

Desempenho neuropsicológico de crianças com traço falcêmico comparadas com portadoras de Doença Falciforme e crianças com desenvolvimento típico: estudo de casos

Neuropsychological performance of children with sickle cell trait compared with carriers of sickle cell disease and children with typical development: case studies

Samantha Nunes^{1*}, Marivânia Mota², Denise Miranda³, Eduardo Pondé de Sena⁴,
Rita Lucena⁵, Nayara Argollo⁶

¹Psicóloga. Especialista em Neuropsicologia. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. UFBA; ²Psicóloga. Especialista em Neuropsicologia. Integrante do Grupo de Pesquisa em Neuropsicologia Clínica e Cognitiva; ³Pedagoga, Especialista em Neuropsicologia. Integrante do Grupo de Pesquisa Centro Especializado em Cognição Infantil; ⁴Professor Associado de Farmacologia do Departamento de Biorregulação e do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. UFBA; ⁵Professora Adjunto do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina. Coordenadora do Núcleo de Estudos em Neuromodulação. UFBA; ⁶Professora Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina. UFBA.

Resumo

Introdução: A doença falciforme está associada a alterações cognitivas em função principalmente da ocorrência de eventos cerebrovasculares. **Objetivo:** Descrever e comparar o desempenho cognitivo em duas crianças com traço falcêmico, duas controles e quatro portadoras de Doença Falciforme (DF). **Metodologia:** Foram selecionadas 08 crianças do banco de dados de uma pesquisa maior da validação nacional do Instrumento "NEPSY: Avaliação Neuropsicológica do Desenvolvimento". **Resultado:** As duas crianças com o traço falcêmico apresentaram pior desempenho do que os controles em 5/14 subtestes: Atenção Visual, Precisão Visuomotora, Flechas, Tocando Posições das mãos e Memória para Nomes; os controles tiveram pior desempenho do que os sujeitos com traço falcêmico em 1/14 subteste: Compreendendo instruções; e foi observado desempenho intermediário em traço 1/14: Atenção Visual. **Discussão:** Apesar de a literatura considerar os irmãos de indivíduos com DF e portadores do traço falcêmico como controles saudáveis, sem comprometimento cognitivo, outros estudos apontam alterações no desenvolvimento psicossocial dos irmãos heterozigotos dos pacientes com DF. Sabe-se que o ambiente exerce influência sobre o desenvolvimento global, portanto também cognitivo. **Conclusão:** Os dados obtidos sugerem a necessidade de estudos com maior casuística para investigar os irmãos com traço falcêmico, contemplando o aspecto psicossocial, emocional e cognitivo comparando o seu desempenho como o de irmãos portadores de DF, irmãos sem traço e controles não familiares.

Palavras-chave: Doença falciforme. Traço falciforme. Testes neuropsicológicos- NEPSY.

Abstract

Introduction: Sickle cell disease is associated with cognitive changes mainly due to the occurrence of cerebrovascular events. **Objective:** To describe and to compare the cognitive performance in two children with sickle cell trait, two controls and four carriers of Sickle Cell Disease (SCD). **Methodology:** 08 children from the database of a larger national research validation instrument "NEPSY Developmental Neuropsychological Assessment" were selected. **Results:** The two children with the sickle cell trait had worse performance than controls in 5/14 subtests: Visual attention, visuosomotor precision, Arrows, Playing Positions of the hands and Memory for Names; controls performed worse than subjects with sickle cell trait in subtest 1/14: Understanding instructions; and intermediate performance was observed in trace 1/14: Visual Attention. **Discussion:** Although the literature considers the siblings of individuals with SCD and sickle cell-trait carriers as healthy controls without cognitive impairment, other studies show changes in the psychosocial development of heterozygous siblings of patients with DF. It is known that the environment influences the overall development therefore also cognitive. **Conclusion:** This study raises questions and suggests the need for further studies to investigate the siblings with sickle cell trait broadly contemplating the psychosocial, emotional and cognitive aspects comparing their performance to SCD carriers brothers, brothers without trace and unfamiliar controls.

