



Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Medicina

Bruna Toth Santos

**Letalidade de crianças por doença falciforme
diagnosticadas pela triagem neonatal na Bahia**

Salvador, 2024

Bruna Toth Santos

Letalidade de crianças por doença falciforme diagnosticadas pela triagem neonatal na Bahia

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para avaliação.

Orientado pelo Prof. Dr. Ney Boa Sorte.

Salvador, 2024

Sumário

Sumário

1. Resumo.....	4
2. Introdução.....	4
3. Objetivo.....	6
3.1 Geral.....	6
3.2 Específicos.....	6
4. Revisão de Literatura.....	7
5. Metodologia.....	11
5.1 Desenho, local e Período do Estudo.....	11
5.2 População, Critérios de Inclusão e Exclusão.....	11
5.3 Fonte de Dados e Procedimentos de Coleta.....	12
4.5 Análises dos Dados.....	12
4.6 Aspectos Éticos.....	13
6. Resultados.....	14
7. Discussão.....	18
8. Conclusão.....	21
9. Referências Bibliográficas.....	22
10. Anexos.....	24

1. Resumo

A doença falciforme é uma herança genética que se apresenta em heterozigose (SC) ou homozigose (SS), sendo a herança homozigota com repercussões clínicas mais graves. A gravidade da manifestação clínica da doença está diretamente associada a letalidade da doença. Este trabalho tem por objetivo descrever a taxa de mortalidade e a sobrevivência de pacientes com doença falciforme que passaram pela triagem neonatal no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Estado da Bahia, durante o período de 2002 a 2022. Foram avaliados os dados dos casos triados positivos e os dados de mortalidade do SIM (Sistema de Informações de Mortalidade), nominais até 2017 e anonimizados dessa data em diante. Foi usado um processo de linkage entre os bancos de dados. Observou-se que houve maior taxa de mortalidade acumulada entre crianças e adolescentes submetidos à triagem para doença falciforme no estado da Bahia, que receberam o diagnóstico da forma homozigótica, conhecida como anemia falciforme (SS), em comparação com aqueles diagnosticados com hemoglobinopatia SC, com uma magnitude de 5,9 vezes. Dessa forma, a compreensão de vulnerabilidades, complicações e estratégias de tratamento são fundamentais para melhorar os resultados clínicos e reduzir a mortalidade, sobretudo, em indivíduos afetados pela doença falciforme SS.

Palavras-Chaves: Anemia Falciforme, Doença da Hemoglobina SC; Triagem Neonatal; Letalidade.

2. Abstract

Sickle cell disease is a genetic inheritance that presents in heterozygosity (SC) or homozygosity (SS), with homozygous inheritance having more severe clinical repercussions. The severity of the clinical manifestation of the disease is directly associated with its lethality. This study aims to describe the mortality rate and survival of patients with sickle cell disease who underwent neonatal screening at the Neonatal Screening Reference Service (SRTN) in the state of Bahia, from 2002 to 2022. Data from positively screened cases and mortality data from the Mortality Information System (SIM), nominal until 2017 and anonymized from that date onwards, were evaluated. A linkage process between the databases was used. It was observed that there was a higher cumulative mortality rate among children and adolescents screened for sickle cell disease in the state of Bahia, who were diagnosed with the homozygous

form, known as sickle cell anemia (SS), compared to those diagnosed with SC hemoglobinopathy, with a magnitude of 5.9 times. Thus, understanding vulnerabilities, complications, and treatment strategies are essential to improve clinical outcomes and reduce mortality, especially in individuals affected by sickle cell disease SS.

Keywords: Sickle Cell Anemia, SC Hemoglobinopathy; Neonatal Screening; Lethality.

3. Introdução

A doença falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia de herança genética, que se manifesta com a dominância do gene S, sendo de origem africana (1). A DF na sua forma mais grave se apresenta em homozigose (SS). As manifestações clínicas são mais brandas em heterozigose (HbSC ou HbSD, por exemplo) (2). A epidemiologia e apresentação clínica da doença falciforme é relevante para os profissionais de saúde por ser um distúrbio genético prevalente no Brasil, sobretudo, no estado da Bahia (3).

No Brasil, em média, a cada 1000 nascidos vivos, um é acometido pela DF (3). Já na Bahia, essa proporção muda para 1:650 nascidos vivos (5). Desse modo, é de suma importância que haja o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) a disposição da população baiana para ofertar o teste do pezinho aos recém-nascidos que detecta a DF e outras doenças congênitas.

Sabe-se que o acompanhamento do paciente com DF é fundamental para sua sobrevivência e qualidade de vida (6). Na capital baiana, Salvador, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) é referência em triagem neonatal para a detecção de doenças do PNTN, confirmação diagnóstica, encaminhamento e acompanhamento das crianças até o terceiro ano de vida. Após esse período, as crianças são encaminhadas a Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA) e outros serviços de Hematologia Pediátrica da Bahia. Mais recentemente, em 2023, o Serviço de Referência para Pessoas com Doença Falciforme foi inaugurado como parte de uma política pública de melhoria da atenção a saúde da população negra¹.

Antes da triagem neonatal, estimava-se mortalidade de até 50% das crianças com doença falciforme, até o 5º ano de vida (7). Após a triagem, dados mais recentes e obtidos na Bahia, mas não publicados, informam uma letalidade de cerca de 2% (REF TCC de Felipe Pato). Contudo, o risco de óbito vai aumentando a medida que as crianças vão crescendo, especialmente devido a probabilidade de novos eventos clínicos

¹<http://www.hemoba.ba.gov.br/noticia/view/1211/hemoba-inaugura-o-centro-de-referencia-as-pessoas-com-doenca-falciforme>.

potencialmente fatais, como AVC, STA e Sequestro Esplênico (REF) e a queda na qualidade do acesso à saúde, dado que as crianças nos primeiros anos de vida tendem a ter melhor adesão aos cuidados de saúde como vacinas e consultas com profissionais de saúde (1).

O Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN), contudo, enfrenta um problema na assistência de seus pacientes, que interrompem o acompanhamento por falta de adesão, negligência dos fiadoras, distância, entre o local de atendimento e a residência do paciente, desfecho de óbito entre outros motivos. Essa dificuldade torna obscura a ligação entre a triagem e os óbitos que ocorreram nas pessoas com DF, o que prejudica a obtenção da taxa de mortalidade por subnotificação neste caso.

Assim, existem óbitos que não constam no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Nesse sentido, a pesquisa tem por finalidade atender a demanda por informações mais fidedignas acerca da mortalidade por DF.

4. Objetivo

4.1 Geral

O objetivo do estudo é descrever a letalidade e a sobrevida por Doença Falciforme nos pacientes triados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Estado da Bahia, no período de 2002 a 2022.

4.2 Específicos

Estudar o tempo de sobrevida de um paciente com doença falciforme até a ocorrência do óbito, estratificado pelo perfil genético de doença (homozigose ou heterozigose), sexo da criança e a naturalidade influencia na probabilidade de sobrevivência destes indivíduos.

Caracterizar as causas de óbito informadas na Certidão de Óbito.

5. Revisão de Literatura

Atualmente, a mortalidade da DF no Brasil se encontra no intervalo de 5 a 8% das crianças triadas pelo PNTN (1). O índice de mortalidade pela doença se mostra elevado em relação aos países desenvolvidos, sendo as principais causas dos óbitos complicações por infecção e o sequestro esplênico. As crises algicas decorrentes de complicações vasculares, esplenomegalia, febre e astenia são complicações muito comuns da DF. A falta de suporte adequado piora bastante o desfecho destes pacientes. A falta de diagnóstico e tratamento adequado dificulta a conduta adequada para cada caso o que contribui para que haja um número relevante de óbitos de causa desconhecida (não tratadas) e idiopáticas(2).

Percebe-se que há falta de dados para compreender como a DF evolui para óbitos ainda nos primeiros anos de vida principalmente na apresentação mais grave da doença. Dados do PNTN em Minas Gerais (MG) demonstram que existe uma alta mortalidade no primeiro ano de vida da criança diagnosticada com doença falciforme; cerca de 40% dos óbitos ocorrem nessa faixa etária e esse percentual diminui gradualmente até os 7 anos de vida. Essa diminuição reflete que medidas profiláticas e de tratamento com medicações tem surtido efeito positivo no manejo da DF.

Um grupo de pais e amigos, por meio da APAE de São Paulo (SP), realizaram a primeira tentativa no Brasil de um teste de triagem para detecção de fenilcetonúria na década de 1970. A partir disso, outros estados implementaram esse sistema de triagem, contudo o país necessitava de um estatuto ou uma base que regularizasse esse serviço nacionalmente(5).

Em 2001 foi fundado o Programa de Triagem Neonatal, segundo Portaria GM/MS n.º 822, que oferece o serviço triagem para uma série de doenças congênitas no Brasil. Com a criação do programa, o SRTN se tornou o órgão responsável pela triagem e acompanhamento das crianças, realizando testes laboratoriais, acompanhamentos e encaminhamentos das crianças para centros especializados para o tratamento das doenças congênitas que melhorou significativamente a qualidade e expectativa de vida dessas crianças(8).

Entre 1979 e 2005, nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade por doença falciforme (AF) em crianças diminuiu, mas houve um aumento gradual nas mortes de

adultos. A taxa de mortalidade na população com mais de 19 anos aumentou em 1% ao ano, com uma idade média de óbito de 33,4 anos para homens e 36,9 anos para mulheres. As principais causas de morte em pessoas com AF incluíram insuficiência respiratória aguda devido a pneumonias, falência de múltiplos órgãos causada por infecções e sepse, choque séptico, choque cardiogênico e acidente vascular encefálico.

Uma análise da tendência temporal de mortalidade por doença falciforme no Brasil, por regiões, no período compreendido entre 1997 e 2017 apresentou como resultado 6.813 óbitos por anemia falciforme com e sem crise, por local de ocorrência. A taxa de mortalidade por doença falciforme estatisticamente não acomete um dos sexos preferencialmente. Neste estudo, observou-se que a mortalidade foi mais alta durante as segundas e terceiras décadas de vida. Em relação à raça observou-se maior prevalência de óbitos em indivíduos pardos. A alta morbidade na população jovem e predominância de óbitos entre adultos jovens aponta a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces a fim de aumentar a sobrevivência e melhoram a qualidade de vida das pessoas com doença falciforme. (9)

Alguns fatores de risco significativos para a mortalidade em pacientes com doença falciforme já identificados são baixo nível de hemoglobina, variáveis hepáticas (enzimas fosfatase alcalina e transaminase glutâmico oxalacética) e cardiovasculares (velocidade de regurgitação da válvula tricúspide $\geq 2,5\text{m/s}$). Esses indicadores são ferramentas essenciais para o manejo e prevenção de riscos e complicações em pacientes com doença falciforme.

