

AVALIAÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES ADULTOS COM DOENÇAS FALCIFORMES NO BRASIL E O IMPACTO DAS SUAS CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS

**Palavras-Chave: DOENÇAS FALCIFORMES, MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT, DÉFICIT
COGNITIVO**

Autores/as:

PEDRO JUNQUEIRA FLEURY SILVA [FCM - UNICAMP]

PROFA. DRA. SARA TERESINHA OLALLA SAAD (orientadora) [FCM - UNICAMP]

DR. BRUNO DELTREGGIA BENITES (pesquisador colaborador) [FCM – UNICAMP]

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS:

As doenças falciformes compreendem um grupo de hemoglobinopatias caracterizadas pela presença de hemoglobina S (HbS), a qual leva a mudanças conformacionais das hemácias, acarretando fenômenos vaso-oclusivos e inflamação crônica.

Como consequência desses fenômenos, esses pacientes estão em maior risco de desenvolvimento de episódios isquêmicos, incluindo infartos cerebrais silenciosos, que não possuem sintomatologia aguda, mas levam comprovadamente a déficits cognitivos.

As doenças falciformes são mais frequentes na população afrodescendente e a recorrência dos episódios isquêmicos cerebrais podem levar a déficits neurocognitivos, refletindo em maior prevalência de distúrbios psiquiátricos e baixo desempenho acadêmico e profissional, comprometendo a qualidade de vida de uma população que já vive em situação socioeconômica frequentemente precária.

É, portanto, necessária a detecção precoce dos déficits e a elaboração de planos de intervenção para esses pacientes. Ademais, os resultados desses testes podem ser comparados a dados clínicos, sociodemográficos e laboratoriais na busca de preditores precoces da sua ocorrência.

Uma das formas mais práticas, sensíveis, específicas e rápidas para medir esses distúrbios cognitivos é a aplicação do questionário MoCA (Montreal Cognitive Assessment), que consiste em uma bateria de testes que avaliam diversos domínios cognitivos, como a memória operacional, as funções executivas e a função visuoespacial.

Por isso, o presente estudo visou avaliar o desempenho no MoCA em pacientes com doenças falciformes com o objetivo de buscar determinantes de seus resultados nessa população e prospectar tratamentos preventivos nessa comorbidade tão grave e pouco reconhecida.

METODOLOGIA:

Foi utilizado um conjunto de testes de altas sensibilidade, especificidade, acessibilidade e aplicabilidade para a detecção de comprometimento cognitivo leve: o Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Ele foi desenvolvido a fim de analisar os principais domínios cognitivos afetados e que são melhor adaptados para o rastreamento: a memória de curto prazo; a função visuoespacial; múltiplos aspectos da função executiva; a atenção, a concentração e a memória executiva; a linguagem e a orientação no tempo e no espaço, totalizando 30 pontos (sendo que apenas um escore > 25 pontos indica normalidade).

Esse conjunto de testes foi aplicado em pacientes diagnosticados com algum tipo de doença falciforme (anemia falciforme - SS, hemoglobinopatia SC e Sbeta-talassemia + ou 0) e que fazem acompanhamento no Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Ao todo, o estudo incluiu 124 pacientes, e os valores encontrados nos testes cognitivos foram analisados, bem como a sua relação com as seguintes variáveis: (i) idade; (ii) sexo; (iii) diagnóstico (anemia falciforme, hemoglobinopatia SC e Sbeta-talassemia), (iv) escolaridade, (v) idade no 1º emprego; (vi) renda pessoal; (vii) renda *per capita* (na família); (viii) escolaridade do pai; (ix) escolaridade da mãe; (x) carga transfusional; (xi) variáveis binárias (uso de hidroxiureia, ocorrência de retinopatias, acidentes vasculares cerebrais; necrose avascular; úlcera de perna, priapismo; síndrome torácica aguda) e (xii) parâmetros laboratoriais (contagem de plaquetas, volume plaquetário médio, contagem de hemoglobinas, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, *red cell distribution width*, contagem de reticulócitos, de leucócitos, de neutrófilos segmentados, de monócitos, de linfócitos, mensuração de desidrogenase láctica, de bilirrubina direta e indireta, de proteína C reativa, de ácido úrico, porcentagem de hemoglobina fetal, relação albumina/creatinina, dosagem de creatinina e valor de índice de massa corporal). Esses dados foram obtidos mediante busca no banco de dados do Hemocentro e do Hospital de Clínicas da UNICAMP. A janela analisada foi de seis meses antes e seis meses após a realização da bateria de testes MoCA.