Keywords: Sickle Cell Disease. Sickle Cell Trait. Neuropsychological Test -NEPSY.

Correspondente / **Corresponding:** *Samantha Nunes. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia. Endereço: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador, Bahia, Brasil, CEP: 40110-902. E-mail: saminunes@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é doença hematológica hereditária secundária a alteração genética da hemoglobina. No Estado da Bahia é estimada frequência de 5,5% de traço falciforme na população geral (heterozigotos) e 6,3% na população afrodescendente. Esta incidência, 1:650, é a maior no Brasil (BRASIL, 2010) e considerada problema de saúde pública (ALVARES FILHO, 1995).

DF é a principal causa de acidentes vasculares cerebrais (AVCs) na infância (OLIVEIRA, 2003). Os AVCs são isquêmicos ou hemorrágicos, e podem se apresentar sintomáticos ou assintomáticos. As crianças com DF são de alto risco para problemas cognitivos e de aprendizagem (OLIVEIRA et al., 2003), mesmo quando o AVC é assintomático.

A cognição dos sujeitos com DF, com e sem comprometimento neurológico, tem sido amplamente investigada em estudos neuropsicológicos (BROWN et al., 1993; GOONAN et al., 1994; apud KRAL et al., 2006; SCHATZ; ROBERTS, 2005). Dificuldades na sustentação da atenção e déficit de memória operacional são particularmente importantes porque influencia de forma negativa o desempenho escolar. Da mesma forma, Brown et al. (2000) observaram que crianças com AVCs sintomáticos ou silenciosos apresentaram maior risco para déficits atencionais e nas funções executivas, do que crianças controles. O oposto também foi apontado por estes autores: as medidas de atenção, de concentração e de funções executivas são índices para identificar crianças com risco de infarto cerebral. Outras funções cognitivas também podem estar comprometidas.

Chapar et al. (1986), citado por Kral et al. (2006), avaliaram adolescentes e reportaram que outros domínios cognitivos estavam deficitários, a citar coordenação motora refinada, percepção tátil e visual, integração visuomotora e memória visual de curto prazo, quando comparados com controles. A inteligência, que é o conjunto do rendimento cognitivo, também foi avaliada em pesquisas nesta população.

Swift et al. (1989) referiram que crianças e jovens apresentaram baixo desempenho em escalas de Coeficiente Intelectivo (QI), mensurado pelas escalas Wechsler de inteligência-Revisada (WECHSLER, 1974). Estimando a diferença de QI entre sujeitos com DA e controles, Midence et al. (1996) apontaram diferença de até cinco pontos.

Muitos estudos utilizaram os irmãos com traço falciforme como controles (BERKELHAMMER et al., 2007). Os irmãos com traço falcêmico podem trazer mais informações em estudos de avaliação cognitiva do que apenas participarem como controles para fatores ambientais. Três aspectos podem ser considerados: o primeiro é que

a afirmação de funcionamento cognitivo normal entre as crianças com traço falciforme não teve confirmação. Não foram encontrados estudos comparando sujeitos com traço falciforme e controles. Segundo, não se sabe se sujeitos com o traço podem apresentar escores intermediários nos testes neuropsicológicos entre controles e pacientes com DF e, terceiro, na negativa do segundo, os estudos não precisariam utilizar dois grupos controles, e sim apenas um: ou traço ou controle.

Este estudo pretende descrever os resultados de uma ampla investigação neuropsicológica em duas crianças com traço falcêmico, comparadas a duas crianças com desenvolvimento típico, controles, e quatro com DF, com o objetivo de comparar o desempenho entre as crianças com Traço falciforme e aquelas controles, e verificar se este desempenho é intermediário entre aquelas com DF e Controles.

METODOLOGIA

O Projeto Piloto do NEPSY foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Santa Izabel (número 27/2002), sendo o de Avaliação Cognitiva de Sujeitos com Doença Falciforme parte da Validação por Grupos Clínicos do mesmo.