O HbSS é o genótipo de maior prevalência no Brasil e no mundo, e que pode chegar a cerca de 70% do total de casos de DF diagnosticados. Em relação a mortalidade, os dados também foram semelhantes. A maior taxa de mortalidade global encontrada foi similar à observada em um estudo realizado no estado da Bahia com 5,4:100 pessoas/ano. Nesse contexto, embora tenha sido observado o declínio do número de mortes com a implantação de cuidados holísticos aos pacientes e o início da terapia com hidroxiureia, a DF ainda mantém elevadas taxas de mortalidade, como taxa de mortalidade cumulativa de 50,7% em 17,5 anos para crianças de até cinco anos encontrada na amostra analisada de sete estudos encontrados em revisão integrativa de literatura. (10)

As altas taxas de morbidade e mortalidade na doença falciforme (DF) nos levaram a estudar o perfil epidemiológico e as complicações clínicas correspondentes de pacientes atendidos em um Centro Regional de Sangue (HR) e em um Hospital Clínico

Universitário (HC-U) entre 1998 e 2007. Em um estudo retrospectivo, 151 pacientes foram avaliados em relação à idade, gênero, cor da pele, origem, diagnóstico, motivo da visita ao HR ou motivo e duração da estadia no HC-U, bem como causa e idade nos casos de óbito. Foi realizada uma análise estatística descritiva simples. As taxas de hospitalização no HC-U e de visitas ao HR, juntamente com a baixa idade média no momento do óbito, confirmam a alta morbidade e mortalidade relacionadas à DF. No entanto, um grande número de crianças não apresenta complicações ou não necessita de hospitalização, o que reflete a eficácia das medidas preventivas proporcionadas pelo diagnóstico precoce implementado nos últimos 10 anos. (11)

Neste artigo, foi abordado uma coorte de crianças diagnosticadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais no intervalo de março/1998 até fevereiro/2005. Os óbitos foram identificados pela busca ativa das crianças ausentes nas consultas agendadas nos hemocentros. As probabilidades de sobrevivência aos 5 anos (erro padrão da média) para crianças SS, SC e Sβ+ talassemia foram: 89,4 (1,4), 97,7 (0,7) e 94,7% (3,0), respectivamente (SS versus SC, $p < 0,0001$).

Alguns estudos indicaram que a infecção é a principal causa de óbito, seguida pelo sequestro esplênico agudo. No entanto, há um número significativo de óbitos com causa indeterminada ou desconhecida. Essa ocorrência pode sugerir desafios na identificação da doença falciforme e de suas complicações agudas pela equipe de saúde, especialmente considerando que a maioria desses casos ocorre em ambiente hospitalar. A causa de óbito desconhecida, em sua maioria, está relacionada a situações sem assistência médica. Nota-se uma aparente dificuldade na identificação do sequestro esplênico pelas equipes de saúde, apesar de ser um dos eventos agudos mais distintivos da fibrose cística na infância, com características clínicas e históricas evidentes. (12)

O estudo descrito a seguir é epidemiológico e tem como objetivo descrever o perfil dos óbitos relacionados ao transtorno falciforme na Bahia, em 2011. Trata-se de uma análise detalhada e transversal que utiliza dados de óbitos associados a distúrbios falciformes, obtidos através do Sistema de Informações sobre Mortalidade, acessado pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). A pesquisa se baseou em métodos descritivos, revelando que 52,7% dos óbitos envolveram mulheres, predominantemente de raça/cor parda (55,4%). A maioria dos indivíduos falecidos estava na faixa etária de 20 a 29 anos (21,6%), e 86,5% dos óbitos ocorreram em ambiente hospitalar. Ao analisar a variável municipal, Salvador (18,9%) apresentou a maior

incidência de óbitos. A pesquisa identificou sub-registros em algumas variáveis. Este estudo destaca a necessidade de mais pesquisas sobre mortalidade por doença falciforme, a fim de traçar o perfil dos portadores do gene e fornecer dados essenciais aos profissionais de saúde, permitindo-lhes desenvolver estratégias mais eficazes para o cuidado desses pacientes. (13)

Observa-se com as descobertas da literatura que aproximadamente dois terços dos portadores de anemia falciforme exibem homozigose para a hemoglobina S (Hb SS). Tal constatação destaca a prevalência significativa desse genótipo, reconhecido como o mais grave, frequentemente correlacionado com uma expectativa de vida reduzida. (14)

A análise da distribuição por faixa etária dos óbitos revelou uma concentração significativa nos primeiros dois anos de vida, em linha com achados de outros autores. A alta taxa de mortalidade nos primeiros cinco anos de vida pode ser atribuída à maior incidência de eventos agudos graves na infância. (15)

Dentre as principais causas de internamento hospitalar destaca-se as crises álgicas. Ao comparar os grupos de indivíduos que utilizam e não utilizam o medicamento hidroxiureia, observou-se uma maior curva de sobrevida nos usuários do fármaco. ()

A dactilite é a manifestação dolorosa que mais afeta crianças de até três anos de idade sendo mais frequente em indivíduos SS. A ocorrência da dactilite está associada a pior prognóstico, dado que há associação entre a ocorrência de dactilite e a ocorrência posterior de crises dolorosas frequentes, síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico e morte na infância. (16)

6. Metodologia

6.1 Desenho, local e Período do Estudo

O estudo foi descritivo e de base populacional utilizando dados secundários. O desfecho foi a ocorrência de óbito, verificado anualmente. Foi realizado no Estado da Bahia, contemplando uma parceria entre o Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador (APAE Salvador) e o Serviço de Verificação de Óbito (SVO) da Secretaria Estadual de Saúde (Sesab).

O estudo foi conduzido entre março de 2022 e maio de 2023, contemplando os dados de triados e óbitos corridos entre 2002 e 2022, conforme detalhado mais adiante. O desfecho de interesse corresponde ao óbito registrado no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM).

O SRTN é o responsável pela realização dos testes laboratoriais no sangue seco embebido em papel filtro, coletado em mais de 5.000 unidades de saúde de todo o estado da Bahia (5), composta de uma rede extensa de postos de saúde e hospitais, garantindo o acesso do teste do pezinho a todos os recém-nascidos. Através desse serviço, os recém-nascidos detectados com alguma doença congênita, como a DF, fenilcetonúria e fibrose cística, entre outras, podem receber o diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequado.

6.2 População, Critérios de Inclusão e Exclusão

A população foi constituída por todas as crianças diagnosticadas com DF pelo SRTN-BA, acompanhadas ou não pela APAE Salvador, no período de 2002 a 2022.

