



ANÁLISE DA LETALIDADE POR DOENÇA FALCIFORME EM CRIANÇAS DIAGNOSTICADAS PELA TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO DA BAHIA

BRUNA TOTH SANTOS; NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE; RODRIGO MARCEL ARAUJO OLIVEIRA

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. Na literatura há falta de estudos para compreender como a DF evolui para óbito ainda nos primeiros anos de vida, o que dificulta a implementação de políticas públicas para saúde dessa população. 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, e comparar os indicadores de letalidade segundo o perfil genético de doença, homozigose ou heterozigose para a hemoglobina S. 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-chave: Doença da Hemoglobina SC; Herança Homozigota; Epidemiologia.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia de herança genética, que se manifesta com a dominância do gene S, sendo de origem africana (Sabarense *et al.*, 2015). A DF na sua forma mais grave se apresenta em homozigose (SS). As manifestações clínicas são mais brandas em heterozigose como, por exemplo: HbSC ou HbSD (Martins, Souza e Silveira, 2010). 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 (Fernandes *et al.*, 2010).

Em 2001 foi fundado o Programa de Triagem Neonatal (PNTN), segundo Portaria GM/MS n.º 822, que oferece o serviço triagem para uma série de doenças congênitas no Brasil (Ramalho, Magna e Silva, 2002). Isso possibilitou a triagem e acompanhamento de 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 (DH *et al.*, 2022).

No Brasil, em média, a cada 1000 nascidos vivos, um é acometido pela DF (Fernandes *et al.*, 2010). Atualmente, a mortalidade da DF no Brasil se encontra no intervalo

de 5 a 8% das crianças triadas pelo PNTN (Sabarense *et al.*, 2015). O índice de mortalidade pela doença se mostra elevado em relação aos países desenvolvidos, sendo as principais causas dos óbitos, as complicações por infecção e o sequestro esplênico. As crises álgicas decorrentes de complicações vaso-oclusivas, esplenomegalia, febre e astenia são 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 (Martins, Souza e Silveira, 2010).

Uma análise da tendência temporal de mortalidade por DF 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 DF se distribui igualmente entre os sexos. Neste estudo, observou-se que a mortalidade foi mais alta durante as segundas e terceiras décadas de vida. Em relação à raça/cor da pele 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 sobrevida e melhoram a qualidade de vida das pessoas com doença falciforme (Pompeo *et al.*, 2020).

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 hidroxureia, 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 (Roberto *et al.*, 2007).

A revisão da literatura permite identificar que há falta de dados para compreender como a DF evolui para óbito ainda nos primeiros anos de vida principalmente na apresentação mais grave da doença. Nesse sentido, a pesquisa tem por finalidade atender a demanda por informações mais fidedignas acerca da mortalidade por DF. O objetivo do presente trabalho propõe analisar a letalidade por DF nos pacientes triados pelo SRTN do Estado da Bahia, no período de 2002 a 2022. Além disso, comparar os indicadores de letalidade segundo o perfil genético de doença (homozigose ou heterozigose para a hemoglobina S).

2 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é caracterizado como descritivo e de base populacional utilizando dados secundários. O desfecho foi a ocorrência de óbito, verificado anualmente. Os dados foram coletados 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 período do estudo conduzido foi 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.

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.

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).

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.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), 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.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período estudado, um total de 4.332 casos foram diagnosticados como tendo DF tipo SS ou SC. Conforme descrito na Tabela 1, observa-se uma letalidade proporcionalmente maior entre as crianças e adolescentes com diagnóstico de anemia falciforme (SS), comparados àqueles com hemoglobinopatia SC. 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. Globalmente, na série estudada, essa relação foi de 5,03 entre os casos triados com diagnóstico de doença falciforme SS e hemoglobinopatia SC. 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.

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 Óbto				Casos Óbto			
	N	N	Soma	%	N	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	-	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	-	114	12	128	9,16%
2010	ND	-	20	-	ND	15	143	-
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	-	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%

O número absoluto de óbitos identificados, baseado no ano de nascimento, está expresso no gráfico 1. Observa-se um maior número de óbitos entre os triados nos primeiros anos da série, dado o maior tempo de exposição ao risco de óbito e o acúmulo das morbidades da doença. Os gráficos 2 e 3 mostram, respectivamente, a letalidade por ano de

nascimento, de modo isolado e a letalidade acumulada em termos absolutos. Observa-se uma letalidade muito mais acentuada entre as crianças e adolescentes com o diagnóstico de anemia falciforme (doença SS), quando comparados àqueles com hemoglobinopatia SC. Também pode-se visualizar como, à medida que os anos passam, o acúmulo de casos absolutos de óbitos e, conseqüentemente, a letalidade global, vão se tornando muito mais acentuado entre os pacientes com a forma mais grave da DF, a homozigose para a hemoglobina S.

