REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

ANEMIA FALCIFORME: IMPLICAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

SICKLE CELL ANEMIA: IMPLICATIONS FOR CHILD DEVELOPMENT: LITERATURE REVIEW

Ciências da Saúde • 23/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/795296864

Juliane Pinheiro Silva[1]

Jackson Souza da Silva[2]

RESUMO

A anemia falciforme compromete a oxigenação e a integridade vascular do cérebro durante a infância, fase de maturação acelerada, e seus efeitos sobre o desenvolvimento ainda são descritos de forma dispersa. Diante disso, o estudo teve como objetivo analisar as implicações da doença no desenvolvimento infantil. Trata-se de uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed e SciELO, com 13 estudos originais publicados entre 2021 e 2026 incluídos e analisados. Em pré-escolares com genótipo HbSS/HbSβ0, o QI médio ficou cerca de três quartos de desvio-padrão abaixo da norma; em escolares, a velocidade de processamento e o planejamento estiveram abaixo da média, e a queda da saturação de oxigênio durante o sono associou-se a pior flexibilidade cognitiva. Crianças com a doença tiveram menores volumes cerebrais, e a hidroxiureia iniciada antes dos 9 anos associou-se a maior volume de substância cinzenta. Em dez anos, o transplante de irmão compatível associou-se à ausência de novos infartos silenciosos e à melhora da memória operacional e da velocidade de processamento. Estimulação doméstica, funcionamento familiar e condição socioeconômica também se associaram aos desfechos, indicando que o desenvolvimento não depende só da gravidade biológica. Concluiu-se que a anemia falciforme repercute sobre o desenvolvimento infantil em mais de um domínio, embora amostras pequenas e delineamentos transversais limitem as conclusões.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Desenvolvimento infantil; Cognição; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Sickle cell anemia compromises oxygen supply and vascular integrity in the brain during childhood, a period of rapid maturation, and its effects on development are still described in a scattered way.

Therefore, this study aimed to analyze the implications of the disease for child development. A literature review was conducted in the PubMed and SciELO databases, with 13 original studies published between 2021 and 2026 included and analyzed. In preschoolers with the HbSS/HbSβ0 genotype, mean IQ was about three-quarters of a standard deviation below the norm; in school-aged children, processing speed and planning were below average, and drops in oxygen saturation during sleep were associated with poorer cognitive flexibility. Children with the disease had smaller brain volumes, and hydroxyurea started before age 9 was associated with greater gray matter volume. Over ten years, matched sibling transplantation was associated with no new silent infarcts and with improved working memory and processing speed. Home stimulation, family functioning, and socioeconomic status were also associated with the outcomes, indicating that development does not depend only on biological severity. It was concluded that sickle cell anemia affects child development in more than one domain, although small samples and cross-sectional designs limit the conclusions.
Keywords: Sickle cell anemia; Child development; Cognition; Quality of life.

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é a forma mais grave da doença falciforme, um grupo de hemoglobinopatias hereditárias que decorrem de uma mutação pontual no gene da beta-globina e resultam na produção da hemoglobina S (HbS) (Heitzer *et al.*, 2022). Em condições de hipóxia, a HbS pode se polimerizar e deformar os eritrócitos, que se tornam menos flexíveis, mais aderentes e com menor sobrevida. Esse processo desencadeia hemólise, lesão endotelial, obstrução do

fluxo sanguíneo e anemia crônica. Trata-se de um problema de saúde pública global, com mais de 515 mil nascimentos estimados em 2021, dos quais mais de três quartos ocorreram na África Subsaariana (GBD 2021 Sickle Cell Disease Collaborators, 2023).

Entre os sistemas afetados, o sistema nervoso central merece atenção especial, pois a vaso-oclusão, a redução do transporte de oxigênio decorrente da anemia e a disfunção endotelial atuam em conjunto sobre o cérebro (Cam *et al.*, 2026). Os infartos cerebrais silenciosos acometem aproximadamente 25% a 35% das crianças com a doença e, assim como os acidentes vasculares cerebrais (AVC), estão associados a prejuízos neurocognitivos, mesmo com os avanços na prevenção por meio da triagem com Doppler transcraniano e das transfusões crônicas (Heitzer *et al.*, 2022). Alterações cognitivas podem ocorrer, ainda, na ausência de lesões identificáveis por exames convencionais de neuroimagem (Cam *et al.*, 2026).

Compreender essas repercussões exige considerar o desenvolvimento cerebral infantil, marcado por mudanças estruturais e funcionais que se estendem da infância à vida adulta. Como a doença compromete a oxigenação e a integridade vascular, sua influência pode ultrapassar lesões pontuais e interferir na maturação do cérebro. A literatura descreve atrasos cognitivos, linguísticos e motores desde os primeiros anos de vida (Heitzer *et al.*, 2022), e estudos realizados em populações pouco representadas na literatura internacional, como a de Kinshasa, ampliam a compreensão dessas manifestações em diferentes contextos socioeconômicos (Lelo *et al.*, 2024).

Esses desfechos, porém, não dependem apenas dos mecanismos biológicos da doença. O desenvolvimento infantil resulta da interação entre fatores clínicos, ambientais e sociais, como condições familiares, qualidade do sono, experiência de dor e acesso aos serviços de saúde. Por essa razão, a literatura destaca a importância de uma abordagem biopsicossocial para entender como esses fatores influenciam o desenvolvimento cognitivo e cerebral de crianças com anemia falciforme (Heitzer *et al.*, 2022; Hood *et al.*, 2021).

Mesmo com os avanços na compreensão das manifestações clínicas e neurocognitivas, as evidências sobre os efeitos da anemia falciforme no desenvolvimento infantil permanecem distribuídas entre domínios distintos, como cognição, neuroimagem, crescimento, função motora, funcionamento psicossocial e qualidade de vida. A diversidade de amostras, delineamentos e instrumentos dificulta a comparação dos resultados, enquanto a menor disponibilidade de estudos em determinadas regiões limita o entendimento das repercussões da doença em diferentes contextos.

Considerando as repercussões da doença sobre o cérebro e o papel do ambiente em que a criança vive, definiu-se a seguinte questão norteadora: quais são as implicações da anemia falciforme no desenvolvimento infantil e quais fatores clínicos, ambientais e terapêuticos se associam a esses desfechos?

A realização desta revisão mostra-se pertinente porque reunir as evidências dispersas permite identificar fatores modificáveis, lacunas de conhecimento e possibilidades de aprimoramento do cuidado clínico.

Desse modo, o objetivo deste trabalho é analisar, com base em estudos originais publicados entre 2021 e 2026, as implicações da anemia falciforme no desenvolvimento infantil, considerando crescimento e função motora, cognição, alterações cerebrais, ajuste emocional e social e qualidade de vida, bem como os fatores clínicos, ambientais e terapêuticos associados a esses desfechos. Como objetivos específicos, pretende-se: caracterizar os estudos incluídos quanto ao delineamento, à amostra e aos instrumentos utilizados; comparar os achados referentes à cognição, às funções executivas e às alterações cerebrais; discutir a influência do ambiente, da família e do sono; e analisar os efeitos descritos para as intervenções terapêuticas identificadas na literatura.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Anemia Falciforme: Conceito, Fisiopatologia e Manifestações Clínicas

A anemia falciforme é uma doença genética de herança autossômica recessiva, causada por uma alteração no gene HBB, localizado no cromossomo 11, que codifica a cadeia beta da hemoglobina. A mutação troca, na sexta posição dessa cadeia, o aminoácido ácido glutâmico por valina, e a proteína resultante, a hemoglobina S (HbS), é estruturalmente diferente da hemoglobina A, que predomina em pessoas sem a doença (Kato *et al.*, 2018). Quem herda o gene alterado dos dois pais tem o genótipo HbSS, que caracteriza a anemia falciforme propriamente dita, enquanto quem herda apenas uma cópia é portador do traço falciforme e, em geral, não apresenta manifestações clínicas relevantes.

O termo doença falciforme é mais amplo e reúne a anemia falciforme e outras combinações da HbS com variantes como a hemoglobina C (HbSC) e a beta-talassemia (HbSβ). Essas combinações costumam ter curso clínico diferente, sendo as formas HbSC e HbSβ+ geralmente menos graves, o que também aparece no desempenho neurocognitivo das crianças, como observado por Heitzer *et al.* (2022).

A distribuição geográfica da doença falciforme está relacionada à história evolutiva da malária. O traço falciforme confere proteção contra as formas graves da infecção por *Plasmodium falciparum*, o que favoreceu a manutenção do alelo HbS em populações historicamente expostas ao parasita, especialmente na África Subsaariana e em partes da Índia (Esoh; Wonkam, 2021). Isso não significa, entretanto, que a variante esteja restrita a essas regiões, uma vez que as migrações populacionais contribuíram para sua disseminação geográfica (Band *et al.*, 2022).