O critério de inclusão foi ter sido diagnosticado com DF pelo SRTN-BA no período referido. Foram excluídas as crianças que não tiveram o diagnóstico de DF confirmado por HPLC quantitativa ou que em segunda amostra em papel de filtro sejam consideradas duvidosas ou negativas.

6.3 Fonte de Dados e Procedimentos de Coleta

Os dados das crianças triadas foi obtido com os dados disponíveis nos bancos de dados do SRTN, que envolve três diferentes sistemas de informação, o VEGA®, ProDoctor® e Smart®, respectivamente utilizados entre 2001 e 2005, 2006 e 2010, 2011 e 2022. Desses sistemas foi obtido os dados com os nomes das crianças triadas positivas, nome da genitora, data e local de nascimento.

Para se obter a informação de óbito foi encaminhado a relação obtida no SRTN para a Sesab, a qual encaminhou a relação de óbitos informados com registro de CID do grupo D57. Até o ano de 2015, foi feito um *linkage* dos dados nominais entre os sistemas do SRTN e do SIM. Adicionalmente, após 2026, os dados foram combinados por meio de outros indicadores que não o nome dos indivíduos. Óbitos conhecidos e informados ao SRTN também foram utilizados como forma de validar a busca no SIM.

Os dados nominais até 2015 foram informados pela Coordenação de Planejamento (COPLAN) da Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVEP) da Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB), cujo registro no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) conste o CID-10: D57 a D57.8, em qualquer linha da Declaração de Óbito. Nesta relação constava o nome do paciente, nome da mãe, naturalidade e data de nascimento, além dos CIDs das causas da morte parte I: linha A, B, C e D e causas da morte parte II. Com esses dados foi construído um Banco de Dados no Programa Excel® for Windows, versão 2016. os dados foram mantidos sob sigilo por meio de senha de acesso ao arquivo fornecido, em atenção as prerrogativas das Resolução CNS 466/2012 e da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD).

4.5 Análises dos Dados

A descrição dos dados foi realizada com medidas de tendência central e dispersão e/ou medidas de frequência simples e relativa, conforme indicado. Foi

calculada a taxa de letalidade anual, a partir da razão entre o número de óbitos e o número de casos, multiplicado por 100.

As análises serão realizadas com o MS-Excel, versão 2022. Valores de $p < 0,05$ serão considerados como significantes.

4.6 Aspectos Éticos

O projeto foi submetido e aprovado pelo CEP (comitê de ética em pesquisa) da EBMS, sob autorização do uso dos dados da APAE e do suporte para o *linkage* dos dados pela Sesab, (C.A.E.E: 80396317.0.0000.5544).

Após 2017, os dados foram obtidos no SIM pelo DATASUS usando o programa TabWin, com a realização do linkage por parâmetros não nominais, como data de nascimento, local de nascimento e local de residência, ou seja, usando dados públicos e anonimizados. Nenhum dado nominal de óbito foi disponibilizado aos pesquisadores, pois todo esse processo será realizado pela equipe do SVO, sem o acesso de outros profissionais da equipe de pesquisa. Os dados nominais utilizados até 2025 foram criptografados em planilha com senha de conhecimento do coordenador da pesquisa e do responsável no SVO da Sesab, para minimizar o risco de quebra de sigilo dos dados.

7. Resultados

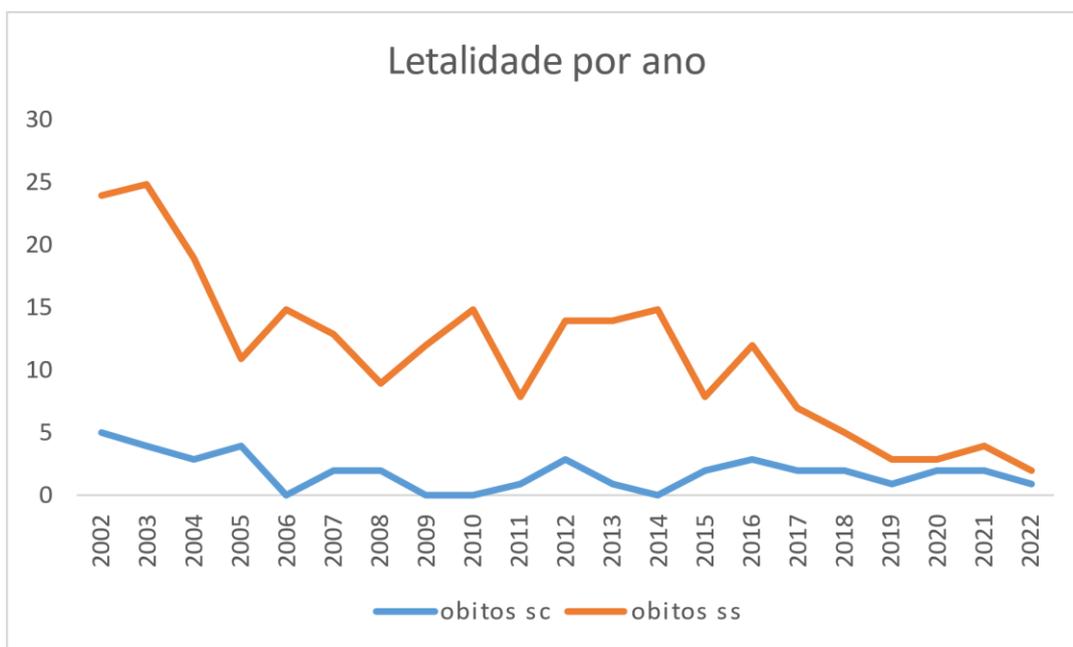
No período estudado, um total de 4.332 casos foram diagnosticados como tendo DF tipo SS ou SC (tabela 1). Observou-se um equilíbrio entre os dois tipos, com leve predomínio de casos SC (53.1%).

