

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA

FELIPE SILVA BARBOSA
MARIA JOSÉ ESTEVÃO DOS SANTOS

**ALTERAÇÕES DO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS COM DOENÇA
FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

CAMPINA GRANDE - PB

2019

FELIPE SILVA BARBOSA
MARIA JOSÉ ESTEVÃO DOS SANTOS

**ALTERAÇÕES DO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS COM DOENÇA
FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Campina Grande - Campus I, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Prof^a. Me. Mônica Cavalcanti Trindade

CAMPINA GRANDE - PB

2019

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

B238a

Barbosa, Felipe Silva.

Alterações do Neurodesenvolvimento em crianças com Doença Falciforme: Uma revisão sistemática / Felipe Silva Barbosa, Maria José Estevão dos Santos – Campina Grande, 2019.

46f.; il.; gráf.; qd.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Medicina, Curso de Medicina, Campina Grande, 2019.

Orientadora: Mônica Cavalcanti Trindade, Me.

1.Anemia Falciforme. 2.Transtornos Mentais. 3.Disfunção Cognitiva. 4.Crianças. I.Santos, Maria José Estevão dos. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.155.194-053.2(043.3)

Responsabilidade técnica de catalogação:

Helois Cristina da Silva Leandro, Bibliotecária Documentalista, CRB 15/506



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 08:06 horas do dia 21 / 11 / 19, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Alterações do Neurodesenvolvimento em Crianças com
Doença Falciparica: Uma revisão sistemática

de autoria do(s) aluno(s):

Felipe Silva Barbosa

Maria José Esteves dos Santos

sendo orientados por:

Mônica Cavalcanti Fimdeu

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Mônica Cavalcanti Fimdeu

Taciana Raulino Oliveira Basto Marques

Edmundo de Oliveira Gaudêncio

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Maria José Esteves dos Santos

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 24 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 8,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 21 / 11 / 2019.

Orientador

Mônica Cavalcanti Fimdeu

Titular 1

Taciana Raulino de O Marques

Titular 2

Suplente

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Av. Juvêncio Arruda 795 - Bodocongó - Campina Grande - Paraíba - CEP 58109-790

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, por ter colocado em nossos corações o sentimento de ajudar ao próximo e por conduzir nossos passos durante toda nossa jornada, renovando nossas forças e sendo fonte de perseverança.

Aos nossos pais e familiares, em especial a Willans Ramalho, verdadeiros alicerces, que sempre estiveram presentes, fornecendo apoio inestimável e incentivo. Por nunca terem medido esforços para que chegássemos até aqui.

Aos nossos amigos, em especial a Amanda Barros, que nos acompanharam ao longo da graduação ou desde antes, compartilhando conosco dificuldades, alegrias e aprendizados. Reforçando o quanto as pessoas que entram em nossa vida edificam a caminhada.

À nossa querida orientadora, Prof.^a Mônica Cavalcanti Trindade, pela dedicação e disposição em orientar-nos com excelência, tornando esse processo mais leve. Por tão grande cuidado para com seus alunos e pacientes.

Aos componentes da nossa banda examinadora, Prof.^a Me. Taciana Raulino de Oliveira Castro Marques e Prof. Dr. Edmundo de Oliveira Gaudêncio pela contribuição inestimável.

À Prof.^a Dra. Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo e a Prof.^a Me. Aline Ferreira de Araújo Jerônimo por terem sido verdadeiras bússolas nesta caminhada.

Aos nossos pacientes, fontes inesgotáveis de esperança e aprendizado.

Aos funcionários e demais professores da UFCG/HUAC por terem contribuído com nossa formação pessoal e profissional.

Um ao outro, por termos sido bons companheiros, dividindo não somente os deveres, mas aflições e sorrisos. Por juntos termos construído esse trabalho com mais leveza. Sem dúvida, momentos inesquecíveis.

A todos que, direta ou indiretamente, participaram da realização desse projeto.

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se a derrota, do que formar fila com os pobres de espírito que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota.” (Theodore Roosevelt)

RESUMO

A doença falciforme é uma das alterações genéticas mais frequentes no mundo. A doença cursa com alterações da microcirculação, promovendo o fenômeno de vasocclusão, que culmina em lesão crônica e progressiva dos tecidos. Uma das áreas mais acometidas é o sistema nervoso central, o que acarreta diversas desordens mentais nos indivíduos portadores da doença, como déficit cognitivo, diminuição da atenção e da capacidade executiva. Dessa forma, essa revisão tem como objetivo analisar, através da literatura, a ocorrência de alterações do neurodesenvolvimento em crianças com idade inferior ou igual a 10 anos, diagnosticadas com doença falciforme. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura através de pesquisa nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e MEDLINE nos meses de agosto e setembro de 2019, foram encontrados estudos realizados nos Estados Unidos e no Reino Unido, todos publicados na língua inglesa. A ocorrência de alterações do neurodesenvolvimento foram mais comumente identificadas nas crianças com doença falciforme, em especial àquelas com genótipo de alto risco. Diversos domínios do neurodesenvolvimento foram acometidos, como cognição, velocidade de processamento e habilidades linguísticas. Variáveis como nível socioeconômico e escolaridade materna foram associadas negativamente a declínio do neurodesenvolvimento no grupo de crianças com doença falciforme. Além disso, essas crianças são mais suscetíveis a alterações do neurodesenvolvimento desde o início da infância. Diversas são as variáveis que podem estar associadas a estas alterações, que vão desde fatores biológicos relacionados a doença até características do ambiente doméstico. Assim, torna-se essencial a inclusão de testes e métodos de triagem do neurodesenvolvimento na rotina clínica desses pacientes na primeira infância.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Transtornos Mentais. Disfunção Cognitiva. Crianças.

ABSTRACT

Sickle cell disease is one of the most common genetic alteration in the world. The disease progresses with microcirculatory changes, promoting the phenomenon of vaso-occlusion, which culminates in chronic and progressive tissue damage. One of the most affected areas is the central nervous system, which causes several mental disorders in individuals with the disease, such as cognitive impairment, decreased attention and executive ability. Thus, this review aims to analyze, through the literature review, the occurrence of neurodevelopmental disorders in children less than or equal 10 years of age and diagnosed with sickle cell disease. A systematic literature review was performed by searching the PubMed, LILACS, SciELO and MEDLINE databases from August to September 2019. Were selected studies that addressed children less than or equal 10 years of age and diagnosed with sickle cell disease. Studies were found in the United States and the United Kingdom, all published in the English language. Neurodevelopmental disorders were more commonly found in children with sickle cell disease, especially those with high-risk genotypes. Several neurodevelopmental domains were affected, such as cognition, processing speed, expressive and receptive language, among others. Variables such as socioeconomic status and maternal education were negatively associated with neurodevelopmental decline in the group of children with the disease. Also, these children are more susceptible to neurodevelopmental disorders since early childhood. There are several variables that may be associated with these changes, ranging from disease-related biological factors to characteristics of the home environment. Thus, the inclusion of neurodevelopmental tests and screening methods in the clinical routine of these early childhood patients is essential.

Keywords: Sickle Cell Anemia. Mental Disorders. Cognitive Dysfunction. Children.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Adenina
ACM	Artéria Cerebral Média
AF	Anemia Falciforme
ASQ-2	<i>Ages and Stages Questionnaire, 2ª edition</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BRS	<i>Behavior Rating Scale</i>
BRIEF-P	<i>Behavior Rating Inventory da EF-Preschool</i>
Brigance	<i>Brigance Preschool Screen-II</i>
BSID-II	<i>Bayley Scales of Infant Development, 2ª edition</i>
DeCS	Descritores em Ciência da Saúde
DF	Doença Falciforme
DTC	Doppler Transcraniano
EUA	Estados Unidos da América
FIQ	<i>Family Involvement Questionnaire</i>
Fluharty-2	<i>Fluharty Preschool Speech and Language Screening Test, 2ª edition</i>
HbA	Hemoglobina A
HbS	Hemoglobina S
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HOME	<i>Observation for Measurement of the Environment</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MDI	<i>Mental Developmental Index</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MS	Ministério da Saúde
NIHTB	<i>National Institutes of Health</i>
PAT	<i>Parents as Teachres</i>
PDI	<i>Psychomotor Development Index</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PSS	<i>Perceived Stress Scale</i>

QI	Quociente Intelectual
QIV	Quociente de Inteligência Verbal
RM	Ressonância Magnética
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SES	<i>Socioeconomic Status</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
STA	Síndrome Torácica Aguda
STROBE	<i>STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology</i>
T	Timina
TF	Traço Falciforme
TOLD-P:3	<i>Test of Language Development–Primary, 3ª edition</i>
WJ-III	<i>Words and Decision Speed tests de Woodcock-Johnson Tests of Cognitive Abilities, 3ª edition</i>
VABS	<i>Survey Edition das Vineland Adaptive Behavior Scales</i>
VFSC	Velocidade de Fluxo Sanguíneo Cerebral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.....	17
Quadro 1. Resumo dos estudos selecionados.....	21
Quadro 2. Domínios do desenvolvimento neurocognitivo avaliados.....	26

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Avaliação dos estudos de acordo com o STROBE.....	19
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3 METODOLOGIA.....	15
3.1 DESENHO DO ESTUDO.....	15
3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	15
3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	15
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	15
3.4.1 Critérios de Inclusão	15
3.4.2 Critérios de Exclusão	15
3.5 AMOSTRA.....	16
4 RESULTADOS	19
5 DISCUSSÃO	34
6 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE A - FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS ...	46

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma das alterações genéticas mais frequentes no Brasil e no mundo. Faz parte de um grupo de hemoglobinopatias recessivas hereditárias que cursam com hemólise intra e extravascular. A doença ocorre devido a substituição de uma base nitrogenada, a adenina (A), pela timina (T), no sexto códon do gene beta, tendo como resultado a substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da hemoglobina, culminando com a formação da hemoglobina S (HbS) (BRASIL, 2015; GEJÃO, 2014). Essa mutação está ligada à descendência de populações originárias principalmente do continente africano, porém é encontrada em populações de diversas partes do planeta. Devido à grande presença de afrodescendentes no Brasil, a DF constitui, para o país, um grupo de doenças com agravos relevantes (BRASIL, 2012; BRASIL, 2015).

