



## ARTIGO ORIGINAL

# Cognitive profile of children with sickle cell anemia compared to healthy controls<sup>☆,☆☆</sup>



Isabel Pimenta Spínola Castro<sup>a,\*</sup> e Marcos Borato Viana<sup>b</sup> 

<sup>a</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 2 de novembro de 2017; aceito em 16 de abril de 2018

### KEYWORDS

Sickle cell anemia;  
Cognition;  
Child;  
Adolescent medicine;  
Cerebral infarction;  
Sickle hemoglobin

### Abstract

**Objective:** To evaluate the cognitive abilities of children and adolescents with sickle cell anemia diagnosed through neonatal screening and to compare them with healthy controls, adjusting the results to their socioeconomic status.

**Methods:** Cognitive assessment was performed with the Wechsler WISC-III scale in 64 children and adolescents with sickle cell anemia and in 64 controls matched by gender and age, without the disease and without neurological impairment; socioeconomic status was measured by the Criterion Brasil.

**Results:** All cognitive scores were lower in the group of patients. The mean overall IQ, Verbal IQ, and Performance IQ were, respectively, 90.95 for the group of patients and 113.97 for the controls ( $p < 0.001$ ); 91.41 for the group of patients and 112.31 for the controls ( $p < 0.001$ ); 92.34 for the group of patients and 113.38 for the controls ( $p < 0.001$ ). Scores for processing speed, distraction resistance, and perceptual organization were also significantly lower in patients. A direct and significant correlation was detected between socioeconomic status and cognitive scores. In the multivariate analysis, for the same socioeconomic status, a child with sickle cell anemia had an average IQ of 21.2 points lower than the mean IQ observed for the controls ( $p < 0.001$ ), indicating that the disease, adjusted for the socioeconomic effect, is a strong predictor of the overall IQ.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.04.012>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Castro IP, Viana MB. Cognitive profile of children with sickle cell anemia compared to healthy controls. J Pediatr (Rio J). 2019;95:451–7.

<sup>☆☆</sup> Estudo vinculado a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria; e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad), Fundação Hemominas, Belo Horizonte, MG, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mails: [Isabel@nupad.medicina.ufmg.br](mailto:Isabel@nupad.medicina.ufmg.br), [isaspcastro@gmail.com](mailto:isaspcastro@gmail.com) (I.P. Castro).

**PALAVRAS-CHAVE**

Anemia falciforme;  
Cognição;  
Criança;  
Medicina do  
adolescente;  
Infarto cerebral;  
Hemoglobina  
falciforme

**Conclusion:** The cognitive impairment of children with sickle cell anemia is severe and manifests even when the disease effect is adjusted to the socioeconomic status. In the authors' view, such impairment requires an early preventive approach in order to avoid this cognitive damage.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Perfil cognitivo de crianças com anemia falciforme, comparado com o de controles saudáveis

**Resumo**

**Objetivo:** Avaliar os sistemas cognitivos de crianças e adolescentes com anemia falciforme provenientes de triagem neonatal e compará-las com controles saudáveis, ajustando-se os resultados para o nível socioeconômico.

**Método:** A avaliação cognitiva foi feita com a escala de Wechsler WISC-III em 64 crianças e adolescentes com anemia falciforme e em 64 controles pareados por sexo e idade, sem a doença e sem comprometimento neurológico; o nível socioeconômico foi aferido pelo Critério Brasil.

**Resultados:** Todos os escores cognitivos foram inferiores no grupo de pacientes. As médias de QI Total, QI Verbal e QI de Execução foram respectivamente 90,95 para o grupo de pacientes e 113,97 para os controles ( $p < 0,001$ ); 91,41 para o grupo de pacientes e 112,31 para os controles ( $p < 0,001$ ); 92,34 para o grupo de pacientes e 113,38 para os controles ( $p < 0,001$ ). Os escores de velocidade de processamento, de resistência à distração e de organização perceptual foram, também, significativamente mais baixos nos pacientes. Detectou-se correlação direta e significativa entre o nível socioeconômico e os escores cognitivos. Em análise multivariada, para um mesmo nível socioeconômico, uma criança com anemia falciforme teve QI total, em média, 21,2 pontos mais baixo do que a média dos controles ( $p < 0,001$ ), indicou que a doença, ajustada para o efeito socioeconômico, é forte fator preditivo do QI total.