Antes da avaliação, os pais receberam informações sobre os procedimentos, assinaram o Termo de Consentimento Informado (TCI) e responderam questionário padronizado sobre informações para afastar doenças prévias e atuais, investigar desenvolvimento infantil, histórico acadêmico, critérios da Classificação Econômica Brasil (ABEP, 2008), e, naqueles com DF, informações associadas à doença e ao tratamento, como sintomas de dor, número de internações, hematotransfusões e uso de medicamentos.

Cada participante foi avaliado individualmente pela Avaliação Neuropsicológica do Desenvolvimento/NEPSY (KORKMAN et al., 2004) e o QI estimado baseado nos subtestes Vocabulário e Cubos da Bateria de Inteligência WISC-III (WECHSLER, 1974). O NEPSY é um instrumento de avaliação da cognição infantil composto de cinco domínios cognitivos, com subtestes que avaliem cada um. Somente os subtestes da Parte Central foram aplicados (Figura 1). Cada criança realizava 3 a 4 sessões de 30-60 minutos na dependência dos primeiros sinais de fadiga, quando o Teste era suspenso.

O valor dos escores brutos e ponderados para a idade (convertidos em comparação à tabela americana) de cada caso foi descrito. Estes dados serviram de base para a comparação clínica entre o desempenho dos sujeitos com Traço Falcêmico e Controles e para observar se os escores do grupo Traço eram intermediários àqueles da Doença Falciforme e Controles.