Toda a fisiopatologia da doença tem como base a alteração na HbS, que faz com que a hemácia adquira forma de foice em situações de hipoxemia, acidose, aumento de temperatura, além de conferir aos eritrócitos maior capacidade de adesão aos capilares da microcirculação. Esse fenômeno é responsável pela promoção de episódios de vasclusão, que cursa com redução do fluxo sanguíneo nos capilares, estase venosa, piora da hipóxia, resultando, por fim, nas típicas crises agudas de dor e lesão tecidual crônica e progressiva em diversos órgãos e sistemas (BRASIL, 2015; GEJÃO, 2014).

A DF possui grande variabilidade clínica, podendo ocorrer tanto na forma homozigótica quanto heterozigótica para a HbS. A forma homozigótica da doença (HbSS) é denominada anemia falciforme (AF), fenótipo de alto risco da DF que cursa com maior sintomatologia e prejuízos para saúde do indivíduo. A HbS em heterozigose com outras hemoglobinas anormais, como HbC, HbD e HbE, caracteriza fenótipos da DF de baixo risco, enquanto que a sua combinação com Hb β talassemia, caracteriza fenótipos de alto risco. A presença de apenas um gene para a HbS combinado a hemoglobina A (HbA), é denominado traço falciforme (TF), que não acarreta qualquer sintomatologia clínica, mas pode ser repassado aos descendentes. Anualmente, nascem cerca de 3.500 crianças com AF e aproximadamente 200.000 com o TF no Brasil, sendo considerada um problema de saúde pública (BRASIL, 2012).

O sistema nervoso central (SNC) é uma das áreas mais afetadas em pacientes com DF; 22 a 40% são acometidos por acidente vascular encefálico (AVE) antes dos 15 anos, podendo este ocorrer de forma clinicamente evidente ou silenciosa (ARMOSTRONG *et al.*, 2013). O AVE ocorre devido diminuição ou ausência do fluxo sanguíneo em determinada região do encéfalo, apresentando-se com alterações funcionais e radiológicas. Já o AVE silencioso apresenta evidências radiológicas ou funcionais na ausência de sinais e sintomas neurológicos. No entanto, devido às limitações relacionadas a neuroimagem, há dificuldade em diferenciar a ocorrência de tais episódios (GEJÃO, 2014).

Por isso, alterações do neurodesenvolvimento como diminuição da velocidade de processamento, da memória, da atenção e concentração são comumente encontradas nesses indivíduos (ARMOSTRONG *et al.*, 2013). Crianças com DF, mesmo sem evidências de AVE, apresentam menores pontuações de quociente intelectual (QI), como também desempenho inferior em testes de atenção e função executiva (AYGUN *et al.*, 2011).

Dessa forma, este estudo tem como objetivo avaliar, através de uma revisão sistemática, a ocorrência de alterações do neurodesenvolvimento em crianças com DF, com idade inferior ou igual a 10 anos, reconhecendo a importância do acompanhamento precoce e longitudinal da saúde de tais pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a ocorrência de alterações do neurodesenvolvimento em crianças com idade inferior ou igual a 10 anos, diagnosticadas com DF, através de revisão sistemática da literatura.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar quais alterações do neurodesenvolvimento presentes em crianças com DF com idade inferior ou igual a 10 anos.
2. Identificar possíveis fatores associados a alterações no neurodesenvolvimento nessa população.
3. Reconhecer meios que possam auxiliar no diagnóstico precoce e acompanhamento dessas alterações nesses pacientes.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura, com análise secundária de dados de estudos transversais, de coorte e caso controle, ajustada de acordo com as recomendações contidas na guia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA - 2009).

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido através de pesquisa em bases de dados virtuais (MEDLINE, PubMed, SciELO e LILACS) onde constam os principais periódicos da área da saúde, no período de agosto a novembro de 2019.

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Publicações que avaliaram alterações do neurodesenvolvimento em crianças diagnosticadas com DF, com idade inferior ou igual a 10 anos.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.4.1 Critérios de Inclusão

- Artigos originais que abordem pacientes com DF com idade inferior ou igual a 10 anos.
- Artigos escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

3.4.2 Critérios de Exclusão

- Artigos que tratem de pacientes com outras condições de base que justifique a alteração neurocognitiva, como portadores de HIV, diabetes, história de trauma cerebral, histórico de distúrbio médico grave não relacionado a DF.
- Artigos duplicados nas bases de dados.

3.5 AMOSTRA

A amostra foi composta por artigos originais, consultados nas bases de dados mencionadas anteriormente e publicados nos últimos 10 anos. Essas bases foram escolhidas por conterem os estudos mais relevantes da literatura nacional e internacional, relacionados à saúde. A escolha por trabalhos publicados nos últimos 10 anos ocorreu para que não houvesse restrição acentuada do número de artigos encontrados, ao mesmo tempo que permitisse a seleção de estudos mais recentes.

A estratégia de busca e seleção dos artigos foi realizada em quatro etapas, sendo elas: (1) identificação, (2) seleção, (3) elegibilidade e (4) inclusão.

Durante a etapa de identificação foi efetuado busca nas bases de dados virtuais (MEDLINE, PubMed, SciELO e LILACS) com dois cruzamentos diferentes. Inicialmente, um primeiro cruzamento com as versões em inglês dos seguintes descritores: “Anemia Falciforme”, “Transtornos mentais” e “Crianças”, foi utilizado em todas as bases de dados, isso permitiu a identificação de um total de 320 artigos (Figura 1). Com um segundo cruzamento, com as versões em inglês dos descritores: “Anemia Falciforme”, “Disfunção Cognitiva” e “Crianças” foram identificados um total de 67 artigos nas quatro bases de dados. Todos os descritores citados constam no vocabulário dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH). Os termos foram ligados com o operador booleano “AND”, resultando nos cruzamentos: “sickle cell anemia AND mental disorders AND children” e “sickle cell anemia AND cognitive dysfunction AND children”. Em todas as bases de dados, para os dois cruzamentos, foram filtrados artigos dos últimos 10 anos.

Na etapa de seleção, os estudos passaram por análises criteriosas, realizadas por dois revisores independentes. Essa análise estendeu-se desde a avaliação de títulos e resumos, bem como de suas metodologias, a fim de excluir estudos que não tratassem do objetivo geral dessa revisão.

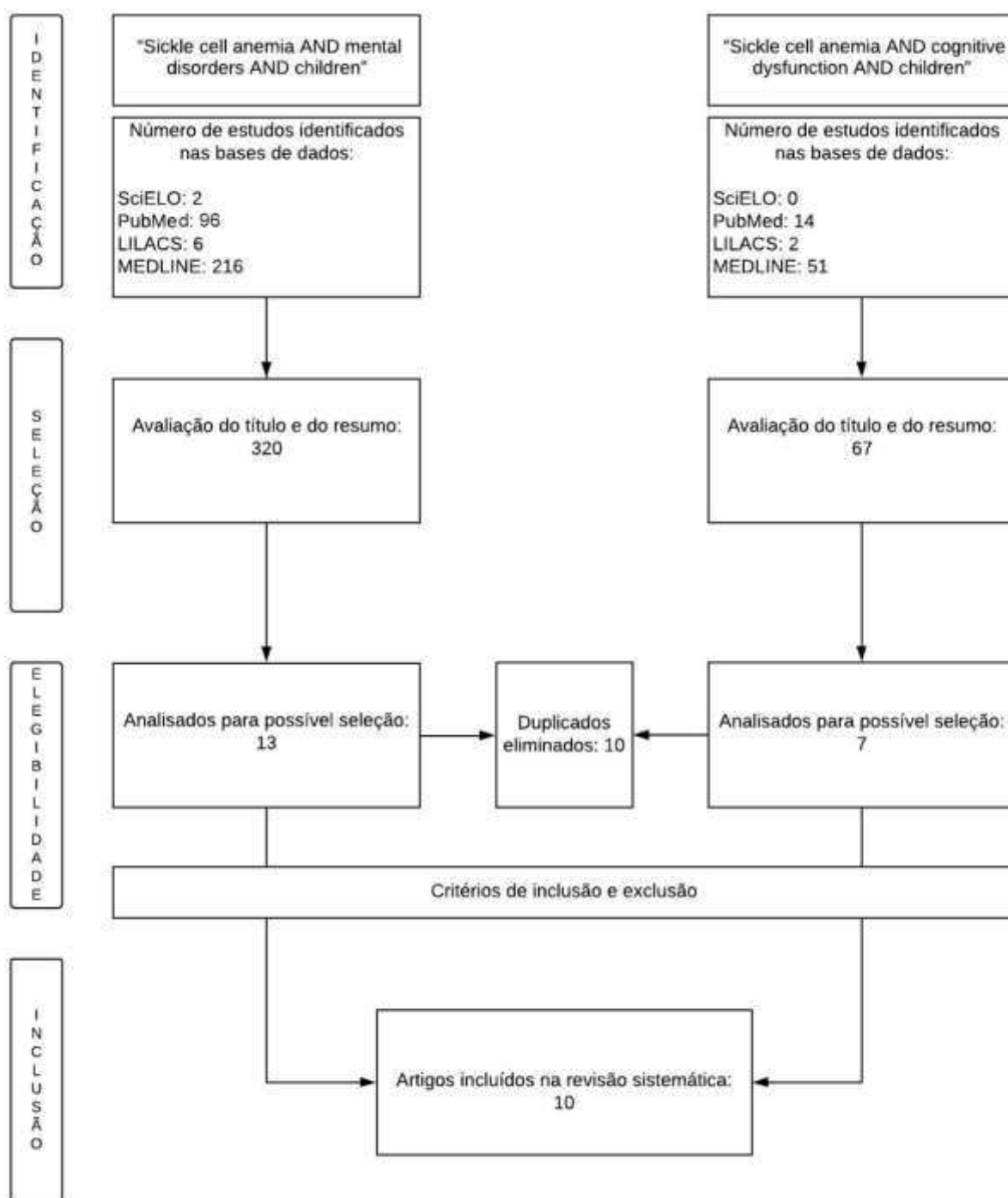
Na etapa de elegibilidade, os trabalhos foram avaliados de forma completa e submetidos aos critérios de inclusão e exclusão definidos previamente para a seleção dos artigos para esse estudo. Nesse momento, dos 320 trabalhos encontrados inicialmente com o primeiro cruzamento, 13 foram eleitos para esta etapa, enquanto que dos 67 que foram identificados com o segundo cruzamento, sete foram selecionados, resultando em um total de 20 artigos. Dez desses trabalhos foram