RESULTADOS:

O estudo incluiu 124 pacientes, com mediana de idade de 44 anos (19 – 70). Desses pacientes, 68 (54,84%) eram do sexo feminino, enquanto 56 (45,16%) eram do sexo masculino. Além disso, 79 (64,71%) tinham como diagnóstico anemia falciforme (hemoglobinopatia SS); 28 (22,58%), hemoglobinopatia SC; 10 (8,06%), Sbeta-talassemia-0 (Sβ⁰) e 7 (5,65%) Sbeta + (Sβ⁺).

Quanto às variáveis sociodemográficas, a mediana da renda pessoal foi de R\$ 1.100,00 (0,00 – 6.000,00) e já a mediana da renda familiar foi de R\$ 2.008,00 (0,00 – 25.100,00). A mediana dos dependentes de renda foi de 3 (1 – 10) e da renda *per capita*, R\$ 875,00 (0,00 – 8.336,67).

A escolaridade dos pacientes resultou em uma mediana de 10,5 anos (0 – 18). Já as medianas das escolaridades materna e paterna foram, respectivamente, 3 (0 – 15) e 1 (0 – 20) anos. Por fim, a mediana da idade ao primeiro emprego foi de 17 anos (7 – 39). Vale ressaltar que, o número efetivo de pacientes avaliados para esses parâmetros variou entre 124 e 101 pacientes, sendo este último número amostral relativo aos dados disponibilizados da escolaridade paterna. O mesmo ocorreu em alguns outros parâmetros que não tivemos acesso a dados de algum paciente, sendo o menor número efetivo o relativo à dosagem de PCR (69 pacientes).

Em relação às variáveis clínicas binárias, 82 pacientes (66,13%) faziam terapia com hidroxiureia; 56 pacientes (45,16%) já tiveram algum quadro de retinopatia; 11 (8,87%), algum episódio de acidente vascular cerebral (AVC); 38 (30,65%), algum quadro de necrose avascular; 15 (12,1%), algum quadro de úlcera em membros inferiores; 11 (19,64% dos homens), pelo menos um episódio de priapismo e 25 (20,16%), pelo menos um episódio de Síndrome Torácica Aguda.

As variáveis numéricas possuíram as seguintes medianas: (i) carga transfusional (ml/ano): 0,77 (0 – 23,85); (ii) contagem de plaquetas (mil/mm³): 381 (68 – 840); (iii) volume plaquetário médio (fL): 8 (5,5 – 12,4); (iv) hemoglobina (g/dL): 9,3 (4,5 – 15,9); (v) hematócrito (%): 27,9 (12,3 – 45,1); (vi) volume corpuscular médio (fL): 91,7 (38,6 – 138,1); (vii) hemoglobina corpuscular média (pg): 31,3 (18,2 – 65,1); (viii) *red cell distribution width* (%): 18,9 (13,19 – 35,9); (ix) contagem de reticulócitos (mil/mm³): 258,25 (57,3 – 807); (x) contagem de leucócitos (mil/uL): 8,54 (5,6 – 33,7); (xi) contagem de neutrófilos segmentados (mil/uL): 4,455 (0,77 – 12,1); (xii) contagem de monócitos (mil/uL): 0,46 (0,1 – 1,69); (xiii)

contagem de linfócitos (mil/uL): 2,665 (0,55 – 27,3); (xiv) lactato desidrogenase (U/L): 488 (158 – 4.012); (xv) bilirrubina indireta (mg/dL): 1,53 (0,35 – 9,6); (xvi) bilirrubina direta (mg/dL): 0,47 (0,1 – 5,5); (xvii) proteína C reativa (mg/dL): 1,33 (0,05 – 369); (xviii) ácido úrico (mg/dL): 5,35 (1,8 – 11,4); (xix) hemoglobina fetal (%): 7,9 (0,3 – 30,3); (xx) relação albumina/creatinina (mg/g): 10,625 (0,05 – 4.741,59); (xxi) creatinina (mg/dL): 0,64 (0,29 –