**Conclusão:** Os prejuízos cognitivos das crianças com anemia falciforme são intensos e se manifestam mesmo quando o efeito da doença é ajustado para o nível socioeconômico, o que, a nosso ver, requer abordagem preventiva precoce para tentar evitar tais prejuízos.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A doença falciforme é uma entidade clínica crônica que, por sua incidência e complexidade biopsicossocial, é considerada um dos grandes problemas de saúde pública da atualidade. No mundo, estima-se, de forma provavelmente conservadora, que nasçam cerca de 275 mil crianças por ano com doença falciforme, 84% na África.<sup>1</sup> No Brasil, o número total de pacientes é estimado em 30 mil.<sup>2</sup> Em Minas Gerais, estado onde foi feito o presente estudo, a incidência em recém-nascidos é de 1:1.300.<sup>3</sup>

A hemoglobina S (HbS) decorre de mutação genética (GAG > GTG) no códon 6 do gene HBB. Na anemia falciforme, o alelo  $\beta^S$  encontra-se em homozigose. Nos outros subtipos clínicos da doença falciforme, ocorre dupla heterozigose do alelo  $\beta^S$  com outros alelos, tais como  $\beta^C$ ,  $\beta^{D-Punjab}$  e  $\beta$ -talassemia. A HbS faz com que as hemácias adquiram a forma de foice em ambiente de baixa oxigenação, provoca obstrução vascular e dificulta a circulação sanguínea. Se a obstrução for grave, ocorrem hipóxia tecidual e infartos isquêmicos de extensão variável, depende do calibre do vaso obstruído e da existência de circulação colateral supletiva. As crises

dolorosas são os episódios agudos mais comuns decorrentes da vaso-oclusão. A hemólise crônica e a reiteração de infartos isquêmicos levam a lesão de vários tecidos e órgãos.<sup>4</sup>

Os eventos neurológicos são tidos como as mais complexas manifestações clínicas da doença e estão, frequentemente, associados a danos cognitivos. O acidente vascular encefálico (AVE) foi relatado pela primeira vez em 1923, 13 anos após a descrição da anemia falciforme. Entretanto, essa 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.<sup>5</sup>

Além do AVE e do ataque isquêmico transitório, que do primeiro se diferencia tão somente por as manifestações neurológicas focais não perdurarem por mais de 24 horas, é possível que pacientes com anemia falciforme desenvolvam os chamados infartos cerebrais silenciosos (ICS), detectáveis por exame de ressonância magnética nuclear, 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.<sup>6-10</sup>

Em 1963, estudos americanos iniciais indicavam que o desenvolvimento intelectual de crianças com anemia falciforme não apresentaria alterações.<sup>11</sup> A partir da década de 1980, a doença cerebral em pessoas com anemia falciforme passou a ser investigada mais profundamente. Os estudos começaram, então, a relatar danos neuropsicológicos e idade escolar “atrasada” em crianças com anemia falciforme quando comparadas com outras que não tinham a doença.<sup>5</sup>

Dessa forma, as crianças com anemia falciforme costumam apresentar escores cognitivos mais baixos quando comparadas com crianças sem a doença. Pior função intelectual global tem sido relatada em vários estudos e, também, déficit em áreas específicas, tais como função executiva, atenção seletiva, memória de trabalho, velocidade de processamento, vocabulário, raciocínio abstrato e compreensão verbal. Esses déficits têm sido associados, em vários relatos, à presença de ICS.<sup>12-17</sup>

O objetivo geral do presente estudo foi avaliar os sistemas cognitivos de crianças e adolescentes com anemia falciforme, compará-las com controles pareados sem a doença e levar em consideração o possível efeito da situação socioeconômica das famílias.