eliminados da seleção por tratarem-se de artigos duplicados. Com isso, um total de dez artigos foram incluídos neste estudo. A figura 1 ilustra o processo das etapas metodológicas anteriormente descritas.

Durante a etapa de inclusão, os artigos selecionados passaram por síntese qualitativa das variáveis: título, autores, ano de publicação e da realização do estudo, país, tipo de estudo, população, metodologia e determinantes estudados.

Os dados dos trabalhos incluídos na revisão foram extraídos de forma padronizada, através de um formulário adaptado pelos revisores, com um total de 17 itens (APÊNDICE A). O formulário conta com os seguintes itens: título do estudo, ano de publicação, revista de publicação, idioma de publicação, autores, país de publicação, objetivos do estudos, delineamento do estudo, participantes do estudo, tamanho da amostra, estratégia metodológica utilizada, variáveis pesquisadas pelo estudo, tipo de análise utilizada, temas/concepções tratadas no estudo, domínios do desenvolvimento neurocognitivo avaliados, testes e/ou escalas utilizadas e exames complementares avaliados.

Figura 1. Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Dados da pesquisa. Elaborado pelos autores, (2019).

4 RESULTADOS

A partir de busca nas bases de dados eletrônicas PubMed, MEDLINE, SciELO e LILACS, foram encontrados um total de 387 estudos, dos quais vinte foram selecionados para o estudo, por atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos. Posteriormente, dez trabalhos foram excluídos por se tratarem de artigos duplicados, restando um total de dez artigos incluídos nesta revisão. Não foram obtidos resultados na base de dados SciELO quando utilizado o conjunto de descritores “*sickle cell anemia AND cognitive dysfunction AND children*”.

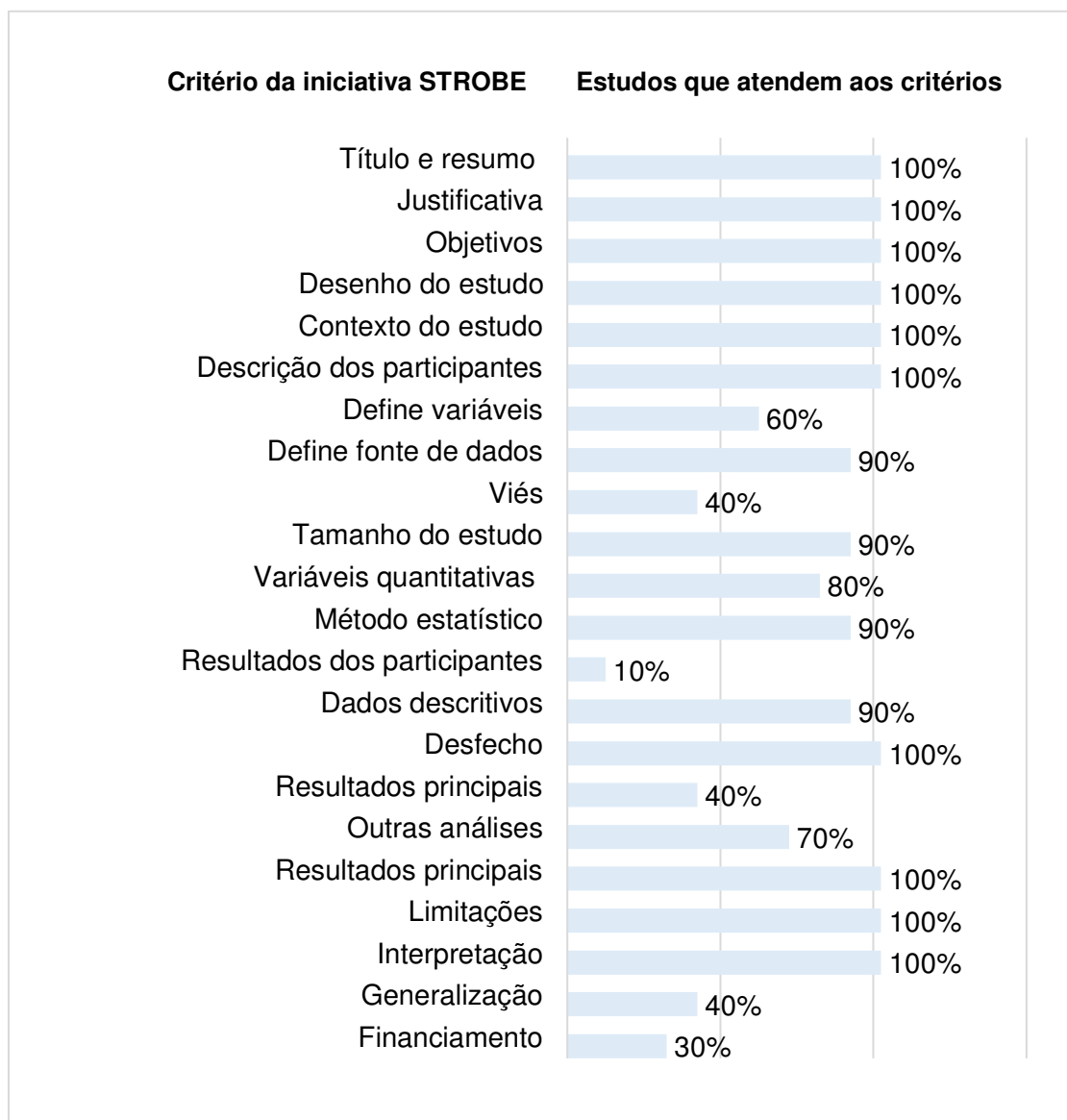
Os estudos foram avaliados de acordo com as diretrizes contidas na iniciativa STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*), que incluem critérios de validade internos e externos. Os critérios menos aplicados foram “viés” (40%), “resultados dos participantes” (10%), “resultados principais” (40%), “generalização” (40%) e “financiamento” (30%), conforme demonstrado no gráfico 1.

Com relação ao idioma, todos os artigos foram publicados na língua inglesa, sendo que oito foram publicados nos Estados Unidos e dois (HOGAN *et al.*, 2012 e DOWNES *et al.*, 2018) no Reino Unido. Os estudos foram publicados entre 2009 e 2018, sendo dois deles no ano de 2013. Com relação ao delineamento dos trabalhos, seis envolvem pesquisas do tipo transversal (SANCHEZ, SCHATZ, ROBERTS, 2010; AYGUN *et al.*, 2011; ARMOSTRONG *et al.*, 2013; SCHATZ *et al.*, 2009; DRAZEN *et al.*, 2015 e SCHATZ *et al.*, 2017), dois estudos de coorte (HOGAN *et al.*, 2012 e FIELDS *et al.*, 2016), um caso-controle (DOWNES *et al.*, 2018) e um transversal e longitudinal (GLASS *et al.*, 2013). O tamanho das amostras variou de 28 a 208 participantes, somando um total de 748 participantes. Todos os estudos utilizaram estratégia metodológica do tipo quantitativa. O quadro 1 apresenta a síntese dos estudos analisados.

O estudo realizado por SANCHEZ, SCHATZ, ROBERTS (2010) mencionou ter utilizado estratégias para evitar vieses, sem apresentar classificações. SCHATZ *et al* (2017) relataram viés mínimo ou nenhum com base em duas de suas variáveis (sexo e etnia) para os coeficientes de validade. SCHATZ *et al* (2009) fizeram referência a um possível fator de confusão (nascimento pré-termo) e mencionaram estratégias utilizadas para evitá-lo. ARMOSTRONG *et al* (2013) relataram que foram usadas múltiplas variáveis explicativas com múltiplos fatores para controlar possíveis

efeitos de confusão. Os demais trabalhos não relataram risco ou classificação de vieses.

Gráfico 1. Avaliação dos estudos de acordo com o STROBE.



Fonte: Dados da pesquisa. Elaborado pelos autores, (2019).