A disseminação do gene da HbS para as Américas esteve relacionada, entre outros processos históricos, ao tráfico transatlântico de africanos escravizados. No Brasil, a doença falciforme está entre as doenças genéticas mais prevalentes, com maior prevalência e mortalidade na população negra, embora também ocorra em pessoas de outros grupos populacionais (Brasil, 2025). As estimativas do Global Burden of Disease Study 2021 indicaram mais de 515 mil nascimentos com a doença em 2021, dos quais mais de três quartos ocorreram na África Subsaariana (GBD 2021 Sickle Cell Disease Collaborators, 2023). Essa distribuição desigual da doença e de seus desfechos evidencia a importância do acesso ao diagnóstico precoce e ao acompanhamento

especializado, fatores relevantes para a prevenção de complicações e para a sobrevivência infantil.

A infância é o período decisivo para este trabalho por uma razão biológica. Ao nascer, o bebê tem grande quantidade de hemoglobina fetal (HbF), que dificulta a polimerização da HbS e, por isso, o protege nos primeiros meses. À medida que a HbF é substituída pela hemoglobina do adulto, ao longo do primeiro ano de vida, as manifestações da doença começam a surgir (Kato *et al.*, 2018). A doença passa a agir, portanto, justamente na fase em que o cérebro e o corpo da criança crescem e se organizam mais rapidamente.

A alteração central da doença está no comportamento da HbS quando ela perde o oxigênio. Nessa condição, as moléculas se ligam entre si e formam polímeros, que se organizam em fibras rígidas dentro do eritrócito e deformam a célula, que passa do formato de disco para o de foice. No início, o processo é reversível, pois a célula volta ao normal quando a hemoglobina se oxigena de novo. Com a repetição dos ciclos de desoxigenação e reoxigenação, porém, a membrana do eritrócito acumula danos, perde a elasticidade e a célula se torna permanentemente rígida e frágil (Kato *et al.*, 2018). A quantidade de HbF dentro da célula influencia diretamente esse processo, porque a HbF interfere na formação dos polímeros, e esse é um dos motivos pelos quais crianças com o mesmo genótipo podem ter gravidade clínica muito diferente.

A primeira consequência dessa fragilidade é a hemólise. Enquanto um eritrócito normal circula por cerca de 120 dias, o eritrócito falcizado é destruído em poucos dias (Kato *et al.*, 2018). A medula óssea responde produzindo células novas em ritmo acelerado, mas

nem sempre consegue compensar a perda, e o resultado é uma anemia crônica, com menor capacidade de transporte de oxigênio para os tecidos. Essa produção contínua de eritrócitos tem, ainda, um custo energético elevado, o que ajuda a entender, mais adiante, por que o crescimento de algumas crianças fica abaixo do esperado.

A segunda consequência é a vaso-oclusão, que costuma ser descrita de forma simplificada como o bloqueio de vasos por células em foice, mas que depende, na verdade, de um conjunto de interações. Os eritrócitos falcizados aderem com mais facilidade ao endotélio, a camada de células que reveste o interior dos vasos, e essa adesão atrai leucócitos e plaquetas, que se agregam e reduzem ainda mais o fluxo sanguíneo. O tecido que ficou sem oxigênio sofre isquemia e, quando o fluxo é restabelecido, a reperfusão gera novas lesões e inflamação (Kato *et al.*, 2018). Cada episódio, portanto, não é um evento isolado, pois deixa uma resposta inflamatória que mantém o endotélio ativado e favorece o episódio seguinte.

A hemólise também lesa os vasos por outro caminho. Quando os eritrócitos se rompem, liberam hemoglobina livre no plasma, e essa hemoglobina consome o óxido nítrico, molécula produzida pelo endotélio que relaxa a parede dos vasos e mantém o fluxo sanguíneo adequado. Com menos óxido nítrico disponível, os vasos tendem a se contrair e a se inflamar, e a parede vascular sofre alterações progressivas (Kato *et al.*, 2018). Em conjunto, anemia crônica, vaso-oclusão, inflamação e disfunção endotelial formam um ciclo que se retroalimenta e que explica por que a anemia falciforme é uma doença multissistêmica, capaz de lesar cérebro, pulmões, rins, ossos e baço ao longo da vida.

Nos primeiros anos de vida, uma das manifestações mais características é a dactilite, ou síndrome mão-pé, quadro de dor e inchaço nas mãos e nos pés causado pela obstrução do fluxo nos pequenos ossos dessas regiões. Com o passar do tempo, a dor vaso-oclusiva se torna a principal causa de procura por serviços de urgência e de internação. Ela pode atingir ossos, abdome, tórax e articulações, varia muito de intensidade e é imprevisível, o que afeta a rotina da criança e da família (Odame, 2023; Brasil, 2024). Outras complicações frequentes na infância são a síndrome torácica aguda, em que a oclusão de vasos pulmonares causa dor torácica, febre e dificuldade respiratória, e o sequestro esplênico, em que grande volume de sangue fica retido no baço e provoca queda súbita da hemoglobina.

O baço merece atenção especial na doença falciforme. A falcização das hemácias e a obstrução dos pequenos vasos esplênicos provocam episódios repetidos de isquemia e infarto, levando à perda progressiva da função do órgão, que pode resultar em asplenia funcional ainda na infância. Essa alteração compromete a defesa do organismo contra bactérias encapsuladas, especialmente o pneumococo, e aumenta o risco de infecções graves. Por esse motivo, a profilaxia com penicilina e a vacinação são medidas importantes na prevenção de complicações infecciosas em crianças com doença falciforme (Odame, 2023; Gargano *et al.*, 2025).

No Brasil, a inclusão das doenças falciformes no Programa Nacional de Triagem Neonatal foi estabelecida pela Portaria nº 822/2001. Posteriormente, a Portaria nº 1.391/2005 instituiu as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Mais recentemente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme,

aprovado em 2024, atualizou as orientações nacionais para o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento das pessoas com a doença (Brasil, 2001, 2005, 2024).

Além das complicações clínicas imediatas, a dor recorrente, a fadiga e as internações podem interferir na frequência escolar, nas brincadeiras e na participação da criança em atividades com seus pares, o que reduz oportunidades importantes para o seu desenvolvimento. Por essa razão, a doença falciforme precisa ser compreendida para além das manifestações hematológicas, considerando também suas repercussões na vida cotidiana e no desenvolvimento infantil. É nesse ponto que o sistema nervoso central ganha destaque.

2.2. O Sistema Nervoso Central e o Desenvolvimento Infantil na Anemia Falciforme

O cérebro é especialmente vulnerável às alterações hemodinâmicas associadas à anemia falciforme. A redução da concentração de hemoglobina leva ao aumento compensatório do fluxo sanguíneo cerebral, que mantém o fornecimento de oxigênio aos tecidos. Essa adaptação, entretanto, pode reduzir a reserva cerebrovascular e limitar a resposta diante de situações que comprometem ainda mais a oxigenação, como a hipoxemia noturna e as quedas agudas da hemoglobina. Esse desequilíbrio pode contribuir para a ocorrência de isquemia, sobretudo nas regiões de substância branca localizadas entre territórios de irrigação arterial (Afzali-Hashemi *et al.*, 2021).

Outro componente importante é a vasculopatia das grandes artérias cerebrais. O estreitamento vascular ocorre principalmente na porção

distal das artérias carótidas internas e nos segmentos proximais das artérias cerebrais médias e anteriores, e pode comprometer a perfusão cerebral e elevar o risco de AVC. Nesse contexto, o Doppler transcraniano permite medir, de maneira não invasiva, a velocidade do fluxo sanguíneo em artérias intracranianas. Em crianças com anemia falciforme, velocidades elevadas, especialmente iguais ou superiores a 200 cm/s pelo método convencional, associam-se a maior risco de AVC e orientam medidas preventivas, incluindo a transfusão sanguínea regular (Loggetto *et al.*, 2022).

O ensaio clínico STOP mostrou que a transfusão regular de sangue em crianças com velocidades elevadas reduziu de forma expressiva a ocorrência do primeiro AVC (Adams *et al.*, 1998), resultado que transformou a rotina de rastreamento da doença. Antes dessa triagem, estimava-se que uma parcela relevante das crianças com HbSS teria AVC até a segunda década de vida (Loggetto *et al.*, 2022).

Além do AVC clinicamente evidente, crianças com anemia falciforme podem apresentar infartos cerebrais silenciosos, identificados por lesões características na ressonância magnética, sem déficits neurológicos focais correspondentes. Apesar da ausência de manifestações clínicas evidentes, essas lesões estão associadas a prejuízos cognitivos, dificuldades de desempenho escolar e maior risco de novos eventos cerebrovasculares (Abdi; De Haan; Kirkham, 2023). No ensaio clínico SIT, a transfusão sanguínea regular reduziu a recorrência desses infartos em crianças que já apresentavam lesões silenciosas, embora não tenha eliminado completamente esse risco (Abdi; De Haan; Kirkham, 2023).

