuidar: doença falciforme na escola, por serem mais que colegas de trabalhos, amigos com quem divido a missão de querer construir um mundo melhor para as pessoas com doença falciforme.

Ao Ministério da Saúde, em especial à Coordenação de Sangue e Hemoderivados, por apoiar financeiramente este projeto por meio de convênio com o Nupad/FM/UFMG.

À amiga Adriana Temponi, por ter me ajudado na organização dos dados e sido tão presente em boa parte desta caminhada.

A todos os acadêmicos que fizeram parte do projeto, aplicando os testes, colhendo os dados e ajudando nas análises estatísticas. Em especial, agradeço à Ana Clara,

que de acadêmica virou amiga e companheira de luta por um SUS mais digno e humano para todos nós.

À amiga Maria Zenó, pessoa com doença falciforme e presidenta da Associação de Pessoas com Doença Falciforme de Belo Horizonte e Região Metropolitana: mulher de coragem e determinação que me ensina, diariamente, que a vida deve ser vivida a cada segundo, e que ter respeito à dor do próximo é um dos maiores sinais de amor que posso lhe dar.

Às pessoas com doença falciforme, meus maiores exemplos de luta pela vida. Tenho aprendido muito com vocês!

Ao Juninho, por ser meu porto seguro, para que eu tenha condição de voar meus voos e saber que tenho por quem voltar.

À Isadora e Felipe, por serem meus melhores e maiores motivos para querer construir um mundo melhor. Amo vocês!

A todos e todas, muito obrigada!

*O correr da vida embrulha tudo.
A vida é assim: esquenta e esfria,
aperta e daí afrouxa,
sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem!*

Guimarães Rosa

RESUMO

A doença falciforme é uma doença crônica, considerada um dos grandes problemas de saúde pública no Brasil. Ela é consequência de alteração genética que resulta na presença de um tipo anormal de hemoglobina chamada hemoglobina S. Vários são os eventos clínicos possíveis decorrentes da evolução da doença. Por se tratar de doença sistêmica e crônica com possíveis repercussões neuropsicológicas pelo acometimento cerebral, torna-se necessária a avaliação do desenvolvimento cognitivo dos pacientes — mesmos aqueles tratados precocemente e sem nenhuma alteração neurológica aparente — pois alguns estudos já concluíram pela existência de lesões assintomáticas do sistema nervoso central. O presente estudo buscou avaliar os sistemas cognitivos de 64 crianças e adolescentes com anemia falciforme, sem episódio anterior de infarto cerebral clinicamente manifesto, triadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais e atendidas na Fundação Hemominas de Belo Horizonte e compará-los com 64 sujeitos sem a doença. Em seguida, procurou estabelecer associação entre a cognição do grupo com a doença e a possível presença de infartos cerebrais silenciosos, detectados por ressonância nuclear magnética. O grupo de pacientes teve pior desempenho em todas as medidas cognitivas do WISC-III quando comparadas ao grupo controle. A média de QI Total, QI Verbal e QI de Execução foi de 90,95 para o grupo com a doença e 113,97 para o grupo controle ($p < 0,001$); 91,41 para o grupo com anemia falciforme e 112,31 para o grupo controle ($p < 0,001$); 92,34 para o grupo com a doença e 113,38 ($p < 0,001$) respectivamente. Detectou-se correlação direta significativa entre o nível socioeconômico e os escores cognitivos. Quando se avaliou a influência simultânea da doença em si e do nível socioeconômico sobre esses escores, achou-se que para um mesmo nível socioeconômico, uma criança do grupo de pacientes teve um QI total, em média, 21,2 pontos mais baixo do que a média das crianças do grupo controle ($p < 0,001$), indicando que a doença, ajustada para o efeito socioeconômico, é forte preditora do QI total. A incidência de infartos cerebrais silenciosos no grupo de pacientes foi de 31,2%. Não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação dos sistemas cognitivos entre os pacientes com infartos e os pacientes sem alteração à ressonância magnética. Dito de outra forma, as crianças com anemia falciforme e sem infartos silenciosos apresentaram escores cognitivos com valores bem mais baixos do que o grupo controle, da mesma magnitude quando a comparação havia sido feita com o grupo total de pacientes. Não houve associação estatisticamente significativa dos valores médios basais de hemoglobina total, Hb F, leucometria e reticulócitos com os testes cognitivos ($P = 0,23; 0,58; 0,53$ e $0,84$, respectivamente). Constatou-se, ainda, que crianças que co-herdaram genes determinantes de $\alpha 3.7$ talassemia (um ou dois genes *HBA* deletados) apresentaram escores cognitivos significativamente mais baixos do que as crianças sem $\alpha 3.7$ talassemia. Em conclusão, os prejuízos cognitivos das crianças com anemia falciforme são intensos e se manifestam mesmo na ausência de infartos silenciosos o que, a nosso ver, requer abordagem preventiva precoce para tentar evitar tais prejuízos.

Palavras-chave: Doença Falciforme. Cognição. Criança e Adolescente. Infartos Cerebrais. Hemoglobina.

ABSTRACT

Sickle cell disease is a chronic illness, considered as one of the greatest public health problems in Brazil. It occurs because of a genetic modification caused by the presence of an abnormal type of hemoglobin called hemoglobin S. Many clinical events may happen as this disease evolves. As it is a systemic and chronic disease with possible neurologic repercussions caused by cerebral involvement, the evaluation of patients' cognitive development becomes necessary. Some studies have concluded that there are asymptomatic lesions in the central nervous system even in children early treated and that show no apparent neurologic changes. This study sought to evaluate the cognitive systems of 64 children and adolescents with sickle cell anemia who have not presented previous episodes of clinically manifested cerebral infarction, had been screened by the Minas Gerais Newborn Screening Program and been followed by Hemominas Foundation in Belo Horizonte. They were compared with 64 matched controls with no disease. Additionally, the cognition of the group with the disease was tentatively associated with silent cerebral infarcts detected through nuclear magnetic resonance. The group of patients had the worst scores in all WISC-III cognitive measures when compared to the control group. The average Full Scale IQ, Verbal IQ and Performance IQ was, respectively, 90.95 for the group with the disease and 113.97 for the control-group ($p < 0.001$); 91.41 for the group with sickle cell anemia and 112.31 for the control group; 92.34 for the group with the disease and 113.38 ($p < 0.001$) for the other. A statistically significant direct correlation between the socioeconomic level and the cognitive scores was detected. When the simultaneous influence of the disease by itself and of the socioeconomic level on those scores was evaluated, it was found that for the same socioeconomic level, children from the patients' group had on average a total IQ of 21.2 points lower than the average of the control group children ($p < 0.001$). This shows that the disease adjusted for the socioeconomic effect is a strong predictor of the total IQ. The incidence of silent cerebral infarcts in the patients' group was of 31.2%. There was no statistically significant difference in the evaluation of cognitive systems between patients with infarcts and patients with no change detected through magnetic resonance imaging. In other words, children with sickle cell anemia without silent infarcts have showed much lower levels of cognitive scores than the control group. The magnitude of the effect was similar to that detected when comparing the whole group of patients with the control group. There was no statistically significant association between the basal average values of total hemoglobin, fetal hemoglobin, leukocyte count and reticulocyte count and the cognitive tests ($P = 0.23$; 0.58 ; 0.53 e 0.84 , respectively). Patients who co-inherited $\alpha^{3.7}$ thalassemia (one of two *HBA* deleted genes) showed significantly lower cognitive scores than the children without the $\alpha^{3.7}$ thalassemia. In conclusion, cognitive loss of children with sickle cell anemia is remarkable and is present even in patients without silent infarcts. Therefore, it seems that an early preventive approach would be required for all children with sickle cell anemia so that innate levels of cognitive systems are preserved.

Keywords: Sickle Cell Disease. Cognition. Children and Adolescent. Cerebral Infarcts. Hemoglobin.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Classificação da Pontuação do Critério Brasil | 36 |
| Tabela 2 - Resultados do QI Total em pacientes com anemia falciforme e em controles | 41 |
| Tabela 3 - Resultados do QI Verbal em pacientes com anemia falciforme e em controles..... | 42 |
| Tabela 4 - Resultados do QI de Execução em pacientes com anemia falciforme e em controles..... | 42 |
| Tabela 5 - Comparação dos sistemas cognitivos dos pacientes com o Grupo-controle..... | 44 |
| Tabela 6 - Resultado do QI Total ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)..... | 46 |
| Tabela 7 - Resultado do QI de Execução ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)..... | 47 |
| Tabela 8 - Resultado do QI Verbal ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)..... | 47 |
| Tabela 9 - Resultado do Índice Fatorial Compreensão Verbal ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)..... | 47 |
| Tabela 10 - Resultado do Índice Fatorial Organização Perceptual ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)..... | 47 |
| Tabela 11 - Resultado do Índice Fatorial Resistência à Distração ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)..... | 48 |
| Tabela 12 - Resultado do Índice Fatorial Velocidade de Processamento ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)..... | 48 |
| Tabela 13 - Exames hematológicos nas crianças com anemia falciforme..... | 48 |
| Tabela 14 - Resultados do Doppler transcraniano em crianças com anemia falciforme | 50 |
| Tabela 15 - Comparação dos escores de sistemas cognitivos entre os Grupos de pacientes, de acordo com o resultado do Doppler transcraniano | 50 |
| Tabela 16 - Comparação dos escores de sistemas cognitivos entre crianças com ou sem infartos silenciosos | 52 |
| Tabela 17 - Comparação dos escores de sistemas cognitivos entre o Grupo de crianças sem infarto silencioso à ressonância magnética (n = 38) e o Grupo-controle (n = 64) | 53 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Função neurocognitiva e localização anatômica da lesão..... | 24 |
| Quadro 2 - Características clínicas de Acidente Vascular Encefálico e Infartos Cerebrais Silenciosos | 25 |
| Quadro 3 - Características Gerais do Teste WISC-III | 36 |
| Quadro 4 - Composição do WISC-III | 37 |
| Quadro 5 - Descrição dos Subtestes do WISC-III | 37 |
| Quadro 6 - Classificação da Inteligência de acordo com os resultados numéricos | 38 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Média do resultado do QI Total, QI de Execução e QI Verbal de pacientes e controle, segundo do WISC-III..... 43
- Figura 2** - Média do resultado dos Índices Fatoriais de pacientes e controle, segundo WISC-III..... 43
- Figura 3** - Resultados da classificação econômica do Grupo-controle e de pacientes 44
- Figura 4** - Correlação positiva entre o escore QI Total e o nível socioeconômico medido pelo Critério Brasil 45

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

| | |
|--------------------|--|
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| AVE | Acidente Vascular Encefálico |
| CSSCD | <i>Cooperative Study of Sickle Cell Disease</i> |
| CV | Compreensão verbal |
| DF | Doença Falciforme |
| DTC | Doppler Transcraniano |
| FC | Fibrose Cística |
| FHEMIG | Fundação Hospitalar de Minas Gerais |
| FLAIR | <i>fluid-attenuated inversion recovery</i> |
| Fundação Hemominas | Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais |
| Hb | Hemoglobina |
| Hb C | Hemoglobina C |
| Hb D | Hemoglobina D |
| Hb F | Hemoglobina Fetal |
| HBH | Hemocentro de Belo Horizonte |
| Hb S | Hemoglobina S |
| HC | Hipotireoidismo Congênito |
| ICS | Infartos Cerebrais Silenciosos |
| ICV | Índice de Compreensão Verbal |
| IOP | Índice de Organização Perceptual |
| IRD | Índice de Resistência à Distração |
| IVP | Índice de Velocidade de Processamento |
| MG | Minas Gerais |
| MS | Ministério da Saúde |
| Nupad/FM/UFMG | Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico/Faculdade de Medicina/Universidade Federal de Minas Gerais |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| ONU | Organização das Nações Unidas |
| OP | Organização Perceptual |
| PTN-MG | Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais |

| | |
|----------------|---|
| PKU | Fenilcetonúria |
| QI | Quociente de Inteligência |
| RAVDTL | Teste de Aprendizagem auditivo-verbal de Rey |
| RD | Resistência à Distração |
| RM | Ressonância Magnética |
| SCT | Setor de Controle de Tratamento |
| SS | Forma homozigótica da hemoglobina S- Anemia falciforme |
| STA | Síndrome Torácica Aguda |
| S β -Tal | S beta thalassemia |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| VP | Velocidade de processamento |
| WISC | <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i> – Escala Wechsler de Inteligência para Crianças |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 16 |
| 2 | REFERENCIAL TEÓRICO | 18 |
| 2.1 | ANEMIA FALCIFORME | 18 |
| 2.2 | PROGRAMA ESTADUAL DE TRIAGEM NEONATAL PARA DOENÇA FALCIFORME DE MINAS GERAIS..... | 20 |
| 2.3 | MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS..... | 21 |
| 3 | OBJETIVOS | 30 |
| 3.1 | OBJETIVO GERAL | 30 |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 30 |
| 4 | MÉTODOLOGIA | 31 |
| 4.1 | DELINEAMENTO | 31 |
| 4.2 | PACIENTES E CONTROLES | 31 |
| 4.3 | EXAMES | 32 |
| 4.3.1 | RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO..... | 32 |
| 4.3.2 | EXAME DE DOPPLER TRANSCRANIANO DAS ARTÉRIAS DO POLÍGONO DE WILLIS..... | 33 |
| 4.3.3 | EXAMES LABORATORIAIS | 34 |
| 4.4 | AVALIAÇÃO SOCIOECONÔMICA..... | 35 |
| 4.5 | INSTRUMENTOS DA AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA..... | 36 |
| 4.6 | CONSIDERAÇÕES ÉTICAS..... | 39 |
| 4.7 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 39 |
| 4.8 | FINANCIAMENTO | 40 |
| 5 | RESULTADOS | 41 |
| 5.1 | RESULTADOS DO WISC-III | 41 |
| 5.2 | NÍVEL SOCIOECONÔMICO | 44 |
| 5.3 | ANÁLISE SIMULTÂNEA DO IMPACTO DA ANEMIA FALCIFORME E DO NÍVEL ECONÔMICO SOBRE OS SISTEMAS COGNITIVOS..... | 46 |
| 5.4 | DADOS HEMATOLÓGICOS DAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME | 48 |
| 5.5 | CO-HERANÇA DE ALFATALASSEMIA NAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME | 49 |
| 5.6 | DOPPLER TRANSCRANIANO | 49 |
| 5.7 | RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO ENCÉFALO NAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME | 51 |
| 6 | DISCUSSÃO | 54 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 62 |
| 8 | CONCLUSÕES | 65 |
| 9 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 66 |
| | ANEXOS | 75 |

1 INTRODUÇÃO

A triagem neonatal tem sido implementada em vários países como programa de saúde pública, garantindo atendimento integral à população (NUSSBAUM *et al.*, 2001). O Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG), para doença falciforme, teve início em 1998. O diagnóstico laboratorial, bem como e o monitoramento do cuidado dos pacientes proporcionados pelos ambulatórios da Fundação Hemominas, são de responsabilidade de Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico – Nupad, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – FM/UFMG.

De acordo com o Ministério da Saúde, a anemia falciforme é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil (BRASIL, 1996). Estima-se a presença de 25mil a 30mil pessoas com anemia falciforme no País e a ocorrência de 3.500 novos casos a cada ano (CANÇADO, 2007; FELIX *et al.*, 2010; Bandeira *et al.*, 2007;). Conforme Januário (2002), em Minas Gerais, a incidência do traço da hemoglobina S (Hb S) é de 3,3% (1:30) e a da doença falciforme, de 1:1.400 recém-nascidos triados, tendo como base as informações do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG.)

A DF é uma doença crônica e, por sua complexidade biopsicossocial, considerada um dos grandes problemas de saúde pública da atualidade.

A doença falciforme é resultante de mutação genética que se traduz pela presença de um tipo anormal de hemoglobina chamada hemoglobina S (HbS). Em todos os subtipos clínicos, a HbS é a fração predominante em relação a outras hemoglobinas. A HbS faz com que as hemácias adquiram a forma de foice em ambiente de baixa oxigenação, provocando obstrução vascular e dificultando a circulação sanguínea. Se a obstrução for grave, ocorre hipóxia tecidual e infartos mais ou menos extensos, dependendo do calibre do vaso obstruído e da existência de circulação colateral alternativa.

Vários são os eventos clínicos que caracterizam a evolução da doença. As crises algicas são as principais manifestações e acontecem em qualquer fase da vida. Lesões renais, cardíacas, de hipertensão pulmonar, acidente vascular cerebral, entre outras, são alguns exemplos de intercorrências que podem acontecer (SIMÕES *et al.*, 2010; CANÇADO, 2007; FELIX *et al.*, 2010; DI NUZZO, 2007; LOBO *et al.*, 2007 5-11).

Por se tratar de doença sistêmica e crônica com possíveis repercussões neuropsicológicas pelo acometimento cerebral, existe a preocupação quanto à avaliação do desenvolvimento cognitivo dos pacientes — mesmo aqueles tratados precocemente e sem nenhuma alteração aparente — pois alguns estudos apontam para a possibilidade da existência de lesões assintomáticas do sistema nervoso central (KING *et al.*, 2014; SCHATZ *et al.*, 2002; HOGAN *et al.*, 2006; WHITE *et al.*, 1998; KAWADLER *et al.*, 2016). Esses pacientes podem não apresentar sintomas ou queixas aparentes, mas é possível a detecção de infartos cerebrais silenciosos (ICS), assim conhecidos por serem assintomáticos no que tange a manifestações clínicas evidentes. Na maioria dos casos, essas lesões se expressam na forma de atraso escolar e/ou dificuldade cognitiva. Muitas vezes, as pessoas com doença falciforme são tidas como “preguiçosas”, “lentas” e “atrasadas”, mas, na verdade, esse comportamento reflete a progressão silenciosa da doença cerebral.

Pensando nas repercussões que os ICS podem causar no desempenho escolar e, de uma forma geral, na vida do paciente, e pela carência de trabalhos brasileiros com este objetivo, foi que surgiu o interesse e a necessidade de se propor um estudo que avaliasse os sistemas cognitivos de crianças e adolescentes com anemia falciforme e sua relação com a possível presença de infartos cerebrais silenciosos (KING *et al.*, 2007; SCHATZ *et al.*, 1996) .