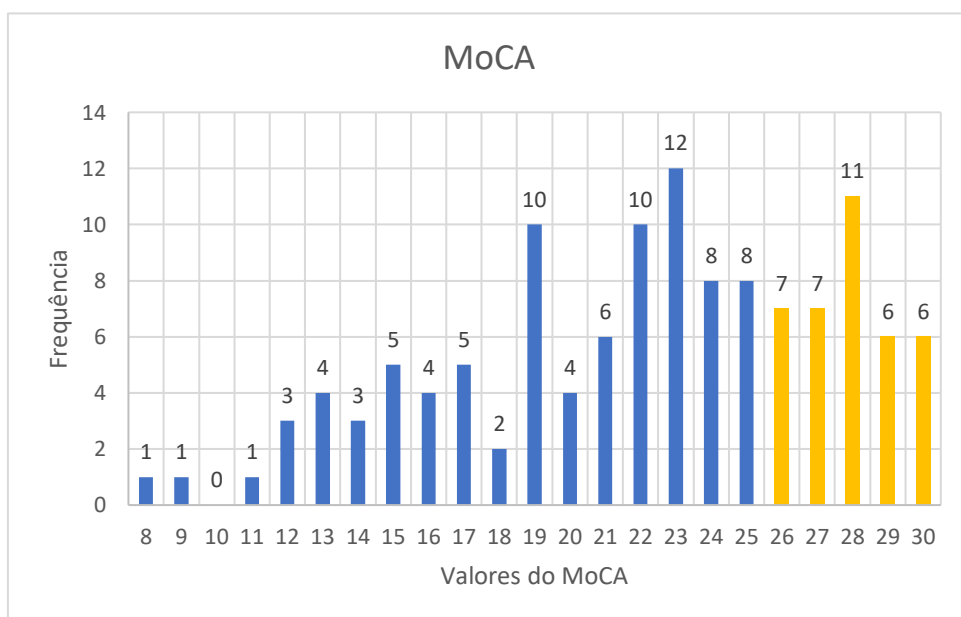


Figura 1 - Frequência dos resultados do MoCA para cada escore obtido (em azul, estão os resultados abaixo do limite de normalidade; em amarelo, os resultados considerados normais)

5,8); (xxii) índice de massa corporal (kg/m²): 22,185 (16 – 40,2).

A mediana de resultado na avaliação do teste MoCA foi de 23 pontos (8 – 30). Nota-se que a maior parte dos pacientes apresentou pontuação abaixo dos valores considerados normais dentro do espectro de uma população geral (maior ou igual a 26), como mostra a Figura 1. Nesse sentido, observamos que 70% dos indivíduos analisados possuem alguma forma de déficit cognitivo, o que vai ao encontro da hipótese de que algum mecanismo da fisiopatologia da doença contribui para esse declínio intelectual.

Um resultado importante é que a mediana de valores de MoCA variou entre os diferentes genótipos: para os indivíduos SS, foi de 23 (8 – 30); para os indivíduos SC, 20 (9 – 30); para os pacientes SB0, 26,5 (17 – 30) e, para os com o genótipo SB+, foi de 23 (14 – 28). Entretanto a correlação entre o diagnóstico e os valores de MoCA não chegou a atingir significância estatística (p-valor de 0.057), considerando-se uma correlação quase significativa.

Obtivemos que não houve significância estatística (p-valor < 0,05) para nenhuma variável clínica ou laboratorial estudada. Pode-se observar o p-valor (p) e o coeficiente de correlação (Rô) de cada uma das variáveis nas figuras 2, 3 e 4.