O dano cerebral, contudo, não se limita às lesões que aparecem na ressonância. Cam *et al.* (2026) verificaram que crianças com anemia

falciforme têm volumes cerebrais menores que seus pares sem a doença, e Tucker *et al.* (2026) mostraram que a queda da saturação de oxigênio durante o sono se associa a pior flexibilidade cognitiva e menor velocidade de processamento. Esses achados indicam que a hipóxia crônica, a anemia e a inflamação podem comprometer a maturação cerebral de forma difusa, o que ajuda a entender por que há déficits cognitivos em crianças cujos exames de imagem convencionais são considerados normais.

O desenvolvimento infantil pode ser entendido como o processo contínuo pelo qual a criança adquire e organiza habilidades cada vez mais complexas nos domínios motor, cognitivo, da linguagem e socioemocional. Esse processo resulta da interação entre a maturação biológica, em especial a do sistema nervoso, e as experiências vividas pela criança em casa, na escola e na comunidade. Os primeiros anos de vida são particularmente sensíveis, porque o cérebro forma conexões em ritmo acelerado e responde de modo marcante à nutrição, à saúde, ao afeto e à estimulação (Hoyt *et al.*, 2022; Carlson *et al.*, 2026). Quando esses elementos estão ausentes ou comprometidos, a trajetória pode ser alterada de maneira difícil de reverter mais tarde.

Um referencial útil para compreender essas relações é o modelo bioecológico do desenvolvimento humano, que considera o desenvolvimento infantil resultado das interações entre as características da criança, as relações estabelecidas com as pessoas ao seu redor e os contextos sociais em que ela está inserida (Bronfenbrenner; Morris, 2006). Aplicada à doença falciforme, essa perspectiva permite analisar não apenas as repercussões biológicas da condição, mas também sua relação com as experiências familiares, escolares e sociais da criança. Estudos específicos sobre a

doença sustentam essa abordagem ao identificar atrasos no desenvolvimento, sobretudo no domínio cognitivo, em parte das crianças pequenas, além de associações entre o ambiente doméstico, as interações com os cuidadores e os resultados do desenvolvimento (Hoyt *et al.*, 2022).

Dessa forma, entender o desenvolvimento dessas crianças exige considerar em conjunto os aspectos clínicos da doença e as condições ambientais e relacionais que podem favorecer ou limitar as oportunidades de aprendizagem e de participação social.

Na anemia falciforme, é possível distinguir um efeito direto sobre o cérebro, causado por infartos, hipóxia e inflamação; um efeito indireto, decorrente das experiências que a doença retira da criança, como aulas perdidas, internações e restrição de atividades; e um efeito mediado pela família, já que o cuidado de uma criança com doença crônica altera a rotina, a saúde emocional dos cuidadores e os recursos disponíveis para estimulá-la. Essas três vias se somam e se influenciam, e é por isso que os estudos mais recentes tratam os fatores biológicos e sociais em conjunto, como defendem Heitzer *et al.* (2022) e Hood *et al.* (2021).

Os determinantes sociais da saúde são as condições em que as pessoas nascem, crescem e vivem, e incluem renda, escolaridade dos pais, moradia, acesso a serviços e segurança da comunidade. Na doença falciforme, esses fatores modulam os resultados de forma expressiva. Heitzer *et al.* (2022) observaram que, em pré-escolares com anemia falciforme, a vulnerabilidade social da comunidade se associava a pior desempenho cognitivo e que parte da diferença atribuída ao genótipo diminuía depois de considerado o nível socioeconômico. Esse resultado mostra que indicadores amplos de

renda e escolaridade funcionam como aproximações de fatores mais específicos da vida cotidiana.

É nesse ponto que a estimulação do ambiente doméstico ganha destaque. Carlson *et al.* (2026) mostraram que a oferta de materiais de aprendizagem, a variedade de atividades e o comportamento dos cuidadores se relacionavam a melhor QI, memória operacional e prontidão escolar. Em outro contexto, Lelo *et al.* (2024) encontraram que a depressão materna e a baixa escolaridade da mãe se associavam a pior desenvolvimento, o que lembra que o bem-estar do cuidador faz parte do ambiente da criança. Isso importa porque esses fatores podem ser modificados, ao contrário do genótipo, e porque a falta de acesso ao tratamento agrava o quadro: no estudo de Lelo *et al.* (2024), realizado em Kinshasa, apenas uma pequena parcela das crianças usava hidroxiureia.

Com base nesse referencial, as repercussões da anemia falciforme sobre o desenvolvimento podem ser organizadas em três eixos que se influenciam: o crescimento e a função motora, a cognição e a aprendizagem, e os aspectos emocionais e sociais. O crescimento físico é um dos indicadores mais usados do desenvolvimento infantil e costuma estar alterado na doença. A explicação mais aceita combina o gasto de energia aumentado pela produção constante de eritrócitos e pela inflamação crônica, a ingestão alimentar muitas vezes insuficiente diante dessa demanda, as deficiências de nutrientes e as alterações hormonais que retardam o início da puberdade (Hanna *et al.*, 2024). Em consequência, é frequente que peso e altura fiquem abaixo do esperado para a idade e que o estirão de crescimento da adolescência ocorra mais tarde. Hanna *et al.* (2024) encontraram, em crianças e adolescentes com anemia falciforme, escores de peso, altura e índice de massa corporal abaixo

da média, além de menor densidade mineral óssea, o que mostra que o comprometimento atinge também a qualidade do osso.

O desenvolvimento motor e a capacidade funcional dependem, em parte, desse crescimento e da massa muscular. A dor, a fadiga causada pela anemia, as lesões ósseas e o receio de que o esforço desencadeie crises levam muitas crianças a restringir a atividade física, e essa restrição reduz ainda mais a força e a condição cardiorrespiratória. Hanna *et al.* (2024) observaram força de preensão manual muito inferior à de crianças sem a doença, e Landois *et al.* (2025) mostraram que um programa de atividade física adaptada pode ser realizado com segurança e melhorar a capacidade funcional. Os resultados indicam que o prejuízo motor não é apenas uma consequência inevitável da doença, mas também reflete a redução de oportunidades de movimento, o que o torna um alvo possível de intervenção.

As funções cognitivas reúnem capacidades distintas, e vale esclarecê-las porque são afetadas de maneiras diferentes. A inteligência geral, medida pelo quociente de inteligência (QI), resume o desempenho global em tarefas verbais e não verbais. A velocidade de processamento indica a rapidez com que a criança consegue perceber, entender e responder a uma informação. A atenção permite selecionar e manter o foco, e a memória operacional permite guardar e manipular informações por alguns instantes, como ao resolver um cálculo mental. As funções executivas, por sua vez, englobam planejamento, flexibilidade para mudar de estratégia, controle de impulsos e organização, e são essenciais para aprender e para se comportar de modo adequado ao contexto.

A literatura internacional é consistente ao mostrar que crianças com doença falciforme têm, em média, desempenho cognitivo inferior ao de crianças sem a doença, e que a diferença é maior quando há infarto cerebral (Abdi; De Haan; Kirkham, 2023). O desempenho, porém, não é afetado de maneira uniforme: velocidade de processamento, atenção e funções executivas costumam estar entre os domínios mais comprometidos, ao passo que a inteligência geral pode permanecer dentro da faixa média em muitas crianças, como em Hood *et al.* (2021). Isso significa que a criança pode ter um QI esperado e, ainda assim, apresentar dificuldades para organizar tarefas, manter a atenção ou trabalhar com rapidez, o que se reflete no rendimento escolar.

Os mecanismos envolvidos são múltiplos. Há lesões estruturais, como os infartos; há o efeito da anemia e da hipoxemia crônicas, que reduzem a oferta de oxigênio ao tecido cerebral; há problemas de sono, como a queda de saturação noturna descrita por Tucker *et al.* (2026); e há o impacto da dor, das internações e das faltas escolares sobre a aprendizagem. Soma-se a isso o ambiente em que a criança vive, que pode amplificar ou atenuar os efeitos biológicos, como mostram Heitzer *et al.* (2022) ao relacionar vulnerabilidade social e prontidão escolar. A prontidão escolar, que reúne as habilidades de linguagem, de pensamento e de comportamento necessárias para iniciar a escolarização, é importante por ser um dos principais preditores do desempenho acadêmico posterior, e déficits identificados nessa fase tendem a se acumular ao longo da trajetória escolar.

O ajuste emocional e social refere-se à capacidade da criança de lidar com suas emoções, de se relacionar com colegas e familiares e de participar das atividades próprias da idade. A qualidade de vida

relacionada à saúde, por sua vez, é um conceito multidimensional, que considera como a criança percebe seu funcionamento físico, emocional, social e escolar em decorrência da doença e do tratamento, e é frequentemente medida por instrumentos como o PedsQL e seu módulo específico para doença falciforme (Panepinto; Kato; Smith, 2019). Esses indicadores importam para o desenvolvimento porque expressam o que a criança consegue viver no cotidiano, e não apenas o que os exames mostram.