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ANEMIA FALCIFORME

A Doença Falciforme (DF) é termo genérico que engloba um grupo de anemias hemolíticas hereditárias caracterizadas pela alteração da estrutura na cadeia da beta-hemoglobina. Ela foi descrita pela primeira vez em 1910. A herança é autossômica recessiva e é um dos distúrbios mais frequentes no Brasil e no mundo (QUINN *et al.*, 2004; SERJEANT *et al.*, 1999; ÂNGULO, 2007; FELIX *et al.*, 2010).

De acordo com a combinação da HbS com outras alterações genéticas, podemos classificar a doença das seguintes formas: homozigótica (SS), chamada de anemia falciforme – que é a mais prevalente e mais grave – e as formas de dupla heterozigose, representadas pela associação da hemoglobina S com outras variantes como a HbC, e a HbD^{Punjab}, e as interações com as beta-talassemias.

A doença originou-se na África e foi trazida para a América pela imigração forçada dos nativos que foram feitos escravos. Portanto, a doença, no Brasil, é predominante em negros e pardos, mas pode ocorrer em brancos, devido à miscigenação das etnias.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), atualmente, no mundo, existem 270 milhões de pessoas (7% da população mundial) que possuem genes que determinam a presença de hemoglobinas (Hb) anormais. Estudos mostram que nascem, aproximadamente, 250 mil crianças com anemia falciforme por ano, o que corresponde a uma frequência de 2,4 crianças afetadas para cada mil nascimentos (JANUARIO, 2002; GOMES, 2010; LOUREIRO, 2005).

No Brasil, estima-se a prevalência de 25mil a 30mil pessoas com DF e a incidência de 3.500 novos casos a cada ano (MARTINS *et al.*, 2010; SERJEANT,1992). Estudos confirmam, ainda, que, no Brasil, 0,1% a 0,3% da população negra é afetada pela doença e estima-se a existência de, pelo menos, dois milhões de heterozigotos (portadores do traço falcêmico).

A DF evolui com eventos agudos, as chamadas "crises", desencadeados por inúmeros fatores, como febre, infecções, exercícios físicos em excesso, desidratação, exposição ao frio ou ao calor, entre outros. Podem ser do tipo vaso-oclusivos ou anêmicos e afetar quase todos os órgãos e sistemas (SERJEANT,1992; FIGUEIREDO, 2007).

Os fenômenos vaso-oclusivos e a hemólise acentuada são os principais determinantes das manifestações clínicas da anemia falciforme (MARTINS *et al.*, 2010; SERJEANT, 1992; FIGUEIREDO, 2007; INATI *et al.*, 2009). Os fenômenos vaso-oclusivos são responsáveis pela lesão tecidual, aguda ou crônica, causando crises álgicas – principal manifestação clínica – infartos pulmonares, úlceras de membros inferiores, síndrome torácica aguda (STA), sequestro esplênico, priapismo, necrose asséptica da cabeça do fêmur, insuficiência renal crônica, além de comprometimento crônico do coração, pulmão, cérebro e outros órgãos (FELIZ, 2010; SERJEANT, 1992; GALIZA, 2003; SILVA, 2006; VILELA *et al.*, 2007; LOUREIRO, 2008).

Segundo Rodrigues e colaboradores (2010), a expectativa de vida para uma pessoa com doença falciforme era de 14 anos, em 1973. Trinta anos mais tarde, com o desenvolvimento de esforços contínuos na pesquisa clínica e no contexto socioeconômico, a expectativa de vida tem ultrapassado 50 anos. Entre outras medidas e políticas de saúde, acredita-se que a triagem neonatal, com acompanhamento clínico-laboratorial de longo prazo, possibilita um conjunto de intervenções precoces, que minimizam as manifestações da doença e, com isso, melhoram o prognóstico e a qualidade de vida da pessoa afetada (VICHINSKY *et al.*, 1988). A educação familiar para o autocuidado compartilhado, o rastreamento dos familiares para aconselhamento genético e as medidas educativas em parceria com as escolas também contribuem para uma melhor qualidade de vida das pessoas acometidas embora estas iniciativas ainda sejam muito incipientes no Brasil (MILLER *et al.*, 2001).

Além dos aspectos orgânicos inerentes à própria doença, a influência de fatores socioeconômicos faz-se presente de maneira significativa (FARBER *et al.*, 1985; BOULET *et al.*, 2010). A doença falciforme possui aspectos étnicos e culturais que devem ser considerados e que causam implicações sociais e cognitivas. A instituição escolar desconhece as manifestações clínicas da doença e seus prováveis desdobramentos na aprendizagem e no desenvolvimento do estudante acometido. A pessoa com a doença passa por muitos episódios constrangedores, de racismo e *bullying*. Com isso, o índice de evasão escolar é alto: a literatura sugere que aproximadamente 80% dos pacientes com doença falciforme têm baixa escolaridade (KING *et al.*, 2014). Sem formação adequada, acabam tendo pouca empregabilidade e, muitas vezes, permanecem nos estratos econômicos de renda

mais baixa. A maioria das famílias brasileiras com membros que tenham a doença falciforme é beneficiária de programas sociais e precisa deste apoio para sobreviver. Com reconhecidas exceções, pode-se afirmar que o sujeito com doença falciforme, no Brasil, é, em sua maioria, negro e pertencente a uma classe social desfavorecida. Essa informação é relevante ao se avaliar os sistemas cognitivos, pois estudos indicam claramente a relação entre cognição e nível socioeconômico na DF (KING *et al.*, 2014).

2.2 PROGRAMA ESTADUAL DE TRIAGEM NEONATAL PARA DOENÇA FALCIFORME DE MINAS GERAIS

A triagem neonatal tem sido implementada em vários países como um programa de saúde pública, garantindo atendimento integral à população (NUSSBAUM *et al.*, 2001)

Desde 2001, quando foi publicada a Portaria Ministerial dispendo sobre a obrigatoriedade de se instituir o Programa Nacional de Triagem Neonatal, o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico, órgão complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (Nupad/FM/UMFG), tornou-se o único Centro de Referência para o Programa de Triagem Neonatal em Minas Gerais (PTN-MG), fato que veio sedimentar a parceria estabelecida, desde 1993, com a Secretaria Estadual de Saúde e secretarias municipais de saúde de todo o Estado de Minas Gerais.

O PTN-MG teve início em setembro de 1993, com o objetivo de identificar precocemente o hipotireoidismo congênito e a fenilcetonúria. Em 1998, de maneira pioneira, o PTN-MG insere a triagem para a doença falciforme no escopo das doenças triadas. Esta ação tem sido considerada de extrema relevância, pois o tratamento precoce pode minimizar os efeitos da doença, diminuindo significativamente a morbidade e mortalidade entre as crianças acometidas (VICHINSKY *et al.*, 1988).

O diagnóstico precoce possibilita identificar a doença como um significativo problema de saúde pública e o acompanhamento da população triada faz compreender a necessidade de se desenvolver programas de atenção integral ao paciente.

O Nupad é responsável pela execução do Programa, em Minas, e suas ações incluem a análise laboratorial do exame de triagem, a comunicação dos resultados alterados, a solicitação de amostras para estudo familiar, quando necessário, e todo o controle do fluxo de referência e contrarreferência dos pacientes triados pelo Programa. Além disso, toda a parte de educação do PTN-MG – educação de profissionais, de pacientes e seus familiares e comunidade em geral – está vinculada ao Nupad como uma de suas competências.

O Programa, em Minas, tem cobertura de 100% dos 853 municípios e 92% dos nascidos vivos (JANUÁRIO, 2002).

A doença falciforme requer atendimento multidisciplinar e a assistência fica a cargo da Fundação Hemominas. A equipe é formada, normalmente, por hematologistas pediátricos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, odontólogos e pedagogos. Os pacientes devem ser acompanhados, no dia a dia, pela equipe da atenção básica e, periodicamente, pela equipe de atenção secundária (em Minas, pelos profissionais da Fundação Hemominas), para uma avaliação mais detalhada e abrangente.

2.3 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Apesar de ser uma hemoglobinopatia causada por uma única mutação genética (GAG>GTG no códon 6 do gene *HBB*), a doença falciforme apresenta uma grande variedade fenotípica entre indivíduos e populações específicas.

Os eventos neurológicos são tidos como as mais complexas manifestações clínicas da doença e estão, frequentemente, associados a danos cognitivos. O acidente cerebral encefálico (AVE) foi relatado pela primeira vez em 1923 (ADAMS *et al.*, 2001), 13 anos após a descrição da doença falciforme. Entretanto, esta manifestação clínica não chamou a atenção até a década de 1970, quando estudos de angiografia cerebral convencional demonstraram a gravidade da doença cerebrovascular. Começou-se, então, a indicar a transfusão sanguínea repetida ("crônica"), como medida de prevenção de recorrência após episódio inicial de AVE.

Em 1963, estudos americanos iniciais indicavam que o desenvolvimento intelectual de crianças com doença falciforme não apresentaria alterações. Entretanto, durante quase 20 anos não se investigou a doença cerebral em pessoas com DF, porque existia um debate, em direitos humanos, que questionava os

resultados nos americanos afrodescendentes, alegando-se que tais informações eram usadas com finalidades outras e o racismo e a desvalorização desta população seriam, na realidade, o foco dos estudos (FABER *et al.*, 1985).

Somente na década de 1980 é que a investigação da doença cerebral em pessoas com doença falciforme foi retomada e, nesta época, de acordo com Adams e colaboradores (2001), os estudos começaram a relatar danos neuropsicológicos e idade escolar “atrasada” em crianças com DF, quando comparadas a outras que não tinham a doença.

As crianças com DF costumam apresentar escores cognitivos mais baixos quando comparadas a crianças sem a doença. Pior função intelectual global tem sido relatada em vários estudos e, também, *deficit* em áreas específicas, tais como função executiva, atenção seletiva, memória de trabalho, velocidade de processamento, vocabulário, raciocínio abstrato e compreensão verbal. Esses *deficit* têm sido associados, em vários relatos, à presença de infartos silenciosos (FABER *et al.*, 1985; DEBAUM *et al.*, 2012; DOWLING *et al.*, 2009).

Além da manifestação ostensiva, que caracteriza o acidente vascular cerebral, ser muito prevalente em pacientes com anemia falciforme, podem, também, estar presentes lesões estruturais isquêmicas no cérebro desses indivíduos, detectáveis por técnicas de imagem, sem que a elas estejam associados sintomas neurológicos ou evidências anteriores de AVC. A isso se denomina "infarto silencioso" (PEGELOW *et al.*, 2001). A lesão isquêmica manifesta-se por intensidade aumentada do sinal em imagens de ressonância magnética do cérebro, sem que tenham sido registradas, previamente, alterações neurológicas clínicas que caracterizem episódios de AVE (ÂNGULO, 2007).

Miller e colaboradores estimaram que aos 20 anos de idade, 11% das pessoas com anemia falciforme terão tido algum evento agudo relacionado à doença cerebral. Esse número cresce para 24% em pessoas com idade em torno de 45 anos, embora seja sabido que a maior incidência de AVE ocorre entre o segundo e o oitavo anos de vida (MILLER *et al.*, 2001; HELTON *et al.*, 2002).

As lesões isquêmicas silenciosas são muito mais prevalentes que os casos de AVE, embora resultem em prejuízos cognitivos menores, a princípio. Ocorrem, na maioria dos casos, na substância branca do córtex cerebral (SCHATZ *et al.*, 2006). Alguns estudos apresentaram resultados em que o ICS tem sido reportado em pelo

menos 27% de crianças abaixo de seis anos. O número e tamanho das lesões parecem aumentar com o passar dos anos (KAWADLER *et al.*, 2016).

Quando são usadas técnicas neurológicas avançadas, esse tipo de lesão pode ser encontrado em quase 50% dos pacientes (DOWLING *et al.*, 2009; SHATZ *et al.*, 2006).

Um extenso estudo multicêntrico, denominado de *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD), acompanhou por mais de dez anos, por meio de avaliações socioeconômicas, ressonância magnética e avaliações neuropsicológicas, pacientes com DF (pacientes com Hb SS, Hb SC, Hb S Talassemia) nos Estados Unidos, no final dos anos 1970 e início dos anos 1980. O objetivo desta iniciativa era de tentar definir a história natural da doença e seu impacto socioeconômico nas pessoas acometidas e em suas famílias. A pesquisa acompanhou pacientes de 27 centros de referência em 12 estados americanos. Foram selecionados 3619 pacientes de 2900 famílias, sendo que 97.8% eram negros, 0.4% brancos e 1.3% de outras raças. Foi avaliado o nível socioeconômico deste Grupo e comparado a informações oficiais do Governo para a população geral. A estrutura familiar, a escolaridade, a empregabilidade entre os jovens e a renda familiar também foram dados avaliados (ADAMS *et al.*, 2001; MILLER *et al.*, 2001; KING *et al.*, 2013; FABER *et al.*, 1985).

Este estudo demonstrou associação entre lesões em áreas anatômicas e danos neuropsicológicos específicos, em crianças com HbSS, como mostra o Quadro 1 abaixo:

Quadro 1 - Função neurocognitiva e localização anatômica da lesão¹

| Tipo de evento | Resultados |
|---|--|
| AVC | As crianças apresentam desempenho diminuído em todas as avaliações. |
| Infartos silenciosos na região anterior | As crianças apresentam pior desempenho em atenção – resistência à Distração- função executiva e memória de curto prazo. |
| Infartos silenciosos no hemisfério esquerdo | As crianças apresentam pior <i>performance</i> em capacidade verbal e linguagem (QI Verbal) e atividades de leitura (identificação da palavra, compreensão). |
| Infartos silenciosos difusos | As crianças apresentam capacidade espacial diminuída e redução da capacidade percepção tátil com a mão dominante. |

Fonte: ADAMS *et al.*, 2001. Elaboração da pesquisadora.

De acordo com Pegelow e colaboradores, em estudo publicado em 2001, a prevalência de ICS nos pacientes com anemia falciforme, acompanhados pelo CSSCD seria de 17% (PEGELOW *et al.*, 2001). Este trabalho conclui pela correlação entre resultados alterados de Doppler transcraniano e ICS, visualizados a partir de exames de ressonância magnética. E, ainda, afirma a importância dos esquemas de transfusão sanguínea como estratégia de proteção contra novos episódios de infartos silenciosos, ou mesmo, contra a ocorrência de AVE.

Em 2004, foi publicado, nos Estados Unidos, um protocolo clínico para transfusão nos casos de infartos silenciosos – *Silent Infarct Transfusion Trial/ SIT* (DEBAUN *et al.*, 2012). Neste documento, os autores afirmam que o AVE e os ICS têm características clínicas semelhantes, mas a diferença é que, nos casos do AVE, o comprometimento e a obstrução acontecem em grandes e médias artérias e, nos infartos cerebrais silenciosos, a estenose ou a oclusão ocorrem em vasos pequenos. As pessoas que sofrem com ICS têm mais chances de apresentarem pelo menos um episódio de AVE quando comparadas a pessoas sem evidência de tal situação. O Quadro 2 a seguir apresenta algumas características destes eventos:

¹Dados: *Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)*

Quadro 2 - Características clínicas comparativas entre Acidente Vascular Encefálico e Infartos Cerebrais Silenciosos

| CARACTERÍSTICAS | AVE | ICS |
|--|--|--|
| Frequência do evento antes de 14 anos de idade | 9% | 22% |
| Média de idade de início | 7.7 anos | Frequente antes dos seis anos de idade. |
| Média de QI pelo WISC-R | 70.8 | 82.8 |
| Resultados do Doppler transcraniano | Associado à velocidade alterada | Não necessariamente associado à velocidade alterada. |
| Tratamento | Transfusão sanguínea quando a hemoglobina S inferior a 30% | Sem tratamento estabelecido |

Fonte: elaboração da pesquisadora

O objetivo principal da SIT era verificar a efetividade da terapia de transfusão sanguínea, na prevenção de novas lesões isquêmicas nos casos de AVE e de ICS, por meio de avaliações de exames de RM. O segundo objetivo do trabalho era determinar a eficácia da terapia de transfusão de sangue como limitador do declínio das habilidades intelectuais. Os resultados deste estudo demonstraram a importância da terapia de transfusão sanguínea, não apenas para evitar a ocorrência de AVE, mas, também, para diminuir as chances da recorrência de lesões cerebrais silenciosas. Outro achado valioso desta pesquisa foi a confirmação de que os ICS não são identificáveis a partir de exames neurológicos clínicos. Para tal diagnóstico, se faz necessários exames de ressonância magnética. Os resultados do SIT apontam que 34% dos pacientes acompanhados apresentaram infartos definidos, a partir dos exames de imagem, sem nenhum achado neurológico específico ou focal.

A presença de infartos silenciosos tem sido associada com pior desempenho em baterias de testes neuropsicológicas e pior desempenho escolar (KINNEY *et al.*, 1999; SHATZ *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2001; ADAMS *et al.*, 2001). Alterações na atenção sustentada, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e nas funções executivas têm sido relatadas em alguns estudos como os prejuízos cognitivos mais comuns nessa população (SHATZ *et al.*, 2006).

Por ser, muitas vezes, silenciosa, a doença cerebral vascular pode ser progressiva e seus efeitos, nas funções cognitivas, ainda são pouco conhecidos. Supondo que a localização da lesão fosse um fator preditivo – mas não o único – para a presença de danos cognitivos, Schatz e colaboradores (2002) investigaram a relação entre o volume da lesão cerebral presente em infartos silenciosos e a capacidade cognitiva. Neste estudo, foram avaliadas 27 crianças com anemia falciforme, sendo 18 com infartos cerebrais silenciosos e nove casos sem alteração cerebral. Para selecionar quem tinha, ou não, lesão cerebral, os pesquisadores utilizaram-se de imagens de ressonância magnética. A existência de lesão foi definida pela presença de hiperintensidade de sinal com diâmetro de 3 mm ou mais de profundidade na sequência T2. O teste utilizado para avaliação das funções cognitivas foi a forma abreviada do WISC (*Wechsler Intelligence Scale for Children* – Escala Wechsler de Inteligência para Crianças). Os estudiosos concluíram que, além da localização, o volume da lesão também se relacionaria com o prejuízo cognitivo; as lesões de pequenos volumes apresentariam leves impactos na cognição, enquanto as lesões de grandes volumes provocariam importantes alterações nos sistemas cognitivos. Estes resultados fortalecem a ideia de que a extensão anatômica da doença cerebral reflete o grau do comprometimento cognitivo. E, por fim, os autores sugeriram que exames de ressonância magnética fossem feitos, periodicamente, em crianças com doença falciforme, uma vez que o risco de alterações neurológicas é muito elevado nessa população.