NEPSY: Avaliação Neuropsicológica Desenvolvimental

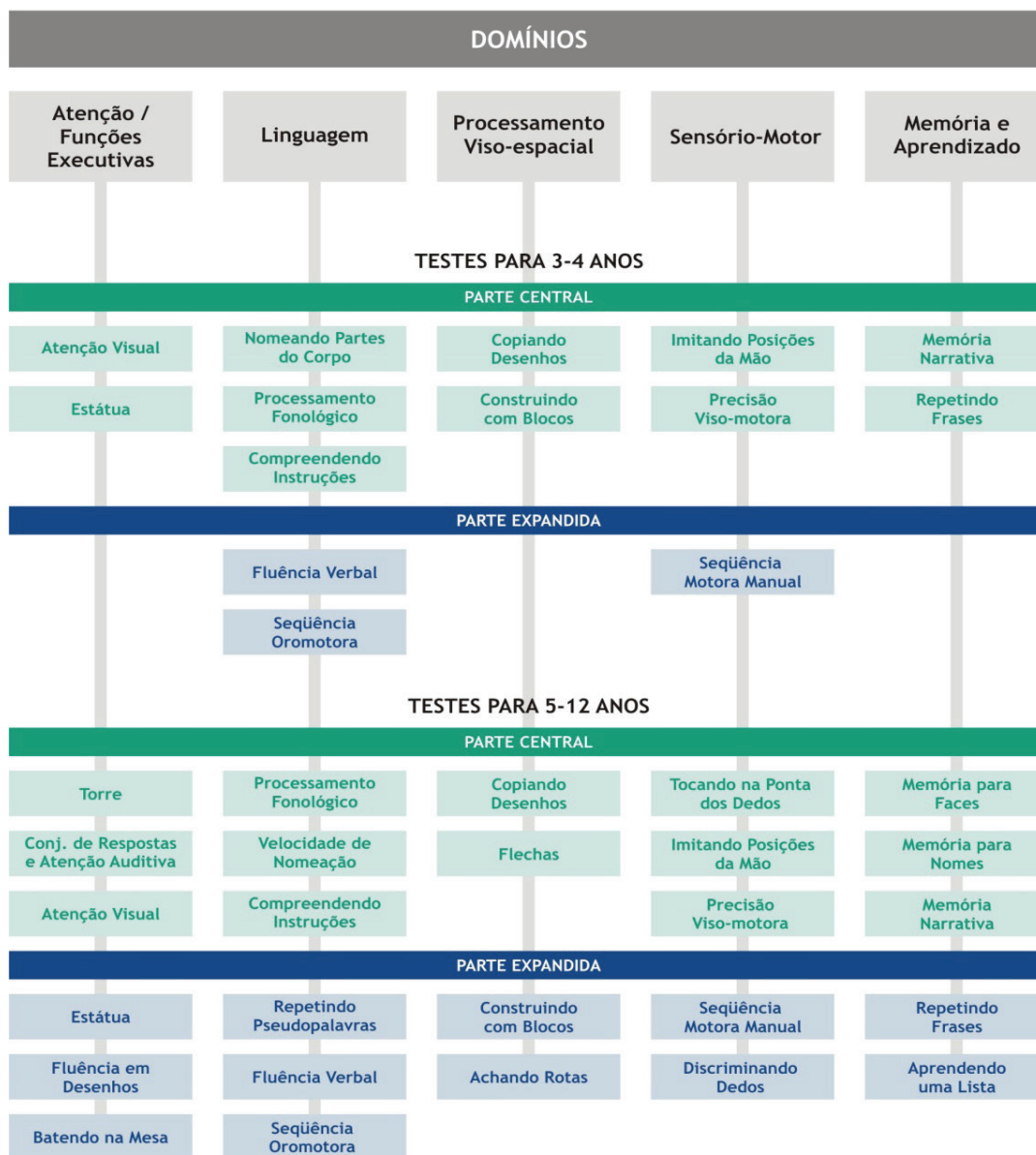


Figura 1 – Descrição dos domínios cognitivos e subtestes avaliados pelo NEPSY

RESULTADOS

Foram selecionadas oito crianças do Banco de Dados de uma pesquisa maior da validação nacional do Instrumento “NEPSY: Avaliação Neuropsicológica do Desenvolvimento” (KORKMAN et al., 2004) – Validação por Grupos Clínicos.

Três irmãos tinham o traço falcêmico, sendo um excluído porque não havia idade equivalente no Banco de Dados para comparação (quatro anos). Quatro com DF e dois controles com desenvolvimento típico. Todos com pareamento de idade (sete anos), escola (pública), nível

socioeconômico (C), escolaridade (1ª ou 2ª série), Coeficiente Intelectivo (QI>85), lateralidade manual (destra), história gestacional e de parto (sem intercorrências) e ausência de outras patologias. As crianças com DF foram encaminhadas por Unidade de Referência em Hematologia do Estado da Bahia e controles do Banco de Dados do estudo piloto da validação nacional do NEPSY – instrumento neuropsicológico que avalia a cognição infantil. As características gerais dos sujeitos estão resumidas na Tabela 1. Trata-se de estudo de casos.

Tabela 1 – Características gerais dos casos

Caso	Grupo	Sexo	QI Estimado	Escolaridade Materna (anos)	Série Escolar	Dificuldade de Aprendizagem (relato do responsável)
1 – FLRA	DF	Masculino	91	8 – 10	1ª	Sim
2 – ACSJ	DF	Masculino	97	4 – < 8	1ª	Não
3 – CRS	DF	Masculino	94	4 – < 8	1a	Não
4 – TCSS	DF	Feminino	88	4 – < 8	1a	Não
5 – GSB	Traço	Feminino	112	0 – < 4	2a	Não
6 – GSPJ	Traço	Masculino	100	4 – < 8	1a	Não
7 – RASS	Controle	Masculino	106	4 – < 8	1a	Não
8 – ACJ	Controle	Feminino	96	0 – < 4	1a	Não

Tabela 2 – Escores Brutos e Ponderados da Avaliação Neuropsicológica dos grupos Doença Falciforme, Traço Falciforme e Controles

