

Informações gerais sobre Doença Falciforme e o impacto das intervenções

Este documento apresenta uma visão geral sobre distúrbios da hemoglobina, sua epidemiologia e intervenções específicas que podem reduzir sua carga. Este documento aplica-se tanto para Doença Falciforme quanto para Talassemias, que são apresentadas separadamente na próxima etapa do kit de Ferramentas.

O que são distúrbios da hemoglobina?

Os distúrbios da hemoglobina (Hb) são distúrbios de um único gene resultantes de alterações anormais na produção ou na estrutura da hemoglobina. São herdados recessivamente dos pais (muitas vezes eles próprios portadores assintomáticos) e ocorrem quando ambos os pais transmitem o gene característico para uma determinada doença (por exemplo, Hb S, Hb C, Hb E, Hb D, talassemia alfa e talassemia alpha zero). As mais significativas são a doença falciforme (DF), resultante de variantes estruturais da hemoglobina, e as talassemias, em que há uma taxa de redução de produção de uma ou mais das cadeias de globinas. Eles são os mais comuns e letais distúrbios de um único gene, mas muitas combinações inofensivas também existem. Os distúrbios de Hb podem ser tratados de modo eficaz e são em grande parte preveníveis. Este tópico concentra-se em DF e talassemia.

Quais são os principais fatores de risco?

O principal fator de risco é ser portador de uma significativa variante de Hb (5,2% da população mundial – cerca de 323 milhões de indivíduos) e isso está relacionado com a origem étnica por causa da ligação com a malária. Os distúrbios de Hb predominam em áreas endêmicas de malária porque portadores saudáveis têm uma vantagem de sobrevivência contra os efeitos letais da malária. O casamento consanguíneo aumenta a chance de uma portadora escolher um parceiro portador, embora o efeito seja moderado para os distúrbios de Hb, porque eles já são muito comuns.

Epidemiologia global

Prevalência de nascimentos afetados

Há uma variação considerável na prevalência de portadores. Os distúrbios de Hb são mais comuns na África subsaariana, com 60-70% dos nascimentos ocorrendo dentro desta região. Globalmente, cerca de 7% das mulheres grávidas carregam talassemia beta ou alfa zero, ou hemoglobina S, C, D Punjab ou E, e mais de 1% dos casais estão em risco de uma

gravidez afetada. A prevalência global de nascimentos é estimada em 21,8/1000 (cerca de 2,8 milhões) para qualquer combinação de variantes de hemoglobina, com uma prevalência global de portadores de 3,0/1000 para variantes de Hb patologicamente significativas. Estima-se que cerca de 380.000 pessoas nasçam com combinações patológicas de variantes de Hb em todo o mundo a cada ano. A DF representa aproximadamente 85% desses nascimentos, e as talassemias, 15%.

Prevalência de portadores

É estimado que cerca de 1,7 bilhões de pessoas em todo o mundo carreguem uma variante de Hb embora a maioria seja de portadores saudáveis não-afetados. A DF é mais comum na África subsaariana, enquanto as talassemias são mais prevalentes na região do Mediterrâneo, no Oriente Médio, no Sul e Leste da Ásia e no Pacífico. Em países onde a migração foi alta destas áreas, pequenos bolsões iniciais de alta prevalência levaram ao aumento da prevalência de portadores em toda a população, sendo a condição de portador de diferentes variantes de Hb patologicamente significativas o principal fator de risco.

Resultados clínicos

Mortalidade

Os distúrbios de hemoglobina são responsáveis por cerca de 3,4% das mortes de menores de cinco anos¹. Tanto a DF quanto a talassemia estão associadas à morbidade e mortalidade significativas, especialmente nos países em desenvolvimento. Na ausência de diagnóstico e tratamento, em suas formas mais graves, ambas são aproximadamente igualmente letais no início da vida.

Doença falciforme

A melhoria do acesso a cuidados de saúde primários resultou em um aumento no número de pacientes vivos com DF em muitos países. O aumento da mortalidade precoce entre as crianças com doença falciforme deve-se principalmente ao aumento do risco de infecção, por exemplo, por malária e infecções bacterianas, como a por *Streptococcus*. A prestação de serviços relativamente simples (como a informação e a educação para os pais, e antibióticos profiláticos e antimaláricos) resulta tanto numa maior sobrevivência quanto qualidade de vida. Esses serviços podem ser baseados na comunidade, mas precisam ser apoiados por instalações hospitalares adequadas.