## Métodos

Trata-se de estudo transversal, com dois grupos de sujeitos: pacientes (Grupo 1) e controles (Grupo 2). No primeiro, foram avaliados 63 pacientes com anemia falciforme (hemoglobina SS) e um com  $S\beta^0$  talassemia (0% de hemoglobina A e, portanto, SS na eletroforese de hemoglobina), confirmados por exames moleculares. Foram excluídas as crianças que haviam apresentado na sua história clínica AVE isquêmico (*overt stroke*) ou ataque isquêmico transitório. A presença de ICS, detectada por ressonância nuclear magnética em 20 dos 64 pacientes (31,2%), e resultados anormais da velocidade de fluxo em artérias cerebrais pelo Doppler transcraniano em seis de 63 pacientes (9,5%) não foram critérios de exclusão. Esses exames, bem como dados clínicos de gravidade, resultados laboratoriais e testes genéticos, serão analisados como eventuais fatores de risco para déficits cognitivos em estudo complementar a ser publicado. A idade variou de 7 a 13 anos; 37 (57,8%) eram do sexo feminino e 27 (42,2%) do masculino. Todos eram provenientes do Programa Estadual de Triagem Neonatal e se encontravam em tratamento na Fundação Hemominas. Eles residiam na capital ou em cidades da Região Metropolitana de Minas Gerais. O Grupo 2 foi constituído por 64 controles (sujeitos sem a doença falciforme), pareados por sexo e idade ao Grupo 1, que estudavam em uma escola pública municipal, localizada em Belo Horizonte.

Foi usado como instrumento de avaliação socioeconômica o Critério de Classificação Econômica do Brasil – o Critério Brasil. O questionário aborda a posse de itens domésticos (eletrodomésticos, empregados, automóveis, número de banheiros) e o grau de instrução do chefe da família. As entrevistas para a avaliação socioeconômica foram respondidas presencialmente pelos responsáveis dos sujeitos do Grupo 1 e feitas no mesmo dia dos testes psicológicos. As

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

Os resultados numéricos das avaliações foram transformados em categorias e classificados de acordo com orientações do instrumento usado. A mais elevada (A1) abrangia 42 a 46 pontos; A2, 35–41; B1, 29–34; B2, 23–28; C1, 18–22; C2, 14–17; D, 8–13; E, 0–7 pontos.

A avaliação psicométrica foi feita com a Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, 3ª edição (WISC-III). Ela é composta por vários subtestes que avaliam aspectos distintos da inteligência e fornecem três medidas: o QI total, o QI de execução e o QI verbal. Além disso, quatro índices fatoriais são fornecidos: Velocidade de Processamento (VP), Organização Perceptual (OP), Compreensão Verbal (CV) e Resistência à Distração (RD).

O WISC-III classifica os desempenhos no teste a partir dos resultados numéricos do avaliando. São classificadas como intelectualmente deficientes as crianças com resultado numérico abaixo de 69; limítrofes, 70–79; médio inferior, 80–89; médio, 90–109; médio superior, 110–119; superior, 120–129; muito superior, > 130. Na análise estatística, agruparam-se as categorias intelectualmente deficiente e limítrofe como “baixa”; médio inferior, médio e médio superior como “média”; superior e muito superior como “alta”.