Domínios	Subtestes escore bruto escore ponderado*	Doença Falciforme	Traço Falciforme	Controle	Comparação Clínica entre Desempenho (Traço e Controle)	Presença de Desempenho Intermediário (entre DF e Controle)
Função Sensório-motora	Tocando a Ponta dos Dedos	69; 81; 98; 102 12; 10; 8; 7	91; 100 8; 8	68; 88 12; 9	Pior em traço	Não
	Imitando Posições da Mão	12; 18; 19; 22 5; 9; 10; 12	21; 21 11; 11	17; 23 8; 13	Sem diferença	Não
	Precisão Visuomotora	4; 13; 19; 20 2; 6; 9; 9	5; 16 3; 7	24; 28 11; 12	Pior em traço	Não
Processamento Visuoespacial	Copiando Desenhos	35; 41; 47; 53 6; 8; 10; 13	49; 53 11; 13	45; 53 9; 13	Sem diferença	Não
	Flechas	6; 12; 12; 25 6; 8; 8; 17	13; 13; 9; 9	12; 23 8; 15	Pior em traço	Não
Aprendizado e Memória	Memória para Faces	17; 18; 22; 27 6; 7; 9; 12	26; 26 11; 11	21; 28 8; 16	Sem diferença	Não
	Memória para Nomes	10; 11; 12; 22 7; 8; 8; 13	6; 23 5; 13	13; 14 9; 9	Pior em traço	Não
	Memória Narrativa	9; 10; 17; 27 5; 5; 9; 13	20; 25 10; 12	23; 25 11; 12	Sem diferença	Não

Obs: *Convertidos conforme tabela americana (KORKMAN et al., 2004)

DISCUSSÃO

Este estudo descreveu os resultados de uma ampla investigação neuropsicológica em duas crianças com traço falciforme, duas controles e quatro com a DF, com o objetivo de comparar o desempenho entre os três grupos. Neste sentido, verificou-se que as duas crianças com o traço falciforme tiveram pior desempenho que as

controles em 5/14 subtestes: Atenção Visual, Precisão Visuomotora, Flechas, Tocando Posições das Mãos e Memória para Nomes; os controles foram piores que os sujeitos com o traço em 1/14 subteste: Compreendendo Instruções; e foi observado desempenho intermediário em traço 1/14: Atenção Visual. Os resultados estão descritos na Tabela 2.

Como hipotetizado, deve-se ter cautela ao considerar sujeitos com traço falcêmico como controles saudáveis. Apesar de não terem sido encontrados estudos que comparem crianças com traço e aquelas com desenvolvimento típico, a literatura já descreve o comprometimento dos irmãos que convivem em lar de um paciente com doença crônica.

Gold et al. (2011) descreveram que familiares de sujeitos com DF apresentam pior qualidade de vida em comparação a controles. Familiares e cuidadores convivem com a doença crônica e alterações comportamentais e no funcionamento social decorrentes desta, portanto, estes irmãos podem desenvolver problemas psicoemocionais e sociais, como demonstrado por Gold et al. (2011). Estes autores relataram que os irmãos de crianças com DF têm maior número de entradas em emergências e pobre ajustamento social. Estes verificaram que a ausência de conflitos, suporte e expressividade dos familiares são fatores protetores para o desajuste.

Resultados mais preocupantes foram apresentados por Hijimans et al. (2009). Os autores observaram alta prevalência de distúrbios emocionais externalizantes, sintomas de desatenção e dificuldades escolares em irmãos de crianças com DF, em menor grau dos que os portadores.

No presente estudo apesar do pequeno número de sujeitos participantes, aqueles com traço falciforme tiveram pior desempenho em cinco subtestes neuropsicológicos, sendo um do domínio de Atenção/Funções Executivas, dois do domínio Sensório Motor e um do domínio Visuoespacial. Atenção e Funções Executivas são as funções mais comprometidas em crianças falcêmicas com e sem infarto (DEBAUN et al., 1998; WATKINS et al., 1998). No estudo de revisão sobre o tema Berkelhammer et al. (2007) verificaram que os déficits das funções executivas ocorriam em 53% de crianças falcêmicas com infartos silenciosos, 13% sem infartos mas que estariam ausentes nos irmãos saudáveis, diferentemente do resultado encontrado no presente estudo. Esta diferença pode dever-se a amostragem e ao baixo número de sujeitos, entretanto Berkelhammer et al. (2007) não citaram se nos estudos selecionados houve critérios de inclusão ou exclusão dos irmãos-controle. Além disso, os fatores ambientais negativos são mais impactantes em países em desenvolvimento.