A patogenia dos ICS anda não é clara, embora saibamos que seja multifatorial e, de acordo com Dowling e colaboradores (2009), os fatores de risco seriam história recorrente de eventos álgicos, crises convulsivas, leucocitose e a presença do haplótipo senegalês do *cluster* do gene *HBB*. Estes autores afirmam que as lesões silenciosas são isquêmicas, e possuem características e evolução típica da doença falciforme e, portanto, não podem ser confundidas com outros processos cerebrais patológicos como o processo de desmielinização que ocorre em outras doenças neurológicas.

Hogan e colaboradores (2006) apresentaram uma pesquisa correlacionando a fisiologia da DF à função intelectual. Eles avaliaram 30 adolescentes com DF, investigando a relação entre saturação, velocidade de fluxo sanguíneo e função intelectual. O resultado do estudo sugere que prejuízos intelectuais podem ser ocasionados em virtude de menor quantidade de oxigênio no cérebro. Sugerem,

ainda, que a relação entre velocidade do fluxo sanguíneo e QI acarreta maiores problemas na habilidade verbal que na de execução. As características da fisiopatologia da doença falciforme interferem na função cerebral, prejudicando o desenvolvimento intelectual mesmo quando não há infartos. Esta informação reforçaria a hipótese de que índices intelectuais mais baixos são explicados, em parte, pela hipóxia crônica.

Em 2006, Shatz e colaboradores (2006) realizaram uma pesquisa na qual o tamanho do corpo caloso foi avaliado e associado à função cognitiva. Foram submetidos ao estudo 28 pacientes com Hb SS e 16 sujeitos sem a doença, com mesma idade, sexo e nível socioeconômico que o Grupo de doentes. Oito pacientes com DF tinham história de AVE. Foram realizados exames de ressonância magnética e avaliação neuropsicológica em toda a amostra avaliada. Todos os sujeitos estudavam em escolas públicas. A bateria neuropsicológica foi composta pelo WISC-III, pelo teste de fluência verbal, e por um teste de organização perceptual, chamado SOPT. A avaliação do volume cerebral foi feita por ressonância magnética utilizando-se a sequência ponderada de T1, no plano sagital. Foram realizadas avaliações, também, em sequência ponderada de T2, no plano axial. As lesões cerebrais foram definidas pela hiperintensidade de sinal tecidual, com, no mínimo, 3 mm de diâmetro ou com melhor visibilidade em sequência ponderada de T2. O Grupo com AVE teve desempenho pior que o Grupo com DF sem lesão, e que o Grupo com DF e com ICS, quando comparadas todas as funções cognitivas. O Grupo com DF e com ICS não apresentou diferença estatística em nenhuma função cognitiva, quando comparado com o Grupo com DF e sem ICS e, também, com o Grupo sem a doença falciforme, exceto, no teste de SOPT (que avaliou a organização perceptual). Pacientes com infartos cerebrais silenciosos apresentaram lesões de diâmetro menor quando comparados ao Grupo de crianças com AVE. Os Grupos de pacientes com ICS e com AVE apresentaram um volume do corpo caloso também diminuído quando comparados aos demais Grupos. Os autores desse estudo concluíram que o volume da lesão e o tamanho do corpo caloso seriam fatores preditivos das funções cognitivas na avaliação de pacientes com DF. A medida do corpo caloso foi utilizada, nesse estudo, com o objetivo de fornecer mais uma medida de perda de tecido cerebral como parâmetro adicional, na tentativa de ampliar a compreensão dos efeitos da doença falciforme na função cerebral e seus impactos na cognição.

Outra razão importante para se fazer o diagnóstico do infarto cerebral silencioso é que sua presença pode indicar fator de risco para a ocorrência de AVE. Em um estudo cooperativo, Miller e colaboradores (2001) avaliaram 248 crianças com anemia falciforme sem evidência clínica de acidente vascular cerebral. Exames de ressonância magnética foram realizados e as crianças separadas em Grupos: Grupo 1 era composto por 62 crianças que apresentaram lesões assintomáticas e Grupo 2 por 186 crianças que não tinham nenhuma alteração ao exame de imagem. Houve um intervalo de tempo para a realização de uma nova avaliação e, no segundo momento, constatou-se que das 62 crianças do primeiro Grupo, 5 (8.1%) apresentavam clínica de infarto agudo, enquanto que no Grupo 2, apenas uma criança, entre as 186, demonstrou alteração compatível com AVC ($p=0,006$).

Hogan e colaboradores (2012) demonstraram que há indícios da existência de atraso precoce na aquisição de habilidades precursoras de funções executivas em lactentes com anemia falciforme, quando comparados a lactentes sem a doença. Entretanto, esse estudo não pôde ser conclusivo, pois o número de lactentes estudados foi muito pequeno ($n=14$).

Um estudo do Reino Unido, coordenado por Kawadler J.M e colaboradores, publicado em 2016, fez uma revisão sistemática sobre os estudos que relacionavam quociente intelectual (QI) e resultado de ressonância magnética. A busca foi realizada por meio do PubMed, utilizando-se as palavras-chave 'doença falciforme', 'inteligência' e 'QI'. Não foram constatados estudos brasileiros nessa revisão. Inicialmente, foram identificadas 73 publicações, que foram reduzidas a 19 depois da aplicação dos critérios de exclusão. Nessa revisão, todos os estudos selecionados usaram as escalas Wechsler de Inteligência como instrumento avaliador, embora em alguns artigos tal informação não tenha sido primariamente discutida. Os estudos foram aplicados em populações de diversos países e, por isso, os autores reconhecem a heterogeneidade dos resultados encontrados. Dos 19 trabalhos selecionados, seis incluíram Grupo de pacientes com AVE; 17 apresentaram Grupos de pacientes com ICS e sete tinham, também, Grupo-controle.

A média de QI dos trabalhos com Grupos com AVE variou de 65,9 a 76,9. Entre Grupos com ICS, este resultado variou de 70,6 a 93,12. Os resultados dos Grupos-controle apresentaram, como média, QIs entre 88 e 108,29. O objetivo dessa revisão sistemática abrangia, também, compreender como os infartos cerebrais silenciosos haviam sido identificados pelos diversos e diferentes estudos,

e como a estimativa do tamanho da lesão cerebral havia sido feita. Houve certa variação da definição de ICS. A maioria dos estudos definiu ICS como uma área de hiperintensidade de sinal, identificada por meio das sequências T2 ou FLAIR, sem história clínica de evento neurológico. Algumas pesquisas utilizaram a angioressonância para auxiliar na definição da alteração. Com o intuito de serem mais precisos, alguns trabalhos definiram ICS como alterações na intensidade do sinal da ressonância magnética, de pelo menos 3 mm, percebidas em, pelo menos, dois planos diferentes, a partir da sequência FLAIR.

Em conclusão, a metanálise realizada aponta para diminuição estatisticamente significativa do quociente intelectual em pacientes com DF. Em média, crianças com histórico de AVE possuíam uma diferença de 10 pontos de QI quando comparadas com pacientes com história de ICS (seis estudos) que, por sua vez, teriam seis pontos menos de QI em relação a crianças com anemia falciforme, mas sem ICS (17 estudos). Finalmente, crianças sem ICS teriam QI médio sete pontos abaixo de controles, sem anemia falciforme (7 estudos). Esses resultados contrariam alguns achados anteriores na medida em que eles apontam para a hipótese de que a presença e o tamanho das lesões cerebrais não explicariam todas as diferenças cognitivas em crianças com DF. Outros fatores biológicos, bem como condições socioeconômica e ambiental, devem exercer papel importante no desempenho cognitivo dessas crianças.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os diferentes sistemas cognitivos de crianças e adolescentes com anemia falciforme, relacionando o desempenho cognitivo a alterações cerebrais detectadas por métodos de imagem.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil neuropsicológico da população estudada.
- Comparar os resultados do desempenho cognitivo de crianças e adolescentes com anemia falciforme a controles pareados, sem a doença.
- Investigar a correlação entre os escores cognitivos e dados socioeconômicos das famílias de crianças com anemia falciforme e das crianças do Grupo controle.
- Investigar a associação e/ou correlação entre os escores cognitivos e dados hematológicos (Hemoglobina Total, Hemoglobina Fetal, Leucócitos e Reticulócitos) e de co-herança de alfa talassemia nas crianças com anemia falciforme.
- Investigar a associação e/ou correlação entre os escores cognitivos e os exames de ressonância magnética e do Doppler transcraniano no grupo de crianças com anemia falciforme.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO

Trata-se de estudo do tipo transversal, com dois grupos de sujeitos: pacientes (Grupo 1) e controles (Grupo 2).

As fontes de dados utilizadas para esta pesquisa foram: o banco de dados do Nupad/FM/UFMG, os prontuários médicos arquivados no ambulatório do HBH e os resultados da avaliação neuropsicológica e dos exames de ressonância magnética.

4.2 PACIENTES E CONTROLES

Grupo 1

Foram avaliados 63 pacientes com anemia falciforme (SS) e um com S β^0 talassemia, ou seja, 64 crianças com perfil eletroforético FS ao nascimento, confirmado com exames moleculares posteriores, de sete a 13 anos de idade, acompanhados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, em tratamento no Hemominas Central, e que residiam em Belo Horizonte ou cidades da Região Metropolitana.

Os critérios de inclusão no Grupo foram:

- 1) Estar em tratamento no Hemominas Central e ser acompanhado pelo PTN-MG;
- 2) Ter iniciado o acompanhamento antes de completar um ano de vida, no Hemocentro de Belo Horizonte;
- 3) Não apresentar nenhuma outra doença - física ou mental - que comprometesse o desenvolvimento cognitivo;
- 4) Não ter apresentado acidente vascular cerebral clinicamente detectado e registrado no prontuário do Hemocentro de Belo Horizonte;
- 5) Ter o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por um dos pais ou responsável legal.

Grupo 2

Participaram deste Grupo 64 controles (sujeitos sem a doença falciforme), pareados pelo sexo e pela idade com o Grupo de pacientes, obedecendo aos seguintes critérios de inclusão:

- 1) Não apresentar nenhuma doença - física ou mental - que comprometesse o desenvolvimento cognitivo;
- 2) Não ter apresentado acidente vascular cerebral clinicamente detectado;
- 3) Ter o termo de consentimento livre e esclarecido assinado por um dos pais ou responsável legal.

Os sujeitos deste Grupo estudavam em uma escola pública municipal, localizada no centro de Capital mineira e foram selecionados pela Diretora da Escola, a pedido dos pesquisadores, procurando-se pareá-las, por sexo e idade, às crianças do Grupo com anemia falciforme. Os pesquisadores conversaram, então, com os estudantes escolhidos sobre o eventual interesse em participarem da pesquisa. Termos de consentimento livre e esclarecido foram enviados aos pais que os retornaram aos pesquisadores para a aplicação dos testes cognitivos. Das 64 famílias inicialmente contatadas, 48 (75%) responderam afirmativamente, assinando os termos de consentimento. Esse processo repetiu-se mais duas vezes até que foi completado o número planejado de 64 controles.

4.3 EXAMES

4.3.1 Ressonância Magnética do Crânio

A ressonância magnética (RM) do crânio é uma técnica de imagem que auxilia na definição da existência de lesão cerebral. Conforme o método utilizado, ela pode detectar desde áreas de isquemia aguda (menos de uma hora do evento isquêmico inicial) até áreas encefálicas que possuem contraste entre a substância cinzenta e a branca. (ADAMS *et al.*, 1988). A angiografia por RM, por sua vez,

baseia-se no movimento do sangue dentro das artérias em cada sequência de pulso da imagem produzida pela ressonância. Ela possui boa correlação com a angiografia convencional, sendo muito utilizada em pacientes com doença falciforme que apresentam suspeita de vasculopatia nas artérias que compõem o polígono de Willis ou nos casos de Síndrome de Moyamoya.

Os exames de RM foram realizados em uma clínica radiológica de Belo Horizonte. A escolha do local se deu por meio de licitação pública, uma vez que os exames foram custeados por projeto desenvolvido pelo Nupad/FM/UFMG e o Ministério da Saúde. Os exames de RM foram realizados em aparelho de alto campo, de 3 Tesla, da *Philips* e foram avaliados pelo mesmo profissional.

O protocolo de obtenção das imagens, sem uso de contraste (KRAL *et al.*, 2006), compreendeu os planos sagital e axial com sequência ponderada de T1 e de T2, e a série FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), seguida de angiografia do círculo de Willis e demais vasos cerebrais. Foram feitos "cortes" na espessura de 5 mm, com interstícios (*gaps*) de 5 mm entre os cortes. O infarto "silencioso", isto é, aquele detectado na ausência de manifestações clínicas, foi definido como uma área de sinal anormalmente aumentado nas sequências FLAIR e T2 ponderada com, no mínimo, 3 mm de diâmetro na sua dimensão máxima e também presente em outro corte axial ou sagital. A localização de cada infarto foi anotada e será relatada, posteriormente, nos resultados. Cada exame de RM foi classificado como normal, anormal ou duvidoso. Foram considerados 'duvidosos' os exames nos quais foi observada uma ou mais imagens compatíveis com infarto silencioso, mas todas com diâmetro máximo inferior a 3 mm.

4.3.2 Exame de Doppler Transcraniano (DTC) das Artérias do Polígono de Willis

O exame de Doppler transcraniano (DTC) faz parte do protocolo assistencial da Fundação Hemominas. Resumidamente, o DTC detecta a velocidade de fluxo nas artérias do polígono de Willis. O aumento dessa velocidade, por estreitamento dos vasos, é o fator preditivo mais importante para a ocorrência de acidente vascular isquêmico em crianças com anemia falciforme (ADAMS, 2007). Ele é realizado em crianças a partir de dois anos de idade, em periodicidade variável conforme o resultado do exame, no mínimo anualmente.

Os exames foram feitos e interpretados por uma única especialista, usando um equipamento Modelo EME TC 2000, Nicolet, Madison, WI, USA. Só foram considerados os resultados de exames realizados antes de testes cognitivos. Também foram descartados os resultados de exames feitos após o início do uso de hidroxiureia ou de programa de transfusão continuada ("crônica"), qualquer que fosse o motivo clínico da indicação das modalidades terapêuticas, uma vez que ambas alteram os resultados do DTC.

Um exame com resultado de alto risco foi definido como a VMMax (*time-averaged mean of the maximum velocity*) ≥ 200 cm/s na carótida interna ou nas artérias cerebrais médias, conforme originalmente definido pelos investigadores do estudo americano, sobre prevenção primária de acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com anemia falciforme – STOP. (ADAMS *et al.*, 1998). VMMax entre 185 e 199 cm/s correspondeu ao resultado “condicional alto”; entre 170 e 184 cm/s, “condicional baixo”. O exame foi considerado de “baixo risco” quando a VMMax foi igual ou inferior a 169 cm/s. Para efeito de análise estatística, foram formados dois grupos de pacientes: um que agregou crianças com “alto risco” e “condicional alto” e, outro, formado por “baixo risco” e “condicional baixo”.

4.3.3 Exames laboratoriais

As variáveis hematológicas analisadas foram concentração total de hemoglobina, concentração de hemoglobina fetal (Hb F), leucometria total, contagem de reticulócitos no sangue periférico e dados laboratoriais relativos à co-herança de deleções do gene alfa (alfa-talassemia). Também foram colhidas informações sobre o uso de hidroxureia e transfusões sanguíneas.

Os valores hematológicos foram transcritos das anotações médicas, na ausência de processos infecciosos ou crise algica e, no mínimo, três meses após o uso de hemocomponentes. A média aritmética de cada item foi considerada como valor basal para cada paciente em questão. A concentração relativa de hemoglobina fetal basal foi obtida a partir das eletroforeses de hemoglobina, registradas no prontuário médico de cada paciente. Optou-se por considerar a eletroforese realizada na idade mais avançada dentro do período de acompanhamento, desde que tivesse sido colhida após dois anos de vida, época em que a concentração fisiológica de hemoglobina fetal já se encontra relativamente estável. Como alguns

pacientes se encontravam em programa de transfusões sanguíneas continuadas ou em uso de hidroxiureia, os valores hematológicos considerados foram apenas aqueles que antecederam ao início desses dois métodos terapêuticos.

A confirmação molecular do diagnóstico de anemia falciforme foi feita por reação de cadeia da polimerase de fragmento do gene *HBB* contendo o local de mutação, seguida de reação de restrição do fragmento polimórfico (RFLP) com a enzima *DdeI*. O diagnóstico de $S\beta^0$ talassemia foi feito por sequenciamento do gene *HBB*, com iniciadores adequados. O diagnóstico molecular nesta única criança foi IVS-II-1 G>A (NCBI rs33945777).

A detecção de sete deleções subjacentes à alfa talassemia foi realizada em 55 dos 64 pacientes (Grupo 1), por meio da reação *multiplex gap-PCR*. (Ver Anexo 1).

4.4 AVALIAÇÃO SOCIOECONÔMICA

Foi utilizado como instrumento de avaliação socioeconômica o critério de Classificação Econômica do Brasil – o critério Brasil. (Ver Anexo 2).

O questionário investiga algumas informações, como, por exemplo, posse de itens (televisão, rádio, banheiro) e o grau de instrução do chefe da família. Depois utiliza um sistema de pontos que fornece uma classificação, *a posteriori*.

As entrevistas para a avaliação socioeconômica respondidas pelos responsáveis pelos sujeitos do Grupo 1 foram realizadas nos mesmos dias dos testes psicológicos e aconteceram no Centro de Educação e Apoio Social (Ceaps) do Nupad.

As entrevistas do Grupo 2 foram respondidas pelos responsáveis dos sujeitos por meio de ligações telefônicas.

Os resultados numéricos das avaliações foram transformados em categorias e, *a posteriori*, foram classificadas de acordo com orientações do Instrumento.

A Tabela 1, a seguir, apresenta as classificações de acordo com os critérios do Instrumento:

Tabela 1- Classificação da Pontuação do Critério Brasil

| Soma/ pontuação | Classificação |
|-----------------|---------------|
| 42-46 | A1 |
| 35-41 | A2 |
| 29-34 | B1 |
| 23-28 | B2 |
| 18-22 | C1 |
| 14-17 | C2 |
| 8-13 | D |
| 0-7 | E |

Fonte: Critério de Classificação Econômica Brasil - ABEP

4.5 INSTRUMENTO DA AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA

O WISC-III faz parte da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, em sua 3ª edição. Tem o objetivo de avaliar a capacidade intelectual de crianças entre seis e 16 anos e 11 meses de idade e, tal como nas versões anteriores, possibilita a investigação minuciosa das habilidades cognitivas de crianças e adolescentes. Ele é composto por vários subtestes, todos avaliando aspectos distintos da inteligência, e fornece três medidas: o QI total, o QI de execução e o QI verbal. Além disso, na versão III, quatro índices fatoriais são fornecidos: velocidade de processamento (VP), organização perceptual (OP), compreensão verbal (CV) e resistência à Distração (RD). Nos Quadros 3 e 4 são apresentadas as características gerais e a composição do teste WISC-III.

