

artigos breves_ n. 3

Aplicação de scores de gravidade à anemia das células falciformes: um problema ainda por resolver*

Andreia Coelho¹, Alexandra Dias², Anabela Morais³, Baltazar Nunes⁴, Paula Faustino¹ e João Lavinha¹
paula.fautino@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Genética Humana, INSA.

(2) Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE.

(3) Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE.

(4) Departamento de Epidemiologia, INSA.

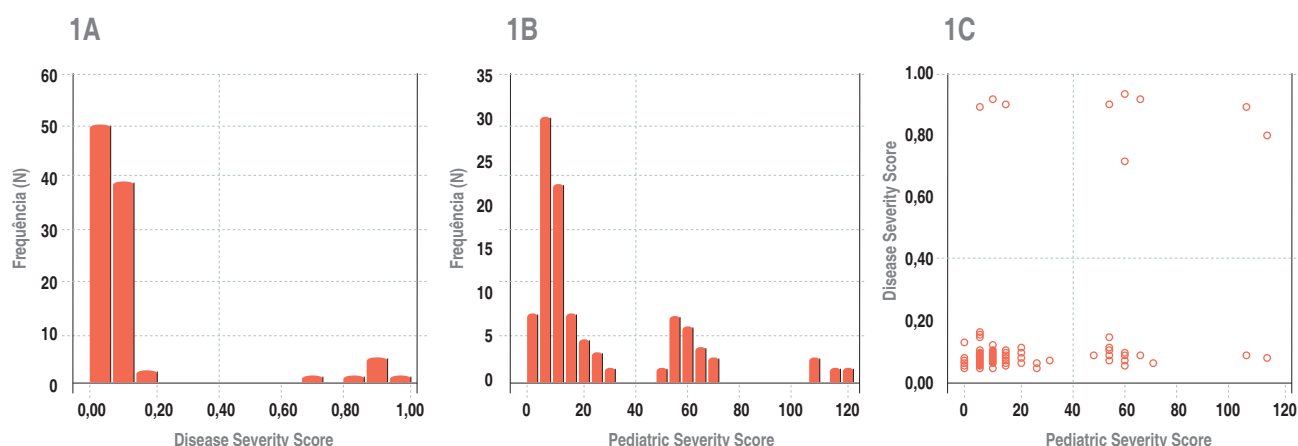
(*) Artigo original publicado em Eur. J. Haematol. 2012 Dec;89(6): 501-2. doi: 10.1111/ejh.12011

A anemia das células falciformes, ou drepanocitose, é uma doença monogénica causada pela homozigotia da mutação HBB:c.20A>T, o que dá origem, ao invés da hemoglobina A normal, a uma hemoglobina variante denominada Hemoglobina S. A patologia caracteriza-se por anemia hemolítica crónica com episódios vaso-oclusivos e de infeção recorrentes mas com frequência e gravidade bastante variáveis. A grande heterogeneidade nas manifestações clínicas, devida à influência moduladora de múltiplos fatores ambientais e genéticos, torna difícil a estratificação dos doentes por gravidade da doença.^(1,2) Nesse sentido, tem sido proposta na literatura uma série de scores a aplicar nesta patologia, que integram diversa informação clínica e laboratorial, com o intuito de revelarem o nível de morbilidade e/ou o risco de morte num certo período de tempo.

Pretendeu-se com este estudo comparar dois desses scores, o Disease Severity Score (DSS)⁽³⁾ e o Paediatric Severity Score (PSS)⁽⁴⁾ num grupo de 99 doentes com anemia das células falciformes provenientes das consultas de pediatria do Hospital de Santa Maria e do Hospital Fernando Fonseca. Estes doentes apresentam ascendência maioritariamente sub-Sahariana (97%), têm uma mediana de idades de 9,9 anos e uma razão masculino/feminino de 1,17.

Criou-se uma base de dados com a respetiva informação clínica, recolhida retrospectivamente com base nos registos médicos, sendo de 5,0 anos a mediana do seguimento por doente. Os scores foram, então, calculados para cada doente atendendo à informação contida na base de dados. A análise estatística foi efetuada usando o software SPSS v20 (IBM Corp. Armonk, NY, USA). A normalidade da distribuição dos scores foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk ($\alpha=0,05$) e a sua relação estatística foi avaliada pela correlação de Spearman. O resultado do cálculo dos scores DSS e PSS revelou uma distribuição multimodal não-normal ($p<0,01$) (Gráfico 1A e 1B). Os valores de cut-off foram definidos arbitrariamente, respetivamente, a 0,4 e 40. O coeficiente de correlação de Spearman entre DSS e PSS foi de 0,280, o qual é significativo ($p=0,01$) (Gráfico 1C). Contudo, esta fraca correlação positiva, conjuntamente com um valor kappa⁽⁵⁾ de 0,281, indicam a existência de uma reduzida concordância entre estes scores, o que sugere que a comparação entre eles, embora no geral seja convergente, mede diferentes aspetos do fenótipo, em diferentes estadios do desenvolvimento (pediátrico vs adulto) e com diferentes pesos. Por exemplo, a sépsis é a variável que, por si só, mais influencia o valor de DSS, mas este, por outro lado, não considera a sua incidência ao longo da vida. Pelo contrário, o cálculo do PSS atende a um largo espectro de episódios agudos e à recorrência de algumas complicações.

Gráfico 1: Comparação da aplicação de dois "scores" de gravidade na anemia das células falciformes.



→ continua

artigos breves_ n. 3

Os **Gráficos 1A e 1B** representam a distribuição por gravidade dos 99 doentes de acordo, respetivamente, com o *Disease Severity Score (DSS)* e com o *Paediatric Severity Score (PSS)*. As linhas verticais representam o *cut-off* entre a baixa e a alta gravidade clínica, cujos valores foram arbitrariamente definidos como 0,4 para o DSS e 40 para o PSS. O **Gráfico 1C** mostra um gráfico de dispersão correlacionando a aplicação dos dois *scores* no mesmo grupo de doentes. De notar que, pela aplicação dos critérios de DSS e de PSS, 20 dos 99 doentes foram discordantemente classificados quanto à gravidade.

Em conclusão, a aplicação dos *scores* em apreço revelou que estes não são a ferramenta efetiva para a classificação e estratificação dos doentes com anemia das células falciformes, tanto na análise da relação genótipo/fenótipo como na descoberta e validação de marcadores de prognóstico do, em larga medida imprevisível, curso clínico da doença. A existência de um *score* ideal seria particularmente útil para aplicação em grandes estudos multicêntricos envolvendo o recrutamento e caracterização de doentes provenientes de países de baixo, médio e alto nível de desenvolvimento humano, refletindo as correspondentes diferenças nas condições ambientais e de acessibilidade aos cuidados de saúde.

Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente financiado pela FCT: projeto PIC/IC/83084/2007 e financiamento plurianual do CIGMH.

Referências bibliográficas:

- (1) Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2005;129:465-81.
- (2) Steinberg MH. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. *Scientific World Journal.* 2009;18:46-7.
- (3) Sebastiani P, Nolan VG, Baldwin CT, et al. A network model to predict the risk of death in sickle cell disease. *Blood.* 2007;110:2727-35.
- (4) van den Tweel XW, van der Lee JH, Heijboer H, et al. Development and validation of a pediatric severity index for sickle cell patients. *Am J Hematol.* 2010;85:746-51.
- (5) Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* London: Chapman & Hall, 1991.