Figura 2 - Variáveis Clínicas Categóricas

	HU	Retinop.	AVC	Nec. Av.	Ulc. P.	Priap.	STA
p-valor	0,308	0,065	0,444	0,57	0,283	0,219	0,529

Legenda:	
HU	- hidroxúria
Retinop.	- retinopatia
AVC	- acidente vascular cerebral
Nec. Av.	- necrose avascular
Ulc. P.	- úlcera de perna
Priap.	- priapismo
STA	- síndrome torácica aguda

Figura 3 - Variáveis Clínicas Numéricas

	Car. T.	IMC
Rô	- 0,041	0,012
p-valor	0,688	0,91

Legenda:	
Car. T.	- carga transfusional
IMC	- índice de massa corporal

Figura 4 - Variáveis Laboratoriais Numéricas

Rô	0,094	0,018	0,01	0,071	- 0,032
p-valor	0,298	0,84	0,91	0,436	0,725
	HCM	RDW	Ret.	Leucoc.	Segm.
Rô	- 0,091	0,11	0,125	0,083	0,083
p-valor	0,317	0,223	0,165	0,361	0,359
	Monóc.	Linf.	LDH	BI	BD
Rô	0,08	0,076	- 0,1	- 0,007	- 0,06
p-valor	0,378	0,399	0,349	0,944	0,567
	PCR	Ac. U.	HbF%	Microalb.	Cr.
Rô	0,01	- 0,034	0,104	- 0,17	0,014
p-valor	0,934	0,762	0,337	0,147	0,883

Legenda:			
Plaq.	- plaquetas	Monóc.	- monócitos
VPM	- volume plaquetário médio	Linf.	- linfócitos
Hb	- hemoglobina	LDH	- lactato desidrogenase
Ht	- hematócrito	BI	- bilirrubina indireta
VCM	- volume corpuscular médio	BD	- bilirrubina direta
HCM	- hemoglobina corpuscular média	PCR	- proteína C reativa
RDW	- red cell distribution width	Ac. U.	- ácido úrico
Ret.	- reticulócitos	HbF%	- hemoglobina fetal
Leucoc.	- leucócitos	Microalb.	- relação albumina/creatinina
Segm.	- neutrófilos segmentados	Cr.	- creatinina

Ao contrário dessas variáveis, pudemos observar que grande parte dos parâmetros sociodemográficos apresentaram uma correlação significativa com os resultados do MoCA (p-valor < 0,05). Em relação à idade dos pacientes, houve uma correlação inversa com os resultados de MoCA (Rô = - 0,316, p < 0.001). Os resultados de MoCA tiveram relação direta com a idade ao

primeiro emprego (Rô = 0,221, p = 0,018), renda pessoal (Rô = 0,23, p = 0,012) e familiar total (Rô =

0,303, $p = 0,001$), e renda *per capita* ($R\hat{o} = 0,24$, $p = 0,009$) incluindo todos os moradores do mesmo domicílio do paciente.

Já no que diz respeito à escolaridade em anos, observou-se correlação positiva tanto com a escolaridade do próprio paciente ($R\hat{o} = 0,61$, $p = 0$) quanto à dos pais, tanto materna ($R\hat{o} = 0,536$, $p = 0$) quanto paterna ($R\hat{o} = 0,441$, $p = 0$).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES:

Estes resultados demonstram a importante influência das condições sociodemográficas no desempenho cognitivo de pacientes brasileiros com doenças falciformes, como pode ser observado, por exemplo, pela baixa escolaridade dos pais e dos pacientes, baixa renda e necessidade de trabalhar precocemente. Podemos especular que o impacto do ambiente socioeconômico e cultural desfavorável a que estão expostos esses pacientes seja tão expressivo que impeça a observação de relações com outros possíveis determinantes de ocorrência de déficits cognitivos, como a ocorrência de AVC prévio e parâmetros de inflamação e hemólise.

BIBLIOGRAFIA

- Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2017 Apr 20 [cited 2021 Apr 3];376(16):1561–73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1510865>
- Mishra NK, Hulbert M, Kassim AA, Stotesbury H, Kawadler JM, Hales PW, et al. Article 871 FJ (2019) Vascular Instability and Neurological Morbidity in Sickle Cell Disease: An Integrative Framework. Front Neurol [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 28];10:871. Available from: www.frontiersin.org
- Gastão Rosenfeld LI, Strachman Bacal NI, Alice Martins Cuder MI, Gomes da Silva III A, Eloah Machado III Í, Azereido Pereira CI, et al. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014- 2015. Natl Heal Surv. 2019;22(2):147–2018
- Marcas genéticas da miscigenação: Revista Pesquisa Fapesp [Internet]. [cited 2021 Apr 3]. Available from: <https://revistapesquisa.fapesp.br/marcas-geneticas-da-miscigenacao/>
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2021 May 16];53(4):695–9. Available from: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>