Tabela 1 – Distribuição de casos e óbitos (anual e cumulativo) por ano de nascimento, segundo tipo de doença falciforme, Bahia, 2002 a 2022.

Ano de Nascimento	Hemoglobinopatia SC				Anemia Falciforme (SS)			
	Casos N	Óbitos		%	Casos N	Óbitos		%
		N	Soma			N	Soma	
2002	103	5	5	4,90%	102	24	24	23,30%
2003	104	4	9	3,88%	103	25	49	24,27%
2004	126	3	12	2,97%	101	19	68	15,08%
2005	127	4	16	3,48%	115	11	79	8,66%
2006	135	-	16	0,00%	105	15	94	11,11%
2007	131	2	18	1,71%	117	13	107	9,92%
2008	141	2	20	1,85%	108	9	116	6,38%
2009	131	-	20	0,00%	114	12	128	9,16%
2010	ND	-	20	0,00%	ND	15	143	0,00%
2011	110	1	21	0,83%	121	8	151	7,27%
2012	114	3	24	2,88%	104	14	165	12,28%
2013	119	1	25	0,95%	105	14	179	11,76%
2014	162	-	25	0,00%	95	15	194	9,26%
2015	120	2	27	2,13%	94	8	202	6,67%
2016	117	3	30	3,06%	98	12	214	10,26%
2017	127	2	32	1,96%	102	7	221	5,51%
2018	109	2	34	2,08%	96	5	226	4,59%
2019	98	1	35	1,22%	82	3	229	3,06%
2020	102	2	37	2,33%	86	3	232	2,94%
2021	112	2	39	2,30%	87	4	236	3,57%
2022	116	1	40	1,03%	97	2	238	1,72%
Total	2032	-	40	1,97%	2402	-	238	9,91%

Fonte: SRTN, 2023. ND: não disponível.

O número absoluto de óbitos identificados, baseado no ano de nascimento, está expresso no gráfico 1. Observa-se um maior número de óbitos nos primeiros anos da série, dado o maior tempo de exposição ao risco de óbito e o acúmulo das morbidades da doença.



Fonte: SRTN e SIM, 2024

Gráfico 1 – Número absoluto de óbitos, por ano de nascimento, estratificado por tipo de DF, Bahia, 2002-2022.

Conforme descrito na tabela 1, observa-se uma relação de óbitos proporcionalmente maior entre as crianças e adolescentes com diagnóstico de anemia falciforme (SS), comparados àqueles com hemoglobinopatia SC (tabela 1 e gráfico 1). Essa relação alcançou 6,3 vezes superior, em números absolutos, para os nascidos no ano de 2004, e 6,5 vezes superior, em números absolutos, para os nascidos no ano de 2007.

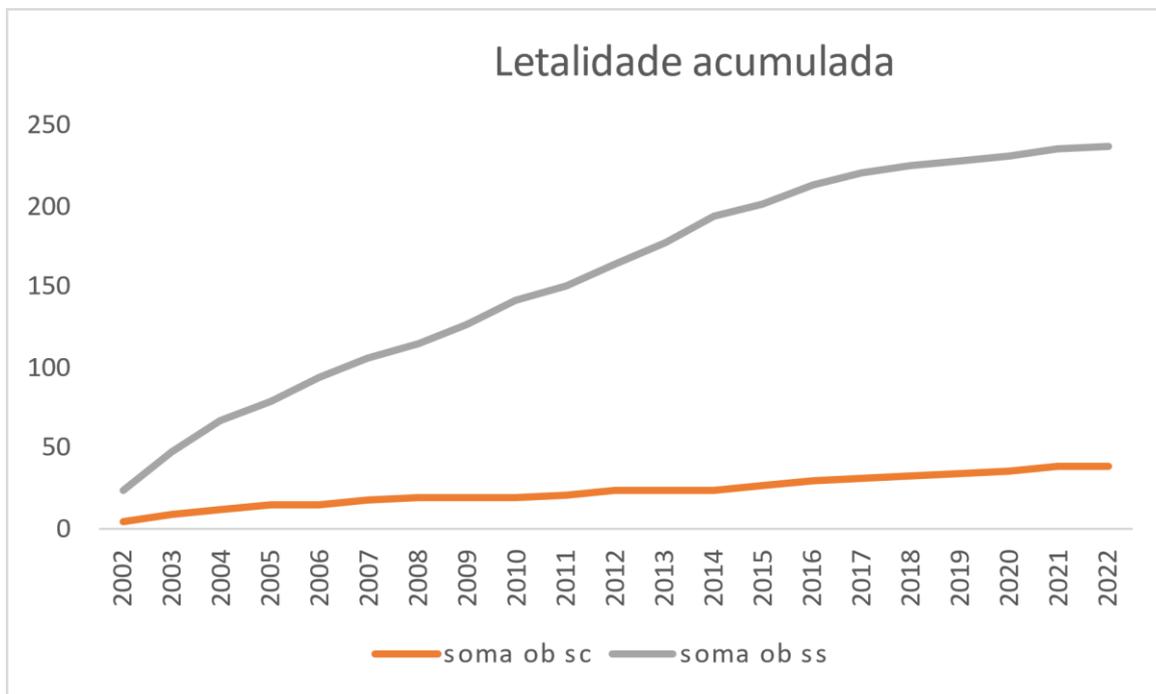
Observa-se ainda, que em todos os anos ocorreram óbitos entre as crianças nascidas com anemia falciforme, o que não foi verificado para os nascidos com hemoglobinopatia SC em 2006, 2009, 2010 e 2014.

Os gráficos 2 e 3 mostram, respectivamente, o percentual de óbitos por ano, de modo isolado e a letalidade acumulada em termos absolutos.



Fonte: SRTN e SIM, 2024

Gráfico 2 – Número percentual acumulado de óbitos, por ano de nascimento, estratificado por tipo de DF, Bahia, 2002-2022.