Wasserman et al. (1991) não encontraram diferenças estatisticamente significantes no rendimento acadêmico entre os irmãos-controle e os com DF. Na casuística do presente estudo somente uma criança do grupo DF apresentou queixa de baixo rendimento escolar.

DeBaun et al., (1998) descreveram que a avaliação neuropsicológica da atenção/funções executivas apresentava sensibilidade de 86% e especificidade de 81% para distinguir crianças com infartos silenciosos dos irmãos-controle. No subteste do domínio de Atenção/Funções Executivas: Atenção Visual, os escores situaram-se intermediários entre o grupo DF e Controle. Todavia, este não foi o único domínio comprometido.

Nos casos apresentados, os irmãos-controle demonstraram desempenho inferior aos controles no subteste Flechas do domínio Visuoespacial. Dois subtestes do domínio Sensório Motor também revelaram pontuações inferiores no grupo de irmãos: Tocando na Ponta dos Dedos e Precisão Visuomotora e um de subteste de memória: Memória para Nomes. Estes achados são controversos em relação à literatura, uma vez que, em geral, não são apontadas alterações nestas funções nos irmãos com traço.

Por outro lado, Kwiatkowsk et al. (2003) realizando o estudo do Doppler em famílias de pacientes com DF, observaram que o fluxo sanguíneo cerebral estava aumentado nos parentes sem a doença. Na mesma linha de pesquisa, Driscoll et al. (2003) descreveram o aumento de casos de AVC em irmãos de crianças com DF quando avaliaram familiares de 3.425 sujeitos. Sugeriram que a frequência de AVC na DF pode estar associada com a predisposição familiar a eventos cerebrovasculares. Kwiatkowsk et al. (2003) opinaram que as famílias de crianças com DF têm aumento a predisposição à vasculopatia cerebral. Não encontramos estudos que tenham investigado de forma direta o fluxo sanguíneo cerebral em irmãos-controle com o traço falcêmico.

Apesar dos dados apresentados nos diversos estudos, existem muitas lacunas no entendimento dos fatores envolvidos no desempenho cognitivo de crianças heterozigotas, do impacto das adversidades ambientais, bem como do convívio com sujeitos afetados sobre o desempenho socioemocional de irmãos saudáveis.

CONCLUSÃO

Apesar de os estudos da literatura não abordarem diferenças clínicas no desempenho entre irmãos com traço falcêmico e controles, bem como desempenho intermediário dos irmãos com traço falcêmico, entre controles e portadores de DF, e considerarem irmãos com traço como controles saudáveis, sem comprometimento cognitivo, outros estudos apontam consequências ao desenvolvimento psicossocial dos irmãos dos portadores de DF. Sabe-se que o ambiente exerce influência sobre o desenvolvimento global, portanto também cognitivo.

Outros estudos que avaliaram a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral através do Doppler verificaram maior frequência de AVCs entre irmãos de pacientes com DF. Todavia, não é possível responder se estes achados poderiam estar associados aos resultados do presente estudo de caso, ou ainda se os resultados atuais poderiam ser explicados por fatores ambientais que os irmãos-controle estão submetidos em um lar com um doente crônico, supostamente com menor assistência materna ao seu desenvolvimento cognitivo e acadêmico.