A mortalidade infantil é muito reduzida pelo diagnóstico precoce, tratamento e assistência adequados. O diagnóstico precoce pode ser alcançado através de triagem para portador a fim de identificar o risco reprodutivo, seguida por testes de recém-nascidos, casais "em risco" e/ou triagem neonatal. Os requisitos de infraestrutura para a seleção são complexos e precisam ser considerados individualmente em cada país.

Apesar do aumento da sobrevivência na infância, DF é uma doença grave de longo prazo com acúmulo de complicações, tais como crise falciforme, síndrome torácica aguda ou insuficiência renal ao longo do tempo e alta mortalidade adulta.

Talassemia

Para a talassemia beta, a sobrevivência depende em geral do acesso a cuidados especializados. Transfusões de sangue seguras e regulares podem aumentar

¹ Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008; 86:480-487.

drasticamente a expectativa de vida para pacientes com talassemia dependentes de transfusão. No entanto, a transfusão de sangue sozinha pode potencialmente levar a morte por excesso de ferro na adolescência ou início da vida adulta, a menos que seja acompanhado por terapia quelante de ferro. Onde a terapia quelante de ferro adequada e os cuidados especializados estão disponíveis, a expectativa de vida se aproxima da população em geral. No entanto, as drogas necessárias são geralmente caras (e, normalmente, têm de ser importadas) e a sobrevivência é muitas vezes limitada pelo custo, mesmo quando a transfusão está disponível. Transplante de medula óssea, quando disponível, pode ser uma opção eficaz em termos de custos.

A talassemia alfa zero homozigota causa hidropisia fetal, o que leva à morte intrauterina ou neonatal e a riscos para a mãe durante a gravidez e o parto. Raramente é possível tratar um recém-nascido afetado e, assim, a abordagem principal é a identificação de riscos e a interrupção da gravidez afetada (onde é legal e aceitável).

Deficiência e qualidade de vida

Doença falciforme

A deficiência e a qualidade de vida variam de nenhum problema ao longo da vida para problemas muito graves desde a tenra idade. Pessoas afetadas de origem africana tendem a ter uma doença mais grave do que as do Oriente Médio ou de origem indiana. O aspecto mais incapacitante é a imprevisibilidade e a rapidez de muitas das complicações, como crises dolorosas, síndrome torácica e priapismo. Estas complicações afetam a qualidade de vida, interrompem os planos de vida e podem causar grande ansiedade. Também há muitas vezes a deterioração física progressiva causando o aumento da deficiência e do risco de morte súbita.

Talassemia

Tratamento e cuidados de minimizam deficiências e melhoram a qualidade de vida. Algumas pessoas, por exemplo, muitos com Hb H, estão clinicamente bem e requerem pouco ou nenhum tratamento além de transfusões ocasionais de glóbulos vermelhos. Outras, por exemplo, aquelas com talassemia beta dependentes de transfusão maior, podem precisar de transfusões de glóbulos vermelhos regulares e terapia quelante de ferro. A maioria das crianças que nascem hoje com talassemia e que recebem um atendimento especializado ideal pode esperar estar "bem com o tratamento" ao longo da vida, embora permaneçam em risco de complicações como a osteoporose e tenham uma maior incidência de infecções. Os pacientes mais velhos têm com frequência mais deficiências associadas por causa de danos que sofreram em órgãos antes que o tratamento moderno estivesse disponível. No entanto, muitos e, possivelmente, a maioria em todo o mundo, recebem atualmente cuidados e tratamento de não-ideais e são, portanto, propensos a sofrer algum grau de deficiência.

Reduzir a prevalência de nascimentos depende da identificação de casais em risco e do fornecimento de informações sobre os riscos e as opções disponíveis para reduzi-lo (aconselhamento genético). A identificação prospectiva de risco tem um impacto significativo sobre a prevalência de nascimentos, a menos que a taxa de fertilidade total da população seja de 3 ou mais. A identificação prospectiva de risco juntamente com o acesso ao diagnóstico pré-natal pode reduzir a prevalência de nascimentos com talassemia maior em mais de 90% e a prevalência de nascimentos com doença falciforme em 13-30% em

áreas onde a interrupção da gravidez é aceitável e amplamente disponível². A figura 1 ilustra os determinantes e as intervenções para os distúrbios de Hb na medida em que eles estão relacionados com fases-chave da vida. As principais intervenções específicas são brevemente discutidas abaixo.