Fonte: SRTN e SIM, 2024

Gráfico 3 – Número percentual acumulado de óbitos, por ano de nascimento, estratificado por tipo de DF, Bahia, 2002-2022.

Considerando os dados mostrados nos gráficos 2 e 3 e na tabela 1, observa-se uma letalidade muito mais acentuada entre as crianças e adolescentes com o diagnóstico de anemia falciforme, quando comparados àqueles com hemoglobinopatia SC. Também pode-se visualizar como, a medida que os anos passam, o acúmulo de letalidade vai se tornando muito mais acentuado entre os pacientes com a forma mais grave da DF, a homozigose para a hemoglobina S.

8. Discussão

O presente estudo mostrou, de forma contundente, a maior letalidade cumulativa entre as crianças e adolescentes triados para a doença falciforme no estado da Bahia com o diagnóstico da forma homozigótica, a anemia falciforme (SS), quando comparado àqueles com hemoglobinopatia SC. Numericamente, essa relação alcança uma magnitude de quase 6 vezes a mais para o grupo SS.

As doenças falciformes e suas formas variadas são condições genéticas que se destacam pela mutação da hemoglobina, resultando na produção de hemoglobina S. Entre essas variantes está a hemoglobinopatia SC, uma forma que se distingue por sua gravidade clínica moderada, contrastando com a severidade observada na doença falciforme clássica, o tipo homozigótico, chamado de anemia falciforme (SS) (17). (8)

Assim, o achado encontrado no presente estudo está de acordo com outros estudos da literatura e já era esperado. Arduini *et al* (2017) investigaram a mortalidade na DF no Brasil. Esses autores relataram oito estudos conduzidos no Brasil, a época do trabalho conduzido por eles, contemplando os estados da Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Maranhão e Mato Grosso do Sul (4). Segundo os autores, para o estado de Minas Gerais, entre 1998 e 2012, o percentual acumulado de letalidade foi de 7,4%, com 56,5% dos óbitos ocorrendo até o 2º ano de vida (18). Nesse mesmo estudo, os autores relatam que, no Rio de Janeiro, em investigação realizada pela Fundação Hemorio, entre 912 RNs triados, dos quais 639 com a forma SS, a letalidade acumulada entre 2000 e 2010 foi de 3.7% (4).

Embora as diferentes metodologias utilizadas, como por exemplo, tempos de seguimentos diferentes, fonte de obtenção dos óbitos diferentes, entre outros, impeçam uma comparação mais adequada entre os estudos realizados, pode-se notar que as taxas de letalidade descritas são menores do que as descritas antes da triagem neonatal. Mesmo considerando a elevada taxa de subnotificação de óbitos por DF antes da TN, dado a ausência do conhecimento diagnóstico da doença por parte dos profissionais de saúde que preenchem o atestado de óbito (4, 18).

Um estudo mais recente, realizado no Brasil por Nascimento e colaboradores (19), mostrou que, entre 2000 e 2019, 2.422 óbitos por doença falciforme em pessoas com menos de 20 anos de idade foram notificadas. Esses autores descrevem uma maior

frequência no Nordeste (40,5% do total de óbitos), indicando ser nessa região a maior mortalidade proporcional regional. De modo complementar, relatam uma taxa média global padronizada de 0,20/100.000 pessoas-ano, com tendência de elevação (variação percentual anual - APC = 5,44%; intervalo de confiança - IC95%: 2,57-8,39). Adicionam o dado de que a mortalidade ainda se concentra em faixas etárias menores, descrevendo que a faixa de até quatro anos apresentou as taxas mais altas, sem distinção por região, e que a faixa etária de 15 a 19 anos foi a segunda mais afetada no Brasil e nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste, respectivamente (19).

Assim, a composição dos dados existentes na literatura, mesmo com as discrepâncias metodológicas utilizadas, indicam a uniformidade da informação de que a DF ainda tem letalidade relevante em nosso meio, especialmente na região Nordeste, na qual a Bahia representa o estado com maior população e maior incidência de DF (20).

Desse modo, método utilizado para análise descritiva dos dados foi o cálculo da letalidade por ano, taxa de óbitos por ano e letalidade acumulada separados pelos casos de óbito da variante do tipo SC e do tipo SS. A letalidade acumulada fornece uma visão da gravidade da doença ao longo do tempo e é importante para entender o impacto de uma doença na saúde pública. Com o cálculo da letalidade acumulada foi possível discriminar que a mortalidade por anemia falciforme do tipo SS é consideravelmente maior que a do tipo SC, alcançando praticamente um valor de 6 vezes maior. Já é de conhecimento extenso na literatura o fato de as manifestações clínicas das doenças falciformes derivam diretamente da anormalidade molecular representada pela presença da hemoglobina S (HbS). Essas moléculas, quando desoxigenadas, se organizam em longos polímeros de filamentos duplos, que determinam deformações das hemácias, caracterizada por uma forma alongada conhecida por "hemácia em foice" ou "falcizada" (6,18).

Associado ao comportamento fisiopatológico da polimerização da HbS, outras características genéticas têm grande importância na gravidade clínica da doença, porque determinam a concentração intracelular de HbS. Assim, existem genótipos que produzem uma menor concentração de HbS ou uma elevação de HbF e que dificultam a polimerização e a falcização, reduzindo a gravidade e intensidade das manifestações clínicas. Isso se aplica a hemoglobinopatia SC tem uma posição intermediária em relação a gravidade da doença produzida, porque a hemoglobina C (HbC) é capaz de participar parcialmente da formação de polímeros com HbS, mas não tão potencialmente grave

como as formas rerepresentadas pela anemia falciforme, Sb^0 -talassemia sem níveis elevados de HbF (ou seja, $HbF < 10\%$) (16,18).