Diversas características da doença podem interferir nesses domínios. A dor imprevisível, as hospitalizações repetidas, as restrições de atividades e as faltas na escola limitam o convívio com outras crianças e podem favorecer o isolamento e o retraimento. As dificuldades de atenção e de organização, quando presentes, tornam ainda mais difícil o relacionamento e a vida escolar. Hood *et al.* (2021) verificaram que a sonolência, a carga de dor, o uso de serviços de emergência e a disfunção executiva explicaram grande parte da variação da qualidade de vida, e Zwicker *et al.* (2024) mostraram que o funcionamento da família e a função executiva se associaram ao ajuste social das crianças, enquanto a gravidade da doença não foi o fator decisivo. Há ainda questões sociais mais amplas, como o estigma e as desigualdades no acesso ao cuidado vivenciadas por uma população majoritariamente negra (Hood *et al.*, 2021; Carlson *et al.*, 2026), que podem agravar o sofrimento da criança e da família.

2.3. Tratamentos e Efeitos Potencias Sobre o Desenvolvimento

O tratamento da anemia falciforme combina medidas de prevenção e terapias que modificam o curso da doença. As primeiras incluem a profilaxia com penicilina, a vacinação, o rastreamento por Doppler

transcraniano e o acompanhamento regular em serviço especializado (Loggetto *et al.*, 2022; Brasil, 2024). Entre as terapias que modificam a doença, a hidroxiureia é a mais usada. Ela aumenta a produção de hemoglobina fetal, o que dificulta a polimerização da HbS, e também reduz o número de leucócitos e a adesão celular ao endotélio, diminuindo a frequência de crises de dor, de síndrome torácica e de internações (Charache *et al.*, 1995; Kato *et al.*, 2018). Como atua sobre mecanismos centrais da doença, é plausível que também proteja o cérebro, e Cam *et al.* (2026) mostraram que crianças tratadas por mais tempo e desde mais cedo tinham volumes cerebrais maiores. Os estudos sobre o efeito da hidroxiureia na cognição, contudo, ainda não são conclusivos, como será discutido adiante.

A transfusão sanguínea regular age por outro caminho. Ao repor eritrócitos normais, reduz a proporção de HbS e eleva a hemoglobina, o que melhora a oferta de oxigênio ao cérebro. É a base da prevenção do AVC em crianças com velocidades elevadas ao Doppler transcraniano e da prevenção de novos infartos silenciosos (Adams *et al.*, 1998; Abdi; De Haan; Kirkham, 2023). Seus limites incluem a necessidade de acesso contínuo a sangue seguro, o risco de sobrecarga de ferro e o peso do tratamento para a família.

O transplante de células-tronco hematopoéticas é a única opção com potencial curativo estabelecida. O procedimento substitui a medula óssea da criança por células-tronco de um doador saudável, que passam a produzir hemoglobina normal, e os melhores resultados foram obtidos com doadores irmãos compatíveis (Bernaudin *et al.*, 2026). Ele envolve riscos, como a doença do enxerto contra o hospedeiro e efeitos sobre a fertilidade, e por isso ainda é indicado de forma criteriosa. O uso de doadores

haploidênticos, parcialmente compatíveis, amplia o acesso, como analisado por Braniecki *et al.* (2024), e o seguimento prolongado de Bernaudin *et al.* (2026) mostrou que o transplante pode estabilizar ou melhorar parâmetros cerebrovasculares e cognitivos em comparação com o cuidado padrão. Mais recentemente, terapias gênicas baseadas na edição do gene passaram a ser testadas (Frangoul *et al.*, 2021), mas seu custo e sua complexidade ainda limitam o acesso, sobretudo nos países onde a doença é mais frequente.

Em conjunto, os elementos apresentados mostram que o desenvolvimento da criança com anemia falciforme resulta da combinação entre os efeitos da doença sobre o corpo e o cérebro, a oportunidade de acesso ao tratamento e as condições do ambiente em que ela cresce. É dentro dessa moldura que os resultados da revisão, apresentados a seguir, serão interpretados.

3. METODOLOGIA

O estudo caracterizou-se como uma revisão da literatura, com buscas realizadas nas bases de dados PubMed e SciELO. Foram utilizadas quatro estratégias de busca, executadas separadamente e sem aplicação de filtros: “Anemia, Sickle Cell” AND “Child Development”; “Sickle Cell Disease” AND “Neurodevelopment”; “Sickle Cell Disease” AND “Cognitive Function” AND “Children”; e “Sickle Cell Disease” AND “Child” AND “Quality of Life”. Essas buscas identificaram 568 registros, sendo 563 na PubMed e cinco na SciELO.

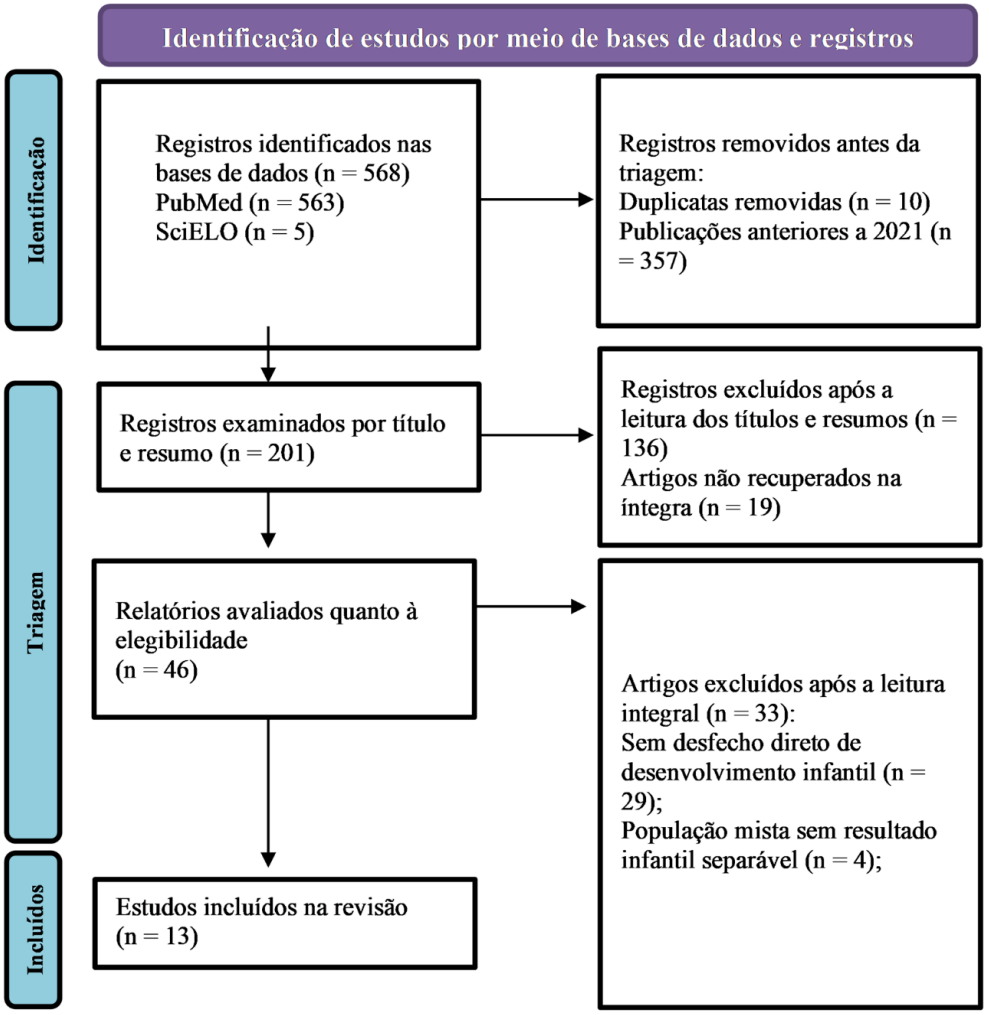
Foram considerados elegíveis os estudos originais publicados entre 2021 e 2026 que apresentaram desfecho diretamente relacionado ao desenvolvimento infantil e resultados infantis separáveis, sendo

excluídos os de tipo de publicação não elegível. Antes da triagem, foram removidos 10 registros duplicados e 357 publicações anteriores a 2021, o que resultou em 201 registros para análise de títulos e resumos. Após essa leitura, 136 registros foram excluídos e 19 artigos não foram recuperados na íntegra por indisponibilidade de acesso ao texto completo, restando 46 relatórios para avaliação de elegibilidade.

Com a leitura integral, 33 artigos foram excluídos: 29 por não apresentarem desfecho diretamente relacionado ao desenvolvimento infantil e quatro por incluírem população mista sem resultados infantis separáveis. Ao final do processo, 13 estudos foram incluídos na revisão, conforme apresentado na Figura 1. Os estudos incluídos foram caracterizados quanto a autoria, ano, país, delineamento, amostra, medidas avaliadas e principais resultados, e os achados foram discutidos de forma comparativa.

Por se tratar de uma revisão da literatura baseada em dados de domínio público, sem coleta direta de dados com seres humanos, não houve necessidade de submissão a um Comitê de Ética em Pesquisa.

Figura 1. Fluxograma PRISMA.