Com relação aos genótipos dos participantes selecionados, tem-se que os estudos realizados por HOGAN *et al* (2012) e DOWNES *et al* (2018) contaram com a participação de crianças apenas com o genótipo de AF (HbSS). Ambos os estudos desenvolvidos por SANCHEZ, SCHATZ e ROBERTS (2010) e ARMSTRONG *et al* (2013) utilizaram para suas amostras pacientes com genótipos de DF considerados de alto risco (HbSS e talassemia HbS β_0). AYGUN *et al* (2011), SCHATZ *et al* (2009) e SCHATZ *et al* (2017) utilizaram uma divisão dos pacientes em dois grupos, sendo

um grupo composto por pacientes com genótipos considerados de alto risco (HbSS e talassemia HbS β_0) e outro por pacientes com genótipos de baixo risco (HbSC, talassemia HbS β_+ e HbS/Hope). Os estudos desenvolvidos por GLASS *et al* (2013) e DRAZEN *et al* (2015) realizaram análises e comparações entre crianças que possuíam genótipos HbSS e HbSC. FIELDS *et al* (2016) comparou desempenhos para diversos genótipos (HbSS, HbSC, talassemia HbS β_0 , talassemia HbS β_+ , HbSS com PFHb 2), mas sem separá-los por categorias.

Todos os estudos utilizaram testes de triagem para avaliação do neurodesenvolvimento das crianças. Com exceção dos estudos realizados por ARMOSTRONG *et al* (2013) e HOGAN *et al* (2012), todos os demais coletaram informações através de revisões de prontuários. ARMOSTRONG *et al* (2013) e DRAZEN *et al* (2015), obtiveram informações complementares através de exames laboratoriais e/ou exame físico neurológico. A abordagem aos cuidadores quanto ao neurodesenvolvimento das crianças foi realizada mediante entrevistas ou aplicação de testes por SCHATZ *et al* (2009), ARMOSTRONG *et al* (2013), DRAZEN *et al* (2015), SCHATZ *et al* (2017) e FIELDS *et al* (2016).

Os domínios do desenvolvimento neurocognitivo foram utilizados para avaliação dos participantes (Quadro 2). Cinco estudos avaliaram as habilidades linguísticas (semântica, sintaxe e fonação), seis estudos avaliaram a motricidade, quatro a função cognitiva, quatro as habilidades da memória e três a velocidade de processamento. Também foram avaliadas as habilidades visomotoras (n=2), da comunicação (n=2), acadêmicas e pré-acadêmicas (n=2), as habilidades inibitórias (n=2), atenção (n=2), capacidade de solução de problemas e interpessoalidade (n=1), habilidades mentais (n=1), habilidades comportamentais adaptativas (n=1) e flexibilidade cognitiva (n=1).

Quadro 1. Resumo dos estudos selecionados.

Autor	Ano	País	Objetivo	População do estudo	Métodos	Resultados
SANCHEZ, SCHATZ e ROBERTS	2010	EUA	Investigar a associação da VFSC elevada com AF, habilidades específicas da linguagem em crianças com AF.	39 crianças com AF, com idades entre 5 e 8 anos.	Estudo transversal. Testes de triagem do desenvolvimento cognitivo e obtenção de velocidades do DTC, através de revisão de prontuários.	A habilidade semântica e fonológica e outras habilidades cognitivas não foram fortemente relacionadas às velocidades do DTC. Mas em crianças com genótipo de alto risco a VFSC elevada pode comprometer habilidades da linguagem memória.
AYGUN et al.	2011	EUA	Avaliar o neurodesenvolvimento em pré-escolares com DF, utilizando uma triagem padrão e a relação entre as pontuações e variáveis médicas e socioeconômicas.	88 crianças com DF (grupos de alto e baixo risco), com idades entre 3 e 4 anos.	Estudo transversal. Revisão retrospectiva dos resultados do teste <i>Brigance Preschool Screen-II</i> e correlação com o genótipo da DF, o nível de Hb, a velocidade do DTC e o tratamento com hidroxureia, bem como com fatores psicossociais.	50% das crianças tiveram pontuações abaixo do valor de corte normal para a idade. Os baixos desempenhos foram associados à menor escolaridade dos pais e aos déficits de fala, mas não foram associadas ao genótipo falciforme ou à concentração de hemoglobina.

Autor	Ano	País	Objetivo	População do estudo	Métodos	Resultados
HOGAN et al.	2012	Reino Unido	Avaliar o uso do <i>A-not-B</i> e <i>Object Retrieval</i> em com AF, lactentes com AF, comparados aos controles, para explorar a viabilidade e potencial utilidade da abordagem teórica utilizada.	14 crianças com AF e 14 crianças sem a doença (grupo controle), com idades inferiores a 1 ano.	Estudo de coorte. Avaliação da função executiva através dos testes "A-not-B" e <i>Object Retrieval</i> em crianças aos 9 e 12 meses.	Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos. Apesar disso, alguns bebês com AF demonstraram sutil evidência de atraso no desenvolvimento em níveis mais complexos das tarefas executadas.
ARMOSTRONG et al.	2013	EUA	Examinar o padrão do neurodesenvolvimento em crianças participantes do estudo BABY HUG a fim de determinar a sua correlação com idade, VFSC e nível de Hb.	208 crianças com DF com genótipo de alto risco, com idade entre 7 e 18 meses.	Estudo transversal. Avaliações padronizadas de neurodesenvolvimento infantil. Também foram examinadas associações entre escores do neurodesenvolvimento e idade, renda familiar, escolaridade dos pais, concentração de Hb e velocidade do DTC.	Não houve escores de desenvolvimento mental classificados como comprometidos (<70). Um desempenho significativamente menor foi observado com a idade mais avançada. As habilidades funcionais relatadas pelos pais e a Hb foram negativamente associadas a velocidades mais altas DTC.

Autor	Ano	País	Objetivo	População do estudo	Métodos	Resultados
GLASS et al.	2013	EUA	Identificar eventos primários relacionados à DF e fatores de risco sociodemográficos associados à atraso no desenvolvimento inicial, a partir de dados basais do neurodesenvolvimento de crianças pequenas.	80 crianças com genótipos HbSS e HbSC, com idades inferiores a 4 anos.	Estudo transversal longitudinal. Avaliações do neurodesenvolvimento (Bayley II) realizadas em crianças em idades específicas predeterminadas (9, 15, 21, 30 e 40 meses) e coleta de dados demográficos, variáveis hematológicas e históricos médicos.	Déficits no neurodesenvolvimento foram significativamente evidentes, com 17,5% da amostra apresentando pontuação >2DP abaixo da média do Bayley II. O <i>odds ratio</i> para o atraso significativo no desenvolvimento foi 9 vezes maior entre aqueles com algum episódio prévio de dor vaso-oclusiva.
SCHATZ et al.	2009	EUA	Avaliar se crianças com DF de baixo risco apresentam evidência de déficits na linguagem, bem como o perfil do processamento da linguagem no grupo de alto risco, ambos no início da infância. Avaliar outros fatores biomédicos que possam se correlacionar com DF.	88 crianças com DF (grupos de alto e baixo risco), com idades entre 3 e 4 anos.	Estudo transversal. Avaliação do processamento semântico, sintático e fonológico, com base no genótipo da DF.	Crianças com DF de baixo risco não apresentaram déficits no processamento de idiomas. O grupo de alto risco apresentou déficits nos três domínios da linguagem. Os déficits de processamento de linguagem na DF no início da meia-idade estão relacionados a riscos neurológicos e incluem habilidades de linguagem, além do vocabulário.

Autor	Ano	País	Objetivo	População do estudo	Métodos	Resultados
DRAZEN et al.	2015	EUA	Investigar o desenvolvimento em crianças jovens com DF, além de avaliar como fatores ambientais e familiares podem contribuir para o neurodesenvolvimento dessas crianças.	43 crianças com genótipos HbSS e HbSC, com idades entre 2 e 42 meses e seus cuidadores.	Estudo transversal. Avaliação do neurodesenvolvimento (função cognitiva, motora e da linguagem) foi feita através de escalas (BSID-III e HOME).	Mais de 50% das crianças pontuaram significativamente abaixo da média nas subescalas de cognição e linguagem. A gravidade da DF não se associou aos escores do BSID-III. O status socioeconômico correlacionou-se positivamente com o ambiente doméstico. O HOME correlacionou-se com a avaliação cognitiva no BSID-III.
SCHATZ et al.	2017	EUA	Avaliar se a relação entre DF e riscos para o neurodesenvolvimento podem ser identificados em criança <4 anos, usando uma avaliação direcionada em comparação a uma abordagem geral relatada pelos pais.	77 crianças com DF (grupos de alto e baixo risco), com idades inferiores a 4 anos.	Estudo transversal. Avaliação do desenvolvimento através de testes (Fluharty-2) e relatórios dos pais (ASQ-2). Genótipos e outras variáveis biomédicas foram obtidas a partir de prontuários.	Crianças com genótipo de DF de alto risco demonstraram pior performance quando comparadas às de baixo risco. O genótipo de alto risco também foi relacionado com triagem positiva para marcos do desenvolvimento nos relatórios dos pais.

Autor	Ano	País	Objetivo	População do estudo	Métodos	Resultados
FIELDS et al.	2015	EUA	Descrever o papel do modelo de visita doméstica, do ambiente domiciliar e do nível socioeconômico no desenvolvimento de crianças com DF.	43 crianças com DF (genótipos variados), com idades entre 2 e 42 meses e seus cuidadores.	Estudo de coorte. Avaliação do desenvolvimento através de escalas (BSID-III e HOME) e correlação com o nível socioeconômico, ambiente doméstico e com o modelo de visita domiciliar.	As pontuações médias em todos os cinco subtestes do BSID-III melhoraram entre o período de início e término do modelo de visita domiciliar, com mudanças significativas nos domínios da cognição e linguagem expressiva.
DOWNES et al.	2018	Reino Unido	Estabelecer o perfil neuropsicológico de crianças em idade pré-escolar com AF e sem evidência clínica de morbidade neurológica. Determinar a viabilidade das medidas de função executiva disponíveis para essa faixa etária.	22 crianças com AF e 13 crianças sem a doença (grupo controle), com idades entre 36 e 72 meses.	Estudo de caso-controle. Avaliação do desenvolvimento inicial do funcionamento executivo nos domínios de velocidade de processamento, memória, de trabalho, atenção, controle inibitório e flexibilidade cognitiva, bem como a função cotidiana.	Um padrão de déficits potenciais nas habilidades executivas emergentes iniciais foi observado nos domínios inibitórios e cognitivos. Os pais não relataram diferenças para a função executiva diária e não foram observadas diferenças significativas na memória de trabalho e no processamento.