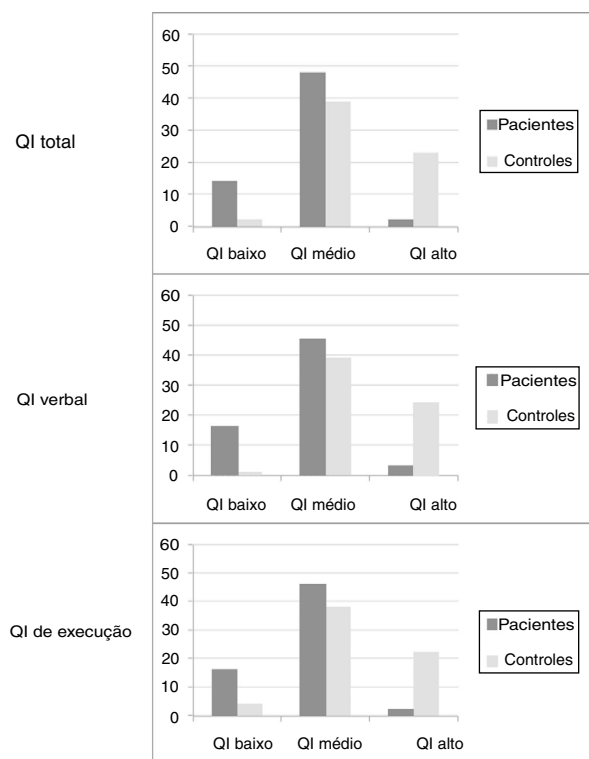
A análise estatística foi feita com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* 20.0. Os resultados quantitativos foram expressos pela média  $\pm$  desvio-padrão (DP), ou pela mediana e intervalo interquartil quando a distribuição dos valores era não gaussiana. As prevalências foram expressas por porcentagens e Intervalo de Confiança a 95%. Comparações entre as médias dos escores de testes psicológicos de diferentes grupos de crianças foram feitas com o teste *t*, adotaram-se os valores estatísticos correspondentes à distribuição homocedástica (variância homogênea) ou heterocedástica (variância heterogênea), conforme o teste de Levene. Equação de regressão linear bivariada foi usada 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  $\leq 0,05$ .

O estudo seguiu as determinações contidas na Declaração de Helsinque. Ele foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das duas instituições envolvidas (ETIC 0005.0.203.000-10) e termos de consentimento foram assinados pelos responsáveis, pacientes e controles.

## Resultados

Como houve pareamento por gênero e idade, em ambos os grupos 37 participantes eram do sexo feminino e 27 do 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 na capital 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 controles estudavam em uma escola pública estadual, conforme já mencionado.

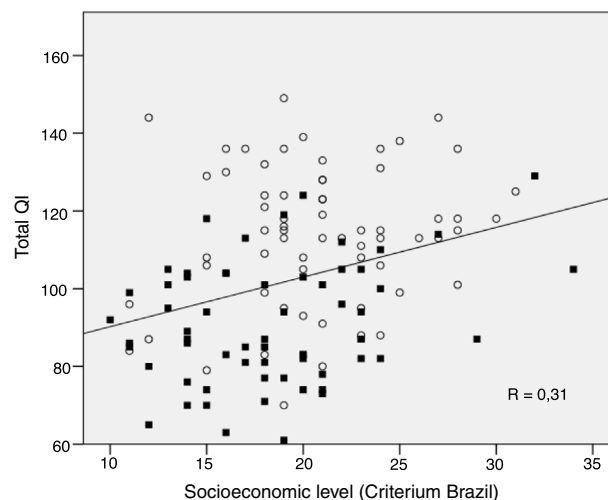


**Figura 1** Escores do Quociente de Inteligência (QI) total, verbal e de execução, na comparação de 64 pacientes com anemia falciforme com 64 controles. A diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa para os três quocientes ( $p < 0,001$ ).

Os dados hematológicos basais médios nos pacientes foram: hemoglobina total, 8,08 g/dL (Intervalo de Confiança 95%–95% IC: 7,81–8,35); hemoglobina fetal, 14,70% (95% IC: 12,79–16,61); leucometria,  $14,42 \times 10^9/L$  (95% IC: 13,58–15,26); reticulócitos 14,64% (95% IC: 13,51–15,77).

Os escores dos testes WISC-III do grupo de pacientes foram inferiores em todas as medidas de QI, quando comparados com os do grupo controle (fig. 1). A tabela 1 resume as médias e os respectivos Intervalos de Confiança a 95% dos escores de QI, bem como dos índices fatoriais VP, OP, CV e RD, para os dois grupos.