Quadro 3 - Características Gerais do Teste WISC-III

| População | 6 anos a 16 anos e 11 meses |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Forma de Aplicação | Individual |
| Tempo de Aplicação | Em torno de 90 minutos |
| Número de subtestes | 13 |
| Resultados em QI | Total, Verbal e Execução |
| Resultados em índices Fatoriais | ICV, IOP, IVP e IRD ² |

Fonte: Nascimento & Figueiredo, 2002. Elaboração da pesquisadora.

² Nota: ICV, Índice de Compreensão Verbal; IOP, Índice de Organização Perceptual; VP, Índice de Velocidade de Processamento; IRD, Índice de Resistência à Distração.

Quadro 4 - Composição do WISC-III

| Conjunto Verbal | Conjunto de Execução |
|------------------------|-----------------------------|
| Informação | Completar Figuras |
| Semelhança | Códigos |
| Aritmética | Arranjos de Figuras |
| Vocabulário | Cubos |
| Compreensão | Armar Objetos |
| Dígitos | Procuras Símbolos |
| | Labirintos |

Fonte: Nascimento & Figueiredo, 2002. Elaboração da pesquisadora.

Desta forma, os subtestes que compõem o WISC-III foram propostos para avaliar as diferentes habilidades intelectuais, tais como raciocínio abstrato, memória, informações e vocabulário, conforme se apresenta no Quadro 5.

Quadro 5 - Descrição dos Subtestes do WISC-III

| Subteste | O que avalia |
|--------------------------|---|
| Vocabulário | Desenvolvimento da linguagem e o conhecimento de palavras. |
| Semelhanças | Formação do conceito verbal e pensamento lógico abstrato (categórico) |
| Aritmética | Capacidade de resolver as quatro operações matemáticas básicas e habilidade para resolução de problemas complexos. |
| Dígitos | Recordação e repetição imediata. |
| Informação | Quantidade de informação geral que a pessoa assimila do seu ambiente circundante. |
| Compreensão | Manifestação de informação prática, avaliação e uso de experiências passadas e conhecimento dos padrões convencionais de comportamento. |
| Completar figuras | Diferenciação do essencial dos detalhes não essenciais; requer o conhecimento do objeto, algum raciocínio e memória de longo prazo. Reconhecimento visual sem atividade motora essencial. |
| Códigos | Aprendizagem de tarefas não familiares, envolvendo velocidade e acurácia na coordenação olho/mão e memória visual de curto prazo. |
| | (continua) |

| Subteste | O que avalia |
|---------------------------|---|
| Cubos | Organização perceptual e visual, conceptualização abstrata (análise do todo em suas partes componentes), formação de conceito não verbal e visualização espacial. |
| Arranjo de figuras | Reconhecimento da essência da estória a antecipar e compreender a sequência de eventos sociais, estando envolvidas a capacidade de antecipação das consequências, habilidade de planejamento, sequência temporal e conceitos temporais. |
| Procurar símbolos | Atenção e rapidez de processamento. |
| Armar objetos | Coordenação visomotora e habilidade de organização perceptual, bem como capacidade de percepção das partes e do todo. |
| Labirintos | Capacidade de planejamento e coordenação visomotora. |

Fonte: Nascimento & Figueiredo, 2002.

O WISC-III classifica os desempenhos no teste, a partir dos resultados numéricos do avaliando. A seguir, o Quadro 6 demonstra esta classificação:

Quadro 6 - Classificação da Inteligência de acordo com os resultados numéricos

| Classificação | Resultado Numérico |
|-----------------------------|---------------------------|
| Intelectualmente deficiente | Abaixo de 69 |
| Limítrofe | 70-79 |
| Médio inferior | 80-89 |
| Médio | 90-109 |
| Médio superior | 110-119 |
| Superior | 120-129 |
| Muito Superior | Acima de 130 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Todos os sujeitos foram classificados, inicialmente, de acordo com o seu desempenho no teste. Entretanto, para efeito da análise estatística, optou-se por agrupar as categorias mais próximas. Assim, resultados dentro das categorias intelectualmente 'deficiente' e 'limítrofe' foram classificados como Baixo; 'médio inferior', 'médio' e 'médio superior' como Médio; e 'superior' e 'muito superior' como Alto.

4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), pelo Departamento de Pediatria da UFMG e pelo Comitê de Ética da Fundação Hemominas. Todos os pacientes e responsáveis participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (Ver Anexos 3 e 4).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0, aplicando-se testes estatísticos adequados a cada situação.

Os resultados quantitativos foram expressos pela média \pm desvio padrão (DP), ou pela mediana e intervalo interquartil, quando foi constatado que a média não era medida-resumo adequada (distribuição não gaussiana). As prevalências foram expressas pelas porcentagens correspondentes ao item analisado e limites de confiança de 95%.

Comparações entre as médias dos escores de testes psicológicos de diferentes grupos de crianças (por exemplo, Grupo 1 *versus* Grupo 2; pacientes com ou sem co-herança de alfa talassemia, etc.) foram feitas com o teste t, adotando-se os valores estatísticos correspondentes à distribuição homocedástica (variância homogênea) ou heterocedástica (variância heterogênea), conforme o teste de Levene.

Correlações entre os valores dos testes WISC-III e valores hematológicos foram analisadas com equações de regressão linear simples. Equação de regressão linear bivariada foi utilizada para analisar a associação entre os escores dos testes psicológicos (variável dependente) e o Grupo-controle/paciente ajustada para a

situação socioeconômica (variáveis independentes). Foram considerados significativos os testes estatísticos que apresentassem probabilidade de erro alfa \leq 0,05.

4.8 FINANCIAMENTO

Os recursos financeiros para compra do teste WISC-III – e suas folhas-resposta – e para a realização dos exames de ressonância magnética foram obtidos de projetos do Nupad/FM/UFMG financiados pelo Ministério da Saúde. Os bolsistas do projeto foram estagiários contratados pelo Núcleo. Os dados hematológicos foram obtidos por meio dos prontuários da Fundação Hemominas e do banco de dados do Nupad/FM/UFMG.

5 RESULTADOS

Como houve pareamento por gênero e idade, em ambos os grupos (Grupo 1= pacientes e Grupo 2= controle) 37 participantes (57,8%) eram do sexo feminino e 27 (42,2%) do sexo masculino. A média de idade do Grupo 1 foi de 10,8 anos e a do Grupo 2, de 10,9 anos.

Dentre os pacientes, 26 (40,6%) moravam em Belo Horizonte e 38 (59,3%) em outros municípios da Região Metropolitana. Além disso, 60 crianças (93,7%) estudavam em escolas públicas e somente quatro (6,3%) em escolas particulares. Todos os 64 sujeitos do Grupo 2 estudavam em uma escola pública estadual, localizada na região central de Belo Horizonte.

5.1 RESULTADOS DO WISC-III

Os escores dos testes WISC-III do Grupo de pacientes foram inferiores em todas as medidas de QI, quando comparados aos do Grupo-controle (Tabelas 2 a 4).

Tabela 2 - Resultados do QI Total em pacientes com anemia falciforme e em controles³

| Escore QI total | Número de pacientes | % | Número de controles | % |
|-----------------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| Baixo | 14 | 21,9 | 2 | 3,1 |
| Médio | 48 | 75,0 | 39 | 60,9 |
| Alto | 2 | 3,1 | 23 | 35,9 |
| Total | 64 | 100,0 | 64 | 100,0 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Nota-se na Tabela 2, acima, que a porcentagem de crianças com anemia falciforme, classificadas como intelectualmente deficientes ou na situação limítrofe, é bem mais elevada que a de crianças do Grupo-controle ($P < 0,001$).

³ Em relação à denominação utilizada no WISC-III, agruparam-se os estratos Intelectualmente Deficiente e Limítrofe, como *Baixo*; Médio Inferior, Médio e Médio Superior, como *Médio*; Superior e Muito Superior, como *Alto*.

Tabela 3 - Resultados do QI Verbal em pacientes com anemia falciforme e em controles⁴

| Escore QI verbal | Número de pacientes | % | Número de controles | % |
|------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| Baixo | 16 | 25,0 | 1 | 1,6 |
| Médio | 45 | 70,3 | 39 | 60,9 |
| Alto | 3 | 4,7 | 24 | 37,5 |
| Total | 64 | 100,0 | 64 | 100,0 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Nota-se pela Tabela 3 que, à semelhança do QI total, a porcentagem de pacientes com deficiência intelectual ou limítrofe quando se avalia o QI verbal, é mais elevada que dos controles ($P < 0,001$).

A significativa diferença entre pacientes e controles foi também constatada quando se analisou o QI de Execução (Tabela 4; $P < 0,001$).

Tabela 4 - Resultados do QI de Execução em pacientes com anemia falciforme e em controles⁵

| Escore QI de execução | Número de pacientes | % | Número de controles | % |
|-----------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| Baixo | 16 | 25,0 | 4 | 6,2 |
| Médio | 46 | 71,9 | 38 | 59,4 |
| Alto | 2 | 3,1 | 22 | 34,4 |
| Total | 64 | 100,0 | 64 | 100,0 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

As Figuras 1 e 2 ilustram, em médias de escores numéricos, as diferenças observadas entre as crianças com anemia falciforme e os controles.

⁴ Em relação à denominação utilizada no WISC-III, agruparam-se os estratos Intellectualmente Deficiente e Limítrofe, como *Baixo*; Médio Inferior, Médio e Médio Superior, como *Médio*; Superior e Muito Superior, como *Alto*.

⁵ Idem

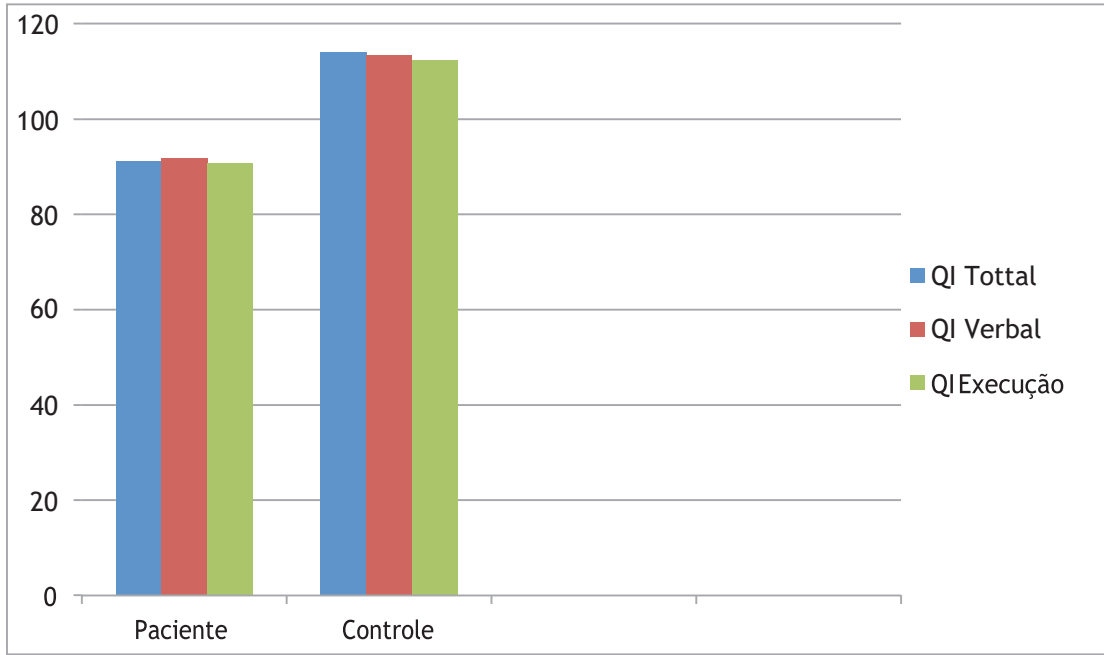


Figura 1 - Média do resultado do QI Total, QI de Execução e QI Verbal de pacientes e controle, segundo o WISC- III

Fonte: elaboração da pesquisadora

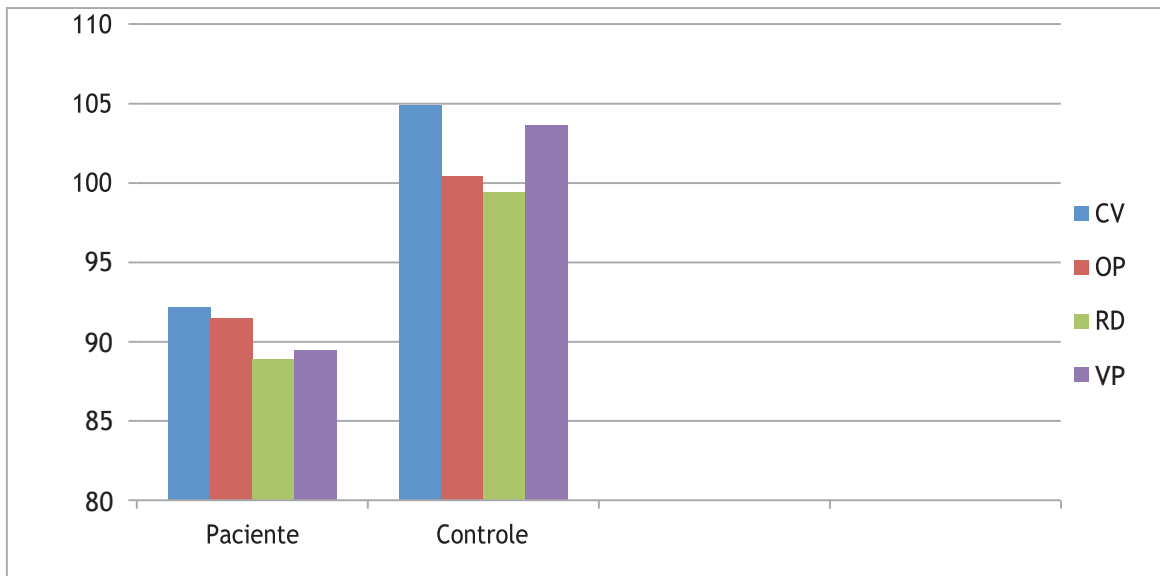


Figura 2 - Média do resultado dos Índices Fatoriais de pacientes e controle, segundo o WISC- III

Nota: ICV, Índice de Compreensão Verbal; IOP, Índice de Organização Perceptual; IVP, Índice de Velocidade de Processamento; IRD, Índice de Resistência à Distração.

Fonte: elaboração da pesquisadora

A Tabela 5, a seguir, fornece essas médias e os respectivos intervalos de confiança a 95%.

Tabela 5 - Comparação dos sistemas cognitivos dos pacientes com o Grupo-controle

| Sistemas Cognitivos | Pacientes | | Controles | | |
|---------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|------------|
| | Média | Intervalo de Confiança | Média | Intervalo de Confiança | Valor de P |
| QI Total | 90,95 | 87,21 - 94,69 | 113,97 | 109,56 - 118,38 | <0,001 |
| QI Execução | 91,41 | 87,36 - 95,46 | 112,31 | 107,85 - 116,77 | <0,001 |
| QI Verbal | 92,34 | 88,60 - 96,08 | 113,38 | 108,85 - 117,91 | <0,001 |
| IF- CV | 92,13 | 88,55 - 95,71 | 104,88 | 101,02 - 108,74 | <0,001 |
| IF-OP | 91,45 | 87,38 - 95,52 | 100,39 | 96,55 - 104,23 | 0,002 |
| IF- RD | 88,86 | 85,24 - 92,48 | 99,42 | 95,75 - 103,09 | <0,001 |
| IF- VP | 89,41 | 86,72 - 92,10 | 103,64 | 100,07 - 107,21 | <0,001 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

5.2 NÍVEL SOCIOECONÔMICO

A Figura 3 ilustra os resultados do Grupo-controle e o Grupo de pacientes, quanto à classificação socioeconômica utilizada.

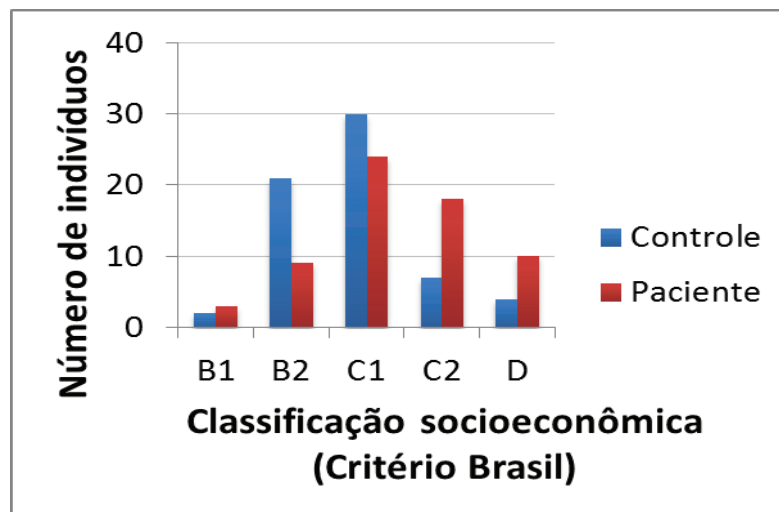


Figura 3 - Resultados da classificação econômica do Grupo-controle e de pacientes

Fonte: elaboração da pesquisadora

Houve diferença estatisticamente significativa entre os Grupos, sendo que o de pacientes teve média de 18,33 (intervalo de confiança a 95%, 17,1 - 19,5), e o Grupo-controle média de 20,81 (IC 95%, 19,7 - 21,9; $P = 0,004$).

Na Figura 3, ilustra-se a correlação direta, estatisticamente significativa ($P < 0,001$), do QI total com o nível socioeconômico (NSE) das 128 crianças (correlação de Pearson, $R = 0,31$): quanto menor foi o escore Brasil de uma criança, menor seu QI Total. Essa correlação significativa foi observada de forma similar nas crianças com anemia falciforme ou controles e para todos os sistemas cognitivos analisados. Por essa razão, foi necessário analisar o impacto da doença falciforme sobre os sistemas cognitivos, visto no item anterior, ajustando-se o modelo de regressão linear para o nível socioeconômico (Seção 5.3).