Embora os resultados obtidos no presente estudo indiquem ainda uma elevada letalidade pela doença, há uma tendência global a diminuir a taxa de óbitos com passar do tempo (12, 15). Tal fenômeno está relacionado à melhoria na prestação de cuidados médicos especializados para o tratamento da anemia falciforme, resultando em uma redução da taxa de mortalidade tanto na anemia homocigota como na heterocigota devido a complicações da doença durante a infância precoce.

O presente estudo apresenta algumas limitações que podem ter impactado nos indicadores calculados. É importante salientar que, para o ano de 2010, não houve coleta dos dados para este estudo. Também, destacamos que de 2016 em diante o *linkage* entre o banco dos casos triados e dos óbitos se deu de forma não anonimizada, o que pode ter alterado o número de óbitos identificados, seja para mais ou para menos, não sendo possível identificar em que direção esse viés pode ter ocorrido. Independente dessas limitações e do efeito que as mesmas possam ter causado, há um achado consistente com a literatura e que está próximo da realidade existente em nosso meio.

9. Conclusão

A mortalidade infantil e na primeira infância é significativamente aumentada em crianças com anemia falciforme, dado a curva ascendente de letalidade acumulada. Assim, a compreensão dos fatores de risco, complicações e estratégias de tratamento é fundamental para melhorar os resultados clínicos e reduzir a mortalidade, sobretudo, em indivíduos afetados pela doença falciforme SS, muito mais letal do que a hemoglobinopatia SC, formas predominantes em nosso meio.

Como consequência, a assistência multiprofissional especializada para o manejo da anemia falciforme, embora tenha melhorado com o tempo, o que se reflete em menor taxa de mortalidade por complicações da doença ocorridas na primeira infância, ainda tem muitas oportunidades de melhoria, como demonstram os dados do presente estudo. Nesse sentido, é importante políticas públicas direcionadas a essas populações a fim de que os pacientes afetados tenham acesso aos cuidados médicos necessários.

10. Referências Bibliográficas

1. Sabarense AP, Lima GO, Silva LML, Viana MB. Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(3):242–7.
2. Martins PRJ, Moraes-Souza H, Silveira TB. Morbimortalidade em doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(5):378–83.
3. Fernandes APPC, Januário JN, Cangussu CB, De Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: A population study. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):279–84.
4. Arduini GAO, Rodrigues LP, Trovó de Marqui AB. Mortality by sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]*. 2017;39(1):52–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.09.008>cançado, rodolfo d. and jesus, joice a., a doença falciforme no brasil. *rev. bras. hematol. hemoter*. 2007, vol.29, n.3, pp.204-206.
5. Ramalho, Antonio S.; Magna, Luís A. and Silva, Roberto B. de Paiva E. A Portaria ms n.º 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. *rev. bras. hematol. hemoter*. 2002, vol.24, n.4, pp.244-250.
6. Ramalho, Antonio Sérgio; Magna, Luís Alberto and Paiva-e-Silva, Roberto Benedito de. A Portaria nº 822/01 do ministério da saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no brasil. *cad. saúde pública*. 2003, vol.19, n.4, pp.1195-1199.
7. Portaria nº 1.391/gm de 16 de agosto de 2005. art. 1º instituir, no âmbito do sistema único de saúde - sus, como diretrizes para a política nacional de atenção integral às pessoas com doença falciforme e outras hemoglobinopatias.
8. Dh, et al. analysis of the temporal trend of mortality from sickle cell anemia in brazil. *rev bras enferm*. 2022;75(4):1–8.
9. Pompeo CM, Cardoso AI de Q, Souza M da C, Ferraz MB, Ferreira Júnior MA, Ivo ML. Fatores de risco para mortalidade em pacientes com doença falciforme: uma revisão integrativa. *Esc Anna Nery*. 2020;24(2):1–11.
10. Roberto P, Martins J, Moraes De Souza H, Silveira TB. Morbidity-mortality

in sickle cell disease Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia . 2007;(55 34). fernandes appc, janúario jn, cangussu cb, de macedo dl, viana mb. mortality of children with sickle cell disease: a population study. j pediatri (rio j). 2010;86(4):279–84.

11. Ramos JT, Soares De Amorim F, Pedroso FKF, Nunes ACC, Rios MA. Mortalidade por doença falciforme em estado do nordeste brasileiro. Rev Enferm do Cent Oeste Min. 2015;5(2):1604–12.
12. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(3):203–8.
13. De Araujo OMR, Ivo ML, Ferreira Júnior MA, Pontes ERJC, Bispo IMGP, De Oliveira ECL. Survival and mortality among users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease. Rev Lat Am Enfermagem. 2015;23(1):67–73.
14. Caldas P, Boa-sorte N, Amorim T, Freitas M, Ribeiro R, Fahel S. Fa Eventos Clínicos E F a Tores Associados Em Uma Coor Alciforme. Medicina (B Aires). 2010;3:14–9.
15. Emanuele C, Avelar¹ P, Fernandino² DC, Jéssica E, Lima² L, Menezes Vaz De Melo² I, et al. Hemoglobinopatia SC: variante da doença falciforme em um relato de caso Hemoglobinopathy SC: variation of falciform disease in a case report. Rev Med Minas Gerais. 2018;28(Supl 5):280533.
16. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: Da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(3):207–14.
17. Do Nascimento MI, Przibilski ALF, Coelho CSG, de Amorim Leite KF, Makenze M, de Jesus SB. Mortality attributed to sickle cell disease in children and adolescents in Brazil, 2000–2019. Rev Saude Publica. 2022;56:1–9.
18. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(3):204–6..

10. Anexos

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Mortalidade de crianças com Doença Falciforme diagnosticadas pela Triagem Neonatal: Estudo de Base Populacional.