Quanto ao Nível Socioeconômico (NSE), houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes



**Figura 2** Correlação positiva entre o escore do quociente de inteligência (QI total) e o nível socioeconômico medido pelo Critério Brasil, escore de pontos que vai de 0 ao máximo de 46 (ver Métodos); ■, Pacientes, ○, Controles.

e controles; média de 18,33 (95% IC: 17,1–19,5); e 20,81 (95% IC: 19,7–21,9;  $p = 0,004$ ); respectivamente. Na figura 2 ilustra-se a correlação direta, estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), do QI total com o NSE das 128 crianças (correlação de Pearson,  $r = 0,31$ ): quanto menor foi o Critério Brasil de uma criança, menor seu QI total. Essa correlação significativa foi observada de forma similar para todos os sistemas cognitivos analisados. Quando os pacientes foram analisados separadamente ( $n = 64$ ), a correlação entre QI total e NSE também foi estatisticamente significativa ( $p = 0,04$ ). Por essa razão, analisou-se o impacto da doença falciforme sobre os sistemas cognitivos, ajustou-se o modelo de regressão linear para o NSE, conforme mencionado na seção Métodos.

Os dados da tabela 2 demonstram que para um mesmo NSE uma criança com anemia falciforme apresentou QI total em média 21,2 pontos mais baixo do que a média dos controles. Outro exemplo: uma criança com anemia falciforme (fixado, portanto, o grupo de pacientes) apresentou QI total aumentado em 0,72 a cada aumento de um ponto no seu escore socioeconômico. Um terceiro exemplo, que envolveu ambas as variáveis: uma criança com anemia falciforme

**Tabela 1** Comparação dos sistemas cognitivos dos pacientes com os controles

Sistemas cognitivos	Pacientes		Controles		Valor de p
	Média	Intervalo de Confiança	Média	Intervalo de Confiança	
QI total	90,95	87,21–94,69	113,97	109,56–118,38	< 0,001
QI de 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
FI-VC	92,13	88,55–95,71	104,88	101,02–108,74	< 0,001
FI-PO	91,45	87,38–95,52	100,39	96,55–104,23	0,002
FI-DR	88,86	85,24–92,48	99,42	95,75–103,09	< 0,001
FI-PS	89,41	86,72–92,10	103,64	100,07–107,21	< 0,001

DR, Resistência à Distração; FI, Índices Fatoriais; PO, Organização Perceptual; PS, Velocidade de Processamento; QI, Quociente de Inteligência; VC, Compreensão Verbal.

**Tabela 2** Escores do Quociente de Inteligência (QI) total de pacientes *versus* controles, ajustado pelo nível socioeconômico medido pelo Critério Brasil, obtidos por meio de regressão linear bivariada

Avaliação	Coefficiente	Erro-padrão	Valor de p
Constante	99,0	–	–
Critério Brasil	0,72	0,31	0,021
Paciente vs. controle	-21,2 <sup>a</sup>	3,00	<0,001

<sup>a</sup> Intervalo de Confiança 95%: -15,3 a -27,2.

e com 10 pontos a menos no escore socioeconômico do que uma criança do grupo controle apresentou QI total 28,4 pontos ( $21,2 + 10 \times 0,72$ ) mais baixo.

De forma semelhante, os escores de QI verbal e de QI de execução das crianças com anemia falciforme, ajustados para o NSE, foram 19,2 e 19,4 pontos mais baixos quando comparados com os das crianças controles ( $p < 0,001$  para ambos os QIs). A mesma observação se aplica quando se analisam os índices fatoriais, ajustados para os escores socioeconômicos. Os pacientes sempre apresentaram escores inferiores aos controles: 13,39 para a velocidade de processamento e 10,92 para a compreensão verbal (ambos com  $p < 0,001$ ); 9,66 para a resistência à distração ( $p = 0,001$ ) e 7,5 pontos para a organização perceptual ( $p = 0,01$ ).