Legenda: AF = anemia falciforme; DF = doença falciforme; VFSC = velocidade de fluxo sanguíneo cerebral; DTC: doppler transcraniano; Hb = hemoglobina; DP = desvio padrão; BSID-II = *Bayley Scales of Infant Development, 2ª edition*; BSID-III = *Bayley Scales of Infant, 3ª edition*.

Quadro 2. Domínios do desenvolvimento neurocognitivo avaliados.

Domínios do desenvolvimento neurocognitivo avaliados	
Habilidades linguísticas (semântica, sintaxe e fonação)	SANCHEZ, SCHATZ e ROBERTS (2010) SCHATZ <i>et al.</i> (2009) SCHATZ <i>et al.</i> (2017) DRAZEN <i>et al.</i> (2015) FIELDS <i>et al.</i> (2016)
Habilidades visomotoras	SANCHEZ, SCHATZ e ROBERTS (2010) SCHATZ <i>et al.</i> (2009)
Memória	SANCHEZ, SCHATZ e ROBERTS (2010) HOGAN <i>et al.</i> (2012) SCHATZ <i>et al.</i> (2009) DOWNES <i>et al.</i> (2018)
Velocidade de processamento	SANCHEZ, SCHATZ e ROBERTS (2010) SCHATZ <i>et al.</i> (2009) DOWNES <i>et al.</i> (2018)
Motricidade	AYGUN <i>et al.</i> (2011) ARMSTRONG <i>et al.</i> (2013) GLASS <i>et al.</i> (2013) DRAZEN <i>et al.</i> (2015) SCHATZ <i>et al.</i> (2017) FIELDS <i>et al.</i> (2016)
Comunicação	AYGUN <i>et al.</i> (2011) SCHATZ <i>et al.</i> (2017)
Acadêmico/pré-acadêmico	AYGUN <i>et al.</i> (2011) SCHATZ <i>et al.</i> (2009)
Inibição	HOGAN <i>et al.</i> (2012) DOWNES <i>et al.</i> (2018)
Atenção	HOGAN <i>et al.</i> (2012) DOWNES <i>et al.</i> (2018).
Capacidade de solução de problemas e interpeçoalidade	SCHATZ <i>et al.</i> (2017)
Habilidades mentais	ARMSTRONG <i>et al.</i> (2013)
Habilidades comportamentais adaptativas	ARMSTRONG <i>et al.</i> (2013)
Função cognitiva	ARMSTRONG <i>et al.</i> (2013) GLASS <i>et al.</i> (2013) DRAZEN <i>et al.</i> (2015) FIELDS <i>et al.</i> (2016)
Flexibilidade cognitiva	DOWNES <i>et al.</i> (2018)

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelos autores, (2019).

Com relação as variáveis utilizadas pelos estudos, “idade” foi identificada em todos, enquanto que as variáveis “sexo” (80%) e “genótipo da hemoglobina” (60%) fizeram parte da maioria dos trabalhos. As variáveis “nível de hemoglobina” e “hematócrito” foram utilizadas por 40% dos trabalhos. Os estudos que avaliaram “escolaridade dos pais/cuidadores”, “renda familiar”, “etnia” e “cobertura médica” foram três (30%). Enquanto a “saturação de oxigênio da hemoglobina”, “escolaridade materna”, “tratamento com hidroxuureia”, “terapia de transfusão”, “histórico de síndrome torácica aguda (STA)/pneumonia” e “hospitalização nos últimos 12 meses” foram variáveis utilizadas em dois (20%) dos estudos. Variáveis como “pais vivendo juntos”, “peso ao nascimento”, “nascimento pré-termo”, “matrícula no jardim de infância”, “problemas na fala”, “crises vasoclusivas prévias ou internações por outras complicações” e “circunferência cefálica” foram utilizadas por pelo menos um dos estudos.

Metade dos trabalhos utilizou dados da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC) através de medidas do ultrassom doppler transcraniano (DTC) em suas avaliações. Dois trabalhos consideraram em suas análises anormalidades em exame de ressonância magnética (RM).

Com relação a aplicação de testes para a avaliação do desenvolvimento neurocognitivo, o estudo desenvolvido por SANCHEZ, SCHATZ e ROBERTS (2010) avaliou os domínios linguísticos (semântica, sintaxe e fonologia) de seus participantes através do *Test of Language Development–Primary, 3ª edition (TOLD-P:3)*, as habilidades visomotoras, através do *Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-motor integration, 5ª edition*, bem como memória verbal de curto prazo e velocidade de processamento por meio de *Words and Decision Speed tests de Woodcock-Johnson Tests of Cognitive Abilities, 3ª edition (WJ–III)*. Nesse estudo houve correlação entre VFSC elevadas e pior desempenho. Quando associados os valores máximos do DTC aos subtestes de idiomas específicos, houve moderada associação a “imitação de sentenças” e forte associação ao “entendimento gramatical”. Todavia, os valores máximos do DTC não tiveram associação com quociente semântico ou com outros domínios cognitivos (SANCHEZ; SCHATZ; ROBERTS, 2010).

No estudo realizado por AYGUN *et al* (2011) analisaram as habilidades das crianças em uma ampla gama de áreas, incluindo motricidade fina e grosseira, articulação da linguagem expressiva e receptiva, conhecimentos gerais, habilidades

peçoais e sociais e habilidades pré-acadêmicas, através de escalas do *Brigance Preschool Screen-II test* (Brigance). Essa avaliação possibilitou ao estudo identificar os pontos fortes e fracos de uma criança e determinar se são necessárias avaliações adicionais (por exemplo, psicoeducacional, linguagem da fala, ocupacional / fisioterapia, etc.). Nesse estudo, 50% das crianças tiveram uma pontuação no Brigance abaixo do ponto de corte para cada idade, mas sem associação com o genótipo ou nível da hemoglobina, idade, sexo, tratamento com hidroxiureia, velocidades do DTC, matrícula no jardim de infância, pais morando juntos ou com o nível de renda dos pais. Contudo, os resultados foram significativamente associados ao nível de educação dos pais, com relação ainda mais importante com o nível de escolaridade materna ($p=0,005$).

HOGAN *et al* (2012) descreveram em seu estudo os resultados dos testes *A-not-B* e *Object Retrieval* que foram administrados em crianças aos 9 meses e aos 12 meses, a fim de explorar a viabilidade de administrar essas medidas longitudinalmente em bebês com AF. Não foi encontrado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhuma das tarefas realizadas. Contudo, alguns bebês com AF (5 de 15) tiveram dificuldades para realizar a tarefa de encontrar o brinquedo parcialmente escondido no teste *A-not-B* quando comparados aos do grupo controle (2 de 12), o que demonstra um sutil atraso no desenvolvimento no primeiro grupo. O nível de hemoglobina e a VFSC não apresentaram validade estatística para o teste *A-not-B* ou *Object Retrieval* aos 9 e 12 meses, mas a saturação de oxigênio da hemoglobina teve associação significativa com a precisão e velocidade de recuperação do brinquedo nas dificuldades mais avançadas destes testes.

ARMOSTRONG *et al* (2013) avaliaram as habilidades mentais, motoras e comportamentais de seus participantes, através do *Bayley Scales of Infant Development, 2ª edition* (BSID-II). Também obtiveram relatórios dos pais das crianças através de entrevistas, utilizando o *Survey Edition das Vineland Adaptive Behavior Scales* (VABS), uma medida padronizada por idade da função adaptativa. De acordo com esse estudo, nenhum paciente obteve pontuação do *Mental Developmental Index* (MDI) na faixa prejudicada. Todavia, 11 pacientes obtiveram pontuações do *Psychomotor Development Index* (PDI) na faixa prejudicada e outros 11 ficaram abaixo do percentil 10 (cl clinicamente significativo) no *Behavior Rating Scale* (BRS). Não houve sobreposição entre os 11 pacientes com PDI prejudicado e os 11 com BRS

abaixo do percentil 10. Foram encontradas correlações negativas significativas entre o percentil do BRS BSID-II com “idade” ($r = 2,24$) e “contagem de reticulócitos/100”, sendo que o BRS médio foi 2,82 pontos menor para cada mês a mais de idade entre 7 e 18 meses. Também foram encontradas associações negativas entre “idade” e “domínio da comunicação” ($r = 2,33$), “habilidade da vida diária” ($r = 2,40$) e “domínio da socialização”. A velocidade do DTC no tempo médio máximo foi inversamente correlacionado com o domínio da comunicação ($r = 2,24$), habilidades da vida diária ($r = 2,15$) e socialização ($r = 2,18$) do VABS.

GLASS *et al* (2013), em suas análises, constataram diferenças altamente significativas de desempenho no BSID-II entre gêneros, sendo que o sexo masculino apresentou pontuações médias mais baixas tanto para o MDI quanto para o PDI ($p=.0005$ e $.0042$, respectivamente). Os participantes do sexo masculino também apresentaram uma proporção maior de atraso no neurodesenvolvimento quando comparados ao sexo feminino (28% vs 7%, $p = .0,19$). Crianças com crise de dor apresentaram menores pontuações médias de MDI e PDI em comparação com crianças sem crise de dor (MDI=80,1 vs 85,4, PDI=83,0 vs 90,8), e uma maior taxa de atraso no desenvolvimento neurológico (38,1% vs 10,5%, respectivamente), mas a diferença é estatisticamente significativa apenas para a proporção com atraso no desenvolvimento neurológico ($p = .009$). Além disso, as crianças que já tiveram pneumonia/STA tiveram uma pontuação no PDI média significativamente menor do que aquelas que não tiveram essas patologias (80,4 vs 90,5, respectivamente, $p=.021$).