Pesquisador: NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80396317.0.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.455.362

Apresentação do Projeto:

No Brasil, é importante compreender a epidemiologia e a clínica da Doença Falciforme, especialmente após a introdução dessa patologia no Programa Nacional de Triagem Neonatal. A Bahia apresenta a maior incidência da Doença Falciforme do Brasil, descrita como sendo de 1:650 nascidos vivos, segundo o Ministério da Saúde. O Programa Nacional de Triagem Neonatal, através do teste do pezinho aos recém-nascidos feito pelo SUS, identifica a Doença Falciforme e outras doenças congênitas. Em Salvador, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, o único Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Bahia, oferece a triagem neonatal para essas doenças não somente da triagem como, também, para encaminhamento e

acompanhamento das crianças até o terceiro ano de vida. Após esse período, as crianças devem ser encaminhadas para a HEMOBA para continuarem o acompanhamento multiprofissional. Nesse processo, o Serviço de Referência em Triagem Neonatal, ao transferir os pacientes triados, perde as informações acerca da morbimortalidade. Isso resulta numa subestimativa das taxas de mortalidade, devido a dificuldade da ligação entre a triagem e os óbitos que

ocorreram nas pessoas com Doença Falciforme. Portanto há a possibilidade de óbitos não conhecidos dentre as crianças triadas. Esses óbitos podem não ter sido

capturados pelo Sistema de Informações de Mortalidade como sendo de crianças com Doença Falciforme, subestimando a real frequência de mortalidade desta patologia. Diante disso, a pesquisa busca suprir essa necessidade de se obter dados concretos da mortalidade com

fidedignidade dos números contabilizados de óbitos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar os óbitos de crianças com DF triadas pela APAE no Estado da Bahia, no período de 2002 a 2017.

Objetivo Secundário:

- Descrever as causas dos óbitos segundo alíneas e causas contributivas. - Obter um perfil dos eventos associados a mortalidade.
- Verificar se houve diferenças das taxas de letalidade de acordo a hemoglobinopatias (SC/SS).
- Construir a curva de sobrevivência dos pacientes triados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal.
- Descrever a mortalidade infantil, de 1 a 5 anos e superior aos 5 anos por DF entre os pacientes triados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores quanto aos riscos são:

Quebra de sigilo dos dados obtidos. Para minimizar esse risco, os dados do SIM e do SRTN só serão manipulados na Apae Salvador. Nenhuma planilha e/ou documento será transportado para fora da Instituição. Nenhum dado de identificação pessoal será divulgado em nenhuma das fases do protocolo.

Quanto aos Benefícios:

Não haverá benefício direto ao participante. O benefício esperado corresponde a melhora da fidedignidade das estatísticas acerca da eficácia do

Programa de Triagem Neonatal no estado da Bahia. Isso poderá ser útil na melhoria desta política pública sendo instrumento para controle social e de gestão deste programa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para se obter a informação de óbito, será realizada uma investigação do não retorno das crianças nas consultas marcadas e do não retorno após o encaminhamento orientado pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal. Esses dados serão obtidos no banco de dados de pacientes triados, a ser fornecido pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Bahia. Os óbitos serão obtidos por meio da consulta ao Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) contendo os dados de identificação dos indivíduos, de modo a permitir a comparação com os dados dos pacientes

triados. O SIM será disponibilizado pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. (SESAB). Os dados serão obtidos dos prontuários das crianças diagnosticadas com DF, no SRTN, entre o período referido e serão comparados com os óbitos no banco de SIM das crianças que realmente faleceram nesse período, sendo que a busca em comum será obedecida por três fatores que comprovem a relação: O nome da criança, o nome da mãe e a data de nascimento. As causas de óbito serão obtidas pelos CIDs constantes na declaração de óbito nas alíneas a, b, c e d, além das causas contributivas para o óbito. Com os dados obtidos será feita uma descrição das características demográficas e clínica dos pacientes que evoluíram para óbito no período, utilizando estatísticas descritivas. Todos dados de óbitos, além de quantificados, serão expressos também as causas, as quais serão divididas estatisticamente para haver uma amostragem dos principais fatores para que a criança viesse a falecer. Serão calculadas as taxas de mortalidade infantil, mortalidade infantil de 1 a 5 anos, e mortalidade infantil de 5 a 9 anos. A primeira será expressa para cada 1000 nascidos vivos, e as duas seguintes para cada 10.000 habitantes das faixas etárias de 1 a 5 e 5 a 9 anos, respectivamente. A letalidade da doença falciforme será calculada com o número de óbitos dividido pelo número de casos multiplicado por 100. Para obter os resultados será calculado o tempo de ocorrência do óbito e comparar por tipo de hemoglobinopatia (SS/SC), usando o teste de Kaplan-Maier. Esse teste irá observar a distribuição da sobrevivência numa curva até que o evento maior (morte) aconteça, com isso será observado a idade das crianças que vieram a óbito e a partir disso estimar a expectativa de vida delas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: devidamente preenchida e com assinatura do responsável institucional;

Cronograma: discrimina as fases da pesquisa com início da coleta previsto para: 01 de fevereiro de 2018;

Orçamento: apresentado no valor de R\$ 6.021,00 informando a fonte financiadora;

Carta de anuência: anexada e assinada pelo responsável.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a análise bioética através da Resolução 466/12 CNS/MS e demais documentos afins a plenária do CEP/BAHIANA considera o projeto como APROVADO

para execução imediata de acordo com o cronograma proposto, tendo em vista que apresenta benefícios potenciais a partir da sua execução e

representa risco mínimo aos participantes, respeitando os princípios da autonomia, da

beneficência, não
maleficência, justiça e equidade.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1001688.pdf	24/11/2017 00:39:54		Aceito
Outros	Carta_anuencia_SESAB.pdf	24/11/2017 00:38:49	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_APAE.pdf	24/11/2017 00:38:25	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCC_PROJETO_vFINAL.pdf	24/11/2017 00:37:44	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/11/2017 00:37:08	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 22 de Dezembro de 2017

**Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador)**