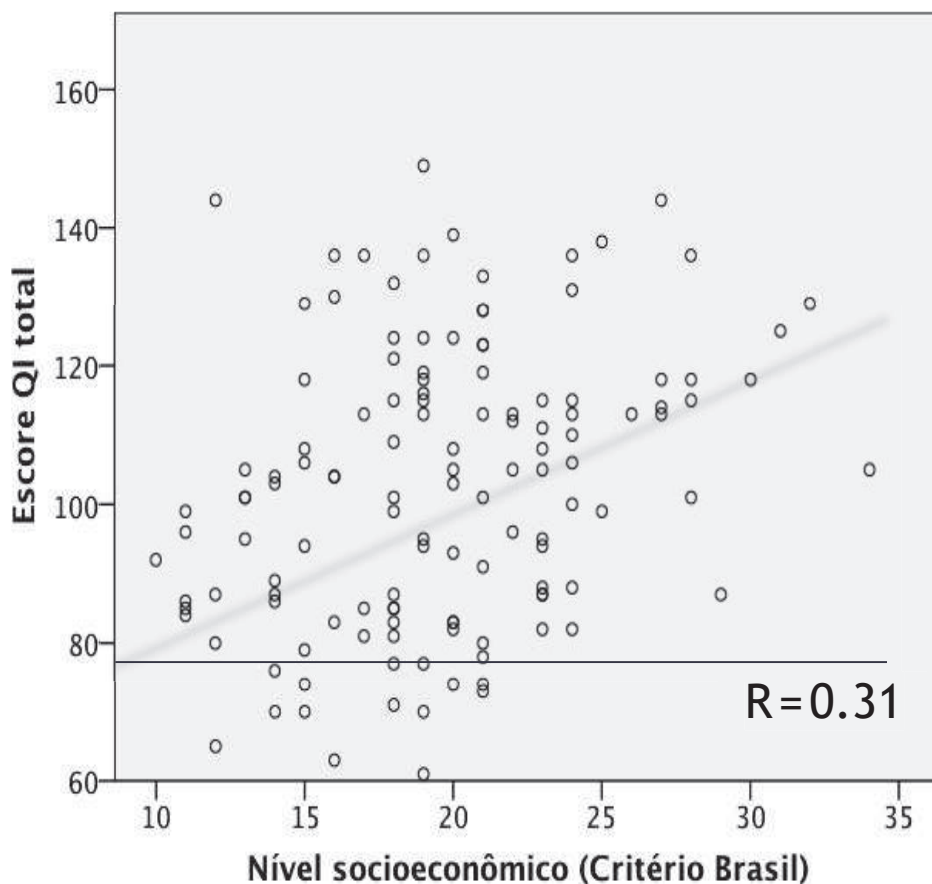


Figura 4 - Correlação positiva entre o escore QI Total e o nível socioeconômico medido pelo Critério Brasil

Fonte: elaboração da pesquisadora

5.3. ANÁLISE SIMULTÂNEA DO IMPACTO DA ANEMIA FALCIFORME E DO NÍVEL SOCIOECONÔMICO SOBRE OS SISTEMAS COGNITIVOS

As tabelas 6 a 12 demonstram a influência simultânea da anemia falciforme e do nível socioeconômico sobre os escores analisados na Tabela 2 (Seção 5.1), referente à análise univariada da comparação de médias pelo **teste t**.

Tabela 6 - Resultado do QI Total ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)

| Avaliação | Coefficiente | Erro Padrão | Valor de P |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Constante | 99.0 | - | - |
| Critério Brasil | 0,72 | 0,31 | 0,021 |
| Paciente vs Controle | -21,2 | 3,00 | <0,001 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Os dados da Tabela 6 significam, por exemplo, que para um mesmo nível socioeconômico, uma criança do Grupo de pacientes teve um QI total, em média, 21,2 pontos mais baixo que a média das crianças do Grupo-controle. Outro exemplo: uma criança com anemia falciforme (fixado, portanto, o Grupo de pacientes) tem um QI total aumentado em 0,72 a cada aumento de um ponto no seu escore socioeconômico. Um terceiro exemplo, envolvendo ambas as variáveis: uma criança com anemia falciforme e com 10 pontos a menos no escore socioeconômico que uma criança do Grupo-controle tem QI total 28,4 pontos ($21,2 + 10 \times 0,72$) mais baixo.

As demais tabelas demonstram, claramente, que as crianças com anemia falciforme sempre apresentam desempenho cognitivo significativamente mais baixo que as crianças do Grupo-controle ($P = 0,01$ ou, mais frequentemente, $P < 0,001$), mesmo após o necessário "ajuste estatístico" para a influência do fator socioeconômico. Esta, por sua vez, é estatisticamente significativa ($P < 0,05$) ou mostra tendência para sê-lo (por exemplo, $P = 0,072$ para QI de Execução; Tabela 7). A interpretação numérica das Tabelas 7 a 12 é semelhante ao que foi exemplificado acima.

Tabela 7 - Resultado do QI de Execução ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)

| Avaliação | Coefficiente | Erro Padrão | Valor de P |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Constante | 100 | | |
| Critério Brasil | 0,59 | 0,32 | 0,072 |
| Paciente vs Controle | -19,4 | 3,15 | <0.001 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Tabela 8 - Resultado do QI Verbal ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)

| Avaliação | Coefficiente | Erro Padrão | Valor de P |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Constante | 98,0 | - | - |
| Critério Brasil | 0,74 | 0,31 | 0,02 |
| Paciente vs Controle | -19,2 | 3,05 | <0.001 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Tabela 9 - Resultado do Índice Fatorial Compreensão Verbal ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)

| Avaliação | Coefficiente | Erro Padrão | Valor de P |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Constante | 89,5 | - | - |
| Critério Brasil | 0,74 | 0,28 | 0,009 |
| Paciente vs Controle | -10,92 | 2,71 | <0.001 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Tabela 10 - Resultado do Índice Fatorial Organização Perceptual ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)

| Avaliação | Coefficiente | Erro Padrão | Valor de P |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Constante | 88,37 | - | - |
| Critério Brasil | 0,58 | 0,30 | 0,057 |
| Paciente vs Controle | -7,50 | 2,92 | 0.011 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Tabela 11 - Resultado do Índice Fatorial Resistência à Distração ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)

| Avaliação | Coefficiente | Erro Padrão | Valor de P |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Constante | 91,8 | - | - |
| Critério Brasil | 0,37 | 0,28 | 0,19 |
| Paciente vs Controle | -9,66 | 2,71 | 0.001 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Tabela 12 - Resultado do Índice Fatorial Velocidade de Processamento ajustado pelo nível socioeconômico (Critério Brasil)

| Avaliação | Coefficiente | Erro Padrão | Valor de P |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Constante | - | - | - |
| Critério Brasil | 0,34 | 0,24 | 0,16 |
| Paciente vs Controle | -13,39 | 2,35 | <0.001 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

5.4. DADOS HEMATOLÓGICOS DAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME

A Tabela 13 fornece a média basal e o intervalo de confiança a 95% de exames hematológicos que constavam dos prontuários das crianças com anemia falciforme. As crianças do Grupo-controle não foram submetidas à coleta de sangue para exames hematológicos

Tabela 13 - Exames hematológicos nas crianças⁶ com anemia falciforme

| Exames hematológicos | Média basal | Erro Padrão | Intervalo de confiança a 95% |
|---|--------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Hemoglobina total (g/dL) | 8,08 | 0,14 | 7,81 – 8,35 |
| Hemoglobina fetal (%)* | 14,70 | 0,97 | 12,79 – 16,61 |
| Leucócitos globais (x10⁹/L) | 14,42 | 0,43 | 13,58 – 15,26 |
| Reticulócitos (%) | 14,64 | 0,58 | 13,51 – 15,77 |

Fonte: elaboração da pesquisadora

⁶ Para hemoglobina fetal, n = 60 crianças; para os demais exames, n = 64

A análise de regressão linear para verificar eventual correlação entre QIT e as quatro variáveis hematológicas não resultou em associações estatisticamente significativas ($P = 0,23; 0,58; 0,53$ e $0,84$ para hemoglobina total, Hb F, leucometria e reticulócitos, respectivamente). Para as duas primeiras, a correlação foi positiva e, para as duas últimas, negativa. Da mesma forma, não se observaram correlações estatisticamente significativas entre QIE ou QIV com quaisquer das quatro variáveis hematológicas.

5.5 CO-HERANÇA DE ALFATALASSEMIA NAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME

Entre as 55 crianças nas quais foi realizado o teste molecular para a detecção da co-herança de $-\alpha^{3.7}$ talassemia, 14 possuíam a deleção de dois genes; duas, de dois genes e 39 possuíam os quatro genes α íntegros.

Para a análise de regressão linear, ajustada para o fator socioeconômico, as 16 crianças com deleção de um ou dois genes foram consideradas como um Grupo que foi, então, comparado ao Grupo de 39 crianças sem deleção de genes α . Valores de QIT, QIE e QIV foram, em média, significativamente mais baixos em crianças com co-herança de α talassemia ($P = 0,016; 0,021$ e $0,042$, respectivamente). Em todos os modelos matemáticos, a classificação socioeconômica, como observado anteriormente, permaneceu variável explicativa, estatisticamente significativa, para todos os QIs. A magnitude do efeito pode ser assim exemplificado: para um mesmo nível socioeconômico, uma criança com co-herança da talassemia tem, em relação a uma criança sem deleção de genes α , valor inferior a 10,0 pontos no QIT, a 10,7 pontos no QIE e a 8,5 pontos no QIV.

5.6. DOPPLER TRANSCRANIANO

Em apenas uma criança não foi realizado exame de Doppler Transcraniano (DTC), no seguimento clínico antes dos testes psicológicos. Algumas crianças realizaram o exame mais de uma vez e foi considerado o resultado daquela com velocidade de fluxo sanguíneo mais elevada nas artérias do polígono de Willis. Na

Tabela 14, demonstra-se a classificação dos resultados, conforme assinalado no Capítulo 4, Metodologia.

Tabela 14 - Resultados do Doppler transcraniano em crianças com anemia falciforme⁷

| Classificação do resultado do Doppler transcraniano | Número de crianças (%) |
|--|-------------------------------|
| Normal | 47 (74,6%) |
| Condicional baixo | 2 (3,2%) |
| Condicional alto | 8 (12,7%) |
| Risco elevado de acidente vascular isquêmico | 6 (9,5%) |
| Total | 63 (100,0%) |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Na Tabela 15 é possível verificar que só houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos classificados pelo Doppler transcraniano como "normal" ou condicional baixo (n = 49) *versus* condicional alto ou risco elevado (n = 14) nos escores de QIV, IF Compreensão verbal e IF Resistência à Distração. Em nenhuma outra avaliação houve diferença estatisticamente significativa.

| Escores Cognitivos | Doppler | Média | Confiança 95% | P |
|---------------------------|---|--------------|----------------------|--------------------|
| | Normal e Cond Baixo | 92.33 | 87.90 - 96.76 | 0.21 |
| | Resultado do Cond Alto e Alto Risco | 86.43 | 79.47 - 93.39 | Valor de |
| | Normal e Cond Baixo | 91.71 | 87.02 - 96.40 | 0.99 |
| QIT | Cond Alto e Alto Risco | 91.79 | 83.47 - 100.11 | |
| | Normal e Cond Baixo | 94.35 | 90.12 - 98.58 | 0.033 ⁸ |
| QIE | Cond Alto e Alto Risco | 84.5 | 77.18 - 91.82 | |

(continua)

QIV

⁷ Total de crianças que fizeram o Doppler: 65. Em um dos seis pacientes com risco elevado de acidente vascular isquêmico, a angiorressonância magnética do encéfalo revelou múltiplos estreitamentos de artérias do polígono de Willis; nos demais pacientes o exame foi normal.

⁸ Valores de P significativos (< 0,05)

| Escores Cognitivos | Resultado do Doppler | Média | Intervalo de Confiança 95% | Valor de P |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------------|---------------------|
| IF - Compreensão Verbal | Normal e Cond Baixo | 93.92 | 89.70 - 98.14 | 0.042 ⁹ |
| | Cond Alto e Alto Risco | 84.93 | 79.28 - 90.58 | |
| IF - Organização Perceptual | Normal e Cond Baixo | 92.24 | 87.59 - 96.89 | 0.72 |
| | Cond Alto e Alto Risco | 90.43 | 81.82 - 99.04 | |
| IF - Resistência à Distração | Normal e Cond Baixo | 91.78 | 87.91 - 95.65 | 0.008 ¹⁰ |
| | Cond Alto e Alto Risco | 80.21 | 72.74 - 87.68 | |
| IF - Velocidade de Processamento | Normal e Cond Baixo | 89.69 | 86.46 - 92.92 | 0.94 |
| | Cond Alto e Alto Risco | 89.93 | 85.98 - 93.88 | |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Ajustados para o fator socioeconômico, os modelos de regressão linear para os três escores significativos na análise univariada resultaram na conclusão de que crianças com DTC de alto risco ou condicional alto possuíam os já mencionados escores cognitivos mais baixos que as crianças com DTC normal ou de baixo risco ($P = 0,034$; $0,045$ e $0,008$, respectivamente). Exemplificando a magnitude do efeito do DTC alterado sobre o QIV, crianças com DTC de alto risco ou condicional alto possuíam um QIV 9,4 pontos mais baixo que as crianças com DTC normal ou condicional baixo.

5.7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO ENCÉFALO NAS CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME

Dos 64 pacientes avaliados, 20 (31,2%, intervalo de confiança a 95%: 21,3% a 44,3%) tiveram algum tipo de lesão que caracterizava a presença de infarto silencioso. As principais alterações (áreas de provável gliose) localizaram-se na substância branca das regiões periventriculares e do centro semioval. Não apresentaram imagem sugestiva de infarto silencioso 38 pacientes; seis crianças tiveram os exames classificados como duvidosos, pois não se encaixavam nos critérios estabelecidos para o diagnóstico de ICS.

⁸ Valores de P significativos ($< 0,05$)

^{9 e 10} Idem

Na Tabela 16 verifica-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os Grupos com ou sem ICS para nenhuma medida de avaliação cognitiva. Mesmo ajustando-se para a situação socioeconômica, nenhuma diferença significativa foi detectada entre os dois Grupos (valores de p entre 0,36 e 0,98 para cada escore cognitivo).

Tabela 16 - Comparação dos escores de sistemas cognitivos entre crianças com ou sem infartos silenciosos ¹¹

| Escores Cognitivos | Resultado da Ressonância Magnética¹² | Média | Intervalo de 95% | Valor de |
|----------------------------------|--|--------------|-------------------------|-----------------|
| QIT | Com infarto | 91.45 | 84.46 - 98.44 | 0.81 |
| | Sem infarto | 92.45 | 87.77 - 97.13 | |
| QIE | Com infarto | 93.35 | 85.93 - 100.77 | 0.86 |
| | Sem infarto | 92.55 | 87.71 - 97.39 | |
| QIV | Com infarto | 91.15 | 84.46 - 97.84 | 0.49 |
| | Sem infarto | 94.13 | 89.19 - 99.07 | |
| IF - Compreensão Verbal | Com infarto | 92.6 | 86.11 - 99.09 | 0.91 |
| | Sem infarto | 93.08 | 88.44 - 97.72 | |
| IF - Organização Perceptual | Com infarto | 94.45 | 86.63 - 102.27 | 0.58 |
| | Sem infarto | 91.97 | 87.22 - 96.72 | |
| IF - Resistência à Distração | Com infarto | 87.3 | 80.79 - 93.81 | 0.43 |
| | Sem infarto | 90.58 | 85.8 - 95.36 | |
| IF - Velocidade de Processamento | Com infarto | 88 | 83.9 - 92.1 | 0.29 |
| | Sem infarto | 91.16 | 87.54 - 94.78 | |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Quando se comparou o Grupo das 38 crianças que não possuíam evidência de infartos silenciosos à ressonância magnética com as 64 crianças do Grupo- controle, verificou-se que houve diferença bastante significativa em todos os escores cognitivos avaliados (Ver Tabela 17).

¹¹ Conforme exame de ressonância magnética (Grupo com infarto, n = 20; Grupo sem infarto, n = 38)

¹² Excluídas seis crianças com resultados duvidosos quanto à presença de infartos silenciosos.

Tabela 17 - Comparação dos escores de sistemas cognitivos entre o Grupo de crianças sem infarto silencioso à ressonância magnética (n = 38) e o Grupo-controle (n = 64)

| Escores Cognitivos | Grupos | Média | Intervalo de Confiança 95% | Valor de P |
|----------------------------------|----------------------|--------------|-----------------------------------|-------------------|
| QIT | Crianças sem infarto | 92.45 | 87.77 - 97.13 | < 0,001 |
| | Grupo-controle | 113.97 | 109.56 - 118.38 | |
| QIE | Crianças sem infarto | 92.55 | 87.71 - 97.39 | < 0,001 |
| | Grupo-controle | 112.31 | 107.85 - 116.77 | |
| QIV | Crianças sem infarto | 94.13 | 89.19 - 99.07 | < 0,001 |
| | Grupo-controle | 113.38 | 108.85 - 117.91 | |
| IF - Compreensão Verbal | Crianças sem infarto | 93.08 | 88.44 - 97.72 | < 0,001 |
| | Grupo-controle | 104.88 | 101.02 - 108.74 | |
| IF - Organização Perceptual | Crianças sem infarto | 91.97 | 87.22 - 96.72 | 0,009 |
| | Grupo-controle | 100.39 | 96.55 - 104.23 | |
| IF - Resistência à Distração | Crianças sem infarto | 90.58 | 85.8 - 95.36 | 0,005 |
| | Grupo-controle | 99.42 | 95.75 - 103.09 | |
| IF - Velocidade de Processamento | Crianças sem infarto | 91.16 | 87.54 - 94.78 | < 0,001 |
| | Grupo-controle | 103.64 | 100.07 - 107.21 | |

Fonte: elaboração da pesquisadora

Ajustadas as equações de regressão para o nível socioeconômico, o número de crianças do Grupo-controle (n = 64) persistiu com os escores cognitivos sempre acima do Grupo de crianças com anemia falciforme e sem infartos silenciosos (n = 38). Para se aquilatar a magnitude do efeito da doença sobre o QI total, exemplificasse que, mantendo-se igual o nível socioeconômico, criança do Grupo-controle tinha, em média, 20,3 pontos acima do escore de criança com anemia falciforme.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo procurou avaliar os sistemas cognitivos de crianças e adolescentes com anemia falciforme e comparar o desenvolvimento desta cognição com sujeitos sem a doença. Posteriormente, fez-se um comparativo dentro do Grupo de pacientes, estudando a capacidade cognitiva de indivíduos que sofreram infartos cerebrais silenciosos e aqueles que não apresentaram alteração nas imagens de ressonância magnética. Os pacientes avaliados foram triados pelo Nupad, órgão responsável pela execução do Programa de Triagem Neonatal em Minas Gerais, e estavam em acompanhamento pela Fundação Hemominas.