No estudo de SCHATZ *et al* (2009) foram utilizadas as pontuações do TOLD-P:3 para avaliação dos domínios da linguagem. Foram aplicados dois subtestes para a análise de cada domínio. O domínio semântico foi avaliado através dos subtestes *Picture Vocabulary* e *Oral Vocabulary*, para o processamento sintático foram utilizados os subtestes *Grammatical Understanding* e *Sentence Imitation*, os subtestes *Word Discrimination* e *Phonemic Analysis* foram empregados na avaliação do processamento fonológico. Também foi incluído *The Memory for Words test* (WJ-III), como uma medida de extensão de palavras de curto prazo que não requerem processamento sintático. A velocidade de processamento foi avaliada usando *Decision Speed subtest* (WJ-III), as habilidades acadêmicas / pré-acadêmicas foram medidas através dos subtestes *Letter-Word Identification* e *Applied Problems* (WJ-III),

habilidades visomotoras foram avaliadas com o *Beery Developmental Test de Visual-Motor Integration, 5ª edition* e *The Hand Movements subtest de Kaufman Assessment Battery for Children*. Também foi aplicado o *Family Involvement Questionnaire (FIQ)* para avaliar o apoio à socialização acadêmica e às atividades para o desenvolvimento das habilidades cognitivas da criança. Além disso, esse tudo utilizou a *Perceived Stress Scale (PSS)* de Cohen para avaliar o estresse subjetivo e a angústia do cuidador principal.

Todas as comparações realizadas no estudo de SCHATZ *et al* (2009) atingiram significância estatística, indicando um desempenho inferior dos pacientes com genótipo de alto risco, exceto nos testes de vocabulário com imagens, imitação de frases e memória para palavras. Os testes de acompanhamento indicaram que o principal efeito no domínio do processamento da linguagem foi devido ao índice de processamento fonológico ser menor do que o índice de processamento semântico ($p = 0,003$) e o índice de processamento sintático ($p = 0,03$). Além disso, o grupo de alto risco apresentou desempenho inferior nos três índices de linguagem ($p < 0,001$).

DRAZEN *et al* (2015), utilizaram pontuações em 5 subtestes do *Bayley Scales of Infant / Toddler Development, 3ª edition* (BSID-III), normatizado para crianças entre 1 e 42 meses, para identificar atrasos no desenvolvimento. Foram avaliadas as habilidades linguísticas receptiva e expressiva e as habilidades motoras fina e grosseira. Também foi utilizada pontuação na escala *Observation for Measurement of the Environment (HOME)* para avaliar o ambiente de vida da criança e as interações com o cuidador principal. O HOME inclui seis subescalas: responsividade, aceitação, organização, materiais de aprendizagem, envolvimento e variedade. Segundo esse estudo, as crianças tiveram um desempenho melhor nas habilidades motoras do que nas avaliações cognitivas e de linguagem. Mais de 30% das crianças estavam significativamente abaixo da média em todas as escalas e mais da metade apresentou atraso significativo nos domínios da linguagem cognitiva e receptiva. Não foi estabelecida correlação significativa entre nível socioeconômico e o desenvolvimento das crianças. Dessa forma, o estudo concluiu que o desenvolvimento das crianças foi significativamente abaixo da média para as idades.

SCHATZ *et al* (2017), avaliaram o desenvolvimento da linguagem através do *Fluharty Preschool Speech and Language Screening test II (Fluharty-2)*. Também utilizaram o *Ages and Stages Questionnaire, 2ª edition (ASQ-2)* para triagem de

neurodesenvolvimento relatado pelos pais para crianças com idades entre 4 e 60 meses. Nesse estudo, observou-se que crianças com genótipos de maior risco apresentaram pontuações mais baixas para processamento sintático do que crianças com genótipos de menor risco. As taxas de testes de triagem positivos com o ASQ-2 foram estatisticamente diferentes entre os grupos de genótipos: houve maiores taxas de triagem positiva entre crianças com genótipos de maior risco, principalmente por alterações no domínio motor fino. Para a medida de processamento sintático pelo Fluharty-2, houve uma correlação entre as idades de crianças mais velhas e pontuações mais altas. Além disso, histórico de exames anormais de DTC ou VFSC na artéria cerebral média (ACM) foram associados a pontuações mais baixas no domínio da sintaxe pelo Fluharty-2. Os escores de processamento sintático foram mais altos entre as crianças com exames DTC normais do que as crianças com exames DTC anormais. Por fim, apesar da taxa geral de exames de RM e AVE silencioso conhecidos ter sido muito baixa, foi possível observar que uma criança com infarto cerebral silencioso conhecido teve exames positivos em todas as três medidas (*Fluharty-2 Syntax*, *Fluharty-2 Articulation* e ASQ-2).

Nas análises realizadas por FIELDS *et al* (2016) foram utilizadas pontuações da escala BSID-III, desempenho no HOME, bem como avaliação de nível socioeconômico. Foram encontradas pontuações médias aumentadas em todas as cinco subescalas quando realizado comparação entre o teste de inscrição e o teste de saída dos participantes que receberam visitas *Parents as Teachers* (PAT). Os maiores efeitos foram observados na cognição ($P = 0,016$) e na linguagem expressiva ($P = 0,002$). Por outro lado, houve uma diminuição na pontuação média entre matrícula e saída nas subescalas motora grossa, motora fina e cognitiva nos participantes que não receberam visita domiciliar com PAT.

No estudo desenvolvido por DOWNES *et al* (2018) foram utilizadas as escalas *Scrambled Boxes Working Memory Task* e *Picture Deletion Task* para crianças em idade pré-escolar e *Wechsler Preschool and Primary Scales* e *EF Scale* para a primeira infância. Também avaliaram velocidade de processamento e controle inibitório através de duas tarefas do *National Institutes of Health Toolbox* (NIHTB). Foi realizado avaliação do comportamento das crianças, através dos cuidadores pelo *Behavior Rating Inventory* da *EF-Preschool* (BRIEF-P), bem como avaliação completa do quociente intelectual (QI) e nível socioeconômico. Não foi encontrado diferença

estatística entre os grupos na avaliação da memória do trabalho. Com relação ao domínio atenção, sete pacientes obtiveram desempenho abaixo da média em comparação com três controles. Em relação ao controle inibitório e velocidade de processamento, os pacientes obtiveram uma pontuação média mais baixa quando comparados aos controles, mas sem significância estatística.

5 DISCUSSÃO

Esta revisão avaliou artigos publicados entre os anos de 2009 e 2018 que abordaram alterações do desenvolvimento neurológico em crianças com de variáveis clínicas da DF.

Crianças com DF de baixo risco podem apresentar habilidades linguísticas semelhantes àquelas sem a doença no início da infância, evoluindo com déficits mais tardiamente na infância e na adolescência, enquanto àquelas com genótipo de alto risco tendem a apresentar, ainda no início da infância, déficits nas habilidades de processamento semântico, sintático e fonológico, com início geralmente no período pré-escolar (SCHATZ *et al.*, 2009).

O comprometimento neurocognitivo na DF tem sido claramente associado a infartos cerebrais clinicamente evidentes ou silenciosos, porém novas investigações devem se concentrar também em outros mecanismos como anemia, hipoxemia crônica, efeitos nutricionais no cérebro devido alterações da taxa metabólica basal e a disponibilidade comprometida de óxido nítrico (ARMSTRONG *et al.*, 2013; AYGUN *et al.*, 2011).

GLASS *et al* (2013) afirmaram em seu estudo a presença de atrasos cognitivos e motores precoces mesmo na ausência de AVE clinicamente evidente e ressaltaram a importância da avaliação do neurodesenvolvimento em crianças mais novas para analisar a integridade neurológica relativa e identificar crianças que possam ter sofrido lesão cerebral precocemente, porém mais sutis.

O processamento sintático é dependente da região frontal do cérebro (áreas 44 e 45 de Brodmann) e da área perisilviana. Essas regiões cerebrais são oxigenadas pela artéria cerebral média (ACM), frequentemente afetada pela DF, o que pode explicar alterações na compreensão da sintaxe nesses pacientes (SANCHEZ; SCHATZ; ROBERTS, 2010, SCHATZ *et al.*, 2009). Dessa forma, analisar os efeitos da VFSC em artérias como ACM através do DTC pode clarear a relação entre alterações cerebrais em crianças com DF e o desenvolvimento cognitivo. A literatura descreve que medidas de VFSC elevadas influenciam negativamente no desenvolvimento cognitivo destas crianças (SANCHEZ; SCHATZ; ROBERTS, 2010). Os resultados encontrados por SCHATZ *et al* (2009), correlacionando VFSC e processamento sintático, são reforçadas pelo mesmo autor em um novo estudo

realizado em 2017, em que alterações nos testes de triagem do desenvolvimento estavam relacionadas a maiores VFSC medidas pelo DTC.

Em um estudo desenvolvido com crianças com AF foi verificado forte associação entre VFSC elevadas e déficit sintático, o que sugere que este domínio da linguagem é mais vulnerável a lesões cerebrovasculares. Diante da detecção de alterações no DTC é indicado a realização de avaliação neuropsicológica completa, devido ao aumento do risco de disfunção cognitiva (SANCHEZ; SCHATZ; ROBERTS, 2010).