## Discussão

O presente estudo avaliou os sistemas cognitivos de crianças e adolescentes com anemia falciforme e comparou essa cognição com sujeitos sem a doença. Constatou-se, como havia sido hipotetizado, que os pacientes apresentaram escores cognitivos significativamente inferiores aos controles em todas as medidas avaliadas: QI total, de execução e verbal e índices fatoriais – compreensão verbal, resistência à distração, organização perceptual e velocidade de processamento. Essa constatação corrobora outros tantos estudos que verificaram desempenho intelectual mais baixo em pacientes com doença falciforme, estudos esses submetidos a metanálise publicada recentemente.<sup>10</sup>

O Estudo Cooperativo sobre a Doença Falciforme (CSSCD), nos Estados Unidos, foi uma das primeiras pesquisas que conseguiram comprovar que crianças e adolescentes com anemia falciforme teriam maior risco de apresentar prejuízos nas funções cognitivas.<sup>16</sup>

A mencionada metanálise de Kawadler et al.<sup>10</sup> revisou 19 publicações que relatavam diminuição do QI total em pacientes com doença falciforme. Nesses trabalhos, em média, pacientes com históricos de AVE apresentaram diferença de dez pontos de QI quando comparados com 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 diferença ainda maior entre pacientes e controles (23 pontos no QI total; 95% IC: 17,2-28,9), o que chama a atenção para a magnitude dos prejuízos que a doença pode acarretar.

Steen et al., em 2003,<sup>18</sup> verificaram menor desempenho no QI verbal e no QI de execução nos pacientes, quando comparados com os controles, enquanto Noll et al.<sup>19</sup> 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, também, escores inferiores nas tarefas de execução.

Em relação às avaliações de domínios mais específicos, como velocidade de processamento, resistência à distração, compreensão verbal e organização perceptual, verificou-se que diferenças muito significativas entre o grupo de pacientes e o de controles ocorreram em todos os sistemas cognitivos. Dessa maneira, não foi possível estabelecer qual função cognitiva apresentava-se mais alterada, como relatado por Schatz et al.,<sup>15</sup> que demonstraram que atenção e função executiva seriam as funções mais prejudicadas nos pacientes com doença falciforme.

O presente estudo constatou, da mesma forma que Schatz et al.,<sup>20</sup> que os pacientes com NSE mais baixo tinham QI total igualmente mais baixo ( $p = 0,04$ ). Como se sabe, as famílias de pessoas com doença falciforme são, em grande parte, pertencentes a faixas socioeconômicas mais carentes. São famílias que, historicamente, tiveram poucas oportunidades sociais e, como consequência muito provável, nível econômico deficiente.<sup>21</sup> Essas famílias têm, em sua maioria, alta vulnerabilidade social, são beneficiárias de programas sociais e vivem 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 interações de seus filhos, inúmeras e recorrentes transfusões de sangue, 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. Adicionalmente, conflitos familiares significativos são mais comuns nessas famílias e estavam associados em nível de QI mais baixo em crianças com a anemia falciforme.<sup>22</sup> Farber et al., já em 1985, descreviam que as condições das famílias de pessoas com doença falciforme se diferenciavam de outras famílias negras nos Estados Unidos.<sup>11</sup> Essa situação não tem sido diferente para essa população no Brasil.<sup>23</sup>

Essa situação global explicaria a diferença estatisticamente significativa das médias do escore socioeconômico entre as famílias dos pacientes e as dos controles. O ideal, sob o ponto de vista metodológico, teria sido que o grupo controle fosse composto por alunos que estudassem na mesma escola do grupo de pacientes. Tal pareamento teria a vantagem de controlar o efeito da qualidade pedagógica da escola. Entretanto, essa iniciativa demandaria logística que a equipe de pesquisadores não tinha. Para minimizar a questão, optou-se por avaliar crianças e adolescentes que estudavam em uma escola pública da região central de Belo Horizonte e que recebesse alunos de bairros mais afastados. Assim, todas as análises estatísticas feitas foram ajustadas para o efeito socioeconômico, mas não foi possível controlar a influência da qualidade pedagógica da escola.