Intervenções antes da gravidez

Identificar casais em risco antes de qualquer criança afetada nascer (prospectivamente) envolve triagem pré-concepção, triagem em cascata e triagem de grupos populacionais (por exemplo, crianças em idade escolar) ou de toda a população, a fim de identificar os portadores e informá-los de seus riscos. A triagem para portador pode ser centrada na família ou ser de base populacional.

Com o aconselhamento genético exercendo um papel integral, casais em risco também podem ser identificados retrospectivamente (após o diagnóstico da primeira criança afetada) e os casais podem usar a informação sobre o risco de recorrência para evitar mais gestações afetadas, pela limitação do tamanho da família e/ou uso de diagnóstico pré-natal.

Intervenções durante a gravidez

Estas envolvem triagem e diagnóstico pré-natal. Um questionário de histórico familiar pode ser o primeiro passo para a identificação de indivíduos em maior risco, particularmente em áreas de baixa prevalência. A triagem para portador da gestante (possivelmente usando o questionário de histórico familiar, um hemograma completo e um método para identificar e quantificar as variantes de Hb, como a cromatografia líquida de alta performance) é seguida por um teste do parceiro (se a mulher for portadora) e diagnóstico pré-natal se ambos os pais forem portadores. As amostras de DNA fetais para o diagnóstico pré-natal podem ser obtidas por amostra de vilosidades coriônicas ou por amniocentese e utilizadas para testes genéticos para os genes de variantes de Hb. Isto pode ser seguido pela interrupção da gravidez onde esta alternativa é aceitável e está disponível, ou pelo planejamento para o nascimento de uma criança afetada.

Intervenções após o nascimento

O diagnóstico logo após o nascimento permite que os cuidados adequados sejam planejados e postos em prática, levando ao aumento da sobrevivência e à redução da deficiência. O diagnóstico precoce é particularmente importante para a DF. A maioria dos casos de talassemia apresenta anemia grave, necessitando de transfusão, e a redução da mortalidade e morbidade depende da disponibilidade e da qualidade dos serviços. A triagem neonatal envolve o teste do recém-nascido através da obtenção de uma amostra de sangue por punção do calcanhar e teste para variantes de Hb. Métodos laboratoriais incluem cromatografia líquida de alta performance ou focagem isoelétrica. Um resultado positivo requer testes de confirmação utilizando um método diferente. Existindo a suspeita de DF ou qualquer outra perturbação clinicamente significativa de Hb, um outro teste (confirmação), utilizando uma segunda amostra de sangue pode ser realizado com a idade de seis semanas, seguido de testes com a idade de um ano, quando os níveis de Hb F (Hb fetal) terão caído. Com o diagnóstico neonatal, a mortalidade das formas graves de distúrbios da hemoglobina diminui nos primeiros anos de vida. O tratamento e os cuidados podem envolver transfusão de sangue crônica ou esporádica, terapia quelante de ferro, esplenectomia, avaliações clínicas e hematológicas regulares e monitoramento, antibióticos profiláticos apropriados, vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) bacteriana e

² ibid

infecção pneumocócica, suplementação de ácido fólico e, possivelmente, de transplante de medula óssea ou de sangue do cordão umbilical. Estes dependem da configuração, diagnóstico e gravidade clínica.

Custo-benefício das intervenções

Em países com poucos recursos, o ônus econômico do tratamento muitas vezes recai diretamente sobre a família, a não ser que estejam cobertas pelo seguro médico; tanto os serviços de saúde quanto as próprias famílias são incapazes de arcar com os custos do tratamento de longo prazo. Este custo é largamente impulsionado pelo custo da própria terapia quelante de ferro. Esta dura realidade aumenta a importância da prevenção, que é relativamente barata devido aos baixos custos trabalhistas nesses países com poucos recursos, e pode ser muito mais uma questão de "custo-benefício" do que cuidado. Por exemplo, em Hong Kong foi encontrado um programa de triagem pré-natal universal para talassemia em que ambas, α e β , eram prevalentes, o qual se revelou eficaz em termos de custo, com uma economia estimada em HK\$ 40,4 milhões em 2002. Este ponto é ainda mais notável no Irã, onde o custo do tratamento de 15 mil pacientes para talassemia no ano de 2000 foi estimado pela OMS como de US\$ 200 milhões. No entanto, questões de custo-benefício são bastante específicas para cada país, pois os custos podem variar muito e também são dependentes do número de pacientes. Para os pontos de corte da relação custo-benefício para diferentes regiões do mundo, visite o seguinte site http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html, e para custos de itens específicos por região e país, acesse <http://www.who.int/choice/costs/en/>.