A fisiopatologia das alterações do desenvolvimento neurocognitivo em crianças com DF ainda não foi esclarecida, mas a literatura concorda que esta possa ser multifatorial (AYGUN *et al.*, 2011), entretanto, a forte correlação entre VFSC e desenvolvimento cognitivo pode ter utilidade clínica, visto que dificuldades na capacidade sintática podem prever problemas cerebrovasculares na DF, enquanto que leituras elevadas de DTC podem indicar redução da capacidade de sintaxe (SANCHEZ, SCHATZ, ROBERTS, 2010). Assim o comprometimento da sintaxe pode indicar patologias cerebrais subjacentes e disfunções cognitivas mais amplas.

A literatura também descreve uma relação moderada entre habilidades fonológicas e VFSC elevadas. Danos no processamento sintático e fonológico na DF podem ocorrer, em parte, por alteração na função da memória de curto prazo. Alterações fonológicas podem, assim, estar relacionadas negativamente com o armazenamento de expressões complexas, contribuindo para falhas no desenvolvimento da sintaxe (SANCHEZ, SCHATZ, ROBERTS, 2010).

Os déficits no processamento sintático e fonológico para o genótipo de alto risco podem ter implicações importantes no desempenho escolar. Essas dificuldades no processamento da linguagem podem interferir na compreensão do ensino em sala de aula, no desenvolvimento de habilidades de decodificação de leitura e na compreensão de material escrito mais complexo (SCHATZ *et al.*, 2009). Isso pode acarretar diminuição do quociente de inteligência verbal (QIV) na DF (SANCHEZ, SCHATZ, ROBERTS, 2010 e GEJÃO, 2014). No estudo desenvolvido por SCHATZ *et al.* (2009), também foi verificado que as medidas das habilidades acadêmicas das crianças com DF de alto risco estavam entre 6 e 11 pontos abaixo em relação aos controles.

De acordo com AYGUN *et al* (2011) e DRAZEN *et al* (2015), o ambiente doméstico e características particulares dos pais ou cuidadores de crianças com DF funcionam como preditores independentes para a evolução da função cognitiva destas crianças. Dessa forma, além das influências biológicas impostas pelo próprio genótipo da doença, o neurodesenvolvimento sofre ação de outros fatores, como psicossociais e ambientais. Fatores psicossociais como número de crianças vivendo na mesma casa e níveis de estresse dos cuidadores, foram associados negativamente às habilidades motoras e visomotoras, assim como o número de horas semanais na escola/creche foi positivamente associado às habilidades relacionadas à linguagem (AYGUN *et al.*, 2011).

O baixo nível socioeconômico e educacional dos pais foram significativamente associados à déficits no desenvolvimento inicial de crianças com DF no estudo realizado por DRAZEN *et al* (2015). É possível inferir que um menor nível de escolaridade dos pais favoreça uma quantidade menor de hábitos que estimulem adequadamente o neurodesenvolvimento, como leitura ou realização de brincadeiras educativas. Dessa forma, aprimorar os resultados neurocognitivos nessas crianças requer intervenções, como promover a conclusão do ensino médio dos cuidadores e melhorar o apoio financeiro, assim como fornecer mais recursos que beneficiem a criança (AYGUN *et al.*, 2011).

AYGUN *et al* (2011) realizaram o primeiro estudo que demonstrou correlação entre o desenvolvimento neurocognitivo e o nível de escolaridade materna. Os filhos de mães com maior nível educacional apresentaram maior capacidade de identificação de vocabulário do que os filhos de mães com nível de escolaridade menor. Nessa investigação foi utilizado o teste *Brigance Preschool Screen-II*, que por ser uma ferramenta de triagem, não é capaz de fornecer análise detalhada da função neurocognitiva, porém é de fácil aplicação e seus resultados podem ser compartilhados imediatamente com os pais, tornando essa ferramenta de grande utilidade para aplicação na rotina clínica desses pacientes.

Ainda com relação ao nível de escolaridade materna, no estudo desenvolvido por GLASS *et al* (2013) foi documentado o desenvolvimento neurológico em uma amostra de crianças menores de 4 anos, com níveis de educação materna relativamente altos. Dois terços das mães tinham educação superior e apenas 9% não possuíam o ensino médio completo. Déficits no neurodesenvolvimento foram mais

significativos em crianças cuja escolaridade materna era limitada ao ensino médio, todavia, um prejuízo importante ainda foi verificado em 10% das crianças com mães com alta escolaridade.

GLASS *et al* (2013) inferem que o nível socioeconômico mais baixo, com base no nível de escolaridade materna, não é suficiente para explicar o atraso no desenvolvimento neurológico entre bebês e crianças com DF. Ainda nesse contexto, em um estudo em fase III (BABY HUG) com 23 crianças com DF de alto risco com idades entre 10 e 18 meses, 13% receberam diagnóstico de AVE silencioso (DRAZEN *et al.*, 2015; GLASS *et al.*, 2013). Todas as lesões identificadas estavam localizadas no lobo frontal, uma região com desenvolvimento relativamente rápido, especialmente durante os primeiros 2 anos de vida. Assim, mesmo crianças pequenas com DF parecem vulneráveis a lesões cerebrais associadas à doença e déficits neuropsicológicos importantes, o que poderia explicar a presença de déficits tão significativos na amostra, mesmo ao controlar o nível socioeconômico (GLASS *et al.*, 2013). Em crianças em idade escolar, um infarto cerebral silencioso está associado a uma queda de 5 a 6 pontos no QI (DRAZEN *et al.*, 2015).

A literatura relata que a capacidade cognitiva tende a decrescer com o avanço da idade, podendo sugerir efeitos deletérios cumulativos da DF no cérebro. Entretanto, não há estudos que indiquem, de forma precisa, o tempo de início dessas alterações (AYGUN *et al.*, 2011). Todavia, é amplamente aceito que o desenvolvimento precoce de crianças com DF é relativamente normal (FIELDS *et al.*, 2016; HOGAN *et al.*, 2012).

O estudo desenvolvido por HOGAN *et al* (2012) teve como objetivo analisar a resposta de crianças com AF, aos 9 meses de idade e aos 12 meses de idade em comparação ao grupo controle, diante dos testes *A-not-B* e *Object Retrieval*. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, porém para aquelas com AF foram percebidas evidências de atraso no desempenho em níveis mais difíceis de ambas as tarefas. Houve correlação entre a saturação de oxigênio da hemoglobina e o tempo para recuperar o brinquedo na tarefa *Object Retrieval* em bebês com AF, sendo consistente com as evidências obtidas de outros grupos de crianças expostas à hipóxia crônica e/ou intermitente. Este estudo apresentou relevância ao encontrar evidências de atraso no desempenho de crianças com idades inferiores a um ano, identificando a necessidade da realização de estudos maiores com grupos com idades a partir dos 6 meses. Portanto, o estudo precoce do neurodesenvolvimento de

crianças com AF, na medida em que algumas das características da doença, como baixas saturações de oxigênio da hemoglobina podem já estar sofrendo modificações, pode permitir uma janela oportuna para modificação dessas condições e prevenir o aparecimento de danos cerebrais irreversíveis (HOGAN *et al.*, 2012).

A competência cognitiva em crianças pequenas é considerada importante preditor do comportamento da função executiva (auto-regulação, impulsividade) e pode sofrer alterações a partir do primeiro ano de idade em crianças com DF. Outros testes apropriados para a idade também devem ser introduzidos a partir de 12 meses para rastrear qualquer desenvolvimento anormal já no segundo ano de vida (HOGAN *et al.*, 2012). Algumas diretrizes hematológicas recomendam a realização de testes neurocognitivos a cada 6 a 12 meses, como parte da rotina médica destes pacientes. O ASQ-2 parece ser tão sensível quanto o Fluharty-2 e é de mais fácil aplicação, o que pode tornar o primeiro uma ferramenta viável para o ambiente clínico. Todavia, ainda não está claro quais testes de triagem possuem maior utilidade para este tipo de avaliação rotineira (SCHATZ *et al.*, 2017).

A função executiva está relacionada com a capacidade do indivíduo realizar comportamentos orientados a objetos, de modo voluntário, auto-organizado e com metas específicas. São habilidades que quando integradas, capacitam o indivíduo para tomada de decisões e adequam seus comportamentos e estratégias, buscando a resolução de problemas, de tal forma que orientam e gerenciam as funções cognitivas, emocionais e comportamentais (GEJÃO, 2014).

Outro estudo que avaliou bebês com DF de alto risco, com idades entre 7 e 18 meses não identificou prejuízo nas habilidades mentais, mas percebeu alterações nas pontuações de classificação do desenvolvimento psicomotor de 22 bebês. A maioria dos bebês eram provenientes de lares com renda familiar acima do nível federal de pobreza e tinha pais que concluíram o ensino médio ou tinham ensino superior. Esse estudo identificou uma associação negativa entre a idade e os domínios “comunicação”, “vida diária” e “socialização”, bem como associação positiva entre o desenvolvimento das habilidades mentais e a escolaridade do cuidador (ARMSTRONG *et al.*, 2013).

De acordo com a literatura, episódios de crise de dor são sintomas que ocorrem por oclusões microvasculares, podendo acometer o cérebro das crianças ainda em desenvolvimento. Por isso, crises dolorosas podem ser um elo importante

entre a ocorrência de atraso significativo no desenvolvimento neurológico em bebês e crianças com DF e alterações cerebrais. As chances de atraso no neurodesenvolvimento foram 9 vezes maiores entre as crianças com DF que tiveram pelo menos uma crise de dor anterior à avaliação em comparação com as crianças com DF que ainda não haviam tido (GLASS *et al.*, 2013).