A base fisiopatológica de diminuição do QI em crianças com anemia falciforme ainda não é bem estabelecida. Sabe-se que a cognição, em geral<sup>24</sup> e especificamente nas crianças com anemia falciforme, é afetada por condições biológicas, socioeconômicas e culturais.<sup>6,10,14,15,20</sup> É intuitivo que se considere a situação de deficiência crônica da oxigenação no tecido nervoso, decorrente da anemia, como fator subjacente que deva contribuir primariamente para a cognição alterada. Escores de QI significativamente abaixo do normal foram associados, em vários



relatos, à anemia e/ou baixa oxigenação.<sup>8,10,14,18,20,25</sup> A presença de ICS tem sido associada a escores baixos de IQ em vários relatos,<sup>5-8,10,14,16-18,26</sup> mas existem estudos que demonstram que, mesmo na ausência de ICS, crianças com anemia falciforme têm níveis de cognição inferiores aos de controles.<sup>7,10,14,26,27</sup> Em estudo mais recente, já se demonstrou que crianças com anemia falciforme sem ICS apresentam evidências de alteração na morfometria da substância branca cerebral.<sup>25</sup>

Torna-se necessário, portanto, desenvolver estratégias 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.<sup>28</sup> 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.

Os resultados do presente estudo sugerem, também, que avaliações cognitivas devam ser incluídas no cuidado rotineiro de crianças com anemia falciforme, pois a eventual constatação de déficit geral ou em áreas cognitivas específicas pode orientar intervenções escolares, auxiliar professores e equipes pedagógicas no que diz respeito a planos de prevenção e reabilitação. Esse cuidado tem, portanto, o objetivo de se maximizar o nível de aprendizagem que essas crianças podem atingir.<sup>6,15,26</sup>

Além disso, como já anteriormente referido, o presente estudo reafirmou, de forma clara, a influência da situação socioeconômica 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.<sup>23</sup> 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.

Em conclusão, o presente estudo provou que o dano cognitivo em crianças com anemia falciforme, mesmo se levarmos em consideração fatores socioeconômicos concorrentes, é significativo, exige estudos adicionais que abordem aspectos fisiopatológicos de forma a possibilitar a adoção de medidas preventivas.

## Financiamento

Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (Nupad) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Aos colegas da Fundação Hemominas e do Nupad pelo apoio logístico. Às acadêmicas Luana Evelyn Abreu Oliveira Nery e Ana Clara Rocha Franco pelo auxílio na aplicação do WISC-III. Às crianças e parentes pelo assentimento para feita da pesquisa e publicação dos resultados.

## Referências

1. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86:480-7.
2. Cançado R, Jesus JA. Sick cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29:204-6.
3. Fernandes AP, Januario 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.
4. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet.* 2017;390:311-23.
5. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle cell and the brain. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001:31-46.
6. King AA, Rodeghier MJ, Panepinto JA, Strouse JJ, Casella JF, Quinn CT, et al. Silent cerebral infarction, income, and grade retention among students with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2014;89:E188-92.
7. 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.
8. 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;9:379-87.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. King AA, Strouse JJ, Rodeghier MJ, Compas BE, Casella JF, McKinstry RC, et al. Parent education and biologic factors influence on cognition in sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2014;89:162-7.
15. Schatz J, McClellan CB. Sickle cell disease as a neurodevelopmental disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12:200-7.
16. 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.
17. 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.

18. Steen RG, Miles MA, Helton KJ, Strawn S, Wang W, Xiong X, et al. 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.
19. Noll RB, Stith L, Gartstein MA, Ris MD, Grueneich R, Vannatta K, et al. Neuropsychological functioning of youths with sickle cell disease: comparison with non-chronically ill peers. *J Pediatr Psychol.* 2001;26:69–78.
20. 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.
21. Pereira AS, Cardoso CS, Brener S, Proietti AB. 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.
22. Thompson RJ Jr, 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.
23. 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.
24. Almeida L, Roazzi A, Spinillo AG. O estudo da inteligência: divergências, convergências e limitações dos modelos. *Psic Teor Pesq.* 1989;5:217–30.
25. Kawadler JM, Kirkham FJ, Clayden JD, Hollocks MJ, Seymour EL, Edey R, et al. White matter damage relates to oxygen saturation in children with sickle cell anemia without silent cerebral infarcts. *Stroke.* 2015;46:1793–9.
26. Wang W, Enos L, Gallagher D, Thompson R, Guarini L, Vichinsky E, et al. 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.
27. 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.
28. Wang WC. Minireview: Prognostic factors and the response to hydroxurea treatment in sickle cell disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016;241:730–6.