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



Gráfico 2 – Letalidade, por ano de nascimento, estratificado por tipo de DF, Bahia, 2002-2022.

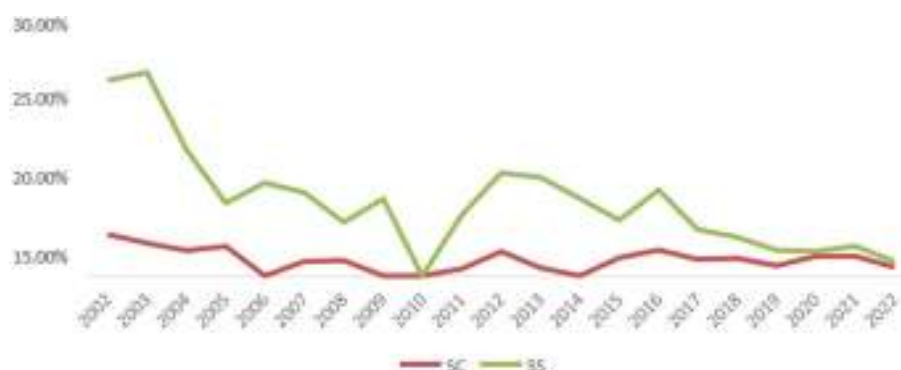
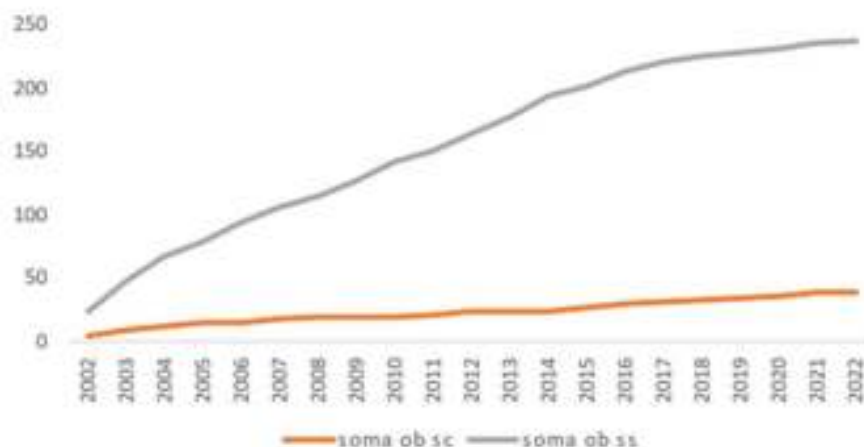


Gráfico 3 – Número absoluto de óbitos acumulado, por ano de nascimento, estratificado por tipo de DF, Bahia, 2002-2022.



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. Os resultados encontrados no presente estudo estão de acordo com outros estudos da literatura (Cançado e Jesus, 2007).

Esse 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, dado a troca de sistemas no SRTN e a perda de parte das crianças triadas neste ano. 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. O método utilizado tem sido reproduzido em estudos de *linkage*, mas o fato de não ter tido acesso a dados nominados desde então, provavelmente, impactou na precisão dos resultados encontrados. 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, indicando que a triagem neonatal para identificação pré-sintomática dos casos de DF precisa de seguimento com práticas assistenciais de acompanhamento regular, adesão terapêutica e atendimento adequado em emergências, para reduzir a letalidade, especialmente entre aqueles com a doença falciforme SS (Nascimento *et al.*, 2022).

4 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 morte, 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 letalidade 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.

REFERÊNCIAS

CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 204–206, 2007.

DH et al. Analysis of the temporal trend of mortality from sickle cell anemia in Brazil. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v. 75, n. 4, p. 1–8, 2022.

FERNANDES, A. P. P. C. et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 279–284, 2010.

MARTINS, P. R. J.; SOUZA, H. M.; SILVEIRA, T. B. Morbimortalidade em doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São José do Rio Preto, v. 32, n. 5, p. 378–383, 2010.

POMPEO, C. M. et al. Fatores de risco para mortalidade em pacientes com doença falciforme: uma revisão integrativa. Escola Anna Nery, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 1–11, 2020.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; SILVA, R. B. P. A Portaria MS nº 822/01 e a triage neonatal das hemoglobinopatias. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São José do Rio Preto, v. 24, n. 4, p. 244–250, 2002.

ROBERTO, P. et al. Morbidity-mortality in sickle cell disease. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São José do Rio Preto, 2007.

SABARENSE, A. P. et al. Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 91, n. 3, p. 242–247, 2015.