A necessidade do estudo fundamenta-se pela descrição na literatura de que existiriam prejuízos cognitivos nesta população. Estudos utilizando medidas gerais de habilidades cognitivas, na doença falciforme, têm sido produzidos ao longo dos últimos 30 anos (Kawadler, 2016), apesar de termos, até agora, poucas pesquisas brasileiras publicadas sobre esse tema.

O Estudo Cooperativo sobre a Doença Falciforme (CSSCD), nos Estados Unidos, foi um dos primeiros trabalhos que conseguiram comprovar que crianças e adolescentes com DF teriam maior risco de apresentar danos/prejuízos nas funções cognitivas. Também foram os primeiros a nomear as lesões cerebrais assintomáticas de infartos cerebrais silenciosos (Armstrong *et al.*, 1996; King A *et al.*, 2014).

Os prejuízos na cognição seriam explicados pela fisiopatologia da doença – diminuição importante da circulação de oxigênio (Kawadler *et al.*, 2015; Bass J.L *et al.*, 2004) – e pela presença de infartos cerebrais silenciosos e assintomáticos (DeBaun *et al.*, 2012; Schatz J *et al.*, 2001; Wang W *et al.*, 2001; Armstrong FD *et al.*, 1996).

O estudo avaliou somente pacientes com anemia falciforme, por ser o genótipo mais prevalente e o mais grave dentro dos diversos tipos de doença falciforme. A inclusão de outros genótipos poderia ser fator de confundimento na análise estatística. Optou-se por avaliar sujeitos com a doença residentes em Belo Horizonte e sua Região Metropolitana, para que fosse mais fácil o acesso aos pacientes e controles, e porque o controle clínico e laboratorial dessas crianças é mais uniforme que em outros hemocentros.

A hipótese inicial foi de que haveria diferença entre os sistemas cognitivos de crianças e adolescentes com anemia falciforme e a população geral – sem a doença. Além disso, acreditava-se que boa parte dessa diferença pudesse ser explicada pela presença de infartos cerebrais silenciosos.

A escolha do WISC-III como instrumento de avaliação dos sistemas cognitivos se deu por ser um instrumento validado e padronizado para a população brasileira. Outro fator importante é que os instrumentos da escala Wechsler fornecem informações sobre a inteligência (Quociente Intelectual) e outras habilidades cognitivas – atenção, velocidade de processamento, memória e função executiva, que poderiam estar comprometidas de forma diferenciada, pela doença. Além disso, estes instrumentos são os mais usados nos trabalhos que investigam a cognição de pessoas com doença falciforme, como relatado por Kawadler e colaboradores em sua revisão, de 2016.

O presente trabalho constatou, como já esperado, que o Grupo de pacientes apresentou menores escores cognitivos em todas as medidas avaliadas – QI Total, de Execução e Verbal – e Índices Fatoriais – Compreensão Verbal, Resistência à Distração, Organização Perceptual, Velocidade de Processamento –, quando comparadas ao Grupo-controle. Essa constatação corrobora com outros tantos estudos que verificaram desempenho intelectual mais baixo em pacientes com doença falciforme (SCHATZ *et al.*, 2004; STEEN *et al.*, 2003; STEEN *et al.*, 2005; NOLL *et al.*, 1991; KAWADLER *et al.*, 2016).

Steen e colaboradores, em 2003, verificaram menor desempenho no QI Verbal e no QI de Execução do Grupo de pacientes, quando comparado ao Grupo- controle, enquanto Noll *et al.* (1991) relataram diferença apenas no QI Verbal. Distintamente da pesquisa de Noll, o presente estudo, além de demonstrar diferença em todas as avaliações cognitivas, evidenciou que houve pior resultado nas tarefas de execução, como pode ser visto na Tabela 4 do Capítulo de Resultados.

Em relação às avaliações de domínios mais específicos, como velocidade de processamento, resistência à Distração, compreensão verbal e organização perceptual, verifica-se que diferenças muito significativas, entre os dois grupos, ocorreram em todos os sistemas cognitivos. Dessa maneira, não foi possível estabelecer qual função cognitiva apresentava-se mais alterada, como alcançado por Schatz *et al.* (2006), ao demonstrar que ‘atenção’ e ‘função executiva’ seriam funções mais prejudicadas nos pacientes com doença falciforme.

O trabalho de revisão de Kawadler *et al.* (2016) analisou 19 artigos que relatavam diminuição do QI Total em pacientes com DF. Nesses trabalhos, em média, pacientes com históricos de AVE apresentaram diferença de 10 pontos de QI quando comparados a pacientes com história de ICS que, por sua vez, tiveram sete pontos menos de QI em relação a sujeitos sem a doença. Os resultados do presente estudo revelaram que a diferença de QI Total entre o Grupo de pacientes e o Grupo- controle foi de 23,02 pontos a mais para o segundo Grupo, demonstrando a magnitude dos prejuízos que a doença pode acarretar.

Como se sabe, as famílias de pessoas com doença falciforme são, em grande parte, pertencentes a uma faixa socioeconômica mais inferior. São famílias que, historicamente, tiveram poucas oportunidades sociais e, muito provavelmente, isso tem, como consequência, nível socioeconômico deficiente (PEREIRA *et al.*, 2008; THOMPSON *et al.*, 2003). Essas famílias possuem, em sua maioria, alta vulnerabilidade social, são beneficiárias de programas sociais e vivem algumas situações peculiares por conta de características relacionadas à própria doença, como o fato de a mãe não conseguir permanecer no trabalho em função das frequentes internações de seus filhos, pelas inúmeras e recorrentes transfusões de sangue; pelo alto índice de evasão escolar – muito provavelmente pelas repetências em virtude das dificuldades de aprendizagem; e por viverem em situação de racismo e *bullying* ao longo da trajetória escolar. Farber e colaboradores, já em 1985, descreviam que as condições das famílias de pessoas com DF se diferenciavam de outras famílias negras nos Estados Unidos. Essa situação não tem sido diferente para essa população no Brasil (FARBER *et al.*, 1985).

Além disso, estudos apontam que o diagnóstico da doença falciforme provoca, inicialmente, uma desordem familiar e, com o passar do tempo, esse núcleo sofreria uma reorganização. Muitas vezes, a mulher – abandonada pelo companheiro – acaba sendo a única responsável pela criação de seus filhos e pelas inúmeras intervenções terapêuticas, características da doença (RODRIGUES, ARAÚJO & MELO, 2010).

Essa situação global explicaria a diferença estatisticamente significativa do nível socioeconômico, medido pelo critério Brasil, das famílias dos pacientes e das famílias de crianças do Grupo-controle. O ideal teria sido que o Grupo-controle fosse composto por alunos que estudassem na mesma escola do Grupo de pacientes. Além disso, tal pareamento teria a vantagem de controlar o efeito da qualidade

pedagógica da escola. Entretanto, esta iniciativa demandaria uma logística que a equipe de pesquisadores não possui. Para minimizar esta questão, optou-se por avaliar crianças e adolescentes que estudavam em uma escola pública da região central de Belo Horizonte e recebesse alunos de bairros mais afastados. Por essa razão, todas as análises estatísticas realizadas foram ajustadas para efeito socioeconômico, mas não foi possível controlar a influência da qualidade pedagógica da escola.

Reconhece-se que esta é uma limitação do presente estudo, mas boa parte das pesquisas sobre o tema também encontra esse mesmo tipo de dificuldade, ou, até mesmo, não se utilizam de Grupo-controle específico como forma de comparar os desempenhos. Dos 19 artigos analisados por Kawadler, e colaboradores (2016) acerca do quociente intelectual em crianças com anemia falciforme, seis trabalhos apresentaram grupos com AVE, 17 tinham grupos com infartos cerebrais e apenas sete, dos 19 artigos, usaram Grupos de pessoas sem a doença para fazer comparações. Dessa forma, ter um Grupo-controle de crianças sem a doença, pareadas por idade e sexo, pelo qual é possível comparar os resultados dos testes com o Grupo de pessoas com a doença já configura cuidado metodológico diferenciado entre os trabalhos existentes, mesmo que a escolha do Grupo-controle tenha limitações, como assinalado.

Os resultados (Tabela 6) demonstram, com clareza, que a doença em si interfere mais fortemente nos sistemas cognitivos que a condição socioeconômica, apesar de ser este fator ainda estatisticamente significativo no modelo multivariado. Como já relatado no Capítulo de Resultados, se mantido o mesmo nível socioeconômico, a criança com anemia falciforme, em média, apresenta QI total 21,2 pontos mais baixo que crianças do Grupo-controle.

Em relação aos exames hematológicos, não foi encontrada nenhuma correlação estatisticamente significativa entre parâmetros hematológicos e o desenvolvimento cognitivo. Entretanto, como a literatura internacional aponta (HELTON *et al.*, 2002), o presente estudo também encontrou relação direta entre a hemoglobina total e a fetal com os sistemas cognitivos, e relação indireta entre a contagem basal de leucócitos e de reticulócitos e a cognição. Embora estatisticamente não significativa no presente estudo, tem-se aventado que níveis mais elevados de hemoglobina seriam marcadores de proteção da cognição e os de leucócitos e reticulócitos, fatores de risco. Outro aspecto hematológico que merece

menção é a constatação de que a co-herança de traço alfa-talassêmico, seja com deleção de um ou dois dos quatro genes α , associou-se, de forma estatisticamente significativa, com escores cognitivos mais baixos que o grupo com os genes α íntegros, mesmo após ajustamento pelo fator socioeconômico.

Não há menção, na literatura internacional, a essa associação, existindo tão somente referência a que infartos cerebrais silenciosos não estariam associados com a co-herança de alfa talassemia (BERNAUDIM *et al.* 2011). A hipótese para explicar a associação encontrada no presente estudo seria a oclusão de pequenos vasos cerebrais, fenômeno semelhante ao que explica a incidência mais elevada de crises dolorosas ósseas em pacientes com anemia falciforme que co-herdam genes da alfa talassemia.

O exame de Doppler transcraniano (DTC) tem sido utilizado como medida preditiva de risco aumentado para a ocorrência de acidente vascular encefálico isquêmico (AVE) na doença falciforme (SILVA, 2011). Neste caso, a oclusão, diferentemente dos infartos silenciosos, ocorre nas artérias calibrosas do polígono de Willis. Pegelow e colaboradores (2001) hipotetizaram, nessa época, que a fisiopatologia dos dois eventos vasculares seria semelhante. Entretanto, o estudo realizado por eles não comprovou essa hipótese. Avaliando 78 crianças da coorte americana do CSSCD, por meio de Doppler transcraniano e RM encefálica, eles concluíram que existia uma pequena correlação entre os resultados do DTC e a possibilidade de ocorrência de ICS. Pareceu-lhes, portanto, que Doppler e RM detectariam diferentes mecanismos da doença cerebrovascular na doença falciforme.

O presente estudo avaliou a possível associação entre os resultados de Doppler transcraniano e os escores cognitivos (Tabela 15). Verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa apenas entre os grupos classificados pelo Doppler transcraniano como normal ou condicional baixo ($n = 49$) *versus* condicional alto ou risco elevado ($n = 14$) para os escores de QIV, IF Compreensão Verbal e IF Resistência à Distração. As associações detectadas foram de magnitude bem mais fraca que as observadas entre os escores cognitivos dos Grupos de pacientes e controles, independentemente de que os pacientes tivessem ou não alterações ao Doppler transcraniano. Esses resultados sugerem que alterações de perfusão cerebral nas artérias do polígono de Willis, sem chegar ao ponto de ocasionar

infartos extensos subjacentes a acidente vascular encefálico clinicamente manifesto, podem levar à isquemia do tecido cerebral e diminuição progressiva dos escores cognitivos.

Por definição, os ICS não são identificáveis a partir de exames neurológicos clínicos; faz-se necessário o exame de ressonância magnética. Como mencionado anteriormente, a presença de infartos silenciosos tem sido associada com pior desempenho em baterias neuropsicológicas e com pior desempenho escolar de crianças com anemia falciforme (KINNEY *et al.*, 1999; ADAMS *et al.*, 2001). Alterações na atenção sustentada, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e nas funções executivas têm sido relatadas em alguns estudos como os prejuízos cognitivos mais comuns nesta população (SCHATZ J *et al.*, 2006).

No presente estudo, cerca de 30% dos pacientes apresentaram algum tipo de lesão que caracteriza a presença de infarto silencioso. Pesquisas internacionais apontam para uma incidência média de ICS de 24% na população com DF – podendo variar de 13% a 67%, dependendo do estudo – com predomínio de lesões na região frontal (GOLD *et al.*, 2008). Bernaudin e colaboradores (2000) relatam lesões envolvendo essencialmente a substância branca. As lesões, na presente pesquisa, localizavam-se em várias regiões do encéfalo, mas sempre na substância branca, corroborando os achados de Bernaudin *et al.* (2000) .

Quando se compararam os pacientes que apresentavam infartos silenciosos àqueles cuja RM foi considerada sem alterações, não se verificou diferença estatisticamente significativa nos escores cognitivos. Esses achados contradizem Steen e colegas (2003), que demonstraram escores cognitivos mais baixos no Grupo de pacientes com ICS quando comparados a pacientes com exames normais. No entanto, os resultados do presente estudo corroboram os relatados por Hogan e colaboradores (2006). Esses autores sugerem que a fisiopatologia geral da doença falciforme interfere na função cerebral, prejudicando o desenvolvimento intelectual, mesmo quando não há infartos. Esta informação reforçaria a hipótese de que índices intelectuais mais baixos em crianças com anemia falciforme seriam explicados, pelo menos em parte, por hipóxia crônica do tecido cerebral, mesmo sem levar a lesões detectáveis por ressonância magnética.

Alguns outros trabalhos também associam a presença de ICS a desempenho cognitivo pior: DEBAUN *et al.*, 2012; SCHATZ *et al.*, 2006; DEBAUN *et al.*, 1998; SCHATZ *et al.*, 2012; ARMSTRONG *et al.*, 1996; KAWADLER *et al.*, 2016).

Contudo, ainda não existe consenso sobre o tema. Schatz e colaboradores, em 2006, avaliaram 28 crianças com Hb SS e 16 sujeitos sem a doença, pareando-os pela idade, sexo e nível socioeconômico. Oito pacientes com DF tinham história de AVE. Foram realizados exames de ressonância magnética e avaliação neuropsicológica em toda a população avaliada. Todos os sujeitos estudavam em escolas públicas. Foi usado o WISC-III mais um teste de fluência verbal e um instrumento de organização perceptual. Os critérios para se diagnosticar os infartos cerebrais foram muito parecidos com o do presente estudo. O Grupo com AVE, como esperado, teve desempenho estatisticamente mais baixo que o Grupo com DF sem lesão, e que o Grupo com DF e com ICS, se comparadas todas as funções cognitivas. Embora fosse constatado um decréscimo dos escores cognitivos na direção do Grupo-controle para o Grupo de pacientes sem ou com ICS, as diferenças não foram estatisticamente significativas, tendo sido reconhecido o número amostral muito pequeno de 20 pacientes sem AVE, 8 com infartos e 12 sem infartos silenciosos.

DeBaum *et al.*, (2012) realizaram um estudo de revisão abarcando sete artigos que compararam crianças com anemia falciforme, com e sem infartos silenciosos. Com exceção de um deles (Brown *et al.*, 2000), os outros seis artigos relataram que os escores globais de QI (*Wechsler Full Scale IQ*) em crianças com infartos silenciosos eram sempre ligeiramente inferiores aos de crianças sem infartos. Em estudo de metanálise mais recente e abarcando os estudos revistos por DeBaum (2012) acrescentados de dez outros (Kawadler *et al.*, 2016), foi relatado que a diferença média de QI entre os dois grupos foi de 5,83 pontos (IC a 95%, 3,95 a 7,70) em desfavor do Grupo com infartos silenciosos. Nessa mesma análise, o Grupo de crianças sem ICS tinha um escore inferior a Grupos-controle que se situou em 6,90 pontos (4,07 a 9,74), consideradas sete pesquisas que realizaram tal comparação.

A etiologia dos ICS ainda não é clara, embora saibamos que seja multifatorial. De acordo com Kinney *et al.* (1999), em estudo multivariado feito na coorte americana do *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*, os fatores de risco detectados foram: baixa incidência de eventos álgicos, presença de crises convulsivas prévias, leucometria basal elevada e presença do haplótipo Senegal do gene β^S . Outro relato americano, Debaum *et al.* (2012), detectou que baixa

hemoglobina basal, pressão arterial sistólica basal elevada e gênero masculino seriam associados à ocorrência de ICS.

Por ser, muitas vezes, silenciosa, a doença cerebral vascular pode ser progressiva e seus efeitos, nas funções cognitivas, pouco estudados em profundidade. Miller e colaboradores (2001) concluem, intuitivamente, que a gravidade da doença cerebral deve refletir-se no grau do comprometimento cognitivo. Ainda nessa vertente, Kawadler *et al.* (2015) consideraram que os mecanismos de lesão da substância branca encefálica em pacientes com doença falciforme não estão, ainda, bem-estabelecidos, embora se saiba que a hemodinâmica constantemente alterada, a anemia crônica e longos períodos de baixa oxigenação noturna podem explicar boa parte das alterações cognitivas. Tais condições, provavelmente, aconteceriam em crianças com ausência de infartos cerebrais silenciosos detectáveis pela ressonância magnética.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Minas Gerais é o terceiro estado em incidência da doença falciforme – 1:1.400 nascidos vivos (Januario, 2002) – junto com Maranhão e Pernambuco. Bahia é o Estado de maior incidência – 1:600 nascidos vivos – e Rio de Janeiro em segundo lugar, com 1:1.200 (SIMOES, 2010). Esses dados se explicam pelo movimento dos negros escravizados no período Colonial. Não por acaso, os cinco Estados com maior incidência da doença também foram as regiões que mais receberam escravos africanos. Em virtude desta origem, a relação entre a questão racial e o nível socioeconômico desta população fica óbvia: sujeitos com doença falciforme no Brasil são, em sua maioria, negros – pretos e pardos – e pobres. Outra constatação que deriva dessa relação é a de que crianças e adolescentes com doença falciforme são vítimas, frequentemente, do desconhecimento de suas necessidades específicas, como hidratação durante as aulas e, conseqüentemente, idas ao banheiro, ou acompanhamento pedagógico especializado, decorrente de dificuldades na aprendizagem, por parte dos profissionais da saúde, educação e assistência social.