Fonte: Dados da Pesquisa (2026).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 13 estudos analisados foram publicados entre 2021 e 2026 (um em 2021, três em 2022, quatro em 2024, um em 2025 e quatro em 2026) e vieram de seis países: Estados Unidos (seis estudos), Canadá e França (dois cada), Reino Unido, Egito e República Democrática do Congo (um cada). Quanto ao delineamento, oito são transversais ou retrospectivos, dois são estudos de intervenção ou piloto sem randomização e três são estudos de seguimento de transplante, dos quais apenas um conta com grupo de comparação prospectivo. O Quadro 1 resume a caracterização e os principais achados de cada um, em ordem cronológica.

Quadro 1. Estudos incluídos na revisão bibliográfica

Autores (ano), país	Delineamento e amostra	Medidas avaliadas	Principais resultados
Hood *et al.* (2021), Reino Unido	Análise secundária de ensaio clínico; 30 crianças com HbSS (8 a 15 anos)	PedsQL módulo DF; sonolência (Epworth); carga de dor; QI, velocidade de processamento, Tower, CPT-3 e BRIEF	Sonolência, carga de dor, visitas à emergência e disfunção executiva predisseram a qualidade de vida (R^2 entre 0,63 e 0,66; efeitos grandes), embora a carga de dor tenha ficado no limite da significância no modelo com o BRIEF ($p = 0,06$). Variáveis demográficas, hidroxiureia e exames laboratoriais não predisseram. Velocidade de processamento e Tower abaixo da norma
Wang *et al.* (2022), EUA	Transversal; 38 crianças e adolescentes (7 a 16 anos)	Ressonância 1,5 T com morfometria baseada em voxel; crises álgicas em 12 meses; PedsQL módulo DF	Menor volume de substância cinzenta no cíngulo anterior perigenual com mais crises ($r = −0,656$; $p = 0,003$); menor volume parahipocampal bilateral no grupo com pior qualidade de vida
Heitzer *et al.* (2022), EUA	Transversal; 62 crianças de 3 a 6 anos (60% HbSS/HbSβ0)	WPPSI-IV; WRAVMA; BBCS-3:R; BRIEF-P; vulnerabilidade social (SVI) e nível socioeconômi	HbSS/HbSβ0 abaixo da norma em QI (média 88; $d = −0,76$), compreensão verbal e prontidão escolar; HbSC/HbSβ+ dentro da norma. Idade, genótipo e hidroxiureia não se associaram; maior

		co familiar (BSMSS)	vulnerabilidade social associou-se a pior desempenho
Fay-McClymont *et al.* (2022), Canadá	Série de casos retrospectiva; 9 crianças e adolescentes HbSS após transplante não mieloablativo de irmão compatível	Testes neuropsicológicos (Wechsler, atenção, memória, destreza motora); PedsQL	QI médio de 92,1 para 96,6; melhora moderada em velocidade de processamento (d = 0,57) e memória verbal (d = 0,50); piora em atenção (d = −0,70) e destreza motora fina (d = −0,81); qualidade de vida relatada pelos pais melhorou (d = 0,91; p = 0,04)
Zwicker *et al.* (2024), Canadá	Retrospectivo transversal; 32 crianças (média de 10,3 anos)	BASC-3 (retraimento); PedsQL funcionamento social; BRIEF-2; PedsQL impacto familiar	16% com retraimento clinicamente elevado. Melhor funcionamento familiar e melhor função executiva associaram-se a melhor ajuste social (relato dos pais); sexo masculino e mais anos no Canadá, ao ajuste autorrelatado. Gravidade da doença não foi preditora
Lelo *et al.* (2024), República Democrática do Congo	Transversal; 287 crianças de 0 a 68 meses em três hospitais de Kinshasa	Mullen (MSEL); Escala de Gensini-Gavito; HSCL-10 (depressão materna); TQQ	95,8% abaixo da média na MSEL; quociente de desenvolvimento médio de 96,6% na Gensini-Gavito. Depressão materna associada ao escore da MSEL (p = 0,03), mas não à Gensini-Gavito (p = 0,06); nível socioeconômico e escolaridade materna,

			ao desenvolvimento psicomotor. Apenas 2,8% usavam hidroxiureia
Braniecki *et al.* (2024), EUA	Ensaio clínico não randomizado; 19 transplantados de doador haploidêntico (3 a 20 anos), 18 avaliáveis	Bateria neuropsicológica (DIVERGT/COG) e ressonância antes e 1 e 2 anos após o transplante	Neuroimagem e cognição estáveis em 2 anos, sem novos infartos; melhora numérica, sem significância, em velocidade de processamento (p = 0,08) e linguagem (p = 0,16). Antes do transplante, ≥13 anos tinham pior desempenho verbal, de linguagem e de velocidade
Hanna *et al.* (2024), Egito	Intervenção aberta não randomizada; 42 crianças com HbSS/HbSβ0 e 42 controles; 6 meses de vitamina D3 mensal	Densitometria (DEXA); força de preensão manual; qualidade de vida (SF-36v2); CHAQ; 25(OH)D	Na linha de base, escores Z negativos de peso, altura e IMC, menor densidade óssea e menor força (mediana de 8,7 contra 31 kg nos controles). Após 6 meses, melhora de DEXA, força (8,7 para 14,6 kg), dor e CHAQ, sem eventos adversos
Landois et al. (2025), França	Piloto pré e pós sem grupo controle; 17 adolescentes (11 a 17 anos) com cardiopatia, obesidade ou DF; 13 concluíram	Consumo de oxigênio, teste de sentar e levantar, caminhada de 6 minutos, PedsQL	Adesão média de 79,4% e nenhum evento adverso. Melhora no sentar e levantar (p = 0,007), na caminhada (p = 0,009) e na qualidade de vida autorrelatada (+7%; p = 0,02). Dados do

			subgrupo com DF (n = 6) apenas descritivos
Tucker *et al.* (2026), EUA	Transversal retrospectivo; 75 jovens de 6 a 18 anos (questionário de sono, n = 42; polissonografia, n = 33; sobreposição entre os grupos não informada)	Avaliação neuropsicológica; BRIEF-2; polissonografia; hemoglobina fetal	Maior comprometimento relacionado ao sono: menor flexibilidade cognitiva (p < 0,001) e mais disfunção executiva (p = 0,020). Cada 1% do sono com saturação < 90%: menor flexibilidade (p = 0,005) e velocidade de processamento (p = 0,008). Hidroxiureia não moderou
Bernaudin *et al.* (2026), França	Prospectivo controlado (DREPAGREFFE-2), 10 anos de seguimento; 67 crianças: 32 transplantadas de irmão compatível e 35 em cuidado padrão	Ressonância e angiorressonância; Doppler transcraniano; WISC-V/WAIS-IV; PedsQL	Sem mortes ou AVC. Em 60 crianças sem AVC prévio: maior redução de estenose (p = 0,027) e dos infartos silenciosos (p = 0,041) no transplante; memória operacional (p = 0,016) e velocidade (p = 0,011) melhoraram no transplante e pioraram no cuidado padrão. QI total sem diferença
Cam *et al.* (2026), EUA	Retrospectivo longitudinal; 330 ressonâncias 3 T (221 de 106 participantes com AF; 109 de 95 controles)	Volumes cerebral total, de substância cinzenta e branca e espessura cortical (FreeSurfer); hidroxiureia	Volumes menores na AF que nos controles. Hidroxiureia antes dos 9 anos: maior volume de substância cinzenta que sem uso (p = 0,039). Uso por ≥1 ano: maiores volumes total, cinzento e branco, com efeito que diminui com

			a idade; maior altura e peso
Carlson *et al.* (2026), EUA	Transversal; 29 crianças (média de 4,4 anos)	Stanford-Binet 5; Bracken; BRIEF-P; HOME (estimulação doméstica)	HOME total associado a QI (β = 0,453; p = 0,017), memória operacional (β = 0,504; p = 0,007) e prontidão escolar (β = 0,593; p = 0,001). Genótipo não foi significativo para as medidas de desempenho. Sem correção para múltiplas comparações

Fonte: Dados da pesquisa (2026).
Nota: Abreviaturas: AF, anemia falciforme; DF, doença falciforme; QI, quociente de inteligência; d, tamanho de efeito de Cohen.

Os desfechos avaliados nos estudos distribuem-se em quatro frentes. A primeira é a cognição e as funções executivas, avaliadas por testes neuropsicológicos e por questionários respondidos pelos cuidadores. A segunda é a estrutura cerebral, estudada por ressonância magnética em quatro estudos (Wang *et al.*, 2022; Braniecki *et al.*, 2024; Cam *et al.*, 2026; Bernaudin *et al.*, 2026). A terceira é o crescimento e a função motora e, a quarta, o ajuste emocional e social e a qualidade de vida. Por aproximação temática, esses desfechos foram reunidos em três categorias de análise, que orientam a discussão nas seções seguintes, nas quais os estudos são comparados entre si e interpretados à luz do referencial teórico.