Quais são as principais questões éticas, legais e sociais a ser consideradas?

Existem inúmeras questões éticas, legais e sociais levantadas pelos distúrbios de Hb, pois múltiplas intervenções para diagnosticar e tratar essas doenças são possíveis no percurso de uma vida, e vão desde a triagem de potenciais parceiros na fase pré-concepção até preocupações sobre a igualdade de acesso ao tratamento por transfusão de sangue e queelação de ferro para aqueles com distúrbios de Hb.

Triagem para portador

Utilizando a triagem populacional antes da gravidez para determinar a condição de portador de indivíduos saudáveis pode ser controversa (e seu uso coercitivo, no passado, levou à estigmatização e discriminação de indivíduos afetados e à desconfiança em relação aos programas de triagem populacional por certos grupos étnicos). A natureza confidencial das informações médicas pessoais, incluindo informações sobre a condição de portador e pessoa afetada pela Hb S ou determinados tipos de talassemia, deve ser respeitada e protegida, especialmente se as informações podem ser divulgadas a terceiros, tais como empregadores ou seguradoras (nesses casos o consentimento da pessoa triada é geralmente necessário).

Triagem pré-natal populacional

A identificação de fetos que são homozigotos para doença falciforme ou talassemia durante a triagem pré-natal pode levantar questões difíceis sobre o curso da gravidez e a capacidade da família de sustentar uma criança afetada. A experiência dos países que implementaram programas de triagem pré-natal e neonatal combinados sugere que os

participantes precisam ser mais bem preparados e informados sobre as consequências da triagem e as possíveis escolhas que podem ser feitas (incluindo a escolha de interromper a gravidez, onde isso é legal e eticamente aceitável).

Igualdade de acesso a cuidado e tratamento

Indivíduos homocigotos muitas vezes requerem repetidas transfusões de sangue para o manejo da sua doença. Em alguns países pode ser difícil assegurar uma fonte confiável e segura de sangue, o que, combinado com o custo da terapia quelante de ferro e a alta prevalência das doenças, pode levantar questões difíceis para os serviços de saúde: como devem ser implementadas as estratégias de triagem; como serão distribuídos os recursos quando os recursos são limitados (como a disponibilidade de terapia quelante de ferro e os estoques de sangue)? Quem deve arcar com o custo da prestação da triagem, serviços e tratamento? Estes problemas podem ser exacerbados por aqueles com tipos sanguíneos raros.

Apesar da expectativa de vida aumentar por meio de tratamento, os próprios tratamentos podem produzir efeitos colaterais significativos (por exemplo, excesso de ferro) e aqueles com doença homocigota podem acabar muito deficientes. Há uma necessidade de prestar assistência social adequada para os indivíduos afetados.

Fatores sociais, culturais e religiosos

O planejamento da prevenção e tratamento dos distúrbios de Hb muitas vezes precisa levar em conta múltiplos fatores sociais, culturais e religiosos, tais como a preferência por casamentos consanguíneos (por exemplo, em algumas populações da África subsaariana, Oriente Médio e partes da Ásia), e atitudes sociais e religiosas para a triagem para portador, a interrupção da gravidez e fatores médicos.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

Christianson AC, Howson CP, Modell B. The March of Dimes global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation, 2006.

Weatherall D The inherited diseases of haemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010; **115**(22): 4331-6.

Weatherall D Thalassemia as a global health problem: recent progress toward its control in the developing countries. *Ann NY AcadSci* 2010; **1202**: 17-23.

WHO.Sickle-cell disease and other haemoglobin disorders. WHO Fact sheet
<http://sl.im/3ham>

WHO.Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. WHO fact sheet <http://sl.im/3han>

TÓPICOS RELACIONADOS

Triagem e cuidado pré-concepção

Triagem pré-natal

Triagem neonatal

Serviços de saúde

Figura 1: Fluxograma de avaliação das necessidades para distúrbios da hemoglobina