A falta de conhecimento de médicos e enfermeiros sobre a doença falciforme e seu manejo clínico é reconhecida na literatura (FERNANDES *et al.*, 2010; SABARENSE *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2016). Alguns autores enfatizam a necessidade de capacitação multiprofissional para pacientes e familiares, com o intuito de melhorar a assistência a essas crianças e, ao mesmo tempo, empoderá-las acerca do autocuidado e da gestão de sua saúde (REZENDE *et al.*, 2009; GOMES *et al.*, 2014).

Os profissionais das escolas desconhecem a doença e, muitas vezes, ignoram que o estudante tenha a doença. A evasão escolar nessa população é muito alta, com alguns artigos relatando índices entre 80% e 85% (PAIVA *et al.*, 1993). Estes números são muito expressivos e precisam ser compreendidos. A evasão escolar pode acontecer porque o estudante precisou ficar muito tempo internado e não teve a reposição do conteúdo ou porque teve dificuldades em

acompanhar a turma e este obstáculo não foi acolhido e resolvido pela escola; ou porque ele/ela sofreu alguma situação de racismo – o racismo institucional está fortemente presente em nossa sociedade. As manifestações do racismo nas instituições acontecem quando normas, práticas e comportamentos são discriminatoriamente tornados "naturais" em seu cotidiano (FERNANDES, 2016).

Após compreender e entender que a questão dos danos cognitivos existe, embora seja silenciosa e assintomática, e que a condição da doença em si é ainda mais perniciosa ao desenvolvimento cognitivo que o nível socioeconômico, como demonstrado no presente estudo, estratégias devem ser cogitadas para que possam, preventivamente, minimizar os riscos do comprometimento cognitivo, mesmo em crianças cujos sintomas, habitualmente, não seriam classificados como graves. Com base nesse raciocínio de prevenção e promoção da saúde, o uso de hidroxiureia talvez seja recomendável para todas as crianças com doença falciforme, desde tenra idade, como aventado pelo principal pesquisador do estudo Baby Hug, em recente artigo de revisão (WANG, 2016). É imprescindível que estudos clínicos com o uso precoce de hidroxiureia medissem, além dos efeitos clínicos e laboratoriais usualmente controlados, a possível influência no desenvolvimento cognitivo dos lactentes com anemia falciforme.

A inserção de protocolo de avaliação psicológica no seguimento de crianças com anemia falciforme é medida de implantação imediata, a nosso ver. Esse protocolo auxiliaria as condutas médicas, pedagógicas e dos assistentes sociais, pois permitiria identificar os possíveis prejuízos de uma forma mais objetiva e, com isso, intervenções poderiam ser feitas de modo mais científico. Traçar o perfil neuropsicológico dessa população se faz relevante uma vez que ainda são muito incipientes estudos dessa natureza no Brasil. Dificuldades escolares são, certamente, consequência da doença cerebrovascular assintomática e, assim, invisível aos olhos das comunidades escolares.

Ter conhecimento do desenvolvimento dos diversos sistemas cognitivos de crianças e adolescentes com anemia falciforme é importante para nortear intervenções escolares – como o encaminhamento de alunos com problemas em áreas cognitivas específicas para atendimento especializado – auxiliando professores e equipes pedagógicas no que diz respeito a planos de reabilitação.

Além disso, sabe-se que a cognição, em geral, é afetada pelas condições biológicas, socioeconômicas e culturais (ALMEIDA 1989; SCHATZ *et al.*, 2004). O

presente estudo reafirmou, de forma clara, a influência do nível socioeconômico na cognição de estudantes com anemia falciforme. É preciso, portanto, estabelecer estratégias que melhorem a condição geral de saúde dessas pessoas, aí incluídas, evidentemente, as condições ambientais e sociais. Dessa forma, faz-se necessário formular políticas públicas nas áreas de Educação, Saúde e Assistência, que possam melhorar o acesso e garantir a permanência dessas crianças e adolescentes nas instituições educacionais; que possam, de fato, impactar beneficemente suas vidas, viabilizando ações que interfiram positivamente na assistência à saúde, o que implicará melhor qualidade de vida; e que possam ser reconhecidos efetivamente como sujeitos de direito, encorajados de que são capazes, apesar das limitações existentes, a seguir em frente, perseguindo o sonho utópico de serem felizes.

8 CONCLUSÕES

- Crianças e adolescentes com anemia falciforme tiveram pior desempenho cognitivo quando comparadas ao Grupo de sujeitos sem a doença.
- Não foi possível identificar uma função cognitiva, cujo escore tenha sido significativamente mais baixo que as demais, quando se compararam os Grupos de pacientes e controles.
- Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sistemas cognitivos do Grupo de pacientes que apresentou infartos cerebrais silenciosos quando comparados ao Grupo de pacientes que não tiveram alteração no exame de imagem.
- Foi possível verificar que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos classificados pelo Doppler transcraniano como normal ou condicional baixo quando comparados ao Grupo condicional alto ou risco elevado para valores de QIV, IF Compreensão Verbal e IF Resistência à Distração.
- Houve diferença estatisticamente significativa quanto ao nível socioeconômico entre o Grupo de pacientes com anemia falciforme e o Grupo-controle.
- Feito o ajustamento estatístico para o nível socioeconômico, verificou-se que o Grupo com anemia falciforme ainda apresentava pior rendimento cognitivo quando comparado ao Grupo sem doença. O efeito da doença, em si, nos sistemas cognitivos foi mais intenso que o efeito da condição socioeconômica.
- Não foi possível estabelecer relação estatisticamente significativa entre os exames hematológicos basais das crianças com anemia falciforme e os sistemas cognitivos avaliados.
- Houve diferença estatisticamente significativa para todas as medidas de QI entre o Grupo de pacientes com co-herança de alfa talassemia e o Grupo sem deleção de genes α , sendo que o primeiro teve mais prejuízo cognitivo que o segundo.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. 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.

Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle Cell and Brain Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2001;31-46. Review.

Adams RJ. Big strokes in small persons. *Arch Neurol* 2007;64:1567-74.

Almeida L, Roazzi A, Spinillo AG. O estudo da inteligência: Divergências, convergências e limitações dos modelos. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 1989; 5:217-30.

Angulo IL. Acidente vascular cerebral e outras complicações do sistema nervoso central nas doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29:262-7.

Armstrong FD, Thompson RJ Jr, Wang W, Zimmerman R, Pegelow CH, Miler S *et al*. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 1996;97:864-70.

Bandeira F, Bezerra MA, Santos MN, Gomes YM, Araújo AS, Abath FG. Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29:179-84.

Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, *et al*. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood*. 2011; 117:1130-40

Bernaudin F, Verlhac S, Freard F *et al*. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *J Child Neurol*. 2000;15:333-43.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Programa de Anemia Falciforme - Boletim COSAH no 10. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 1996.

Brown RT, Davis PC, Lambert R, Hsu L, Hopkins K, Eckman J. Neurocognitive functioning and magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol.* 2000;25:503-13

Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29:204–6.

DeBaun MR et al , 2012; 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;119:4587-96.

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;119:3684-90.

DeBaun MR, Schatz J, Siegel MJ, et al. Cognitive screening examinations for silent cerebral infarcts in sickle cell disease. *Neurology.* 1998;50:1678–82.

Di Nuzzo DV, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80:347-54.

Dowling MM, Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Acute silent cerebral infarction in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54:461-4.

Farber MD, Koshy M, Kinney TR. Cooperative Study of Sickle Cell Disease: Demographic and socioeconomic characteristics of patients and families with sickle cell disease. *J Chronic Dis.* 1985;38:495-505.

Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32:203-8.

Fernandes APPC, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:279- 84.

Fernandes APPC. Internações das crianças com Doença Falciforme triadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais em unidades hospitalares do Sistema Único de Saúde, no período de 1999 a 2012. [tese de doutoramento]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2016.

Figueiredo MS. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29:215-7.

Galiza Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39:51-6.

Gold JI, Johnson CB, Treadwell MJ, Hans N, Vichinsky E. Detection and assessment of stroke in patients with sickle cell disease: neuropsychological functioning and magnetic resonance imaging. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25:409-21.

Gomes L, Caldeira A. Avaliação da qualidade da assistência à criança com doença falciforme na atenção primária no norte de Minas Gerais, Brasil. [dissertação de mestrado]. Montes Claros: Universidade Estadual de Montes Claros; 2010.

Gomes LMX, Pereira IA, Torres HC, Caldeira AP, Viana MB. Acesso e assistência à pessoa com anemia falciforme na Atenção Primária. *Acta Paulista de Enfermagem.* 2014;27:348-55.

Hankins J. Assistência médica de qualidade para a anemia falciforme: já chegamos lá? *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:256-8.

Helton KJ, Glass JO, Reddick WE, Paydar A, Zandieh AR, Dave R, Smeltzer MP, Wu S, Hankins J, Aygun B, Ogg RJ. Comparing segmented ASL perfusion of vascular territories using manual versus semiautomated techniques in children with sickle cell anemia. *J Magn Reson Imaging.* 2015;41:439-46.

Helton KJ, Wang WC, Wynn LW, Khan RB, Steen RG. The effect of hydroxyurea on vasculopathy in a child with sickle cell disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1692-6.

Hogan AM, Pit-ten Cate IM, Vargha-Khadem F, Prengler M, Kirkham FJ. Physiological correlates of intellectual function in children with sickle cell disease: hypoxaemia, hyperaemia and brain infarction. *Dev Sci*. 2006;9(4):379-87. Review.

Inati A, Chabtini L, Mounayar M, Taher A. Current understanding in the management of sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2009;33:S107-S15.

Januario J. Incidência da doença falciforme em um milhão de nascidos vivos em Minas Gerais (1998-2001). Incidência da doença falciforme em um milhão de nascidos vivos em Minas Gerais (1998-2001). [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2002.

Kawadler JM, Kirkham FJ, Clayden JD, et al. White matter damage relates to oxygen saturation in children with sickle cell anemia without silent cerebral infarcts. *Stroke*, 2015; 46:1793–99.

Kawadler JM, Clayden JD, Clark CA, Kirkham FJ. Intelligence quotient in paediatric sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:672-9.

King AA, Strouse JJ, Rodeghier MJ, Compas BE, Casella JF, McKinstry RC, Noetzel MJ, Quinn CT, Ichord R, Dowling MM, Miller JP, Debaun MR. Parent education and biologic factors influence on cognition in sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2014;89:162-7.

King AA, Rodeghier MJ, Panepinto JA, Strouse JJ, Casella JF, Quinn CT, Dowling MM, Sarnaik SA, Thompson AA, Woods GM, Minniti CP, Redding Lallinger RC, Kirby-Allen M, Kirkham FJ, McKinstry R, Noetzel MJ, White DA, Kwiatkowski JK, Howard TH, Kalinyak KA, Inusa B, Rhodes MM, Heiny ME, Fuh B, Fixler JM, Gordon MO, DeBaun MR. Silent cerebral infarction, income, and grade retention among students with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2014;89:E188-92.

Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, Vichinsky E, Redding-Lallinger R, Gee B, Platt OS, Ware RE. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. Pediatric Hydroxyurea Group. *Blood*. 1999;94:1550-4.

Kinney TR, Sleeper LA, Wang W, Zimmerman RA, Pegelow CH, Ohene-Frempong K, Wethers DL, Bello JA, Vichinsky EP, Moser FG, Gallagher DM, Debaun MR, Platt O, Miller S. Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia: A Risk Factor Analysis. *Pediatrics*. 1999;103:640-5.

Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet*. 2001;357:1656-9.

Kral MC, Brown RT, Connelly M, Curé JK, Besenski N, Jackson SM, Abboud MR. Radiographic predictors of neurocognitive functioning in pediatric Sickle Cell disease. *J Child Neurol*. 2006;21:37-44.

Leschke J, Panepinto JA, Nimmer M, Hoffmann RG, Yan K, Brousseau DC. Outpatient follow-up and rehospitalizations for sickle cell disease patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:406-9.

Lobo C, Marra VN, Silva RMG. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29:247-58.

Loureiro MM, Rozenfeld S, Portugal RD. Acute clinical events in patients with sickle cell disease: epidemiology and treatment. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30:95-100.

Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2005;39:943-9.

Martins P, Moraes-Souza H, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev Bras Hematol hemoter*. 2010;32:378-83.

Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, Kinney TR, Sleeper LA, Bello JA, DeWitt LD, Gallagher DM, Guarini L, Moser FG, Ohene-Frempong K, Sanchez N, Vichinsky EP, Wang WC, Wethers DL, Younkin DP, Zimmerman RA, DeBaun MR; Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr*. 2001;139:385-90.

Moser FG, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman RA, Wang WC, Ohene-Frempong K, Schwartz A, Vichinsky EP, Gallagher D, Kinney TR. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease - AJNR Am J Neuroradiol. 1996;17:965-72.

Nascimento E, Figueiredo VLM. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicol Reflex Crit.* 2002;15:603-12.

Noll RB, Stith L, Gartstein MA, et al. Neuropsychological functioning of youths with sickle cell disease: comparison with non-chronically ill peers. *J Pediatr Psychol*, 2001;26: 69–78.

Nunest S, Miranda DL, Reis AT, Gramacho MAS, Argollo NRL. Complicações neurológicas em anemia falciforme: avaliação neuropsicológica do desenvolvimento com o NEPSY. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32:181-5.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Genetics and society. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. 391-8.

Olney RS. Preventing morbidity and mortality from sickle cell disease. A public health perspective. *Am J Prev Med.* 1999;16:116-21.

Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RMS. Anemia Falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 1993;27: 54-8.

Pegelow CH; Wang W, Granger S, Hsu LL, Vichinsky E, Moser FG, Bello J, Zimmerman RA, Adams RJ, Brambilla. Silent infarcts in children with cell anemia and abnormal cerebral artery velocity. *Arch Neurol.* 2001;58 2017-21.

Pereira ASS, Cardoso CS, Brener S, Proietti ABFC. Doença falciforme e qualidade de vida: um estudo da percepção subjetiva dos pacientes da Fundação Hemominas, Minas Gerais, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30:411-6.

Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood.* 2004;103:4023-7.

Rezende PV, Viana MB, Murao M, Chaves A, Ribeiro A. Sequestro esplênico agudo em coorte de crianças com anemia falciforme. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:163-9.

Rodrigues CCM, Araújo IEM, Melo L. A família da criança com doença falciforme e a equipe enfermagem: revisão crítica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010.32;257-64.

Sabareense AP, Lima GO, Silva LM, Viana MB. Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:242-7.

Sabareense AP, Lima GO, Silva LML, Viana MB. Survival of children with sickle cell disease in the comprehensive newborn screening programme in Minas Gerais, Brazil. *Paediatr Int Child Health*. 2015;35:329-32.

Schatz J, Brown RT, Pascual JM, Hsu L, Debaun MR. Poor school performance and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology*. 2001;56:1109–11.

Schatz J, Buzan R. Decreased corpus callosum size in sickle cell disease: relationship with cerebral infarcts and cognitive functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12:24–33.

Schatz J, Finke R, Roberts CW. Interactions of biomedical and environmental risk factors for cognitive development: a preliminary study of sickle cell disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2004;25:303-10.

Schatz J, McClellan CB. Sickle cell disease as a neurodevelopmental disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2006;12:200-7. Review.

Schatz J, White DA, Moinuddin A, Armstrong M, DeBaun MR. Lesion burden and cognitive morbidity in children with sickle cell disease. *J Child Neurol*. 2002;17:891– 5.

Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics.; American Academy of Pediatrics.. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2002;109:526-35.

Serjeant G. A doença da célula falciforme. *Anais Nestlé*. 1999;58:11-22.

Serjeant GR, Serjeant BE, Balkaran B, Char G, Morris JS, Thomas PW. Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 1992;120:360-6.

Silva CM, Giovani P, Viana MB- High reticulocyte count is an independent risk factor for cerebrovascular disease in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:116-21.

Silva MC, Shimauti EL. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28:144-8.

Simões BP, Pieroni F, Barros G, Machado CL, Cançado RD, Salvino MA, et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: Comitê de hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:46-53.

Smith LA, Oyeku SO, Homer C, Zuckerman B. Sickle cell disease: a question of equity and quality. *Pediatrics*. 2006;117:1763-70.

Steen RG, Fineberg-Buchner C, Hankins G, Weiss L, Prifitera A, Mulhern RK. Cognitive deficits in children with sickle cell disease. *J Child Neurol*. 2005;20:102-7.

Steen RG, Miles MA, Helton KJ, Strawn S, Wang W, Xiong X, Mulhern RK. Cognitive impairment in children with hemoglobin SS sickle cell disease: relationship to MR imaging findings and hematocrit. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:382-9.

Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, Orringer E, Bellevue R, Olivieri N, Eckman J, Varma M, Ramirez G, Adler B, Smith W, Carlos T, Ataga K, DeCastro L, Bigelow C, Sauntharajah Y, Telfer M, Vichinsky E, Claster S, Shurin S, Bridges K, Waclawiw M, Bonds D, Terrin M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003; 289:1645-65.

Thompson RL, Armstrong FD, Link CL, Pegelow CH, Moser F, Wang WC. A prospective study of the relationship over time of behavior problems, intellectual functioning, and family functioning in children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr Psychol*. 2003; 28:59-65.

Vichinsky EP. Comprehensive care in sickle cell disease: its impact on morbidity and mortality. *Semin Hematol.* 1991; 28:220-6. Review.

Vichinsky E, Hurst D; Earles A; Kleman K; Lubin B; Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics.* 1988.81:749-55.

Vilela RQ, Bandeira DM, Silva MAE. Ocular complications in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29:285-7.

Wang W, Enos L, Gallagher D, Thompson R, Guarini L, Vichinsky E, Wright E, Zimmerman R, Armstrong FD; Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Neuropsychologic performance in school-aged children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr.* 2001;139:391-7

Wang WC. Minireview: Prognostic factors and the response to hydroxurea treatment in sickle cell disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016;241:730-6.

White D, DeBaun M. Cognitive and behavioral function in children with sickle cell disease: a review and discussion of methodological issues. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20:458-62.

Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29:207-14.