4.1. Perfil Neurocognitivo, Funções Executivas e Alterações Cerebrais

Ao comparar os estudos com crianças pequenas, o quadro cognitivo aparece de forma consistente, mas com intensidades diferentes. Em pré-escolares norte-americanos, Heitzer *et al.* (2022) encontraram desempenho abaixo do esperado em inteligência, compreensão verbal e prontidão escolar apenas no grupo com genótipo mais grave (HbSS/HbSβ0), cuja média de QI ficou cerca de três quartos de desvio-padrão abaixo da norma. Carlson *et al.* (2026), em uma amostra menor e mais jovem, com 66% de HbSS ou HbSβ0, observaram médias na faixa média (QI de 93,6 e prontidão escolar de 92,9). Esse resultado não contradiz o anterior, mas lembra que a média esconde variabilidade.

O estudo de Lelo *et al.* (2024) aponta para um cenário bem mais grave, com 95,8% das crianças de Kinshasa abaixo da média na escala de Mullen, embora a tabela de escores da MSEL indique N = 43, e não os 287 participantes do estudo. Vale destacar que esse resultado não é diretamente comparável aos demais, pois não há grupo de comparação, o critério de classificação é descrito de forma pouco clara e a tabela descritiva apresenta valores incompatíveis com a escala, como desvio-padrão de 218,93 no escore T de recepção visual e média de 171,81 no de cognição. Por essa razão, esses números devem ser lidos como sinal de risco, e não como prevalência.

Em crianças em idade escolar, o perfil se desloca para domínios de eficiência cognitiva. Hood *et al.* (2021) encontraram QI médio de 99,7, porém velocidade de processamento e planejamento (Tower) abaixo da média, e Tucker *et al.* (2026) descreveram médias de 80,2 em flexibilidade cognitiva e 84,3 em velocidade de processamento. Essa diferença entre o que se vê no pré-escolar e no escolar pode refletir

o aumento da exigência executiva com a idade, e não necessariamente o surgimento de um dano novo.

Em Heitzer *et al.* (2022), por exemplo, a disfunção executiva relatada pelos pais ainda não aparecia, e os autores ponderam que a escala parental talvez não capte déficits executivos precoces. Como todos os estudos são transversais, a hipótese de emergência gradual dos déficits executivos ao longo do desenvolvimento permanece uma interpretação plausível, mas não testada.

A relação entre sono e desempenho cognitivo ajuda a explicar parte dessas dificuldades. Tucker *et al.* (2026) mostraram que maior comprometimento relacionado ao sono se associava a menor flexibilidade cognitiva e a mais disfunção executiva relatada e que, na polissonografia exploratória, cada ponto percentual do tempo de sono com saturação abaixo de 90% se associava a pior flexibilidade e menor velocidade de processamento. Uma explicação possível, defendida pelos autores, é que a menor oferta de oxigênio reduz a disponibilidade de energia para tarefas executivas e pode se relacionar a alterações da substância branca, o que dialoga com os achados estruturais apresentados a seguir.

Ainda assim, os resultados de oxigenação devem ser tratados como exploratórios. O desenho do estudo foi retrospectivo, o intervalo entre a polissonografia e a avaliação cognitiva chegou a 15 meses em média e a asma teve efeito expressivo sobre a flexibilidade cognitiva.

Do ponto de vista estrutural, os dois estudos observacionais de neuroimagem mostram que a anemia falciforme deixa marcas mensuráveis na infância, mas que essas marcas se relacionam a desfechos diferentes. Cam *et al.* (2026), em 330 ressonâncias de

crianças com e sem a doença, encontraram menores volumes cerebral total, de substância cinzenta e de substância branca nas crianças com anemia falciforme. Wang *et al.* (2022), por sua vez, mostraram que, em uma amostra de 38 crianças, menor volume de substância cinzenta no cíngulo anterior se associava a maior número de crises álgicas, e menor volume parahipocampal, a pior qualidade de vida. Em conjunto, os achados sugerem que alterações de volume não são apenas um marcador de lesão, mas têm correlatos funcionais, embora os autores não consigam estabelecer a direção da relação, já que a dor pode remodelar o cérebro ou o cérebro mais vulnerável pode sentir mais dor.

Reunidos, os estudos desse eixo descrevem um mesmo fenômeno visto de ângulos diferentes. Os testes cognitivos mostram o que a criança consegue fazer, a polissonografia revela uma condição fisiológica que pode estar por trás do desempenho e a ressonância mostra o substrato cerebral em que tudo isso se apoia. Os resultados são coerentes com o que o referencial teórico descreve sobre o cérebro na anemia falciforme, isto é, a vulnerabilidade à hipóxia e a possibilidade de dano difuso, e não apenas de infartos evidentes.

Nenhum dos estudos, contudo, combinou em um mesmo seguimento medidas cognitivas, de sono e de imagem desde a primeira infância, de modo que a ordem em que esses fenômenos aparecem e a relação de causa entre eles permanecem em aberto.

Diante desse conjunto de alterações, torna-se necessário considerar também as terapias que podem modificar esse quadro e seus efeitos sobre o crescimento e a função motora.

4.2. Terapias, Crescimento e Função Motora

Em relação às terapias que modificam o curso da doença, o papel da hidroxiureia é o ponto em que os estudos mais divergem. Em Cam *et al.* (2026), as crianças que iniciaram o tratamento antes dos 9 anos tiveram maior volume de substância cinzenta do que as que não usaram ou iniciaram mais tarde, e o uso por pelo menos um ano se associou a maiores volumes totais, de substância cinzenta e de substância branca, com efeito que diminuía conforme a idade. Esse resultado se manteve após o controle do volume de lesões, o que sugere um benefício que não se explica apenas pela prevenção de infartos.

Por outro lado, Heitzer *et al.* (2022) não identificaram associação entre hidroxiureia e desempenho neurocognitivo em pré-escolares, Tucker *et al.* (2026) não encontraram efeito moderador e Hood *et al.* (2021) não a identificaram como preditora de qualidade de vida. Esses resultados precisam ser lidos com cautela, pois a exposição ao medicamento era curta em Heitzer *et al.* (2022), com média de 2,6 anos e quatro crianças tratadas por menos de um ano, a amostra era pequena e, em Tucker *et al.* (2026), o uso foi representado indiretamente pelos níveis de hemoglobina fetal. Em Cam *et al.* (2026), por sua vez, o desenho retrospectivo não permite descartar que a iniciação precoce reflita melhor acesso a cuidados ou maior adesão. Dessa forma, a evidência favorece um efeito estrutural da hidroxiureia, mas ainda não demonstra com clareza que ele se traduza em ganho cognitivo.

Os três estudos sobre transplante apontam para o mesmo sentido geral, com graus de evidência bem distintos. Bernaudin *et al.* (2026) apresentam o desenho mais robusto da amostra: após dez anos, as crianças transplantadas de irmão compatível não tiveram novos infartos silenciosos, enquanto cinco crianças do grupo em cuidado

padrão desenvolveram essas lesões, e a memória operacional e a velocidade de processamento melhoraram no grupo transplantado e pioraram no grupo em transfusão ou hidroxiureia. Vale destacar que essas diferenças não eram detectáveis em avaliações mais curtas, o que ajuda a explicar por que estudos de dois anos tendem a mostrar apenas estabilidade. É o caso de Braniecki *et al.* (2024), que descreveram imagem e cognição estáveis em dois anos após transplante haploidêntico, e de Fay-McClymont *et al.* (2022), cuja série de nove crianças mostrou QI médio estável e melhora moderada em velocidade de processamento e memória verbal.

Os dois estudos menores, contudo, exigem cautela na interpretação. Não têm grupo de comparação, apresentam perdas de seguimento (apenas 12 dos 18 participantes de Braniecki *et al.* foram avaliados no segundo ano) e, na série canadense, nenhum teste pareado de cognição foi significativo. Além disso, houve piora em atenção e destreza motora fina em Fay-McClymont *et al.* (2022), e a motricidade fina permaneceu muito abaixo da média, embora estável, em Braniecki *et al.* (2024). Como a história natural da doença costuma envolver declínio cognitivo lento, manter o desempenho já pode ser considerado um resultado favorável, e o grupo controle de Bernaudin *et al.* (2026) sustenta essa leitura.

Há, no entanto, um custo a ser ponderado. No mesmo estudo de Bernaudin *et al.* (2026), apenas uma de 20 meninas teve puberdade espontânea completa após o condicionamento mieloablativo e 19 precisaram de reposição hormonal, o que reforça a importância da preservação da fertilidade e de uma decisão compartilhada com as famílias. Os autores também lembram que o transplante pode não ser viável em regiões sem acesso a cuidados abrangentes.

Ao comparar as duas terapias, nota-se que elas respondem a perguntas diferentes. No caso da hidroxiureia, os dados disponíveis descrevem principalmente o cérebro, com volumes maiores em quem usou o medicamento por mais tempo e desde mais cedo, enquanto os desfechos cognitivos apareceram sem associação ou não eram o foco dos estudos. No caso do transplante, o estudo de maior duração e com grupo de comparação mostra benefício também em memória operacional e velocidade de processamento, mas o procedimento é mais complexo e menos disponível. A baixa utilização de hidroxiureia observada em Kinshasa (Lelo *et al.*, 2024) indica que a distância entre o que a evidência sugere e o que as crianças de fato recebem pode ser maior do que as diferenças entre as terapias.