Por se tratar de um estudo de casos, não há o objetivo e nem possibilidade de responder a estes questionamentos. Entretanto, estes resultados levantam questionamentos e sugerem a necessidade de mais estudos que deverão investigar os desempenhos dos irmãos com traço

de forma ampla, contemplando os aspectos psicossocial, emocional e cognitivo e comparando-os entre os irmãos sem o traço, portadores de DF e controles s não familiares.

REFERÊNCIAS

1. ALVARES FILHO, et al. Distribución geográfica etaria y racial de la hemoglobina en Brasil. *Sangre.*, Barcelona, v. 40, n. 2, p. 97-102, 2005.
2. ABEP. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. **Critério de Classificação Econômica Brasil**. São Paulo: ABEP, 2008. Disponível em: <www.abep.org>. Acesso em: 27 jun. 2013.
3. BERKELHAMMER, L. D. et al. Neurocognitive sequelae of pediatric sickle cell disease: a review of the literature. *Child Neuropsychol.*, Lisse, v. 13, n. 2, p. 120-131, 2007.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes**. Brasília, DF: ANVISA, 2010. 141 p.
5. BROWN, R.T. et al. Neuro-cognitive aspects of pediatric sickle cell disease. *J. Learn. Disabil.*. Chicago, v. 26, n. 1, p. 33-45, 1993.
6. BROW, R.T. et al. Neurocognitive functioning and magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *J. Pediatr. Psychol.*, Washington, v. 25, n. 7, p. 503-513, 2000.
7. DEBAUN, M. R. et al. Cognitive screening examinations for silent cerebral infarcts in sickle cell disease. *Neurology.*, New York, v. 50, n. 6, p. 1678-1682, 1998.
8. DRISCOLL, M.C. et al. Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood.*, New York, v. 101, n. 6, p. 2401-2404, 2003.
9. GOLD, J. et al. The mediating effects of family functioning on psychosocial outcomes in healthy siblings of children with sickle cell diseases. *Pediatr. Blood Cancer.*, Hoboken, v. 57, n. 6, p. 1055-1061, 2011.
10. GOONAN, B.T. et al. Sustained attention and inhibitory control in children with sickle cell syndrome. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, New York, v. 9, n. 1, p. 89-104, 1994.
11. HIJMANS C. T. et al. Behavioral and emotional problems in children with sickle cell disease and healthy siblings: Multiple informants, multiple measures. *Pediatr. Blood Cancer.*, Hoboken, v. 53, n. 7, p. 1277-1283, 2009.
12. KORKMAN, M. et al. **NEPSY II a developmental neuropsychological assessment**. San Antonio: Harcourt Assessment, 2007.
13. KRAL, M. C. et al. Radiographic predictors of neurocognitive functioning in pediatric sickle cell disease. *J. Child Neurol.*, Litteton, v. 21, n. 1, p. 37-44, 2006.
14. KWIATKOWSKI, J. L. Transcranial Doppler ultrasonography in siblings with sickle cell disease. *Br. J. Hematol.*, Oxford, v. 121, n. 6, p. 932-937, 2003.
15. SCHATZ, J.; ROBERTS, C. W. Short-term memory in children with sickle cell disease: Executive versus modality specific processing deficits. *Arch. Clin. Neuropsychol.*, New York, v. 20, n. 8, p. 1073-1085, 2005.
16. SWIFT, A.V. et al. Neuropsychologic impairment in children with sickle cell anemia. *Pediatrics*, Evanston, v. 84, n. 6, p. 1077-1085, 1989.
17. WASSERMAN, A. L. et al. Subtle neuropsychological deficits in children with sickle cell disease. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, New York, v. 13, n. 1, p. 14-20, 1991.
18. WECHSLER, D. **Manual for the Wechsler Intelligence Scale- Revised**. New York: Psychological Corporation, 1974. 191 p.
19. WATKINS, K. E. Cognitive deficits associated with frontal-lobe infarction in children with sickle cell disease. *J. Child. Neurol.*, London, v. 40, n. 8, p. 536-543, 1998.

Submetido em: 6/10/2014

Aceito em: 15/12/2014