ANEXO 1- Protocolo de diagnóstico molecular de talassemia alfa

O diagnóstico molecular de alfa-talassemia foi feito por *gap-PCR* múltipla, capaz de detectar as sete principais deleções dos genes *HBA* em tubo único¹³. A Figura 1 representa, esquematicamente, o agrupamento de genes da α -globina, indicando-se a extensão representativa de cada deleção e a posição relativa de cada oligonucleotídeo.

A identidade de cada deleção foi obtida pela determinação do tamanho do fragmento amplificado na reação. Visto que qualquer uma das sete deleções remove parte ou todo o gene *HBA2*, a amplificação do gene *wild* juntamente com a amplificação de um fragmento correspondente a alguma deleção indica que a mutação encontra-se em heterozigose. Como controle positivo para o sucesso da amplificação do DNA, foi utilizado um segmento de 2.350 pb, referente à região 3' não transcrita do gene *LIS1* (fator plaquetário), localizado no cromossomo 17p13.3.

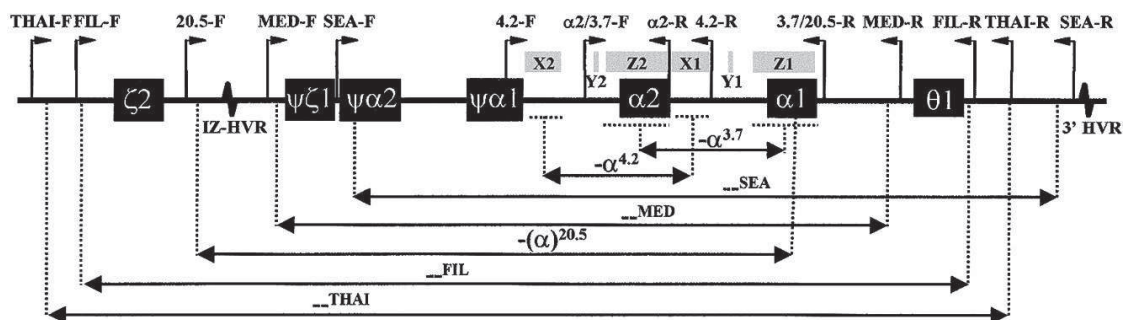


Figura 1 - Ilustração do agrupamento de genes da globina alfa, extensão das deleções e posição dos oligonucleotídeos.

Fonte: TAN, 2001 (ver nota de rodapé)

As reações de PCR foram realizadas utilizando-se o *kit* comercial para PCR múltipla (QIAGEN® Multiplex PCR kit, QIAGEN). Os ensaios para diagnóstico molecular de α -Tal foram realizados nas seguintes condições: volume final de 15 μ L, contendo 100 μ M de cada dNTP, 0,75 μ M MgCl₂ e 1,25 U HotStarTaq DNA polimerase (*Qiagen master mix*), oligonucleotídeos sintéticos em concentrações distintas (Tabela 1), 1X solução Q e 250 ng de DNA genômico. Em relação aos ciclos da PCR, estabeleceu-se: ativação da enzima *hot start* e desnaturação do DNA a 96°C por 15 minutos, seguido de 30 ciclos de 98°C por 45 segundos para

¹³ Tan AS, Quah TC, Low PS, Chong SS. A rapid and reliable 7-deletion multiplex polymerase chain reaction assay for alpha-thalassemia. *Blood*. 2001;98:250-1.

desnaturação do DNA, 62°C durante 90 segundos para anelamento dos iniciadores, 72°C por 135 segundos para ação da DNA polimerase, seguido por uma extensão final de 5 minutos a 72°C (Veriti, Applied Biosystems).

Tabela 1 - Sequência dos oligonucleotídeos sintéticos para cada tipo de deleção da α -Tal, respectivas concentrações utilizadas nas reações de PCR e tamanho esperado dos produtos da amplificação

| Gene ou tipo de deleção | Sequência 5`-3` | Concentração | Tamanho do fragmento esperado |
|-------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------------|
| LIS1-F | ATACCATGGTTACCCCATTGAGC | 0.5 mM | 2350 pb |
| LIS1-R | AGGGCTCATTACATGTGGACCC | 0.5 mM | |
| α 2/3.7-F | CCCCTCGCCAAGTCCACCC | 0.2 mM | 2022/2029 pb |
| 3.7/20.5-R | AAAGCACTCTAGGGTCCAGCG | 0.2 mM | |
| α 2-R | AGACCAGGAAGGGCCGGTG | 0.2 mM | 1800 pb |
| 4.2-F | GGTTTACCCATGTGGTGCCTC | 0.5 mM | 1628 pb |
| 4.2-R | CCCGTTGGATCTTCTCATTTCCC | 0.5 mM | |
| SEA-F | CGATCTGGGCTCTGTGTTCTC | 0.2 mM | 1349 pb |
| SEA-R | AGCCCACGTTGTGTTTCATGGC | 0.2 mM | |
| THAI-F | GACCATTCCCTCAGCGTGGGTG | 0.3 mM | 1153 pb |
| THAI-R | CAAGTGGGCTGAGCCCTTGAG | 0.3 mM | |
| 20.5-F | GCCCAACATCCGGAGTACATG | 0.2 mM | 1007 pb |
| MED-F | TACCCTTTGCAAGCACACGTAC | 0.2 mM | 807 pb |
| MED-R | TCAATCTCCGACAGCTCCGAC | 0.2 mM | |
| FIL-F | TTTAAATGGGCAAACAGGCCAGG | 1.0 mM | 546 pb |
| FIL-R | ATAACCTTTATCTGCCACATGTAGC | 1.0 mM | |

Fonte: TAN, 2001 (ver nota de rodapé na página anterior)

Para resolução dos produtos da PCR, 15 μ L do produto adicionados de 1 μ L do tampão de corrida xileno cianol 5X foram aplicados em gel de agarose 1% contendo brometo de etídio (10 μ g/mL). A corrida de eletroforese foi realizada a 90 *volts* durante 2 horas em cuba contendo tampão TAE 1X. O gel foi visualizado no sistema de fotodocumentação sob luz ultravioleta para análise dos fragmentos amplificados. A determinação do genótipo foi realizada de acordo com o tamanho dos fragmentos amplificados, quando comparados com o padrão de peso molecular 500 pb (500 bp DNA Ladder, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) (Figura 2).

Todos os testes moleculares foram feitos no Laboratório de Pesquisa do Hemocentro de Belo Horizonte, como parte de outras investigações em crianças

com doença falciforme. A coordenação laboratorial coube a André Rolim Belisário, Ph.D., e a coordenação clínica ao orientador, Prof. Marcos Borato Viana.

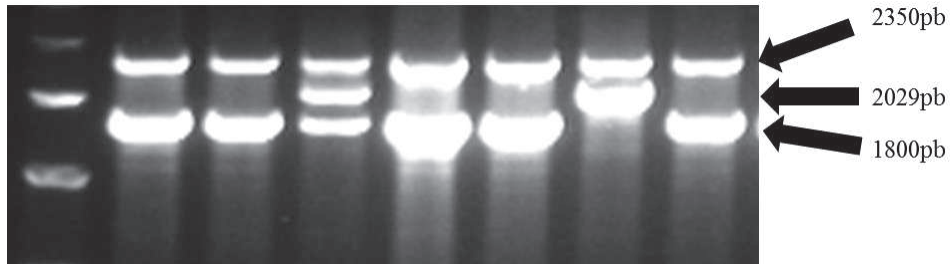


Figura 2 – Fotografia do gel de agarose 1% contendo produtos da PCR múltipla para diagnóstico molecular da talassemia alfa. Na canaleta 1 foi aplicado o padrão de peso molecular em escala de 500 pares de base. Nas canaletas 2, 4 e 7 foram aplicadas amostras com os genótipos $\alpha\alpha/\alpha\alpha$, $\alpha\alpha/-\alpha^{3.7}$ e $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$, respectivamente.

ANEXO 2 – Avaliação Socioeconômica

Questionário – Critério Brasil – 2008

Aplicador: _____ Data: _____
 ____/____/____

Nome _____ da
 criança: _____
 Nome do pai/mãe ou responsável legal (indicar parentesco): _____

Marque com “X” a condição apresentada de cada item:

| Posse de itens | Não tem | Tem (quantidade) | | | |
|---|---------|------------------|---|---|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 ou + |
| Televisores em cores | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Rádios (não inclui o de automóvel) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Banheiros | 0 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Automóveis (não inclui se de uso profissional) | 0 | 4 | 7 | 9 | 9 |
| Empregadas mensalistas (trabalham ao menos 5 dias por semana) | 0 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| Máquinas de lavar (não incluir tanquinho) | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Videocassete e/ou DVD | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Geladeira | 0 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Freezer (<i>Independente ou 2a porta da geladeira duplex</i>) | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Grau de instrução do chefe de família

Marque com “X” uma das condições abaixo descritas:

| | |
|---|---|
| Analfabeto/ Primário incompleto/ Até 3ª série Fundamental | 0 |
| Primário completo/ Até 4ª série Fundamental | 1 |
| Ginásial completo/ Ensino Fundamental completo | 2 |
| Colegial completo/ Ensino Médio completo | 4 |
| Ensino Superior completo | 8 |

| Classe | Soma Pontuação |
|--------|----------------|
| A1 | 42-46 |
| A2 | 35-41 |
| B1 | 29-34 |
| B2 | 23-28 |
| C1 | 18-22 |
| C2 | 14-17 |
| D | 8-13 |
| E | 0-7 |

Indicar quem é o chefe de família (indicar parentesco): _____

Indicar quantas pessoas moram na casa: _____

ANEXO 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO RESPONSÁVEL PELO PACIENTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96

Pesquisa: A inteligência na Anemia Falciforme: estudo comparativo do desenvolvimento cognitivo de crianças com e sem infartos cerebrais “silenciosos”

A anemia falciforme é uma doença do sangue causada pela alteração na forma das hemácias, que ficam parecidas com foice, ao invés de ter a forma normal arredondada. Ela é uma doença genética, ou seja, o pai e a mãe podem transmitir para os filhos o gene alterado (hemoglobina S) que leva à doença. A doença falciforme causa diferentes sintomas nos pacientes, com casos mais leves e outros mais graves. A gravidade da doença pode ser prevista por avaliação clínica ou estar relacionada com características genéticas dos indivíduos. Nosso objetivo é estudar se seu (sua) filho(a) possui alterações no cérebro a que denominamos **infartos silenciosos**. Esses infartos são provenientes da obstrução de pequenos vasos cerebrais por causa da anemia falciforme. Eles podem ser “vistos” por um exame que se chama ressonância magnética, que é um tipo de fotografia do interior do corpo, mais avançada que a radiografia comum e que não faz uso de irradiação. Os infartos sucessivos podem causar diminuição da capacidade de aprendizagem de seu(sua) filho(a). Vamos, caso você concorde, fazer alguns testes que medem o quociente de inteligência (conhecido como QI) e tentar relacionar os achados desses testes com a presença dos infartos silenciosos e com outros dados clínicos, como condições do pulmão, dos vasos cerebrais, coração, ossos e outros órgãos, dados hematológicos, ou seja, composição do sangue e fatores genéticos, como grupos de genes associados ao gene da HbS e alfa talassemia. Todos esses fatores podem estar influenciando a capacidade de aprendizagem de seu(sua) filho(a). Alguns resultados poderão ajudar o médico a conhecer quais os pacientes terão maior risco de ter uma doença mais grave, e assim orientá-lo no tratamento mais adequado para evitar as possíveis complicações. Também poderá, no caso de seu(sua) filho(a), orientar a adoção de condutas terapêuticas que diminuam a progressão das lesões cerebrais e melhorem o desenvolvimento escolar da criança, mas tudo será

discutido com você pelo médico que a acompanha, não fazendo parte da pesquisa qualquer tipo de tratamento experimental.

É por isso que nós pedimos sua autorização para incluir seu(sua) filho(a) nestes estudos. Caso autorize, você não terá nenhum custo. Vamos realizar testes psicológicos que medem a inteligência de seu filho (QI). São constituídos por várias tarefas que a ele(ela) serão propostas por psicólogos treinados na aplicação dos testes. Não existe nenhum incômodo ou mal estar para a criança. Seria como se ela estivesse “brincando”. Também pedimos sua autorização para submetê-la ao exame de ressonância magnética para sabermos se ela tem os tais infartos silenciosos. O exame não causa dor e é praticamente inofensivo. O único incômodo que pode provocar é proveniente do barulho que a máquina faz quando está tirando as “fotos”. Dura cerca de 20 minutos e a criança deve ficar imóvel para que as “fotos” fiquem boas. Por isso, às vezes, é necessário que a criança seja anestesiada para ficar “quietinha”. A anestesia só será usada se o médico responsável pelo exame não conseguir que seu(sua) filho(a) fique “quietinho(a)”, mas não será feita se você não autorizar. Iremos, também, colher um pouco de sangue da veia (5 ml) da criança para realizar os testes genéticos, caso não tenham já sido realizados anteriormente. A coleta de sangue será feita por um profissional treinado, mas, em alguns casos, pode acontecer um hematoma (cor roxa) na região do braço onde a agulha foi introduzida. Caso seja feita uma coleta de sangue para exames referentes ao acompanhamento clínico, esta mesma amostra poderá ser usada para nossa pesquisa, sem necessidade de nova coleta. O material coletado ficará guardado no Laboratório de Pesquisa da Fundação Hemominas e será usado apenas para um dos fins propostos nesta pesquisa (identificação dos grupos de genes associados ao gene da HbS, e alfa talassemia). Será necessário, também, coletar dados no prontuário do seu (sua) filho(a). Além disso, faremos a avaliação dos vasos sanguíneos cerebrais, caso ainda não tenha sido realizada, por meio do ultrassom transcraniano, exame simples que não provoca dor, para detecção de doença neurológica. Este exame será realizado no Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte, como parte da avaliação clínica. Os resultados dos testes clínicos e genéticos serão anexados ao prontuário do participante. Na divulgação dos resultados, o nome da criança não será mostrado, garantindo sigilo e privacidade. Também é importante esclarecer que você tem toda a liberdade para decidir se quer

ou não autorizar a participação do seu (sua) filho(a) nestas pesquisas. Se você não autorizar, ele não será prejudicado no atendimento, e se desistir durante a pesquisa, não sofrerá nenhum prejuízo.

Caso você autorize, o material genético (DNA) recolhido para estes estudos poderá ser usado pelos mesmos pesquisadores envolvidos nestas pesquisas em futuras investigações com os mesmos objetivos: investigar marcadores genéticos que podem ter influência nas manifestações clínicas da doença falciforme. Neste caso, a amostra da criança será conservada sem prazo para descarte (**Banco de Amostras**). Entretanto, o uso futuro deste material nunca será ligado a nenhum dado pessoal do participante. Você pode negar a permissão para o uso da amostra em estudos futuros e, ainda, participar deste projeto. Se você autorizar o uso futuro da amostra da criança, qualquer novo estudo utilizando esta amostra deverá ser avaliado e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação. Se a nova pesquisa não trazer benefícios ou riscos para o participante, você não será informado sobre seu uso.

Eu, _____ responsável pelo menor _____, após esclarecimentos, autorizo o pesquisador a incluí-lo(a) nestes estudos.

Data:

Assinatura:

Rua:

Bairro:

Cidade:

CEP:

Telefone:

Assinatura de crianças com 7 a 12 anos de idade (termo semelhante, mas dirigido à criança)

Quanto ao Banco de Amostras, marque com um X sua decisão:

() Aceito que os pesquisadores guardem a amostra coletada para uso em estudos futuros.

() NÃO aceito que os pesquisadores guardem a amostra coletada para uso em estudos futuros.

Assinatura do pesquisador:

Local: _____

Data: ____/____/____

Pesquisadores responsáveis: Marcos Borato Viana, Isabel Pimenta Spínola Castro.

**ANEXO 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA AS
CRIANÇAS DO GRUPO-CONTROLE, COM IDADE SEMELHANTE A DAS
CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96

Pesquisa: A inteligência na Anemia Falciforme: estudo comparativo do desenvolvimento cognitivo de crianças com e sem infartos cerebrais “silenciosos”

A anemia falciforme é uma doença do sangue causada pela alteração na forma das hemácias, que ficam parecidas com foice, ao invés de ter a forma normal arredondada. Ela é uma doença genética, ou seja, o pai e a mãe podem transmitir para os filhos o gene alterado (hemoglobina S) que leva à doença. A doença falciforme causa diferentes sintomas nos pacientes, com casos mais leves e outros mais graves. A gravidade da doença pode ser prevista por avaliação clínica ou estar relacionada com características genéticas dos indivíduos. Nosso objetivo é estudar se algumas crianças com anemia falciforme possuem alterações no cérebro a que denominamos **infartos silenciosos**. Esses infartos são provenientes da obstrução de pequenos vasos cerebrais por causa da anemia falciforme. Os infartos sucessivos podem causar diminuição da capacidade de aprendizagem das crianças com anemia falciforme. Vamos, caso você concorde, fazer alguns testes que medem o quociente de inteligência (conhecido como QI) em seu(sua) filho(a) e compará-los com os testes das crianças com anemia falciforme. Dessa forma, poderemos ter uma melhor ideia de como os infartos silenciosos podem estar afetando as crianças com a anemia falciforme.

É por isso que nós pedimos sua autorização para incluir seu(sua) filho(a) nestes estudos. Caso autorize, você não terá nenhum custo. Vamos realizar testes psicológicos que medem a inteligência de seu filho (QI). São constituídos por várias tarefas que a ele(ela) serão propostas por psicólogos treinados na aplicação dos testes. Não existe nenhum incômodo ou mal estar para a criança. Seria como se ela estivesse “brincando”.

Também é importante esclarecer que você tem toda a liberdade para decidir se quer ou não autorizar a participação do seu (sua) filho(a) nestas pesquisas. Se você não autorizar, ele não será prejudicado na escola, nem em qualquer outra atividade. Se você ou ele(a) desistir de colaborar durante a pesquisa, não sofrerá nenhum prejuízo.

Eu, _____, responsável pelo menor _____, após esclarecimentos, autorizo o pesquisador a incluí-lo(a) nestes estudos.

Data:

Assinatura:

Rua:

Bairro:

Cidade:

CEP:

Telefone:

Assinatura de crianças com 7 a 12 anos de idade (termo semelhante, mas dirigido à criança)

Assinatura do pesquisador:

Local: _____

Data: ____/____/____

Pesquisadores responsáveis: Marcos Borato Viana, Isabel Pimenta Spínola Castro.