Os desfechos físicos aparecem em menor número e em desenhos mais frágeis, mas trazem informações importantes. Em Hanna *et al.* (2024), as crianças com anemia falciforme tinham escores Z negativos de peso, altura e índice de massa corporal, menor densidade mineral óssea e força de preensão manual muito inferior à dos controles (mediana de 8,7 contra 31 kg). Em Cam *et al.* (2026), o uso de hidroxiureia por pelo menos um ano se associou a maiores altura e peso, o que reforça a ideia de que a disponibilidade de oxigênio e energia influencia o crescimento somático e o cerebral de maneira conjunta. Já em Lelo *et al.* (2024), a maioria das crianças tinha peso para a idade dentro da faixa normal, mas as curvas de altura e de peso para a altura mostraram grande dispersão, com crianças em ambos os extremos, e 4,5% dos pais relataram atrasos de marcha, linguagem ou adaptação. A motricidade fina, por sua vez, aparece como área sensível em dois estudos de transplante (Fay-McClymont *et al.*, 2022; Braniecki *et al.*, 2024).

Quanto às intervenções, a suplementação mensal de vitamina D por seis meses se acompanhou de melhora da densidade óssea, da força de preensão, da dor e da capacidade funcional, sem eventos adversos (Hanna *et al.*, 2024), e um programa supervisionado de atividade física adaptada melhorou o teste de sentar e levantar e a caminhada de seis minutos, com boa adesão (Landois *et al.*, 2025). Esses resultados, porém, são preliminares. Em Hanna *et al.* (2024), os controles saudáveis também melhoraram em força, o que dificulta atribuir o efeito à doença ou à suplementação, e o estudo não foi randomizado nem cego; em Landois *et al.* (2025), apenas seis dos participantes que concluíram o programa tinham anemia falciforme, e os dados desse subgrupo foram apenas descritos. Mesmo assim, ambos mostram que o desenvolvimento físico é um alvo viável de cuidado, para além dos desfechos hematológicos e neurológicos.

De maneira geral, os estudos apontam comprometimento do crescimento e da força, ainda que com intensidade variável entre os contextos, e mostram que parte desse déficit pode ser modificável. O uso de hidroxiureia se associou a maior altura e peso, e a suplementação de vitamina D e o exercício supervisionado produziram melhora em estudos pequenos e sem randomização. Esses resultados coincidem com o que o referencial teórico propõe sobre o desenvolvimento físico, que depende ao mesmo tempo da biologia da doença e das oportunidades de nutrir, movimentar e acompanhar a criança.

Como as repercussões biológicas não explicam sozinhas os desfechos observados, é preciso considerar também o contexto social e familiar em que essas crianças vivem.

4.3. Contexto Social, Ajuste Emocional e Qualidade de Vida

Um achado que atravessa quase todos os estudos é o peso do contexto social. Em Heitzer *et al.* (2022), a diferença entre genótipos deixou de ser significativa após o ajuste para nível socioeconômico, e a vulnerabilidade social da comunidade se associou a pior QI, compreensão verbal, controle visuomotor, prontidão escolar e disfunção executiva. A prontidão escolar também se relacionou ao nível socioeconômico familiar, com correlação moderada com a educação e a ocupação dos pais (r = 0,42). Lelo *et al.* (2024) chegaram à conclusão semelhante em outro contexto: o desenvolvimento psicomotor se associou à condição socioeconômica e à escolaridade materna, e a depressão materna se associou ao desempenho na escala de Mullen, com associação apenas limítrofe, sem significância, na de Gensini-Gavito. Em Zwicker *et al.* (2024), o funcionamento familiar foi preditor do ajuste social, enquanto a gravidade da doença não foi.

Carlson *et al.* (2026) acrescentam um detalhe relevante ao ir além dos indicadores amplos de renda e escolaridade. A estimulação cognitiva do ambiente doméstico (HOME) se associou a QI, memória operacional e prontidão escolar e, entre as subescalas, materiais de aprendizagem, variedade de atividades e modelagem do comportamento pelos cuidadores foram as que mais se destacaram. Posto isso, o ambiente deixa de ser apenas um fator de risco e passa a oferecer alvos concretos de intervenção, como acesso a brinquedos e livros e organização de rotinas.

Ressalvas, porém, são necessárias. A amostra de Carlson *et al.* (2026) tinha 29 crianças, não houve correção para múltiplas comparações e o delineamento transversal impede inferir causalidade, inclusive quanto à direção da relação entre depressão materna e desenvolvimento infantil. Nem todos os estudos mostraram

associação com o contexto: Hood *et al.* (2021) não encontraram efeito de privação da vizinhança sobre a qualidade de vida, e os próprios autores atribuem o resultado ao fato de os pacientes pertencerem a uma única região e a um centro especializado completo.

A qualidade de vida reflete, em boa medida, esse conjunto de condições. Em Hood *et al.* (2021), a sonolência diurna teve a correlação mais forte com a qualidade de vida (r = −0,57) e, junto com a carga de dor, as visitas à emergência e a disfunção executiva referida pelos cuidadores, explicou cerca de dois terços da variância. Um detalhe metodológico merece destaque: a disfunção executiva medida por questionário respondido pelos cuidadores predisse a qualidade de vida, enquanto os testes de atenção e de velocidade de processamento, não. Os autores sugerem que medidas ecologicamente válidas, que captam dificuldades de organização e de gestão do tempo no cotidiano, podem ter maior relação com o bem-estar do que testes isolados, leitura coerente com Zwicker *et al.* (2024), em que o funcionamento executivo também se associou ao ajuste social segundo os pais.

Quando a carga da doença diminui, a qualidade de vida tende a acompanhar. Em Bernaudin *et al.* (2026), hospitalizações e crises foram menos frequentes após o transplante, e os pacientes transplantados relataram melhor funcionamento físico e social, e em Fay-McClymont *et al.* (2022) os pais referiram melhor qualidade de vida e menor impacto da doença sobre a família.

O ajuste social é o desfecho com resultados menos alarmantes em nível de grupo, mas com sinais de risco para um subgrupo. Em Zwicker *et al.* (2024), os escores médios de retraimento e de funcionamento social ficaram próximos da população geral, embora

16% das crianças apresentassem retraimento clinicamente elevado. O estudo mostrou ainda que o funcionamento familiar e a função executiva se associaram ao ajuste social segundo os pais, enquanto sexo masculino e mais tempo de residência no Canadá se associaram ao ajuste autorrelatado, e que a função executiva não mediou a relação entre fatores não relacionados à doença e o ajuste. Os autores chamam atenção para o fato de que os escores relatados por pais e por crianças não se correlacionaram entre si, o que limita conclusões, e de que os instrumentos foram padronizados em populações predominantemente brancas e anglófonas, de modo que um possível subdiagnóstico de dificuldades não pode ser descartado.

Resultados na mesma direção aparecem em Fay-McClymont *et al.* (2022), sem problemas emocionais ou comportamentais clinicamente elevados antes ou depois do transplante, e em Hanna *et al.* (2024), em que o bem-estar emocional melhorou após a suplementação. Ao comparar os estudos, a conclusão mais prudente é que o ajuste social parece depender mais do contexto familiar e cultural do que da gravidade clínica, mas amostras pequenas e instrumentos pouco adaptados limitam essa afirmação.

À luz do modelo bioecológico apresentado no referencial teórico, esses resultados mostram que a família e o ambiente doméstico funcionam como mediadores entre a doença e o desenvolvimento da criança. Os fatores associados aos melhores desfechos nos estudos, como estimulação em casa, bom funcionamento familiar, saúde emocional da mãe e sono adequado, são modificáveis e não dependem do genótipo, o que sugere que intervenções dirigidas à família podem somar-se ao tratamento da doença. Essa ideia, porém, deve ser tratada como hipótese a ser testada, porque a

maioria dos estudos é transversal e nenhum dos 13 avaliou intervenções com esse foco.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível entender que a anemia falciforme repercute sobre o desenvolvimento infantil em mais de um domínio. As alterações mais bem documentadas dizem respeito à cognição, sobretudo inteligência, prontidão escolar, velocidade de processamento e funções executivas, e à estrutura cerebral, com menores volumes de substância cinzenta e branca já na infância. Também há indícios de prejuízo no crescimento, na força muscular e na qualidade de vida, enquanto o ajuste social parece menos comprometido em nível de grupo, ainda que um subgrupo de crianças apresente dificuldades clinicamente relevantes.

Os resultados mostraram, ainda, que o desenvolvimento não é determinado apenas pela gravidade biológica da doença. Estimulação no ambiente doméstico, funcionamento familiar, condição socioeconômica, sono e oxigenação noturna apareceram de forma recorrente como fatores associados aos desfechos e, por serem passíveis de intervenção, representam oportunidades concretas de cuidado.