Em estudo conduzido por DRAZEN *et al* (2015), utilizando as subescalas *Learning Materials* e *Parental Involvement* e a pontuação total do HOME foi verificado que os participantes apresentaram alto risco para atrasos cognitivos e atrasos na linguagem receptiva e expressiva e que mais de 30% das crianças também apresentaram habilidades motoras significativamente baixas. O achado mais importante deste estudo foi que o ambiente doméstico, particularmente nos domínios *Learning Materials* e *Parental Involvement*, se correlacionou positivamente com o desenvolvimento cognitivo. Dados esses achados, é possível que déficits cognitivos e o atraso no desenvolvimento de bebês e crianças com DF podem ser mais influenciados pelo ambiente doméstico e pelo envolvimento dos pais do que apenas pelos fatores biológicos da doença. O estudo também corroborou para a existência de déficits no desenvolvimento inicial da infância, bem como uma correlação entre a educação dos pais e o nível socioeconômico.

FIELDS *et al* (2016) foi o único estudo a avaliar o modelo de visita domiciliar como possível ferramenta para desacelerar o declínio cognitivo em crianças com DF. O programa de visitas domiciliares implementado no estudo teve como objetivo fornecer educação e orientação aos cuidadores em relação ao desenvolvimento infantil e incentivar interações frequentes e positivas entre cuidador e criança. Apesar de promissoras as melhoras na linguagem expressiva, o mesmo não foi observado com relação ao desenvolvimento motor, demonstrando que modificações no ambiente doméstico podem ter maior impacto nos domínios cognitivos e linguagem expressiva do que nos domínios motores.

Dada essa associação entre o ambiente doméstico e o desenvolvimento neurológico, o atendimento médico padrão pode não ser capaz de tratar de todos os fatores atribuídos às alterações neurológicas na infância. Portanto, pediatras e pais dessas crianças precisam estar cientes da triagem e de possíveis intervenções para minimizar esses déficits (DRAZEN *et al.*, 2015).

Dessa forma, encaminhar crianças com DF para programas regionais que estimulem o seu desenvolvimento, bem como apoio aos cuidadores, pode ser uma estratégia decisiva para melhorar os resultados a longo prazo para essa população. Programas de visitas domiciliares como o PAT são viáveis entre famílias com crianças com DF, assim como demonstraram melhorias no desenvolvimento, comportamento e saúde dessas crianças (DRAZEN *et al.*, 2015; FIELDS *et al.*, 2016). Uma intervenção domiciliar que poderia apoiar as famílias em envolver-se com os filhos e fornecer educação sobre vários materiais de aprendizagem adequados pode efetivamente propiciar mudanças significativas que aumentem o desempenho acadêmico e os resultados futuros dessas crianças (DRAZEN *et al.*, 2015).

6 CONCLUSÃO

Os dados encontrados nesta revisão indicam que crianças com DF, em especial àquelas com genótipos de alto risco, apresentam em idade pré-escolar resultados inferiores para diversas habilidades do desenvolvimento neurológico quando comparadas com crianças sem a doença. Foram identificadas alterações nas habilidades linguísticas, motoras, cognitivas, na velocidade de processamento, memória, entre outras, demonstrando que a doença pode causar declínio em diversos domínios do neurodesenvolvimento precocemente na infância.

A triagem do desenvolvimento neurológico nestes pacientes tende a ser iniciada somente em idade escolar. Todavia, as crianças tendem a apresentar disfunções neurológicas já em idade pré-escolar, apontando a necessidade da utilização de métodos de triagem de rotina em pacientes ainda mais jovens, uma vez que a intervenção precoce pode modificar o prognóstico da doença.

A fisiopatologia das alterações do desenvolvimento neurocognitivo em crianças com DF ainda não está totalmente esclarecida, embora acredite-se que essa possa ser multifatorial. Além das influências biológicas impostas pelo próprio genótipo da doença, o neurodesenvolvimento sofre ação de outros fatores como ambientais, psicológicos e socioeconômicos. O ambiente doméstico e características particulares dos cuidadores funcionam como preditores independentes para a evolução da função cognitiva nessas crianças. Além disso, por essas crianças, geralmente afrodescendentes, perfazem parte da base da pirâmide social, com menores indicadores econômicos, sociais e educacionais, tendem a ter pior assistência em saúde, tornando ainda mais difícil acompanhar adequadamente estas crianças e realizar intervenções precoces que abordem os diversos fatores envolvidos.

Apesar da grande quantidade de ferramentas disponíveis que auxiliam na identificação de alterações do neurodesenvolvimento, ainda não existe um protocolo específico a ser seguido. Dessa forma, há a necessidade de realização de novos estudos que consigam indicar, com maior precisão, o tempo de início dessas alterações, quais fatores de risco estão mais associados e quais destes são modificáveis, além de meios para identificá-las e acompanhá-las precocemente.

Por fim, cuidados abrangentes para crianças com DF devem fornecer não apenas assistência médica que aborde os fatores biológicos da doença, mas também

intervenções psicossociais que atendam às necessidades familiares mais complexas. Dado o risco de declínio progressivo da cognição para estas crianças, devem ser implementadas avaliações do desenvolvimento e intervenções ainda na primeira infância.

REFERÊNCIAS

ARMSTRONG, F.D. *et al.* Developmental Function in Toddlers With Sickle Cell Anemia. **Pediatrics**, EUA, ano 2013, v. 131, n. 2, p. 404-414, Fevereiro 2013. DOI 10.1542/peds.2012-0283. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/131/2/e406.long>. Acesso em: 31 ago. 2019.

AYGUN, B. *et al.* Neurocognitive Screening With the Brigance Preschool Screen-II in 3-Year-Old Children With Sickle Cell Disease. **Pediatr Blood Cancer**, EUA, ano 2011, v. 56, n. 4, p. 620-624, 11 nov. 2010. DOI 10.1002/pbc. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.22833>. Acesso em: 31 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 82 p. il. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf/. Acesso em: 31 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Doença falciforme: condutas básicas para tratamento** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 64 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf/. Acesso em: 31 ago. 2019.

DOWNES, M. *et al.* Assessment of Executive Functions in Preschool Children With Sickle Cell Anemia. **Journal of the International Neuropsychological Society**, Londres, Reino Unido, ano 2018, v. 24, n. 9, p. 949-954, 30 maio 2018. DOI 10.1017/S1355617718000255. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-the-international-neuropsychological-society/article/assessment-of-executive-functions-in-preschool-children-with-sickle-cell-anemia/BAB892E9B12A63FF244F310BD39150A5>. Acesso em: 20 out. 2019.

DRAZEN, C.H. *et al.* Prevalence of Developmental Delay and Contributing Factors Among Children With Sickle Cell Disease. **Pediatr Blood Cancer**, EUA, ano 2015, v. 53, p. 504-510, 17 nov. 2015. DOI 10.1002/pbc. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.25838>. Acesso em: 31 ago. 2019.

FIELDS, M.E. *et al.* A pilot study of parent education intervention improves early childhood development among toddlers with sickle cell disease. **Pediatr Blood Cancer**, EUA, ano 2016, v. 63, n. 12, p. 2131-2138, 28 jun. 2016. DOI 10.1002/pbc.26164. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.26164>. Acesso em: 20 out. 2019.

GEJÃO, M.G. **Habilidades do desenvolvimento infantil em crianças com Doença Falciforme: enfoque na linguagem**. 2014. Tese (Doutorado em Odontologia) - Universidade de São Paulo, Brasil, 2014. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/25/25145/tde-07012015-084624/publico/MarianaGermanoGejao.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2019.

GLASS, P. *et al.* Neurodevelopmental Deficits Among Infants and Toddlers with Sickle Cell Disease. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, Washington, EUA, v. 34, n. 6, p. 399-405, Julho/Agosto 2013. Disponível em: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=23838585>. Acesso em: 31 ago. 2019.

HOGAN, A.M. *et al.* Precursors of Executive Function in Infants With Sickle Cell Anemia. **Journal of Child Neurology**, Londres, Reino Unido, ano 2012, v. 28, n. 10, p. 1197-1202, 8 jun. 2012. DOI DOI: 10.1177/0883073812453495. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3807734/>. Acesso em: 31 ago. 2019.

MOHER, D. *et al.* The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: **The PRISMA Statement**. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/>. Acesso em: 31 ago. 2019.

SANCHEZ, C.E.; SCHATZ, J.; ROBERTS, C.W. Cerebral blood flow velocity and language functioning in pediatric sickle cell disease. **Journal of the International Neuropsychological Society**, EUA, ano 2010, v. 16, n. 2, p. 326 ? 334, 3 fev. 2010. DOI 10.1017/S1355617709991366. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-the-international-neuropsychological-society/article/cerebral-blood-flow-velocity-and-language-functioning-in-pediatric-sickle-cell-disease/204950656F7A1C128BBEA2B7AA04605B>. Acesso em: 31 ago. 2019.

SCHATZ, J. *et al.* Language Processing Deficits in Sickle Cell Disease in Young School-Age Children. **Developmental Neuropsychology**, EUA, ano 2009, v. 34, n. 1, p. 122-136, 23 jan. 2009. DOI 10.1080/87565640802499191. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/87565640802499191>. Acesso em: 31 ago. 2019.

SCHATZ, J. *et al.* Developmental Screening in Pediatric Sickle Cell Disease: Disease-Related Risk and Screening Outcomes in 4 Year Olds. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, EUA, ano 2017, p. 0:1-9, Junho 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5617784/>. Acesso em: 31 ago. 2019.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO PARA EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS

Formulário para extração de dados
1. Título do estudo
2. Ano de publicação
3. Revista de publicação
4. Idioma de publicação
5. Autores
6. País de publicação
7. Objetivo (s) do estudo
8. Delineamento do estudo
9. Participantes do estudo
10. Tamanho da amostra
11. Estratégia metodológica utilizada
12. Variáveis utilizadas pelo estudo
13. Tipo de análise utilizada no estudo
14. Temas/concepções tratadas no estudo
15. Domínios do desenvolvimento neurocognitivo avaliados
16. Teste e/ou escalas aplicadas
17. Exames complementares avaliados