Em relação aos tratamentos, a hidroxiureia iniciada precocemente e mantida por mais tempo se associou a melhor desenvolvimento cerebral, e o transplante de irmão compatível se associou, em seguimento de dez anos, à prevenção de novos infartos silenciosos e à melhora de memória operacional e velocidade de processamento, ainda que o custo reprodutivo desse procedimento precise ser

considerado. Em ambos os casos, o benefício funcional ainda requer confirmação.

Assim, a questão norteadora foi respondida e os objetivos estabelecidos foram alcançados, uma vez que foi possível caracterizar os estudos incluídos, comparar os achados sobre cognição, funções executivas e alterações cerebrais, discutir a influência do ambiente, da família e do sono e analisar os efeitos descritos para as intervenções terapêuticas. Nesse sentido, a prática clínica pode se beneficiar da avaliação precoce e periódica do neurodesenvolvimento, da triagem de problemas de sono, do acompanhamento do ambiente familiar e do apoio às famílias, incluindo orientação sobre materiais e atividades de estimulação.

Entre as limitações desta pesquisa, destacaram-se o tamanho das amostras, em geral pequenas (de 9 a 106 participantes, com exceção do estudo congolês, que incluiu 287 crianças), a predominância de delineamentos transversais ou retrospectivos e a presença de poucos estudos com grupo de comparação. Os instrumentos variaram entre os estudos, o que impede a comparação direta dos escores, e vários foram padronizados em populações predominantemente brancas e anglófonas. A produção também se concentra na América do Norte e na Europa, com um único estudo realizado na África Subsaariana, justamente a região onde nasce a maior parte das crianças com a doença. Soma-se a isso o fato de que 19 artigos identificados na triagem não puderam ser recuperados na íntegra por falta de acesso ao texto completo e, por isso, não foram avaliados quanto à elegibilidade. Trata-se de uma limitação de acesso, e não de um juízo sobre a qualidade desses trabalhos, mas que pode ter deixado de fora evidências pertinentes ao tema.

Por essa razão, ficam como lacunas para novas pesquisas os estudos longitudinais com amostras maiores e grupos de comparação, a padronização e a adaptação cultural dos instrumentos, a investigação do efeito do tempo de exposição à hidroxiureia sobre a cognição e a ampliação de estudos em países de baixa e média renda, onde está a maior parte das crianças com a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, Suad S.; DE HAAN, Michelle; KIRKHAM, Fenella J. Neuroimaging and cognitive function in sickle cell disease: a systematic review. **Children,** v. 10, n. 3, art. 532, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/children10030532.

ADAMS, R. J. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. **New England Journal of Medicine,** v. 339, n. 1, p. 5-11, 1998. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM199807023390102.

AFZALI-HASHEMI, Liza et al. Impairment of cerebrovascular hemodynamics in patients with severe and milder forms of sickle cell disease. **Frontiers in Physiology,** v. 12, art. 645205, 2021. DOI: https://doi.org/10.3389/fphys.2021.645205.

BAND, Gavin et al. Malaria protection due to sickle haemoglobin depends on parasite genotype. **Nature,** v. 602, n. 7895, p. 106-111, 2022. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-021-04288-3.

BERNAUDIN, Françoise et al. Better 10-year cerebrovascular outcome after transplant than on standard-care in sickle cell anemia: DREPAGREFFE trial. **American Journal of Hematology,** v. 101, n. 8, p. 1799-1817, 2026. DOI: https://doi.org/10.1002/ajh.70336.

BRANIECKI, Suzanne et al. Neurocognitive outcome in children with sickle cell disease after myeloimmunoablative conditioning and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a non-randomized clinical trial. **Frontiers in Neurology,** v. 15, art. 1263373, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1263373.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.391/GM/MS, de 16 de agosto de 2005. Institui diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/d/doenca-falciforme/view. Acesso em: 15 out. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Nota Técnica nº 2/2025-SVSA/MS.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2025/nota-tecnica-no-2-2025-svsa-ms.pdf. Acesso em: 15 out. 2026.

BRONFENBRENNER, U.; MORRIS, P. A. The bioecological model of human development. In: DAMON, W.; LERNER, R. M. (ed.). **Handbook of child psychology.** 6. ed. Hoboken: Wiley, 2006. v. 1, p. 793-828.

CAM, Yonca et al. Hydroxyurea promotes brain development in children with sickle cell anemia. **Brain Research Bulletin,** v. 243, art. 112034, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2026.112034.

CARLSON, Emily J. et al. Home stimulation is associated with cognitive ability, working memory, and school readiness in preschool-age children with sickle cell disease. **Journal of the International Neuropsychological Society,** 2026. DOI: https://doi.org/10.1017/S1355617726102136.

CHARACHE, Samuel et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. **New England Journal of Medicine,** v. 332, n. 20, p. 1317-1322, 1995. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322001.

ESOH, Kevin; WONKAM, Ambroise. Evolutionary history of sickle-cell mutation: implications for global genetic medicine. **Human Molecular Genetics,** v. 30, n. R1, p. R119-R128, 2021. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddab004.

FAY-MCCLYMONT, Taryn B. et al. Neuropsychological, behavioral, and quality-of-life outcomes in children and adolescents with sickle cell disease treated with nonmyeloablative matched sibling donor hematopoietic cell transplantation: a case series. **Pediatric Blood & Cancer,** v. 69, n. 5, e29893, 2022. DOI: https://doi.org/10.1002/pbc.29893.

FRANGOUL, Haydar et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia. **New England Journal of Medicine,** v. 384, n. 3, p. 252-260, 2021. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054.

GARGANO, Ludmila Peres et al. Updating the Brazilian clinical practice guidelines for sickle cell disease: recommendations and development process. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy,** v. 47, n. 4, art. 103964, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.103964.

GBD 2021 SICKLE CELL DISEASE COLLABORATORS. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet Haematology,** v. 10, n. 8, p. e585-e599, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00118-7.

HANNA, Diana et al. Safety and efficacy of monthly high-dose vitamin D3 supplementation in children and adolescents with sickle cell disease. **European Journal of Pediatrics,** 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s00431-024-05572-w.

HEITZER, Andrew M. et al. Neurocognitive functioning in preschool children with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer,** v. 69, n. 7, e29531, 2022. DOI: https://doi.org/10.1002/pbc.29531.

HOOD, Anna M. et al. Biopsychosocial predictors of quality of life in paediatric patients with sickle cell disease. **Frontiers in Psychology,** v. 12, art. 681137, 2021. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.681137.

HOYT, Catherine R. et al. Developmental delay in infants and toddlers with sickle cell disease: a systematic review. **Developmental Medicine & Child Neurology,** v. 64, n. 4, p. 509-516, 2022. DOI: https://doi.org/10.1111/dmcn.15048.

KATO, Gregory J. et al. Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers,** v. 4, art. 18010, 2018. DOI: https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10.

LANDOIS, Martin et al. Feasibility and acceptability of a new adapted physical activity program for children with chronic disease: a pilot study. **Archives de Pédiatrie,** v. 33, n. 1, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arcped.2025.12.001.

LELO, Patricia V. M. et al. Neurocognitive profile and associated factors among children affected by sickle cell disease in Kinshasa, Democratic Republic of Congo: a cross-sectional study. **Children,** v. 11, n. 12, art. 1521, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/children11121521.

LOGGETTO, Sandra Regina et al. Guidelines on sickle cell disease: primary stroke prevention in children and adolescents. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy,** v. 44, n. 1, p. 85-94, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.09.013.

ODAME, Isaac. Sickle cell disease in children: an update of the evidence in low- and middle-income settings. **Archives of Disease in Childhood,** v. 108, n. 2, p. 108-114, 2023. DOI: https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323633.

PANEPINTO, Julie A.; KATO, Gregory J.; SMITH, Wally R. Health-related quality of life in sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers,** v. 5, art. 27, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-019-0080-5.

SAHU, T. et al. Neurocognitive changes in sickle cell disease: a comprehensive review. **Annals of Neurosciences,** v. 29, n. 4, p. 255-266, 2022. DOI: https://doi.org/10.1177/09727531221108871.

TUCKER, Tiffany D. et al. Relation of sleep quality, sleep disturbance, and hydroxyurea use to neurocognitive function in youth living with

sickle cell disease. **Sleep,** 2026. DOI: https://doi.org/10.1093/sleep/zsaf201.

WANG, Ying et al. Alteration of grey matter volume is associated with pain and quality of life in children with sickle cell disease. **Translational Research,** v. 240, p. 17-25, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.08.004.

ZWICKER, Hailey M. et al. Social adjustment in children diagnosed with sickle cell disease: a retrospective study. **Pediatric Blood & Cancer,** 2024. DOI: https://doi.org/10.1002/pbc.30807.

---

[1] Graduanda em Biomedicina na Faculdade da Amazônia – UNAMA. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Docente do Curso de Biomedicina na Faculdade da Amazônia – UNAMA. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail