

Ana Paula Pinheiro Chagas Fernandes

CARACTERIZAÇÃO E CIRCUNSTÂNCIAS DA OCORRÊNCIA DE ÓBITOS
EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME TRIADAS PELO PROGRAMA
ESTADUAL DE TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS, NO PERÍODO DE
MARÇO DE 1998 A FEVEREIRO DE 2005

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2007

Ana Paula Pinheiro Chagas Fernandes

CARACTERIZAÇÃO E CIRCUNSTÂNCIAS DA OCORRÊNCIA DE ÓBITOS
EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME TRIADAS PELO PROGRAMA
ESTADUAL DE TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS, NO PERÍODO DE
MARÇO DE 1998 A FEVEREIRO DE 2005

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Marcos Borato Viana

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2007

Fernandes, Ana Paula Pinheiro Chagas
F363c Caracterização e circunstâncias da ocorrência de óbitos em crianças com doença falciforme triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, no período de março de 1998 a fevereiro de 2005/Ana Paula Pinheiro Chagas Fernandes. Belo Horizonte, 2007.
156f., il.
Dissertação.(mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente
Orientador: Marcos Borato Viana
1.Anemia falciforme/mortalidade 2.Causa da morte 3.Hiperesplenismo 4.Infecção 5.Acesso aos serviços de saúde 6.Triagem neonatal 7.Programas governamentais/estatística & dados numéricos 7.Criança I.Título

NLM: WS 300

CDU:

61(043.3)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Reitor: Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-reitor de Pós-graduação: Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Francisco José Penna

Vice-diretor: Tarcizo Afonso Nunes

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE
CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Coordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado:

Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof^a Ivani Novato Silva

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof^a Regina Lunardi Rocha

Rute Maria Velasquez Santos (Representante Discente)

*"Desconfiai do mais trivial, na aparência singelo.
E examinai, sobretudo, o que parece habitual.
Suplicamos expressamente:
não aceiteis o que é de hábito como coisa natural,
pois em tempo de desordem sangrenta,
de confusão organizada, de arbitrariedade consciente,
de humanidade desumanizada,
nada deve parecer natural,
nada deve parecer impossível de mudar."*

Bertold Brecht

*Às crianças com doença falciforme e suas famílias,
pelo exemplo de coragem e esperança,
minha admiração*

AGRADECIMENTOS

Durante a realização desse trabalho, recebi apoio de muitos amigos e colegas. De maneira especial, agradeço àqueles cuja participação foi essencial para a realização dessa pesquisa:

Às mães e pais que participaram das entrevistas e deram "alma" a esse trabalho pelo simples desejo de contribuir, através do relato de suas vivências, para a compreensão das dificuldades pelas quais passaram ao cuidarem de seus filhos e, assim, ajudarem a outras crianças falciformes e suas famílias;

Ao Professor Marcos Borato Viana, meu orientador, pelas constantes e incansáveis conversas, as quais contribuíram para o rigor na elaboração deste trabalho, e pela disponibilidade e carinho com que me ensinou a lidar com as dificuldades da pesquisa científica;

Ao NUPAD – Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG –, pela aprovação deste trabalho e a todos os funcionários, pela colaboração irrestrita: Daniela de Oliveira Dutra e Ana Maria Neres, pela competência em suas atividades de busca ativa das famílias e pela amizade e solidariedade; Maria de Fátima Oliveira, pela amizade, apoio e compreensão das necessidades da pesquisa; Eugenio Alexandre Barata Elyseu e Armando Campos Filho, por terem providenciado algumas informações do banco de dados do Nupad necessárias à pesquisa e pela elaboração do banco de dados no Access; Cláudio Moreira da Silva, pela paciência, atenção e companheirismo durante as longas distâncias percorridas de carro para as entrevistas; Jacqueline Matos de Carvalho e Andréia Marques Ladeira, pela atenção e disponibilidade para os encaminhamentos feitos via Central de Projetos do Nupad; Maria Piedade Ribeiro Leite, pela ajuda na normalização bibliográfica; Elza Hugo, pela ajuda na ficha catalográfica; Patrícia Magalhães Viana e Diogo Leandro Marcelino, pela formatação dos mapas e gráficos e Michelle Rosa Andrade e Cristiane Miranda Rust, pelo incentivo.

Ao professor José Nélio Januário, diretor geral do Nupad, pelo apoio dado a essa pesquisa;

À Fundação Hemominas, pelo apoio e colaboração dos funcionários na busca dos prontuários para a coleta de dados;

À Dra Mitiko Murao, pela importante colaboração ao encaminhar as demandas na Fundação Hemominas;

Ao CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico -, pelo apoio financeiro;

Às acadêmicas de medicina que participaram dessa pesquisa com interesse e responsabilidade: Júlia Freitas Villaschi, Camila Blanco Cangussu e Daniela Lino de Macedo;

À professora Maria Helena Ferraz, pela presença constante, amizade, interesse e incentivo;

À amiga e colega Célia Maria Silva pelas conversas constantes e pelas idéias compartilhadas;

Meus pais e irmãos, pelo amor, presenças insubstituíveis e disponibilidade para ajudar;

Carlos, pela paciência e companheirismo necessários para entender minha falta de tempo e considerar minhas prioridades;

Fernanda e Juliana, maiores tesouros da minha vida, pelo amor e esforço para compreender alguns momentos de ausência;

Laura, que está chegando agora, mas que pode sentir tudo porque está bem juntinho de mim, pela força de vida e esperança;

A todos vocês, a minha gratidão!

RESUMO

Objetivo: Caracterizar e descrever as circunstâncias associadas à ocorrência de óbitos em crianças com doença falciforme triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG), no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.

Métodos: Foram incluídas todas as crianças triadas com doença falciforme, em acompanhamento no PETN-MG, que faleceram no período do estudo. Os óbitos foram identificados pela busca ativa das crianças que não compareceram às consultas agendadas nos hemocentros. Os dados foram coletados através de pesquisa no banco de dados do PETN-MG, prontuários da Fundação Hemominas, documentos de notificação do óbito, base de dados do IBGE e DATASUS e através de entrevista realizada com as famílias que foram localizadas, após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados: No período estudado, 1.833.030 RN foram triados pelo PETN; 1.396 crianças tiveram perfil hemoglobínico compatível com doença falciforme e ocorreram 78 óbitos (5,6%). Os genótipos foram 63 SS (80,8%), 12 SC (15,4%) e 3 S/beta-tal (3,8%). A mediana das idades à triagem neonatal foi de 9 dias; à primeira consulta, de 2,1 meses e, ao óbito, de 13,7 meses. A distribuição dos óbitos por faixa etária mostrou que 33 crianças (42,3%) morreram antes de 1 ano de idade; 23 (29,5%) entre 1 e 2 anos; 10 (12,8%) entre 2 e 3 anos; 5 (6,4%) entre 3 e 4 anos e 7 (9%) entre 4 e 7 anos; 52% foram do sexo masculino. Quanto ao local do óbito, 59 crianças (77%) morreram em hospitais e 18 (23%), no domicílio ou no trânsito. 78% das crianças residiam em área urbana e 22% em área rural. As causas dos óbitos, de acordo com o documento de óbito foram: 30 crianças (38,5%) infecção, 16 (20,5%) indeterminada, 13 (16,6%) seqüestro esplênico, 12 (15,4%) sem assistência médica e 7 (9%) outras causas. Em 62,5% dos casos, as crianças residiam em municípios de pequeno porte (até 50.000 hab) e em 83,6% dos casos em municípios com IDHM entre 0,5 e 0,8 (médio desenvolvimento humano). O total de consultas agendadas (580) foi o recomendado de acordo com o protocolo da Fundação Hemominas e houve 22,7% de absenteísmo. As entrevistas foram realizadas com 52 famílias. A mediana da idade da mãe foi 25,5 anos e do pai, 29 anos. 13,5% das mães eram não-alfabetizadas e 46% tinham, no máximo, a 4ª série fundamental; 10% dos pais eram não-alfabetizados e 57,8% até a 4ª série. As ocupações mais freqüentes dos pais foram operário ou lavrador (71,2%); 78,8% das mães não tinham trabalho remunerado. 19% das famílias tinham mais de um filho com a doença falciforme. A média do número de membros da família foi 5,6. 96% das famílias tinham renda *per capita* mensal de até 200 reais. Quanto aos domicílios, 44% moravam em casa própria, 42% em casa cedida e 10% das famílias arcavam com aluguel; 52% das casas tinham rede de esgoto; 94%, luz elétrica e 71%, filtro para água. Apenas 58% das crianças faziam acompanhamento médico regular na unidade básica de saúde e as demais só procuravam os serviços de urgência e iam às consultas periódicas nos hemocentros. 65% das crianças já haviam sido internadas, pelo menos uma vez, antes do óbito e 19% já haviam sido internadas mais de 3 vezes. Seqüestro esplênico anterior ao evento que determinou o óbito foi relatado por 27% das famílias e crises algicas, por 67,3%. Os primeiros sinais e sintomas mais freqüentes relacionados ao óbito foram febre, dor, vômito, prostração e piora da palidez. Em 57,7% dos casos, o atendimento médico ocorreu nas primeiras 6 horas do início dos sintomas e 71%, em até 24 horas; 19% faleceram sem assistência médica. Em 25 casos (48%) o primeiro serviço de saúde procurado foi o hospital e em 23%, a unidade básica de saúde. Infecção (19 casos) e seqüestro esplênico (17 casos) predominaram como *causa*

mortis. Pelo documento oficial de óbito somente em 7 casos o seqüestro havia sido assinalado como causa de óbito. As principais dificuldades relatadas pelas famílias foram: infra-estrutura dos serviços de saúde inadequada para o atendimento de urgência, longa distância entre a residência e os serviços de saúde, dificuldades no transporte, capacitação insuficiente das equipes de saúde e compreensão limitada da doença pela família. As probabilidades estimadas (E.P., erro padrão da média) de sobrevivência para as crianças SS, SC e S β ⁺tal, aos 5 anos, foram de 89,4% (1,4), 97,7% (0,7) e 94,7% (3,0), respectivamente (SS *versus* SC, P < 0,0001).

Conclusões: A maioria dos óbitos ocorreu em crianças SS e as principais causas foram infecção e seqüestro esplênico. O número de óbitos registrados com causa indeterminada pode indicar dificuldades no reconhecimento da doença falciforme e dos eventos agudos graves pela equipe de saúde. Considerando as características da maioria dos municípios do Estado, os programas de atenção à doença falciforme deveriam, estrategicamente, abranger de forma especial as unidades básicas de saúde. Um programa de atenção integral à pessoa com doença falciforme associado a ações educativas voltadas para o paciente e familiares e para a capacitação da equipe de saúde teriam grande impacto na redução da mortalidade e melhora da qualidade de vida desses pacientes. Mesmo com um programa de triagem que engloba um rigoroso controle do tratamento, muitos óbitos seriam evitados por meio da educação da família e da equipe de saúde e pela melhora das condições de vida.

ABSTRACT

Objective: To characterize and describe the circumstances that surrounded the deaths of children with sickle cell disease who were screened by the State Program of Newborn Screening in Minas Gerais (PETN-MG) from March, 1998 to February, 2005.

Methods: All children who died during the afore mentioned period after having the diagnosis of sickle cell disease and follow up by the PETN-MG were included. Deaths were identified through active search for children who did not show up for their regular scheduled visits to Hemominas Foundation clinics. Data were collected from the PETN-MG data bank, Hemominas clinical charts, death certificates, IBGE and DATASUS data banks, and personal interviews with a member of the localized families, after her or his signing the informed consent form.

Results: During that period 1,833,030 newborns were screened by the PETN-MG; 1,396 cases of sickle cell disease were detected and 78 deaths were recorded (5.6%): 63 were SS (80.8%), 12 SC (15.4%), and 3 S β ⁺thal (3.8%). The median age at the screening was 9 days; at first clinical visit, 2.1 months, and at death, 13.7 months. Age distribution at deaths was as follows: 33 children (42.3%) died before 1 year of life; 23 (29.5%) between 1 and 2 years; 10 (12.8%) 2-3 y; 5 (6.4%) 3-4 y; and 7 (9%) between 4 and 7 y; 52% were males. Death occurred in hospitals for 59 children (75.6%) and at home or in transit for 18 (23.1%). 78% of children lived in urban areas and 22% in rural areas. The causes of death as recorded on the death certificate were: infection for 30 children (38.5%), acute splenic sequestration for 13 (16.6%) and other causes for 7 (9%). In 16 cases (20.5%) death certificate was not conclusive and 12 children (15.4%) died without medical care. 62.5 of children who died lived in small towns (less than 50,000 inhabitants) and 83.6% in cities with the Human Development Index between 0.5 and 0.8 (medium index). The total number of scheduled clinical visits at Hemominas (580) was the expected one as prescribed by the protocol but no show reached 22.7% of those visits. Personal interviews were done with 52 families. The median ages of dead children's mother and father were 25.5 and 29 years, respectively. 13.5% of mothers were illiterate and 46% had reached the 4th series of fundamental school, at maximum. The numbers for the fathers were 10% and 57.8%, respectively. 71.2% of fathers were manual workers; 78.8% of mothers were housewives without any income. 19% of families had other children with sickle cell disease. The mean number of members in the family was 5.6. *Per capita* monthly income was less than 200 reais in 96% of the families. 44% of the families lived in their own properties, 42% in handed-over houses, and 10% in rented ones. 52% of houses had sanitary sewage, 94% electrical supply, and 71% water filtration devices. Only 58% of dead children had regular medical follow-up at the Basic Health Unity; the others only attended emergency rooms or Hemominas outpatient clinics for the periodic visit. 65% of the children had been admitted to hospitals at least once before the death event; 19% had been hospitalized for more than 3 times. Previous episodes of acute splenic sequestration was reported by 27% of the families; previous episodes of pain in 67.3%. Fever, pain, vomit, prostration, and increasing pallor were the most frequent signs or symptoms heralding death event. Medical care in the first 6 hours from the beginning of symptoms was possible for 57.7% of cases and in the first 24 hours for 71%; 19% died without any medical care. In 25 cases (48%) hospitals were the first health unit to be looked for; in 23%, Basic Health Units. Infection (19 cases) and acute splenic sequestration (17 cases) were the leading causes of death. When compared to official death certificate, sequestration was reported as the cause of death in only 7 out of those 17 cases. Inadequate infrastructure for health care in

emergency situations, distant health care units, unavailable speedy ground transportation and low understanding of the disease by health staff and families were reported as contributing factors for death in personal interviews. The estimated probabilities (S.E., mean standard error) of surviving 5 years for SS, SC, and S β^+ thal children were 89.4% (1.4%), 97.7% (0.7%), and 94.7% (3.0%), respectively (SS *versus* SC, $P < 0.0001$).

Conclusions: The majority of deaths occurred in infancy and in SS children. The main causes of death were infection and acute splenic sequestration. The number of reasons for death labeled as indeterminate may indicate insufficient knowledge of sickle cell disease itself and of recognizing intervening acute crises by health staff members. Taking into consideration the social and economic background of the majority of small towns in Minas Gerais, future programs for sickle cell patients should be strategically directed to Basic Health Units. Educational aspects, both for health caregivers and for parents and children, should be an integral part of such a program. Even after a carefully controlled newborn screening program the probability of SS children dying was found to be still high. Most causes of deaths would be preventable by education and improvement in the quality of health care and general social conditions.

SUMÁRIO

	RESUMO.....	ix
	ABSTRACT.....	xi
	LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS.....	xvi
	LISTA DE TABELAS.....	xix
	LISTA DE FIGURAS.....	xxiii
1	INTRODUÇÃO.....	27
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	34
2.1	Doença Falciforme: aspectos conceituais e fisiopatologia.....	34
2.2	Apresentação clínica.....	35
2.3	Eventos clínicos mais importantes na infância.....	36
2.3.1	Crises álgicas.....	36
2.3.2	Infecção.....	37
2.3.3	Seqüestro Esplênico Agudo.....	38
2.3.4	Síndrome Torácica Aguda.....	39
2.3.5	Acidente Vascular Cerebral.....	40
2.3.6	Crise Aplásica.....	41
2.4	Mortalidade.....	41
2.5	Medidas para redução da morbidade e mortalidade.....	50
2.5.1	Triagem neonatal.....	51
2.5.2	Orientação genética.....	52
2.5.3	Diagnóstico pré-natal.....	53
2.5.4	Educação.....	53
2.5.5	Profilaxia para infecção pneumocócica.....	54
2.5.6	Atenção integral ao paciente.....	56

2.5.7	Reconhecimento do risco de acidente vascular cerebral (AVC).....	57
2.5.8	Hidroxiuréia.....	58
2.5.9	Transfusão.....	59
2.5.10	Reconhecimento precoce da hipertensão pulmonar.....	60
2.5.11	Novas perspectivas.....	62
3	OBJETIVOS.....	64
3.1	OBJETIVO GERAL.....	64
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	64
4	METODOLOGIA.....	65
4.1	Delineamento.....	65
4.2	Programa de Triagem Neonatal para Doença Falciforme em Minas Gerais.....	65
4.3	Identificação dos óbitos.....	68
4.4	População estudada.....	69
4.5	Coleta de dados.....	70
4.5.1	Entrevista.....	70
4.5.2	Documento de óbito.....	71
4.5.3	Dados do acompanhamento da criança no Programa Estadual de Triagem Neonatal.....	72
4.5.4	Dados dos Municípios.....	72
4.5.5	Dados dos prontuários da Fundação Hemominas.....	74
4.6	Aspectos Éticos.....	75
4.7	Análise Estatística.....	75
4.8	Financiamento.....	75
5	RESULTADOS.....	76
5.1	Caracterização da população estudada.....	76
5.2	Idade ao óbito.....	79

5.3	Óbitos segundo local e causa.....	80
5.4	Análise da sobrevida.....	83
5.5	Seguimento das crianças.....	85
5.6	Caracterização dos municípios de residência das 78 crianças.....	86
5.7	Caracterização socioeconômica das 52 famílias entrevistadas.....	90
5.8	Circunstâncias dos óbitos.....	97
5.9	As dificuldades vivenciadas segundo o relato das famílias (extratos de algumas entrevistas).....	106
6	DISCUSSÃO.....	118
7	CONCLUSÕES.....	131
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	134
	ANEXOS.....	144

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

AVC - Acidente Vascular Cerebral

Ben - haplotipo Benin

BH - Belo Horizonte

CAR - República Centro Africana (corresponde ao haplotipo Bantu ou CAR)

CDC - Centers of Disease Control and Prevention

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CSSCD - *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* - Estudo Cooperativo em Doença Falciforme

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DP - Desvio Padrão

E.P. - Erro padrão da média

EUA - Estados Unidos da América

GRS - Gerências Regionais de Saúde

H⁺ - íon hidrogênio

Hb - Hemoglobina

Hb A – Hemoglobina A

Hb AC - Traço C

Hb AS - Traço S ou traço falciforme

Hb C - Hemoglobina C

Hb F - Hemoglobina Fetal

Hb S - Hemoglobina S

HEMOMINAS - Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais

HPLC - *High Performance Liquid Chromatography* - Cromatografia Líquida de Alta Resolução

HU - Hidroxiuréia

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDHM - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal

IEF - *Isoelectric focusing* - Eletroforese por Focalização Isoelétrica

K⁺ - íon potássio

MG - Minas Gerais

n - número de amostras

NIH - National Institute of Health

NO - Óxido Nítrico

Nupad - Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG

PETN - Programa Estadual de Triagem Neonatal

PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio

PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento

PSF - Programa de Saúde da Família

SC – Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobinas S e C

SCT - Setor de Controle do Tratamento

SD Punjab - Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobinas S e D Punjab

SEA - Seqüestro Esplênico Agudo

Sen - haplotipo Senegal

SO Arab - Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobinas S e O Arab

SRTN - Serviço de Referência em Triagem Neonatal

SS – Genótipo homozigoto para hemoglobina S

STA - Síndrome Torácica Aguda

SUAS - Sistema Único de Assistência Social

SUS - Sistema Único de Saúde

S β tal - Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e talassemia

S β^+ tal - Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e β^+ talassemia

S β^0 tal - Genótipo duplo heterozigoto para hemoglobina S e talassemia menor

tal - talassemia

UBS - Unidade Básica de Saúde

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incidência dos fenótipos da doença falciforme, segundo o Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, em um milhão de crianças triadas no período de 1998 a 2002.....	66
Tabela 2 - Situação do acompanhamento das crianças triadas com Doença Falciforme pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.....	69
Tabela 3 - Distribuição dos municípios segundo a população em Minas Gerais e no Brasil.....	73
Tabela 4 - Tipos de documentos enviados pelos municípios ao PETN para notificar os óbitos de crianças com doença falciforme ocorridos no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=78).....	76
Tabela 5 - Distribuição dos óbitos segundo a Unidade de Referência da Fundação Hemominas (n=78).....	77
Tabela 6 - Distribuição dos óbitos segundo perfil hemoglobínico detectado na triagem neonatal das 78 crianças com doença falciforme falecidas no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.....	78
Tabela 7 - Idade à coleta do sangue para a triagem neonatal das 78 crianças com doença falciforme falecidas no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.....	78
Tabela 8 - Idade ao óbito e idade à primeira consulta no hemocentro das 78 crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.....	79

Tabela 9 - Distribuição e freqüência dos óbitos, de acordo com o genótipo, das crianças triadas com doença falciforme no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.....	83
Tabela 10 - Probabilidades estimadas de sobrevida ($\% \pm EP^*$) de 1396 crianças diagnosticadas entre março de 1998 e fevereiro de 2005, conforme o tipo de hemoglobinopatia e o tempo de sobrevida (1, 3 e 5 anos).....	85
Tabela 11 - Dados hematológicos das crianças com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005, pesquisados em 58 prontuários da Fundação Hemominas.....	86
Tabela 12 - Distribuição das crianças diagnosticadas com doença falciforme pelo PETN de Minas Gerais e dos 78 óbitos, por Gerência Regional de Saúde (GRS), no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.....	88
Tabela 13 - Classificação dos municípios de residência das 78 crianças com doença falciforme triadas pelo PETN que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005, segundo o porte populacional (n=61).....	89
Tabela 14 - Distribuição dos 61 municípios de residência das crianças com doença falciforme triadas pelo PETN, que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005, segundo os valores do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM).....	90
Tabela 15 - Idade dos pais das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	91
Tabela 16 - Escolaridade dos pais das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	91

Tabela 17 - Ocupação, fora do domicílio, das mães das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	92
Tabela 18 - Ocupação dos pais das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	92
Tabela 19 - Número de membros das famílias das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	93
Tabela 20 - Situação da casa das famílias das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	94
Tabela 21 - Situação do saneamento básico das residências das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	95
Tabela 22 - Uso do antibiótico profilático, ácido fólico e imunobiológicos especiais pelas crianças com doença falciforme triadas pelo PETN que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	100
Tabela 23 - Ocorrência de seqüestro esplênico, crise algica e transfusão anteriores ao óbito nas crianças com doença falciforme, triadas pelo PETN, que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	101
Tabela 24 - Primeiros sinais e sintomas relacionados ao evento que motivou o óbito das crianças com doença falciforme, triadas pelo PETN, que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005, segundo a freqüência com que foram citados nas 52 entrevistas.....	102

Tabela 25 - Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o atendimento médico na ocasião do evento que motivou o óbito das crianças com doença falciforme, triadas pelo PETN, que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	103
Tabela 26 - Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o óbito das crianças com doença falciforme, triadas pelo PETN, que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	103
Tabela 27 - Principais dificuldades encontradas durante o acompanhamento médico das crianças com doença falciforme triadas pelo PETN e falecidas no período de março de 1998 a fevereiro de 2005, segundo a freqüência com que foram citadas nas 52 entrevistas.....	106
Tabela 28 - Características dos domicílios das 52 famílias entrevistadas e dados da PNAD 2004 para o estado de Minas Gerais.....	125

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição geográfica das talassemias, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias.....	29
Figura 2 - Distribuição do gene da doença falciforme em todas as partes do mundo, com setas indicando a sua expansão pela América e, recentemente, pela Europa.....	29
Figura 3 - Incidência da anemia falciforme (Hb SS)(*) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde – DRS. Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001.....	30
Figura 4 - Incidência da doença da hemoglobina SC (Hb SC) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde – DRS. Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001.....	31
Figura 5 - Incidência do traço falciforme (Hb AS) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde DRS. Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001.....	32
Figura 6 - Incidência da doença falciforme(*) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde – DRS. Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001.....	33
Figura 7 - Manifestações clínicas da doença falciforme.....	35
Figura 8 - Localização das unidades da Fundação Hemominas responsáveis pelo acompanhamento da Doença Falciforme.....	67
Figura 9 - Distribuição municipal do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) Minas Gerais, 2000.....	74

Figura 10 - Distribuição dos endereços de residência das 78 crianças com doença falciforme falecidas no período de março de 1998 a fevereiro de 2005	77
Figura 11 - Distribuição por faixa etária dos óbitos das 78 crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.....	80
Figura 12 - Local do óbito das 78 crianças triadas com doença falciforme pelo PETN que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.....	80
Figura 13 - Local do óbito das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005, segundo as informações do documento de óbito e das entrevistas (n=52).....	81
Figura 14 - Causas de óbito das 78 crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005, segundo as informações do documento de óbito.....	82
Figura 15 - Causas de óbito das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005, segundo as informações do documento de óbito e das entrevistas (n = 52).....	83
Figura 16 - Curvas de sobrevivência, por tipo de hemoglobinopatia, das 1396 crianças com doença falciforme, diagnosticadas entre março de 1998 a fevereiro de 2005 (método de Kaplan-Meier).....	84
Figura 17 - Distribuição das crianças com doença falciforme triadas pelo PETN que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 por Gerência Regional de Saúde, segundo o município de residência (n=78).....	87

Figura 18 - Renda <i>per capita</i> mensal das famílias das crianças com doença falciforme triadas pelo PETN que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	94
Figura 19 - Característica do telhado das casas das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	96
Figura 20 - Característica do piso das casas das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	96
Figura 21 - Característica da parede das casas das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	97
Figura 22 - Local de realização da entrevista com as famílias das crianças com doença falciforme triadas pelo PETN que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	98
Figura 23 - Presença do Programa de Saúde da Família (PSF) na cidade em que residia a criança na ocasião do óbito e atualmente (n=52).....	99
Figura 24 - Frequência das internações, anteriores ao evento que motivou o óbito, das crianças com doença falciforme triadas pelo PETN que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	100
Figura 25 - Primeiro serviço de saúde procurado na ocasião do evento que causou o óbito das crianças com doença falciforme triadas pelo PETN, que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=52).....	104

Figura 26 - Meios de transporte usados nos 24 encaminhamentos para hospitais das crianças com doença falciforme triadas pelo PETN, falecidas no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=24)..... **105**

1- INTRODUÇÃO

A doença falciforme, descrita pela primeira vez em 1910 por HERRICK, é uma doença de caráter genético, freqüente, mas não exclusiva, em indivíduos de origem africana (SERJEANT, 1999). É decorrente de uma mutação no gene que codifica a cadeia beta da globina, localizado no cromossoma 11. Como conseqüência, ocorre a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal da hemoglobina adulta (Hb A), dando origem à hemoglobina S (Hb S) (SERJEANT, 1999).

O gene mutante da Hb S ocorre com maior freqüência na África Equatorial, no Mediterrâneo, na Índia e em países para os quais houve migração desses povos (DOVER & PLATT, 1998). Estima-se que 10% a 20% da população da África Equatorial apresente o traço falciforme. Na população de recém-nascidos da Jamaica, SERJEANT *et al.* (1986) relataram que a freqüência encontrada para o traço da Hb S (Hb AS) foi de 10% e a do traço da Hb C (Hb AC), de 3,5%. Entre os negros americanos, as freqüências para o traço da Hb S e da Hb C foram de 8% e 2%, respectivamente (SERJEANT, 1992).

As figuras 1 e 2 fornecem uma dimensão da distribuição mundial da doença falciforme, em áreas de maior prevalência.

No Brasil, o gene da hemoglobina S foi introduzido durante o regime escravocrata (ZAGO *et al.*, 1983). Embora sua real incidência não seja conhecida, estima-se que 2% a 8% da população brasileira apresente o traço falciforme (ZAGO *et al.*, 1983). Segundo os dados do Programa Estadual de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais (PETN-MG), em mais de um milhão de crianças triadas, a incidência do traço da Hb S foi de 3,3% e a do traço da Hb C, de 1,3% (JANUÁRIO, 2002). Entre doadores de sangue, um estudo realizado em 1994 pela Fundação Hemominas, em Minas Gerais, encontrou uma freqüência de 4,7% de traço S e de 1,5% de traço C (CARVALHO *et al.*, 1994).

A anemia falciforme é considerada pelo Ministério da Saúde como a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil (PROGRAMA DE ANEMIA FALCIFORME - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996). Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, estima-se a prevalência de 25.000 a 30.000 pessoas com anemia falciforme no País e a incidência de 3.500 novos casos a cada ano (CANÇADO & JESUS, 2007).

No período de 1979 a 1995, ALVES (1996) analisou, no Brasil, os registros de óbito do Sistema de Informações de Mortalidade e constatou que, em 80% dos casos de óbito por anemia falciforme, as pessoas não haviam completado 30 anos de idade e que 88% das pessoas que morreram em decorrência da doença não tiveram o registro correto de sua causa de morte.

Em 1970, a mediana de sobrevida, para cidadãos norte-americanos com a forma homozigótica (Hb SS) da doença, era de 20 anos (SCOTT, 1970). Após a implantação dos programas de diagnóstico neonatal, educação e atenção integral ao paciente, uma criança com a mesma condição (Hb SS) passou a apresentar 85% de chance de sobrevida aos 20 anos (LEIKIN *et al.*, 1989).

Em Minas Gerais, a incidência da doença falciforme é de 1: 1.400 recém-nascidos triados, tendo como base o Programa Estadual de Triagem Neonatal (PETN) que implantou a triagem para hemoglobinopatias em março de 1998. O PETN de Minas Gerais abrange todos os municípios do Estado e sua cobertura é de 94% dos recém-nascidos vivos (JANUÁRIO, 2002).

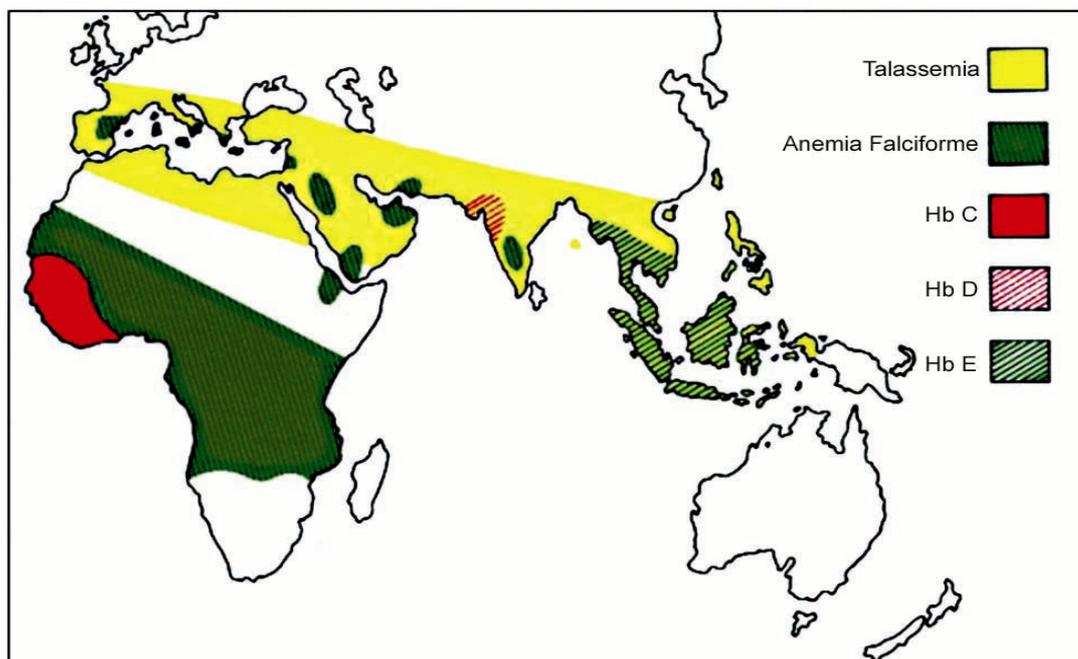
A distribuição regional dos genótipos SS, SC e traço falciforme no estado de Minas Gerais são mostradas pelas figuras 3, 4 e 5, respectivamente. A figura 6 representa a distribuição da doença falciforme em Minas Gerais.

O acompanhamento das crianças com doença falciforme identificadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais é realizado pelos hemocentros da Fundação Hemominas, todos seguindo o mesmo protocolo para pacientes com doença falciforme e vinculados ao sistema de referência e contra-referência do programa.

Este estudo tem como objetivo o conhecimento mais detalhado das causas e circunstâncias dos óbitos ocorridos em crianças com doença falciforme triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, bem como a caracterização socioeconômica e cultural das famílias.

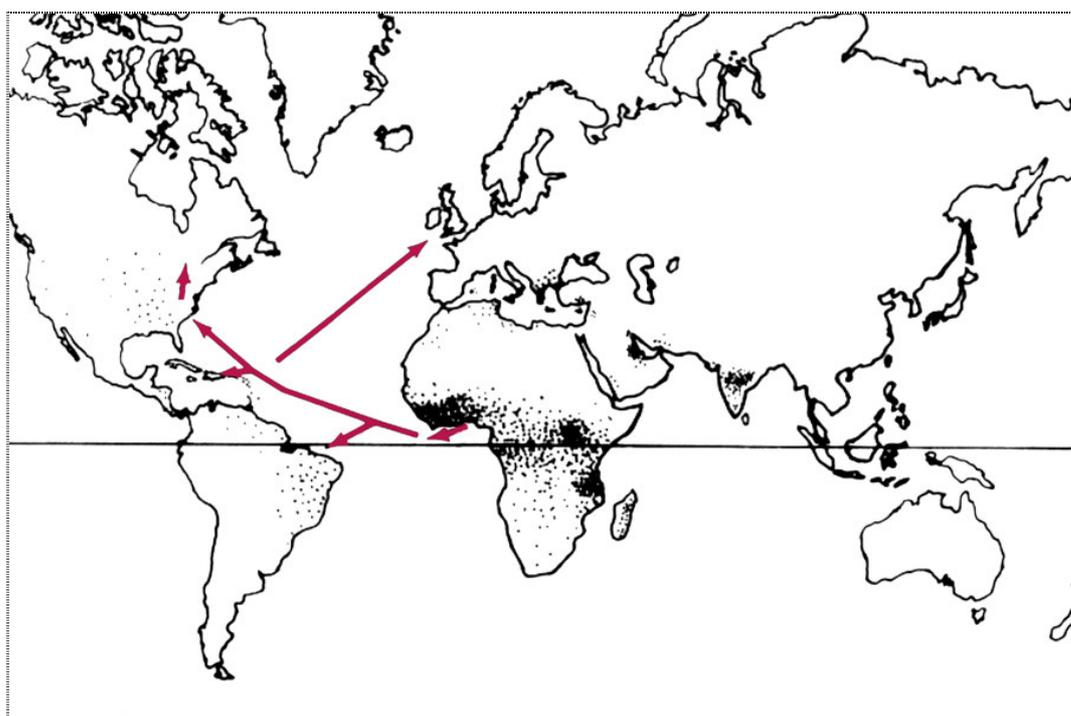
Acreditamos que esse estudo possa evidenciar os diversos determinantes do evento óbito, propiciando uma compreensão mais ampla da situação da doença falciforme no nosso Estado e favorecer o planejamento de políticas públicas e outras ações que possam contribuir para reduzir a morbi-mortalidade e melhorar a qualidade de vida do doente falciforme.

Figura 1 - Distribuição geográfica das talassemias, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias.



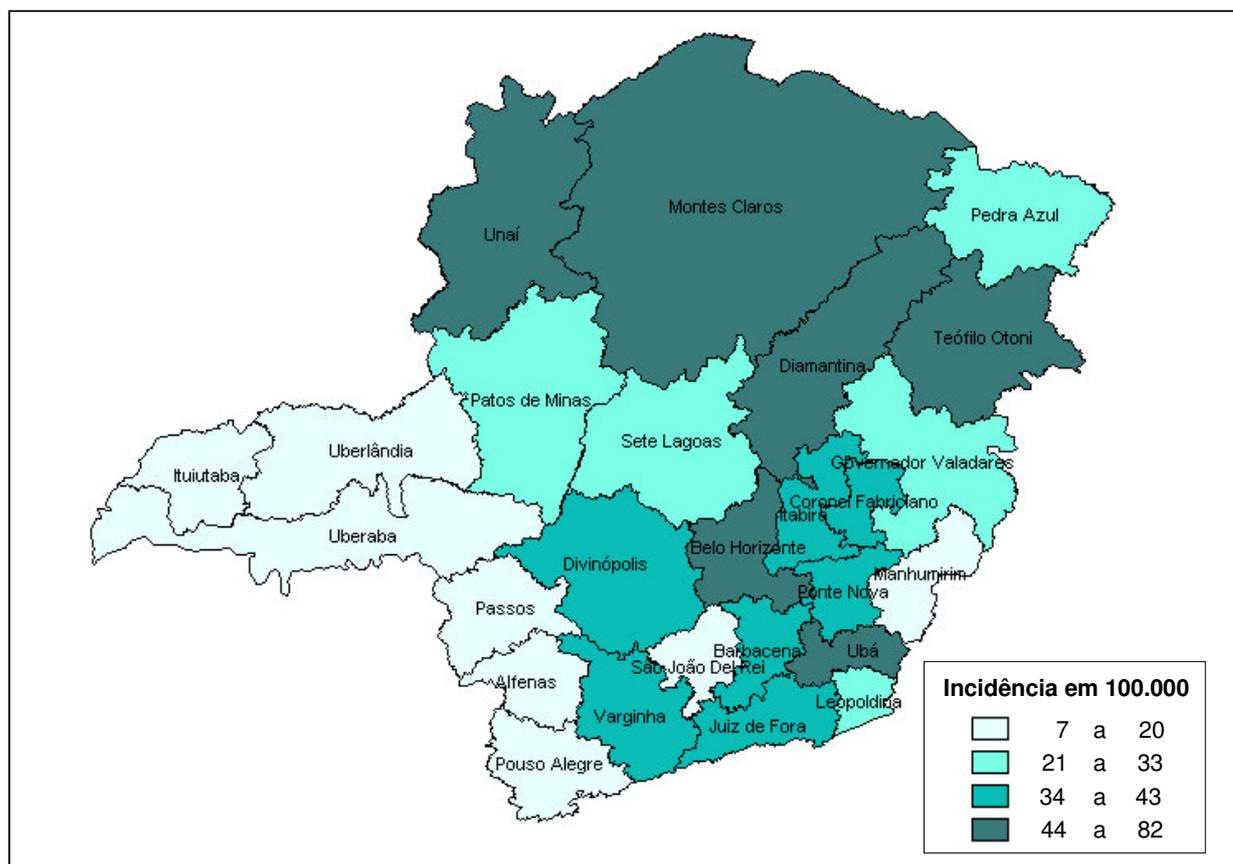
Fonte: HOFFBRAND & PETTIT, 1994

Figura 2 - Distribuição do gene da doença falciforme em todas as partes do mundo, com setas indicando a sua expansão pela América e, recentemente, pela Europa.



Fonte: SERJEANT, 1992

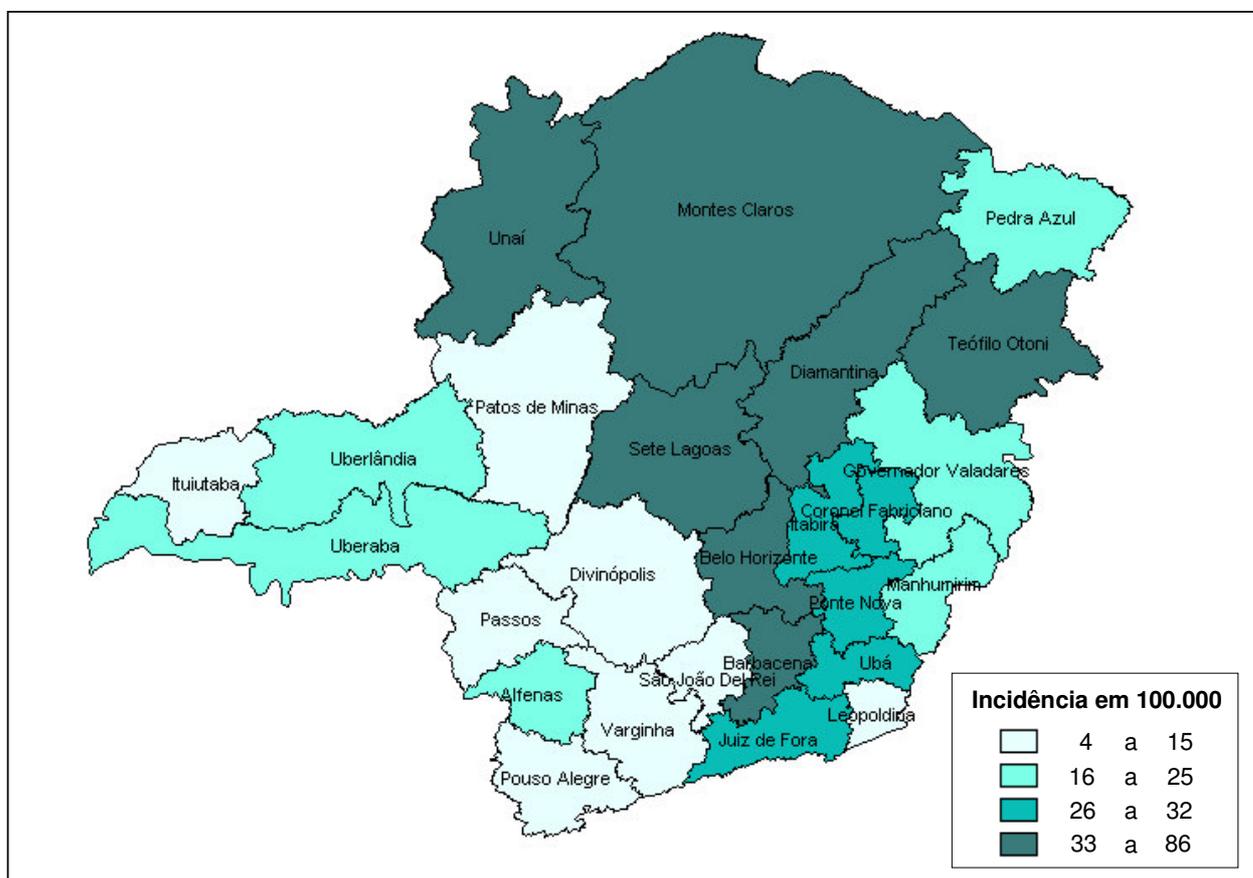
Figura 3 - Incidência da anemia falciforme (Hb SS)(*) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde – DRS. Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001



(*) Inclui S/β⁰ talassemia

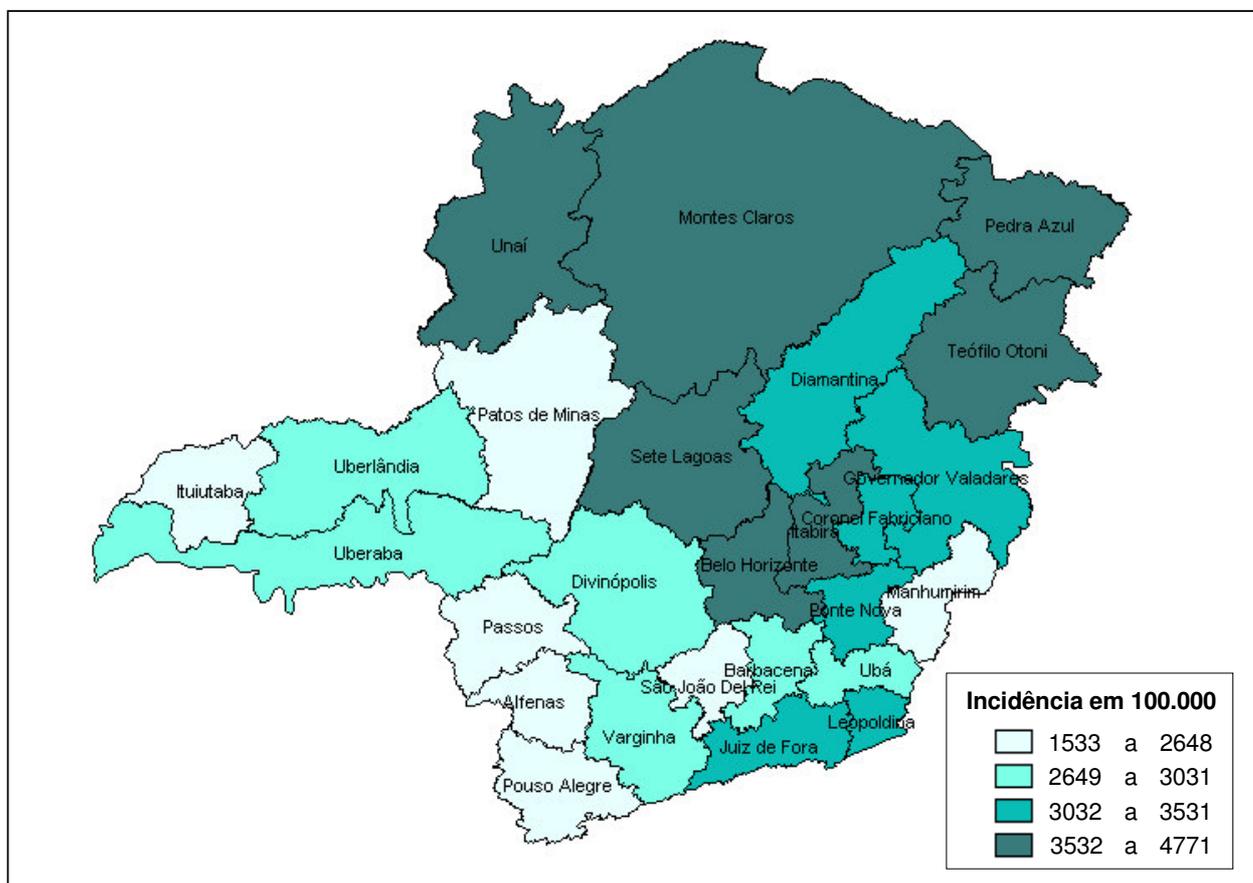
Fonte: JANUÁRIO, 2002

Figura 4 - Incidência da doença da hemoglobina SC (Hb SC) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde – DRS. Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001



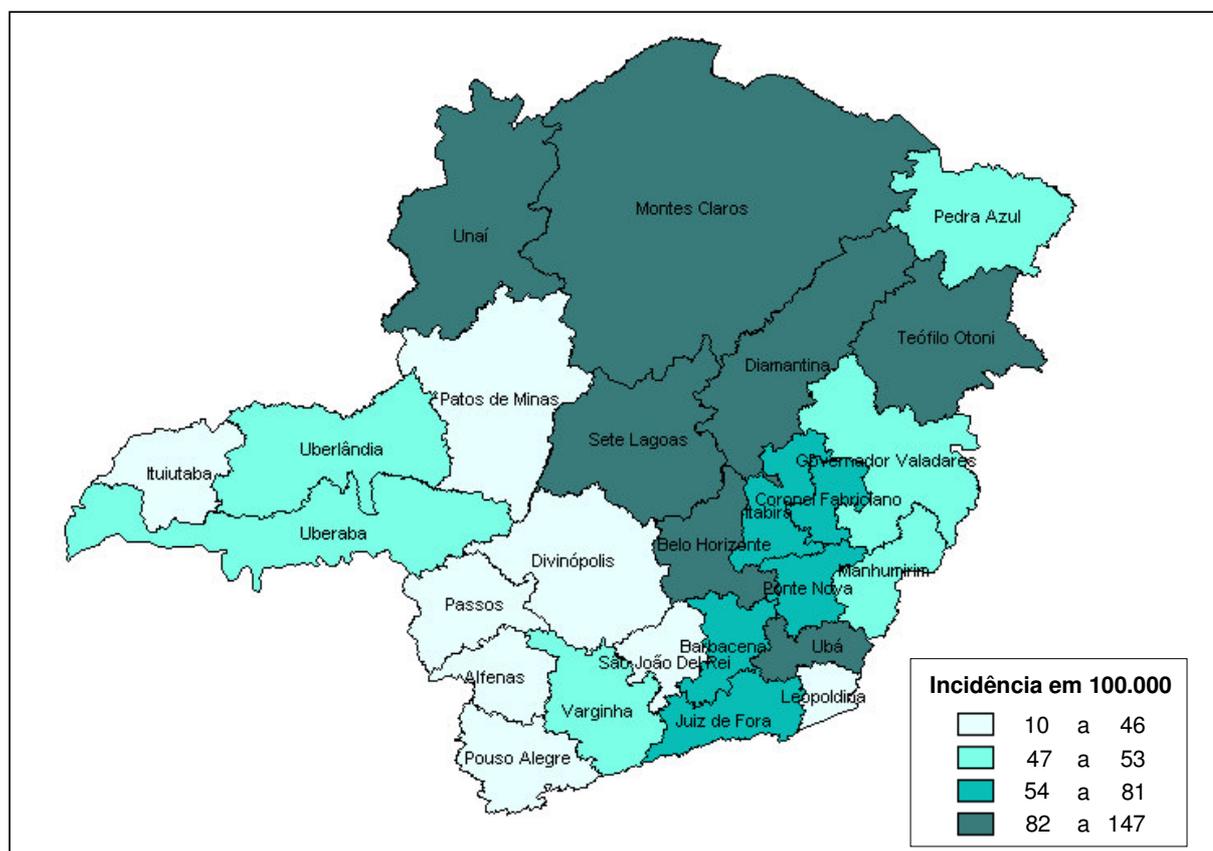
Fonte: JANUÁRIO, 2002

Figura 5 - Incidência do traço falciforme (Hb AS) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde DRS. Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001



Fonte: JANUÁRIO, 2002

Figura 6 - Incidência da doença falciforme^(*) em nascidos vivos, por Diretorias Regionais de Saúde – DRS. Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais - 1998/2001



(*) Inclui fenótipos: Hb SS, Hb SC, Hb S/β⁰ tal, Hb S/β⁺ tal, Hb S/D_{Punjab}

Fonte: JANUÁRIO, 2002

2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Doença Falciforme: aspectos conceituais e fisiopatologia

Por definição, doença falciforme é um termo genérico que engloba um grupo de desordens genéticas, de elevada importância clínica e epidemiológica, cuja característica principal é a herança do gene da hemoglobina S (gene β^s). Este gene determina a presença da hemoglobina variante S nas hemácias (QUINN *et al.*, 2004).

A anemia falciforme representa a forma homocigótica SS, sendo a forma mais comum e grave. Os estados de dupla heterocigose ocorrem quando um indivíduo herda um gene β^s e outro gene relacionado a outra hemoglobina variante, como por exemplo o gene relacionado à hemoglobina C, configurando o genótipo SC. A associação do gene β^s com outros genes mutantes como o da β talassemia produz os genótipos $S\beta^+$ talassemia e $S\beta^0$ talassemia (SERJEANT, 1992).

Os genótipos da doença falciforme mais comuns em nosso meio são: Hb SS, Hb SC, Hb $S\beta^+$ tal, Hb $S\beta^0$ tal e Hb SD_{Punjab} (JANUÁRIO, 2002). Apesar de particularidades que as distinguem, todas estas doenças têm manifestações clínicas semelhantes, porém com graus variados de gravidade (GASTON, 1987).

Os fenômenos vaso-oclusivos e a hemólise acentuada são os principais determinantes das manifestações clínicas da doença falciforme (SERJEANT, 1992).

Em determinadas situações como hipóxia, acidose e desidratação, a hemoglobina S pode sofrer polimerização e cristalizar-se no interior das hemácias, alterando a sua forma bicôncava habitual para a forma de foice. As hemácias falcizadas são mais rígidas e tornam mais lento o fluxo sanguíneo da microcirculação pré-capilar, havendo adesão das hemácias ao endotélio, resultando nos fenômenos vaso-oclusivos. Outros fatores vasculares e mediadores da resposta inflamatória podem contribuir para a vaso-oclusão (STUART & NAGEL, 2004). Os fenômenos vaso-oclusivos são responsáveis pela lesão tecidual aguda e crônica, levando às crises álgicas, acidente vascular cerebral, infartos pulmonares e esplênico, priapismo e comprometimento crônico de órgãos como os rins, coração, retinas, aparelho locomotor e outros (REED & VICHINSKY, 1998).

A sobrevivência das hemácias falcizadas é encurtada. Enquanto nos indivíduos normais a vida média das hemácias é de 120 dias, na doença falciforme esta varia de 8 a 25 dias. A taxa de hemólise é influenciada pelo grau de polimerização da Hb S. O

nível de hemoglobina está relacionado ao balanço entre hemólise e eritropoiese, além de ser influenciado pelo volume plasmático (SERJEANT, 1992). A anemia leva à limitação, em graus variados, das atividades físicas e a alterações adaptativas do sistema cardiovascular que se acentuam em pacientes mais velhos (SERJEANT, 1992).

2. 2 Apresentação Clínica

A doença falciforme é caracterizada por vaso-oclusão intermitente, hemólise crônica e importante variação nas manifestações clínicas e grau de gravidade entre os indivíduos doentes (REED & VICHINSKY, 1998). Apesar da alteração principal estar restrita aos glóbulos vermelhos do sangue, trata-se de doença sistêmica podendo acometer qualquer órgão.

As manifestações clínicas são primariamente relacionadas aos fenômenos vaso-oclusivos e à hemólise, como mostra a figura 7.

Geralmente, não ocorrem manifestações clínicas até por volta dos 4 a 6 meses de vida porque até essa idade a concentração de hemoglobina fetal (Hb F) é capaz de inibir a falcização. As primeiras manifestações na criança incluem anemia, dactilite, seqüestro esplênico agudo e infecção pneumocócica (BAINBRIDGE *et al.*, 1985).

Figura 7- Manifestações clínicas da doença falciforme*

Hemólise crônica	Vaso-oclusão
Anemia	Crises álgicas
Litíase biliar	Síndrome torácica aguda
Crise aplástica (parvovirus)	Acidente vascular cerebral
Icterícia	Priapismo
Atraso no crescimento	Retinopatia
Hipertensão pulmonar	Necrose óssea avascular
	Seqüestração esplênica
	Asplenia funcional
	Úlceras de perna
	Hipostenúria e enurese
	Nefropatia crônica

* Modificado de REED & VICHINSKY, 1998.

Entre os fatores genéticos que explicam a variabilidade da expressão clínica da doença falciforme destacam-se a interação com a alfa talassemia, persistência hereditária de hemoglobina fetal e os vários haplotipos do gene β^s .

A co-herança da α -talassemia com a Hb SS modifica as manifestações clínicas da anemia falciforme, com redução da hemólise e inibição da falcização intravascular tornando os pacientes menos susceptíveis às úlceras de perna e à síndrome torácica aguda (SERJEANT, 1992).

Segundo STEINBERG (1994), qualquer aumento da concentração da hemoglobina fetal é benéfico para os pacientes falciformes, havendo uma relação inversa entre o nível de Hb F e as manifestações clínicas. STEVENS *et al.*, em 1981, observaram que a incidência de dactilite e seqüestração esplênica aguda eram maiores nos lactentes que, aos seis meses de idade ou antes, apresentavam menor nível de Hb F. Observaram ainda que o baço se tornava palpável mais precocemente nesses pacientes e que a incidência de infecções e morte era maior quando a esplenomegalia ocorria mais cedo.

As manifestações clínicas podem variar conforme o haplotipo presente no paciente. Segundo POWARS *et al.* (1990), os haplotipos Senegal (Sen) e Arábia Saudita/Índia apresentam maiores níveis de hemoglobina fetal, com manifestações clínicas leves. O curso da anemia falciforme é mais grave no haplótipo Bantu ou CAR e mais leve no Sen, e intermediário no haplotipo Benin (Ben). No Brasil, ocorre a predominância do haplotipo Bantu (FIGUEIREDO *et al.*, 1994).

Fatores ambientais como a condição socioeconômica e composição nutricional da alimentação também podem contribuir para variações na gravidade da doença (SERJEANT, 1992).

2. 3 Eventos clínicos agudos mais importantes na infância

Os eventos agudos mais comuns na infância são crises álgicas, seqüestro esplênico agudo, infecções, crise aplásica, acidente vascular cerebral e síndrome torácica aguda.

2.3.1 Crises Álgicas

As crises álgicas são o sinal clínico mais marcante da doença falciforme. São caracterizadas por episódios de dor recorrentes, com duração de horas ou dias, podendo chegar a semanas, embora mais comumente tenham de 5 a 7 dias de duração. O início é súbito ou precedido por um período prodrômico com dor de baixa

intensidade (SERJEANT, 1992). A dor é resultante do infarto e necrose avascular da medula óssea, em consequência da vaso-oclusão na microcirculação da medula.

Vários fatores como acidose, infecções, exposição ao frio, desidratação, estresse físico e emocional podem desencadear as crises álgicas, embora freqüentemente nenhum fator seja detectado (OKPALA, 1998).

Há evidências de que a isquemia com lesão e necrose tecidual levem a uma resposta inflamatória. Com a liberação de substâncias mediadoras da reação inflamatória (íons K^+ e H^+ , histamina, bradicinina e prostaglandinas), os nocirreceptores são sensibilizados. Via fibras aferentes da medula espinhal e tálamo, os impulsos alcançam o córtex cerebral, manifestando-se a dor (BALLAS & MOHANDAS, 1996).

As crises álgicas são a maior causa de morbidade entre os pacientes falcêmicos, tanto crianças quanto adultos, e representam a principal causa de atendimento em unidades de urgência e hospitalização (PLATT *et al.*, 1991).

A dor óssea é a mais comum, afetando ossos longos, coluna vertebral, articulações e pelve. Pode acometer mais de um local, ser migratória e muitas vezes, envolver membros simétricos. Em crianças até os cinco anos de idade, as crises podem manifestar-se como dactilites, ou síndrome mão-pé, freqüentemente sendo o primeiro sinal da doença falciforme, com início por volta dos quatro meses de idade (SERJEANT, 1992).

A dor visceral, manifestada pela síndrome torácica aguda (pulmões) e dor abdominal (infarto intestinal), principalmente, é um outro tipo de dor que acomete a criança com doença falciforme (BALLAS & MOHANDAS, 1996).

2.3.2 Infecção

As infecções determinam elevada morbidade e mortalidade nos pacientes com doença falciforme. Os episódios infecciosos ocorrem com maior freqüência e gravidade nas crianças menores de cinco anos de idade, principalmente nos primeiros dois anos de vida.

A maior susceptibilidade dos pacientes com doença falciforme às infecções é atribuída a vários fatores: perda precoce e gradual da função esplênica, formação insuficiente de anticorpos, opsonização deficiente dos antígenos e baixa atividade bactericida dos polimorfonucleares.

Os principais patógenos são as bactérias encapsuladas, sendo o *Streptococcus pneumoniae* responsável pelo maior número de casos. Outros patógenos importantes em crianças até os cinco anos de idade são: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus*, *Neisseria meningitidis* e *Salmonella*.

ZARKOWSKY *et al.* (1986) analisaram 178 episódios de bacteremia em pacientes com doença falciforme acompanhados pelo *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD), nos Estados Unidos da América. A incidência de bacteremia foi significativamente maior entre os pacientes com Hb SS em comparação com o grupo com Hb SC, principalmente nas crianças com idade abaixo dos seis anos. As crianças com Hb SC mostraram uma redução abrupta na incidência de bacteremia após os 2 anos de idade, enquanto as crianças com Hb SS apresentavam redução mais gradual entre 2 e 6 anos de idade. O principal patógeno abaixo dos 6 anos de idade foi o pneumococo (66%). As bactérias gram-negativas foram responsáveis por 50% das bacteremias em pacientes acima dos 6 anos de idade. Em 77% dos casos de bacteremia por *Salmonella*, havia associação com osteomielite. A taxa de mortalidade por sepse pneumocócica no grupo de crianças abaixo dos 3 anos de idade foi de 24%.

O uso das vacinas antipneumocócicas heptavalente e 23-valente e da penicilina profilática são preconizadas para reduzir a incidência e a mortalidade por infecção pneumocócica. GASTON *et al.* (1986) demonstraram que o uso da penicilina profilática, iniciada precocemente, pode determinar a redução de até 85% na incidência de sepse pneumocócica.

2.3.3 Seqüestro Esplênico Agudo

A seqüestração esplênica resulta do aprisionamento de sangue no baço, em conseqüência da falcização e da obstrução do fluxo intravascular. O baço aumenta de volume e há queda aguda dos níveis basais de hemoglobina (redução acima de 2 g/dl), podendo levar ao choque hipovolêmico. A etiologia é desconhecida, embora a infecção de vias aéreas superiores tenha sido encontrada em 40% dos casos (EMOND *et al.*, 1985; SERJEANT & SERJEANT, 1993).

A criança apresenta piora clínica aguda, com acentuação da palidez, esplenomegalia, fraqueza, taquicardia e até sinais de choque nos casos mais graves. Exige diagnóstico precoce e adoção de medidas terapêuticas urgentes com correção da volemia e transfusão sangüínea.

Na Hb SS ocorre, principalmente, nos dois primeiros anos de vida, sendo rara após os seis anos de idade (TOPLEY *et al.*, 1981). Nas outras síndromes falciformes (Hb SC e S β talassemia) a sua ocorrência é menos freqüente, embora crianças mais velhas e adultos possam ser acometidos quando há persistência do baço.

EMOND *et al.* (1985) estudaram a história natural da seqüestração esplênica aguda em crianças na Jamaica. Em 308 crianças portadoras de Hb SS, observaram seqüestração esplênica aguda em 29%. A idade do primeiro episódio variou dos três meses aos seis anos de idade. O índice de recorrência foi aproximadamente de 50%. Nos casos de óbito, as crianças faleceram poucas horas após o início dos sintomas, antes da possibilidade de receberem transfusão sangüínea.

SERJEANT (1996) observou redução de 90% nos índices de mortalidade após programa de educação de pais e responsáveis, capacitando-os a fazer palpação esplênica e a detectar os primeiros sinais e sintomas da crise de seqüestração. Isso permitiu a procura imediata de atenção médica e pronto tratamento.

A abordagem do paciente após uma crise de seqüestração aguda deve levar em conta o grande risco de recorrência. TOPLEY *et al.* (1981) estudaram 52 crianças com a primeira crise de seqüestração esplênica. A mortalidade no primeiro episódio foi de 12%. Quatorze pacientes tiveram um segundo evento cuja mortalidade foi de 20%. Por isso, a indicação da esplenectomia é aconselhada após a segunda crise de seqüestração esplênica ou até antes, dependendo da gravidade do primeiro evento (SERJEANT & SERJEANT, 1993).

2.3.4 Síndrome Torácica Aguda

A síndrome torácica aguda (STA) é caracterizada pelo aparecimento de um infiltrado pulmonar radiológico recente com sintomas respiratórios e dor torácica em pacientes com doença falciforme. Geralmente ocorrem tosse, febre, dor torácica e dificuldade respiratória. As alterações radiológicas são infiltrados ou condensações que podem ser uni ou multilobares, com localização preferencial nos lobos superiores e médio nas crianças e nos lobos inferiores nos adultos (VICHINSKY *et al.*, 1996).

A etiologia é multifatorial, sendo implicados agentes infecciosos bacterianos e virais, aliados a fenômenos de vaso-oclusão pulmonar com trombose *in situ*, bem como embolia de tecidos necróticos ósseos durante as crises de vaso-

oclusão ósteo-articulares. O infarto pulmonar é mais raro na criança antes dos 12 anos de idade e mais comum no adulto.

A STA é freqüente causa de óbito tanto em crianças quanto em adultos com doença falciforme (MILLER *et al.*, 2000; THOMAS *et al.*, 1982; GILL *et al.*, 1989; GRAY *et al.*, 1991).

O tratamento da STA consiste na identificação da causa, quando possível, e o uso de antibióticos, mesmo nos casos duvidosos. Deve ser feita monitorização da função pulmonar com gasometria e oximetria de pulso (SERJEANT, 1993). O uso de transfusões simples ou de exsanguíneo-transfusão em casos de queda acentuada de PO₂ não deve ser protelado. A hidratação não deve ser excessiva (1.500 ml/m²/dia) para não provocar sobrecarga cardíaca. Analgésicos narcóticos devem ser evitados pelo risco de depressão respiratória, redução de trocas gasosas e atelectasias (VICHINSKY *et al.*, 1996).

2.3.5 Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das mais sérias complicações da doença falciforme. É caracterizado por lesões neurológicas que podem resultar em déficits, frequentemente hemiplegia, afasia e paralisia de nervos cranianos. Ocorre principalmente em pacientes com Hb SS, mas pode também ser observado em portadores de Hb SC e Sβ-talassemia. As crianças são mais afetadas, com incidência de 5% a 10% até os 15 anos de idade. O AVC isquêmico é mais comum nas crianças; nos adultos predomina a hemorragia intracraniana. Também podem ocorrer ataques isquêmicos transitórios, definidos como eventos isquêmicos cujos sintomas se resolvem em menos de 24 horas de evolução sem seqüelas aparentes.

O risco de recorrência do AVC é grande, principalmente nos primeiros anos após o primeiro evento. POWARS *et al.* (1978) observaram 67% de recorrência, sendo que 80% ocorrem nos três primeiros anos.

Várias alterações fisiopatológicas foram descritas no AVC. A alteração mais comum é o estreitamento acentuado ou a oclusão completa das artérias carótida, cerebral média e/ou anterior. Ocorre proliferação das camadas média e íntima dos vasos. A alteração endotelial atua como fator precipitante da adesão de plaquetas e de hemácias falcizadas, com formação de trombos. Há comprometimento do fluxo sangüíneo distal. O espasmo de vasos ou pequenos êmbolos pode levar à

sintomatologia neurológica transitória. A hemorragia intracraniana pode ser intracerebral ou subaracnóidea e geralmente é decorrente de um aneurisma vascular.

As crianças que sofrem um episódio de AVC geralmente recebem um regime de transfusões crônicas para prevenir recidivas. Os regimes de hipertransfusão com o objetivo de reduzir a hemoglobina S para menos de 30% conferem uma proteção significativa contra novos ataques (PEGELOW *et al.*, 1995).

2.3.6 Crise Aplásica

A principal causa de aplasia medular nos pacientes com doença falciforme é o Parvovírus B19, que acomete principalmente crianças na faixa etária de quatro a dez anos, sendo rara após os 15 anos de idade (SERJEANT *et al.*, 1981).

Manifestações prodrômicas podem ocorrer como mal-estar, mialgia, cefaléia e sinais de infecção do trato respiratório superior. O Parvovírus necessita de divisão celular para a sua replicação e a medula óssea constitui local adequado para tal. Com a redução da eritropoiese, por lesão das células hematopoiéticas precursoras e a reduzida sobrevivência das hemácias, os pacientes apresentarão queda acentuada dos níveis basais de hemoglobina e reticulocitopenia.

O tratamento consiste no diagnóstico precoce e transfusão sangüínea simples para melhora da oxigenação tecidual e das condições hemodinâmicas. A recuperação medular ocorre em cinco a dez dias, com característico aumento do número de reticulócitos (SERJEANT *et al.*, 1981).

2. 4 Mortalidade

A doença falciforme determina elevada morbidade e mortalidade, principalmente nos primeiros 5 anos de vida (LEIKIN *et al.*, 1989; PLATT *et al.*, 1994; SERJEANT, 1995; LEE *et al.*, 1995; KOKO *et al.*, 1998; THOMAS *et al.*, 1996). Entretanto, a mortalidade das crianças com doença falciforme nos primeiros 10 anos de vida tem diminuído (BAINBRIDGE *et al.*, 1985; POWARS *et al.*, 1990; VICHINSKY *et al.*, 1988; ZARKOWSKY *et al.*, 1986; DAVIS *et al.*, 1997). Segundo POWARS *et al.* (1990), pelo menos 90% das crianças têm expectativa de sobrevivência até a terceira década e mais comum está se tornando pacientes adultos alcançarem a idade de 50 - 60 anos. O aumento da sobrevivência ao longo do tempo corresponde à implantação dos

programas de diagnóstico neonatal precoce (NATIONAL SICKLE CELL ANEMIA CONTROL ACT, 1972) e das medidas profiláticas para infecção pneumocócica (GASTON et al.,1986).

A maioria dos genótipos da doença falciforme está associada à diminuição da expectativa de vida (THOMAS *et al.*,1982).

A anemia falciforme, estado de homozigose para hemoglobina S, representa o genótipo mais comum e a apresentação clínica mais grave da doença. Vários estudos mostram a maior incidência dos óbitos e menor sobrevida entre pacientes com anemia falciforme (LEIKIN *et al.*,1989; PLATT *et al.*,1994; THOMAS *et al.*,1982; MANCI *et al.*, 2003).

Em 1970, nos Estados Unidos, a mediana de sobrevida para pacientes com a forma homozigótica (SS) era de 20 anos (SCOTT, 1970). Em 1994, PLATT *et al.* relataram 50% de sobrevida até a quinta década de vida.

Em 1972, SEELER analisou 19 óbitos ocorridos em pacientes com anemia falciforme em um período de 5 anos, correspondendo a uma taxa de mortalidade de 8,4%. A idade variou de 7 meses a 13 anos, sendo que 68% dos óbitos ocorreram nos primeiros 6 anos de vida. As causas de óbito relatadas foram infecção (6), seqüestro esplênico (4), acidente vascular cerebral (3), insuficiência cardíaca congestiva (3) e outras causas (3). Houve predominância dos óbitos no sexo feminino (13 crianças).

DIGGS (1973), em um estudo retrospectivo baseado na revisão de 73 autópsias, estimou uma mediana de sobrevida de 14,3 anos, com 20% dos óbitos ocorrendo nos primeiros 2 anos de vida, um terço antes dos 5 anos, metade entre 5 e 30 anos e um sexto após a idade de 30 anos. Infecção foi a causa de óbito predominante nos primeiros 5 anos de vida.

ROGERS *et al.* (1978), em coorte realizada na Jamaica, encontraram taxa de mortalidade para crianças SS de 10% no primeiro ano de vida, 5% no segundo e cerca de 3% no terceiro. No primeiro ano de vida, os óbitos se concentraram entre 6 e 12 meses. Dos 15 óbitos de crianças SS até 24 meses de idade, 7 foram causados por seqüestro esplênico agudo.

Na Jamaica, em 1982, THOMAS et al. estudaram retrospectivamente 276 óbitos de pacientes com doença falciforme (241 SS, 23 SC, 7 S β ⁺ tal, 4 S β ⁰ tal, 1 SO Arab) que tinham sido atendidos no hospital de referência, desde sua fundação, em 1952, até 1982, perfazendo um período de 30 anos. Segundo os autores, os critérios diagnósticos da doença se tornaram cada vez mais precisos nesse período e desde

1957 o diagnóstico baseava-se na eletroforese de hemoglobina. Em 13 pacientes, antes de 1957, o diagnóstico se baseou na apresentação clínica, ou seja, anemia hemolítica com hemácias com morfologia característica ou alteração esplênica típica. Dos 23 óbitos em pacientes com doença SC, 6 ocorreram até a idade de 5 anos. Dentre os 241 pacientes SS, a distribuição da idade ao óbito mostrou maior mortalidade nos grupos mais jovens e cerca de um terço dos pacientes morreram nos primeiros 5 anos de idade. O número de óbitos foi de 24, 16 e 19 no primeiro, segundo e terceiro anos de vida, respectivamente. Considerando separadamente a mortalidade por ano de vida, observaram que a maior ocorrência se encontrava no primeiro ano, sendo que a grande maioria dos óbitos concentrou-se entre 6 e 12 meses. Entre os 199 pacientes SS em que foi possível a determinação da causa do óbito (autópsia ou história clínica), as principais causas, em ordem de frequência, foram: síndrome torácica aguda, seqüestro esplênico, insuficiência renal e meningite. A síndrome torácica aguda (pneumonia, embolismo ou ambos) foi responsável por 60 óbitos e o seqüestro esplênico agudo por 23. A frequência de embolismo pulmonar aumentou com a idade. O seqüestro esplênico agudo foi a principal causa de óbito no primeiro ano de vida. Insuficiência renal (21 casos) foi a causa de 18% dos óbitos acima de 20 anos. Meningite ocorreu em 18 casos, predominando nas crianças abaixo de 8 anos, assim como a septicemia. Em ambos os casos a principal bactéria isolada foi o pneumococo. Quatorze pacientes tiveram acidente vascular cerebral, geralmente associado a outros diagnósticos. Com o controle das complicações agudas, o maior determinante da mortalidade pareceu ser o comprometimento funcional dos pulmões, coração, cérebro e rins pelos fenômenos vaso-oclusivos.

BAINBRIDGE *et al.* (1985) relacionaram o óbito com a presença ou não de eventos agudos prévios. Dentre as 305 crianças com doença SS acompanhadas desde o diagnóstico pela triagem neonatal, na Jamaica, ocorreram 41 óbitos. Vinte e sete crianças já haviam tido eventos prévios, 10 faleceram com a ocorrência do primeiro evento e, em 4 casos, a causa do óbito não se relacionava a eventos da doença falciforme e as crianças não tinham apresentado sintomas até então. Dactilite foi o evento inicial mais freqüente (50%), seguido por crise álgica (25%) e seqüestro esplênico agudo (20%).

LEIKIN *et al.* (1989), em coorte realizada nos Estados Unidos, entre março de 1979 e agosto de 1987, com 2.824 pacientes com doença falciforme e idade até 20 anos, relataram a ocorrência de 73 óbitos. A maioria dos óbitos ocorreu em pacientes SS (61 casos). Houve um pico na incidência dos óbitos em crianças SS

entre 1 e 3 anos de idade. O número de óbitos em pacientes SS entre 1 e 3 anos e entre 6 e 10 anos de idade foi significativamente maior quando comparado com pacientes SC nesses grupos etários. Não houve diferenças entre pacientes SS e SC nos outros grupos etários abaixo de 20 anos. Também não houve diferença na incidência dos óbitos entre os sexos, na faixa etária estudada. A probabilidade das crianças SS sobreviverem até 20 anos de idade foi, aproximadamente, de 85% e para as crianças SC essa probabilidade foi maior que 95%. A determinação da causa do óbito foi baseada na informação das circunstâncias que antecederam o óbito, revisão de dados clínicos e laboratoriais, relatório da autópsia (se possível) e informações obtidas através de entrevista. A causa principal de óbito foi considerada como sendo o processo que levou diretamente à falência de órgãos vitais. A infecção bacteriana foi a causa de óbito mais prevalente (38,4%). Todos os 28 pacientes tiveram a bacteremia confirmada por hemocultura. *Streptococcus pneumoniae* foi identificado em 23 casos, *Haemophilus influenzae* em 3, *Salmonella* em 1 e um paciente teve o *S. pneumoniae* isolado do líquido céfalo-raquidiano. Nove óbitos (12,3%) foram atribuídos ao acidente vascular cerebral e 7 deles ocorreram em pacientes entre 10 e 19 anos. Seis pacientes tiveram como causa principal do óbito a síndrome torácica aguda, um caso foi relacionado à crise aplásica e um à seqüestração esplênica. Em 9 pacientes, a causa do óbito não se relacionava com a doença (trauma e outras patologias) e em 19 casos (26%) não foi possível a identificação da causa do óbito. Apesar da infecção ser a principal causa de óbito entre os pacientes até 3 anos de idade, também é responsável por cerca de 25% dos óbitos em crianças mais velhas e adolescentes. Três fatores de risco foram identificados apenas para a coorte até 3 anos de idade: baixa concentração de hemoglobina, leucocitose acima de 15.000/mm³ e baixos níveis de hemoglobina fetal (<15%).

Em 1978, teve início nos Estados Unidos um estudo colaborativo e multicêntrico coordenado pelo *National Institute of Health* (NIH) com o objetivo de investigar o curso clínico da doença falciforme desde o nascimento até o óbito. Entre 1978 e 1986, 600 crianças com menos de 6 meses de idade entraram nesse estudo. Os eventos agudos mais comuns nessa faixa etária foram infecção (61,3%), crise de dor (30%), síndrome torácica (30%) e anemia aguda (10,7%). A mortalidade nesse grupo foi de 3,3%. A causa mais comum de óbito foi infecção. Episódios de anemia aguda ocorreram em 10,7% das crianças. Apesar da crise de seqüestração esplênica aguda responder pela maioria desses eventos, não houve nenhum óbito. Os autores concluíram que medidas educativas que visam ao reconhecimento precoce dessa

complicação pelos pais e a os cuidados médicos imediatos contribuíram para a ausência de mortalidade por essa causa (GILL *et al.*,1989).

Em 1995, GILL *et al.*, em estudo prospectivo com 694 crianças com doença falciforme menores que 6 meses de idade e acompanhadas por 10 anos, relataram maior freqüência de bacteremia em crianças SS abaixo dos 4 anos e em crianças SC, abaixo dos 2 anos. Os 20 óbitos, todos de pacientes SS, se concentraram na faixa etária entre 6 meses e 3 anos e mais de 50% foi causado por infecção.

Em 1991, GRAY *et al.* estudaram 18 óbitos ocorridos em um grupo de 384 pacientes com doença falciforme na Inglaterra. Descreveram 11 óbitos em pacientes com idade abaixo de 20 anos, 7 óbitos ocorridos no domicílio e 3 nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar. A causa de óbito mais comum, isoladamente, foi a síndrome torácica aguda. Os autores concluíram que a agilidade no reconhecimento do evento agudo e a busca por atendimento médico devem contrapor-se à rapidez da evolução dos sinais e sintomas graves da doença.

Em estudo prospectivo e multicêntrico, PLATT *et al.* (1994) acompanharam 3.764 pacientes, com idade variando entre o nascimento e 66 anos, no período de 1978 a 1988. A mediana da idade ao óbito foi 42 anos para homens e 48 anos para mulheres com anemia falciforme. Para pacientes com doença falciforme SC, a mediana de idade ao óbito foi 60 anos para homens e 68 anos para mulheres. A maior sobrevida observada no sexo feminino é um achado típico em estudos com a população negra africana e outras populações normais. Entre os pacientes com mais de 20 anos de idade, o risco de morte não é facilmente determinado. Considera-se que a mortalidade entre adultos varia de acordo com condições agudas e crônicas como insuficiência renal, crises algicas, convulsões e síndrome torácica aguda. Os pacientes com doença mais sintomática têm maior risco de óbito. Níveis de hemoglobina fetal acima de 8,5% se associam a maior sobrevida. Em 18% dos óbitos, havia evidências clínicas de falência de órgãos (insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva ou seqüelas de acidente vascular cerebral) e em 33% dos casos, os óbitos aconteceram durante um evento agudo clássico (crise algica, síndrome torácica aguda ou acidente vascular cerebral) em pacientes relativamente saudáveis. Alguns fatores associados a esses óbitos foram: embolia, colapso cardíaco e falência aguda de órgãos silenciosa e cronicamente comprometidos.

No Brasil, em 1996, ALVES publicou um estudo da mortalidade por anemia falciforme baseado nos óbitos registrados pelo Sistema de Informações de Mortalidade, no período de 1979 a 1995. Os resultados mostraram que 25% dos óbitos ocorreram em crianças até 4 anos de idade e 50% até a idade de 16 anos. A média de idade ao óbito foi de 18,6 anos. O sexo não foi um determinante significativo de maior ou menor sobrevida. Provavelmente, a média dos 140 óbitos/ano, no período estudado, aponta para a existência de importante sub-registro, considerando-se a estimativa de 1000 óbitos/ano por anemia falciforme.

KOKO *et al.* (1998), em estudo realizado no Gabão, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1992, relataram uma taxa de mortalidade para a doença falciforme de 7,2%. Dos 23 óbitos estudados, 60% ocorreram em crianças com até 5 anos de idade, sendo a anemia aguda (47,8%) e a infecção (30,4%) as principais causas dos óbitos. Estima-se que no Gabão, África, 24% da população seja portadora do traço falciforme e 2,2% tenham doença SS.

Segundo publicação do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), entre 1990 e 1994, foram identificados 2.487 crianças com doença falciforme pelos programas de triagem neonatal de três estados americanos. Ocorreram 27 óbitos entre as crianças com doença falciforme, sendo que em 20 casos a causa descrita na certidão de óbito incluía ou tinha relação com a doença. A mediana de idade ao óbito foi de 22 meses. A taxa de mortalidade, semelhante para cada estado, foi de 1,5 para cada 100 crianças negras com a doença (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1998).

No trabalho de MILLER *et al.* (2000) foram analisadas prospectivamente 392 crianças diagnosticadas com anemia falciforme (SS) ou S β ⁰ talassemia antes dos seis meses de idade. Os dados clínicos e laboratoriais, foram coletados no período médio (\pm DP) de $10 \pm 4,8$ anos e os resultados obtidos antes da idade de dois anos foram avaliados quanto à possibilidade de predição da gravidade da doença. Quatro eventos foram usados para definir a doença como grave: óbito; acidente vascular cerebral; crises álgicas com frequência maior ou igual a duas vezes ao ano, com necessidade de assistência médica; e a ocorrência de pelo menos um episódio de síndrome torácica aguda por ano. Os resultados mostraram que 70 crianças (18%) evoluíram com gravidade. O evento mais comum usado na determinação da gravidade foi o acidente vascular cerebral (36%). O óbito ocorreu em 18 das 70 crianças (26%). As principais causas de óbito foram infecção, síndrome torácica aguda e seqüestro esplênico. A média de idade ao óbito foi $5,9 \pm 3,6$ anos. A crise

álgica e a síndrome torácica aguda recorrentes ocorreram em 17 (24%) e 10 (14%) dos pacientes, respectivamente. Os autores concluíram que três manifestações da doença falciforme, nos primeiros dois anos de vida, podem ser preditivas da gravidade: dactilite antes de 1 ano de idade; anemia intensa com nível de hemoglobina menor que 7 g /dl; e leucocitose na ausência de infecção.

Em 2001, WIERENGA *et al.* publicaram os resultados da estimativa da sobrevida de pacientes SS. O estudo foi baseado na coorte de 3.301 pacientes SS atendidos em clínicas de referência para doença falciforme na Jamaica. A mediana de sobrevida foi de 53 anos para homens e 58,5 anos para mulheres.

Em 2002, ESCOFFERY & SHIRLEY realizaram o estudo retrospectivo de 841 casos de morte súbita natural na Jamaica, ocorridas em um período de 15 anos. Esses óbitos aconteceram nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar ou ocorreram de forma inesperada, sendo o médico incapaz de determinar a causa. Através da revisão das autopsias, concluíram que a doença falciforme foi a décima principal causa de óbito, respondendo por 2,5% dos casos (21 óbitos). A idade variou de 2 a 61 anos e a média foi de $20,9 \pm 2,5$ anos, havendo predominância dos óbitos no sexo masculino. Também na Nigéria, a revisão de 487 autopsias realizadas em pacientes com morte súbita natural revelou que em 2,5% dos casos a causa do óbito foi a doença falciforme (AMAKIRI *et al.*,1997).

RAHIMY *et al.* (2003) em Benin, África, estudaram os efeitos de um programa intensivo de educação para familiares em doença falciforme, associado a um protocolo de cuidados clínicos, na evolução das crianças SS. Foi pressuposto que a variabilidade clínica da anemia falciforme na África e em outras regiões estaria relacionada não somente a determinantes genéticos como também ambientais. Palestras educativas para cuidadores sobre a doença falciforme, enfatizando a importância de manter as orientações médicas, o uso regular da profilaxia antipneumocócica e imunização e orientações nutricionais foram repetidas inúmeras vezes. As crianças SS (236) foram acompanhadas de julho de 1993 a dezembro de 1999. Observou-se redução marcante na frequência e gravidade dos eventos agudos e queda na taxa de hospitalização. Houve melhora do estado nutricional em 206 pacientes. Dos 10 óbitos, 7 ocorreram em menores de 5 anos. O seqüestro esplênico agudo foi a causa de 4 óbitos. Em 2 desses casos, a mãe fez o diagnóstico em casa e a criança foi encaminhada a um hospital onde não havia hemoderivados para transfusão imediata; nos outros 2 casos, a criança não chegou ao hospital a tempo para receber a transfusão. Os autores concluíram que o programa proposto não

requer grandes investimentos, pode ser implantado em comunidades com poucos recursos onde a incidência da doença é alta, necessita de equipe treinada para as ações de acompanhamento clínico e práticas educativas, podendo resultar na melhora da evolução clínica de muitas crianças.

MANCI *et al.*, em 2003, publicaram dados do estudo de 306 autopsias realizadas em pacientes com doença falciforme que tiveram morte natural, no período entre 1929 e 1996. A distribuição por fenótipos foi: Hb SS 79,7%, Hb SC 14,4% e S β tal 5,9%. Não houve diferenças significativas na distribuição por sexo. A média de idade ao óbito (21,3 anos para pacientes SS e 28,2 anos para SC) foi significativamente menor que em estudos clínicos prospectivos da mortalidade (SS 42-48 anos e SC 60-68 anos) (LEIKIN *et al.*, 1989; PLATT *et al.*, 1994). Provavelmente, a diferença se justificou pelo fato de que em um estudo baseado em autopsias ocorre uma seleção dos casos mais graves e complicados. O óbito foi associado a algum evento agudo em 63,3% dos casos e o evento mais comumente associado foi a crise algica. Infecção foi a causa de óbito mais comum (33-48 %), considerando as variações genotípicas e todos os agrupamentos etários. A porta de entrada mais freqüente foi o sistema respiratório, principalmente nas crianças. A segunda causa de óbito foi o acidente vascular cerebral (9,8%), sendo o tipo trombótico mais comum na infância e o hemorrágico, entre os adolescentes e adultos (OHENE-FREMPONG, 1991). Seqüestro esplênico agudo foi a terceira causa de óbito (6,6%). Entretanto, foi responsável por 28,3% dos óbitos até 3 anos de idade. Na maioria das vezes, o óbito foi repentino e inesperado (40,8%) ou ocorreu nas primeiras 24 horas após a consulta médica (28,4%). Os autores concluíram que as primeiras 24 horas após a apresentação para os cuidados médicos constituem um período crítico para os pacientes com doença falciforme e eventos agudos.

QUINN *et al.*, em 2004, publicaram os resultados da coorte de Dallas que incluía 711 pacientes com doença falciforme diagnosticados pela triagem neonatal. A mediana do tempo de acompanhamento no estudo foi de 7,4 anos (0,1-18,9 anos). A mediana da idade na primeira avaliação foi 4,2 meses. Ocorreram 25 óbitos, sendo 15 relacionados à doença falciforme e 10 aparentemente não relacionados. A idade média ao óbito foi 5,6 anos. Todos os óbitos relacionados à doença ocorreram em pacientes SS. Sepses e síndrome torácica aguda foram as causas principais. Ocorreram 30 episódios de acidente vascular cerebral (AVC), todos em pacientes SS. A mediana de idade para o primeiro AVC isquêmico foi 4,2 anos. Houve apenas um

óbito decorrente de AVC, em uma criança com 7,8 anos com complicações de AVC recorrente.

SHANKAR *et al.* (2005), em coorte realizada com 2.102 pacientes com doença falciforme entre janeiro de 1995 e dezembro de 2002, observaram taxa de hospitalização 7 a 30 vezes maior entre os pacientes abaixo de 60 anos quando comparados com a população normal. Quanto ao atendimento em serviços de emergência, a taxa é 2 a 6 vezes mais alta entre os pacientes falciformes sendo que as taxas mais elevadas são observadas entre 10 e 19 anos e entre 40 e 59 anos. Diferente de outros estudos (LEIKIN *et al.*,1989; DAVIS *et al.*,1997; SERJEANT, 1995), nessa coorte a maior prevalência de óbitos entre as crianças (abaixo de 20 anos), ocorreu na faixa entre 10 e 19 anos e a menor, entre 5 e 9 anos. Homens com doença falciforme apresentaram taxa de mortalidade significativamente maior que as mulheres entre 20 e 49 anos. Nas outras idades, não houve diferença entre os sexos.

LOUREIRO & ROZENFELD (2005) descreveram as características das internações hospitalares por doença falciforme no Brasil. A população estudada foi de 9.349 pacientes com diagnóstico de doença falciforme, internados no período de 2000 a 2002. A mediana de idade foi de 12 anos e cerca de 70% das internações foram abaixo dos 20 anos. O tipo de admissão mais freqüente foi pela emergência (65,6 a 90,8 %). A mediana de idade dos pacientes internados que evoluíram para o óbito foi de 26,5 a 30 anos. As taxas de óbito entre adultos (\geq 20 anos) foram cerca de cinco vezes maior do que entre crianças e adolescentes.

Em três décadas, de 1970 a 1990, a sobrevida média dos pacientes com doença falciforme aumentou de 14 anos para cerca de 50 anos (DIGGS, 1973; PLATT *et al.*,1994). Complicações da doença falciforme representam um problema mundial de saúde pública, com a estimativa de 120.000 a 250.000 crianças nascidas a cada ano com a doença (SERJEANT, 1997; WHO WORKING GROUP, 1983). Sabe-se que a probabilidade de desenvolvimento de complicações é parcialmente definida por fatores genéticos. Marcadores genéticos podem identificar subgrupos de pacientes com maior ou menor risco de crises álgicas, infarto ósseo, lesões irreversíveis em órgãos, hospitalização e morte (POWARS *et al.*,1990). Entretanto, não se sabe se esses fatores, isoladamente, poderiam explicar as diferenças geográficas observadas nas taxas de mortalidade. Essas podem ser influenciadas por variações regionais no acesso e qualidade dos serviços médicos, na abordagem médica para o tratamento das complicações, no comportamento dos pais em relação aos cuidados que devem ser dispensados ao paciente, na adesão à profilaxia com

penicilina, na disponibilidade de programas educativos sobre a doença e na condição socioeconômica das famílias (DAVIS *et al.*, 1997).

Torna-se evidente que as políticas públicas para a abordagem da doença falciforme não devem visar somente às questões assistenciais como o diagnóstico e tratamento, como também considerar os aspectos socioeconômicos e culturais dos pacientes como importantes determinantes da morbidade e mortalidade causadas pela doença.

2. 5 Medidas para redução da morbidade e mortalidade

Geralmente, as ações preventivas para as doenças genéticas incluem os níveis primário, secundário e terciário de prevenção (OLNEY, 1999).

A prevenção primária visa a evitar uma doença na população, ou seja, visa à diminuição da incidência dessa doença. Na doença falciforme, a prevenção primária engloba a triagem de portadores do traço, o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal. Esse último é alvo de controvérsias éticas porque coloca em debate a interrupção voluntária da gestação.

A prevenção secundária visa a identificar o mais precocemente possível uma doença, permitindo o desenvolvimento de ações para tentar recolocar o indivíduo numa situação saudável. A triagem neonatal para doença falciforme cumpre esse papel como o ponto de partida para o estabelecimento de estratégias de saúde pública como educação dos pais, imunização e profilaxia com penicilina, que são introduzidas antes do aparecimento dos sinais e sintomas da doença.

A prevenção terciária visa a reduzir o sofrimento e a incapacidade de forma a permitir uma rápida e melhor reintegração do indivíduo na sociedade, aproveitando as capacidades remanescentes. A maioria das intervenções terapêuticas na doença falciforme pode ser classificada como prevenção terciária. O uso da hidroxiuréia para melhora da anemia e diminuição da freqüência das crises álgicas, as transfusões para evitar a recorrência do AVC, o uso de analgésicos e hidratação para o controle da dor são exemplos de ações de prevenção terciária.

As possibilidades de cura da doença falciforme através do transplante de medula óssea ou terapia gênica ainda estão em estágio inicial de desenvolvimento e atualmente não têm impacto em saúde pública. A seguir serão feitas algumas

considerações sobre as medidas de maior importância para redução da morbidade e mortalidade da doença falciforme.

2.5.1 Triagem Neonatal

A maioria das crianças com doença falciforme é saudável ao nascimento. Os sintomas são raros antes de 3 meses de vida e pouco freqüentes antes dos 6 meses devido à concentração ainda elevada da hemoglobina fetal, que inibe a falcização.

Segundo BAINBRIDGE *et al.* (1985), das 305 crianças SS com idade variando de 17 meses a 10 anos, acompanhadas desde o diagnóstico pela triagem neonatal, 256 desenvolveram sintomas específicos da doença, 22 tiveram somente sintomas não específicos e 27 não desenvolveram sintomas até o momento da análise. Quanto à época da manifestação dos primeiros sintomas, em 32% das crianças aconteceram sintomas antes do primeiro ano de vida, em 62% das crianças os primeiros sintomas já haviam acontecido até o segundo ano de vida e, aos 5 anos, 90% das crianças já haviam apresentado sintomas específicos da doença.

Na infância, as maiores taxas de mortalidade foram observadas na faixa etária entre os 6 meses e 5 anos e a infecção foi a principal causa de óbito nesse grupo (LEIKIN *et al.*, 1989; SERJEANT *et al.*, 1995; LEE *et al.*, 1995).

Os resultados publicados por GASTON *et al.* (1986), comprovando que o uso profilático da penicilina resultou em uma redução de até 85% na incidência de sepse pneumocócica, desencadearam o processo para implementação da triagem neonatal nos Estados Unidos (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1987).

No ano de 1993, mais de 40 estados norte-americanos já realizavam, de forma parcial ou total, a triagem para identificação da doença falciforme (AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH, 1993). No Brasil, a Portaria 822 do Ministério da Saúde, de junho de 2001, instituiu uma política nacional para a triagem neonatal (PORTARIA 822 - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Segundo VICHINSKY (1991), a implementação da triagem neonatal para doença falciforme nos Estados Unidos tem sido considerada o maior fator para a diminuição da morbidade e mortalidade entre as crianças com a doença. O diagnóstico precoce através da triagem neonatal possibilitou o reconhecimento da doença como um importante problema de saúde pública e evidenciou a necessidade de desenvolver programas de atenção integral ao paciente. É consensual que o

diagnóstico pela triagem neonatal precisa estar acoplado a um programa de tratamento que englobe cuidados médicos, abordagem multidisciplinar, orientação genética, atividades educativas para pacientes e familiares para que haja impacto sobre a mortalidade (VICHINSKY, 1991; OLNEY, 1999; DAVIS *et al.*, 1997; SERJEANT, 1996).

2.5.2 Orientação Genética

O diagnóstico de doença falciforme ou traço falciforme em uma criança freqüentemente desvela o estado de portador de traço dos pais e de outros membros da família. Essa possibilidade pode causar ansiedade e estigmatização se não for comunicada cuidadosamente. Problemas também podem surgir quando a paternidade é questionada (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1987; AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH, 1993).

OLNEY (1999) recomenda que no processo de aconselhamento de pais de crianças com doença falciforme sejam inicialmente abordadas as questões do diagnóstico e da prevenção secundária, como o uso da penicilina profilática e imunização anti-pneumocócica e, num segundo momento, o tipo de herança, a probabilidade de recorrência da doença em uma próxima gestação e as opções reprodutivas.

O traço falciforme não é considerado doença, mas as pessoas que o possuem devem ser informadas sobre as implicações dessa condição para a própria saúde e para o planejamento familiar. Quando um recém-nascido com traço falciforme é identificado através da triagem, pelo menos um dos pais deve também ter o traço. Neste caso, a orientação genética deve ter foco na educação para capacitar o indivíduo a tomar decisões conscientes, de seu próprio interesse, sobre o planejamento familiar (GROSSMAN *et al.*, 1985).

O sucesso do aconselhamento genético não é determinado pela diminuição na incidência da doença falciforme, mas pela extensão das informações que são veiculadas para que as decisões sejam tomadas com autonomia e segurança.

2.5.3 Diagnóstico Pré-natal

O diagnóstico pré-natal da doença falciforme pode ser realizado por meio da coleta de pequena amostra do tecido fetal (líquido amniótico ou vilo coriônico), entre 10 e 14 semanas de gestação, para estudo genético. Com a informação de que o feto tem doença SS, a família tem, então, a opção de decidir sobre o prosseguimento da gravidez. Vários aspectos éticos, legais e sociais geram controvérsias sobre esse procedimento. Em Cuba, onde um programa de diagnóstico pré-natal teve início em 1983, 74% das 243 gestações com fetos com a doença SS ou SC foram interrompidas (GRANDA *et al.*, 1994). Em outro estudo realizado na cidade de New York, 21% das 25 gestações com fetos com doença SC e 51% das 83 gestações com fetos SS foram interrompidas (WANG *et al.*, 1994).

Segundo SERJEANT (1996), os casais que já possuem uma criança com a doença e, por isso, conhecem profundamente as implicações do diagnóstico, geralmente decidem pela interrupção da gestação com diagnóstico pré-natal positivo. Já os casais que não possuem um conhecimento aprofundado da questão, requerem informações detalhadas, mas quando informados da grande variabilidade do curso clínico da doença SS e da impossibilidade de prevê-lo, geralmente decidem prosseguir a gestação.

2.5.4 Educação

A identificação de uma criança com doença falciforme pela triagem neonatal proporciona a possibilidade de ensinar aos pais e a outros cuidadores aspectos da doença antes do aparecimento dos sintomas. Os resultados de pequenos estudos observacionais da aplicação das orientações por familiares participantes de programas educativos para doença falciforme sugerem que essas atividades ajudam a reduzir a mortalidade por seqüestro esplênico e infecção (EMOND *et al.*, 1985; VICHINSKY *et al.*, 1988).

Segundo as orientações do *National Institute of Health* (2002) para os programas educativos direcionados aos pais e cuidadores, inicialmente devem ser abordados aspectos da fisiopatologia da doença e a importância de manter a freqüência às consultas, a profilaxia com a penicilina e o esquema de imunização recomendado, inclusive a vacina antipneumocócica. Orientações sobre a necessidade de avaliação médica de urgência frente a quadros febris, acentuação da

palidez, aumento do tamanho do baço e dificuldade respiratória são importantes, pois o reconhecimento de um evento agudo grave e a busca rápida pela assistência médica podem salvar a vida da criança (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2002). Medidas simples como ensinar aos cuidadores a palpação do baço para a detecção do seu aumento podem contribuir para redução da mortalidade por seqüestro esplênico agudo (EMOND *et al.*, 1985). Os cuidados preventivos para crise álgica como hidratação, evitar exercícios físicos intensos e proteção ao frio também podem determinar redução na incidência desse evento (SERJEANT *et al.*, 1994).

A aproximação da adolescência e idade adulta redireciona os temas abordados nas atividades educativas para o próprio paciente. Priapismo, enurese, úlcera de perna, manejo da dor, hidratação, orientação vocacional, atividade física, síndrome torácica aguda, colelitíase, infecções, hidratação, herança genética, problemas neurológicos e ortopédicos, contracepção e gravidez são temas de especial interesse nessa faixa etária. Os pacientes devem ter a oportunidade de esclarecer, agora sob sua própria ótica, dúvidas sobre a doença. Esses grupos de educação devem contar com profissionais de diversas áreas de atuação: medicina, psicologia, serviço social, enfermagem, nutrição e outros (AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH, 1993).

2.5.5 Profilaxia para infecção pneumocócica

A infecção é uma das mais freqüentes causas de óbito relacionadas à doença falciforme (ROGERS *et al.*, 1978; THOMAS *et al.*, 1982; LEIKIN *et al.*, 1989; GILL *et al.*, 1989; 1995; ZARKOWSKY *et al.*, 1986).

O risco de sepse pneumocócica é maior até os 3 anos de idade (SERJEANT, 1999). A persistente agressão esplênica leva a alterações na capacidade fagocítica mediada por opsoninas e na produção de anticorpos. Como consequência da asplenia funcional, há maior suscetibilidade a infecções por organismos encapsulados, principalmente o pneumococo e o *Haemophilus influenzae* tipo b. O risco de infecção por pneumococo em crianças com doença falciforme menores de 5 anos é aproximadamente 30 a 100 vezes maior que em crianças saudáveis, o que justifica o uso de profilaxia no primeiro grupo (SERJEANT, 1992).

Segundo GASTON *et al.* (1986), o uso profilático da penicilina resultou em uma redução de até 85% na incidência de sepse pneumocócica. Entretanto, apesar

dessas medidas, as crianças com doença falciforme ainda devem ser consideradas de alto risco para infecções graves (OLNEY, 1999). A falta de adesão ao tratamento, o surgimento de resistência pneumocócica à penicilina e a infecção por outros organismos encapsulados pode explicar a ocorrência de infecção grave após a introdução da profilaxia com penicilina (KNIGHT-MADDEN & SERJEANT, 2001).

Segundo NORRIS *et al.* (1996), a profilaxia com penicilina não parece aumentar a taxa de colonização por cepas de pneumococos resistentes. A profilaxia medicamentosa antipneumocócica tornou-se rotina em 1986 e seu início é recomendado tão logo se faça o diagnóstico (SERJEANT, 1999; KNIGHT-MADEN & SERJEANT, 2001; WIERENGA *et al.*, 2001)).

O esquema para profilaxia, segundo recomendações do *National Institute of Health* (2002) é:

- penicilina oral na dose de 125 mg para crianças até 3 anos e 250 mg para crianças de 3 a 5 anos, diariamente, de 12 em 12 horas; ou
- penicilina benzatina a cada 21 dias, na dose de 300.000 UI para crianças com peso inferior a 10 kg, 600.000 UI para aquelas com peso entre 10 e 27 kg, e 1.200.000 UI para aquelas com peso acima de 27 kg.

Para crianças alérgicas à penicilina, é recomendado o uso de eritromicina na dose de 125 mg, duas vezes ao dia, diariamente, dos 4 meses aos 3 anos; e na dose de 250 mg, na mesma forma de administração, dos 3 aos 5 anos de idade.

FALLETA *et al.* (1995) sugerem que a criança portadora de anemia falciforme não submetida à esplenectomia e sem história de infecção pneumocócica grave poderia interromper a profilaxia com penicilina aos 5 anos. Não é recomendada profilaxia com penicilina para os pacientes adultos porque apresentam menor risco de sepse e por possuírem sistema imune com maturidade suficiente para produção de alguns anticorpos antipolissacarídeos tipo-específicos.

A cápsula polissacarídica é o principal fator de virulência do pneumococo, e 90 sorotipos diferentes já foram descritos. Sua prevalência varia com a faixa etária e área geográfica. As vacinas conjugadas só podem conter alguns sorotipos devido a problemas de volume. Em 1983, foi licenciada a vacina antipneumocócica 23-valente, indicada para crianças a partir de 2 anos de idade, principalmente as asplênicas (WALD, 2001).

O esquema vacinal recomendado é:

- vacina antipneumocócica conjugada 7-valente aos 2, 4 e 6 meses, com dose de reforço entre 12-15 meses; e

- vacina antipneumocócica 23-valente aos 2 anos, com dose de reforço aos 5 anos.

A vacinação antipneumocócica com a vacina 23-valente é recomendada para crianças acima de 2 anos e adultos não vacinados previamente.

As crianças com doença falciforme devem receber todas as vacinas de rotina, incluindo a imunização específica para hemófilos e hepatite B. Outros imunobiológicos especiais como as vacinas para pneumococos, varicela, gripe, meningococos e hepatite A também estão indicadas (PROTOCOLO PARA PORTADORES DE SÍNDROMES FALCIFORMES/FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 1998).

2.5.6 Atenção Integral ao paciente

A doença falciforme é uma patologia complexa, com manifestações multissistêmicas, que requer cuidados abrangentes e especializados no acompanhamento dos pacientes. A equipe ideal é formada por profissionais da saúde com experiência no tratamento da doença falciforme, comumente um hematologista pediátrico trabalhando com a ajuda de uma equipe multidisciplinar que inclui pediatras, clínicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, odontólogos e pedagogos. Os pacientes podem ser acompanhados no dia-a-dia pelo pediatra da atenção básica e periodicamente por hematologista, para uma avaliação mais detalhada e abrangente. Após o diagnóstico pela triagem neonatal, essa equipe de profissionais deve iniciar e coordenar o acompanhamento médico e psicossocial do paciente e sua família, além das atividades educativas e orientação genética. Outros especialistas podem ser necessários para o acompanhamento de complicações específicas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002).

Os eventos agudos da doença falciforme são caracterizados pelo aparecimento de sinais e sintomas como febre, tosse, dor abdominal, palidez, dificuldade respiratória, aumento do tamanho do baço, que evoluem rapidamente podendo determinar risco de vida para o paciente. A avaliação inadequada e a conseqüente falha no tratamento representa uma importante causa evitável de mortalidade (VICHINSKY, 1999).

Segundo as orientações da *American Academy of Pediatrics* (1999), os profissionais da saúde que atuam em serviços de urgência, precisam ter acesso rápido a informações básicas dos pacientes como o genótipo da doença falciforme, o tamanho basal do baço, e os valores basais de hemoglobina, reticulócitos e

leucócitos. As estratégias para disponibilizar tais dados incluem uma base de dados informatizada com informações do paciente e “cartões médicos de alerta” que seriam portados por cada paciente ou familiar nos quais constariam os dados basais mais importantes. Para agilizar o reconhecimento das complicações e o acesso ao atendimento médico, são importantes as atividades educativas e um guia de orientações para o paciente frente à ocorrência de algum evento agudo, inclusive com as referências médico-assistenciais e hospitalares com as condições necessárias para o atendimento desses eventos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1999).

2.5.7 Reconhecimento do risco de acidente vascular cerebral (AVC)

O AVC representa uma importante causa de mortalidade em crianças com doença falciforme. Em 1998, OHENE-FREMPONG et al. descreveram os fatores de risco e a incidência do acidente vascular cerebral em pacientes com doença falciforme. Este estudo multicêntrico foi baseado na coorte de 3647 pacientes. O AVC foi mais prevalente entre pacientes SS (4%). A incidência de AVC isquêmico foi menor entre 20 e 29 anos e maior nas crianças e pacientes mais velhos. A mortalidade após 2 semanas de AVC hemorrágico foi de 26%. Os fatores de risco para o AVC isquêmico incluem ataque isquêmico transitório prévio, baixa concentração de hemoglobina basal, evento recente de síndrome torácica aguda e pressão sistólica elevada.

Outro estudo descreveu os fatores de risco associados ao infarto cerebral silencioso em pacientes SS. Foram estudadas 230 crianças com idade média de 8,2 anos. Infarto silencioso estava presente em 42 pacientes (18,3%). Os fatores de risco foram baixa concentração de hemoglobina, alta contagem de leucócitos e reticulócitos e a presença do haplotipo Senegal (KINNEY *et al.*, 1999).

Com o objetivo de encontrar uma estratégia que poderia prevenir a ocorrência do primeiro AVC, foi iniciado um estudo multicêntrico para determinar a eficácia da triagem com o doppler transcraniano na identificação de crianças entre 2 e 16 anos com risco de AVC. As crianças com velocidade de fluxo cerebral maior que 200 cm/seg foram randomizadas para receber transfusões periódicas, a fim de manter os níveis de hemoglobina S abaixo de 30%, ou manter os cuidados de rotina. Após 2 anos do estudo, foi demonstrado que as transfusões periódicas foram eficazes na prevenção do primeiro episódio de AVC nas crianças randomizadas para

tratamento transfusional. A partir dessa conclusão, a transfusão periódica foi indicada para todas as crianças do grupo de risco (ADAMS *et al.*, 1998).

O doppler transcraniano está indicado para todas as crianças com doença falciforme sem sintomas neurológicos, a partir dos 2 anos de idade, para identificar aquelas com velocidade de fluxo sanguíneo cerebral alterado (velocidade de fluxo \square 200 cm/segundo).

A terapia transfusional deve ser considerada para crianças com risco aumentado de AVC (GOLDESTEIN *et al.*, 2006). O estudo STOP II demonstrou que não é seguro interromper as transfusões em crianças com elevado risco de AVC, concluindo que as transfusões devem ser mantidas indefinidamente nesse grupo de pacientes (ADAMS & BRAMBILLA, 2005).

2.5.8 Hidroxiuréia

O aumento na concentração da hemoglobina fetal pode inibir a polimerização da hemoglobina S e conseqüente falcização da hemácia. Com base nas evidências de que pacientes com pior prognóstico freqüentemente apresentavam níveis baixos de hemoglobina fetal, várias drogas que poderiam induzir o aumento da hemoglobina fetal foram pesquisadas como a 5-azacytidine, os butiratos e a hidroxiuréia (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2002).

Atualmente, a hidroxiuréia (HU) é a única droga amplamente usada para o aumento da concentração da hemoglobina fetal na doença falciforme (STUART & NAGEL, 2004).

A hidroxiuréia é uma droga citotóxica que altera a maturação dos precursores eritróides e promove a produção de hemoglobina fetal indiretamente. Outros efeitos da hidroxiuréia incluem a modulação das propriedades de adesão das hemácias falciformes, redução quantitativa na contagem de leucócitos e aumento na produção de óxido nítrico (STEINBERG & RODGERS, 2001).

No estudo de CHARACHE *et al.* (1995) realizado com pacientes adultos com anemia falciforme, a terapia com hidroxiuréia reduziu a freqüência de crises algicas, síndrome torácica aguda, admissões hospitalares e necessidade de transfusões.

STEINBERG *et al.*, em 2003, relataram a redução de 40% na mortalidade de pacientes adultos tratados com hidroxiuréia e acompanhados por 9 anos. Em crianças com doença SS aconteceu o mesmo, segundo FERSTER *et al.* (2001).

Os efeitos tóxicos da hidroxiuréia são leves e reversíveis e não há evidências de prejuízo ao crescimento (MAIER-REDELSPERGER *et al.*, 1999).

Apesar de não ser recomendada para crianças com idade até 2 anos, a terapia com hidroxiuréia pode ser considerada cuidadosamente em crianças com alto risco de complicações graves e óbito. Conforme o estudo de MILLER *et al.* (2000), três manifestações da doença falciforme, nos primeiros dois anos de vida, podem ser preditivas da gravidade: dactilite antes de 1 ano de idade, anemia intensa com nível de hemoglobina menor que 7 g/dl e leucocitose na ausência de infecção.

Uma outra indicação seria a criança com AVC que precisou interromper a terapêutica transfusional. Nessa situação, a HU poderia diminuir a recorrência do AVC (WARE *et al.*, 1999).

O início da terapia com hidroxiuréia deve obedecer protocolo de acompanhamento médico rigoroso com assinatura de termo de concordância pelo paciente ou responsável. As desvantagens são a falta de resposta terapêutica em alguns casos, o potencial carcinogênico e leucemogênico e a necessidade de contracepção durante o uso da HU (CHARACHE *et al.*, 1995).

2.5.9 Transfusão

A terapia transfusional na doença falciforme é usada para aumentar a capacidade de transporte de oxigênio do sangue e reduzir a proporção de hemácias falcizadas, melhorando a perfusão microvascular dos tecidos (SERJEANT, 1992).

As indicações para transfusão são divididas em duas categorias: episódicas, são transfusões para estabilizar ou reverter complicações agudas da doença; e crônicas, são transfusões profiláticas para prevenir complicações graves (OHENE-FREMPONG, 2001).

As principais indicações para terapia transfusional aguda são anemia aguda causada por crise de seqüestração esplênica, crise aplástica ou hemólise grave relacionada a infecção ou malária; síndrome torácica aguda evoluindo com hipóxia; acidente vascular cerebral e preparo pré-operatório (TELEN, 2001).

A terapia transfusional crônica é indicada quando evitar complicações potencialmente graves justifica os riscos de aloimunização, infecção e acúmulo de

ferro (STYLES & VICHINSKY, 1994). As principais indicações para transfusão crônica são profilaxia para recorrência de AVC, prevenção de AVC quando a velocidade de fluxo no doppler transcraniano estiver alterada, hipertensão pulmonar crônica refratária a outras terapias, insuficiência cardíaca refratária, crises vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda grave e recorrente resistente ao uso de hidroxiuréia (TELEN, 2001).

A transfusão pode prevenir a lesão de órgãos e salvar a vida dos pacientes com doença falciforme. Entretanto, se usada sem critério, pode resultar em sérias complicações. Em 1.814 pacientes com doença falciforme que haviam sido transfundidos, a taxa de aloimunização para antígenos eritrocitários foi 18,6%. A taxa de aloimunização aumentou de acordo com o número de transfusões (ROSSE *et al.*, 1990).

No Brasil, MURAO & VIANA (2005) estudaram a freqüência da aloimunização eritrocitária em 828 pacientes com doença falciforme cadastrados no Hemocentro de Belo Horizonte. A taxa de aloimunização eritrocitária foi de 9,9%. Considerando-se os 292 pacientes com Hb SS e idade abaixo dos 14 anos, a freqüência encontrada foi de 6%.

Outras complicações da terapia transfusional são acúmulo de ferro e a conseqüente necessidade de quelacão; aloimunização para antígenos presentes nos leucócitos, plaquetas e proteínas séricas e infecções transfusionais.

2.5.10 Reconhecimento precoce da Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar, definida como a pressão média na artéria pulmonar acima de 25 mm Hg, pode ser secundária à doença falciforme (CASTRO, 1996).

A freqüência de doença pulmonar crônica com cor pulmonale é de 4,3% entre pacientes com doença falciforme. A prevalência da hipertensão pulmonar em adultos com doença falciforme pode atingir 30% (SUTTON *et al.*, 1994). As crianças também podem ser afetadas.

Vários fatores podem estar envolvidos no desenvolvimento da hipertensão pulmonar na doença falciforme: vasculopatia, dessaturação crônica de oxigênio ou hipoventilação durante o sono, dano pulmonar causado por síndrome torácica aguda

recorrente, episódios de tromboembolismo ou alto fluxo pulmonar causado pela anemia (SAMUELS *et al.*, 1992; POWARS *et al.*, 1988).

A alteração na homeostase do óxido nítrico (NO), conseqüência da anemia hemolítica, pode ser responsável por algumas complicações da doença falciforme. A hemólise intravascular diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico, que é produzido pela enzima NO sintetase, usando como substrato a L-arginina. A hemólise libera, simultaneamente, hemoglobina, arginase e desidrogenase láctica (LDH) dos eritrócitos, no plasma. A hemoglobina livre inativa o óxido nítrico, gerando metemoglobina e nitrato inativo. A arginase plasmática converte a L-arginina em ornitina, diminuindo sua disponibilidade para produção de óxido nítrico. A LDH liberada dos eritrócitos pela hemólise é um marcador da liberação de hemoglobina e arginase. O óxido nítrico também é consumido através de reações com o oxigênio. As funções homeostáticas vasculares do NO, tais como inibição da agregação plaquetária e repressão das moléculas de adesão celular são prejudicadas pela redução da biodisponibilidade. O equilíbrio normal entre vasoconstrição e vasodilatação é desviado para vasoconstrição, ativação e proliferação endotelial. As conseqüências da redução do NO - vasoconstrição e trombose - fazem parte da fisiopatologia da hipertensão pulmonar (KATO *et al.*, 2007).

A ecodopplercardiografia tem sido indicada periodicamente para adultos com doença falciforme com o objetivo de detectar precocemente o desenvolvimento da hipertensão pulmonar (MEHTA *et al.*, 2006). Segundo KATO *et al.*, 2007, o aumento da velocidade do fluxo de regurgitação tricúspede ($\geq 2,5$ m/s) observado na ecodopplercardiografia se correlaciona à hipertensão na artéria pulmonar.

AMBRUSKO *et al.* (2006) fizeram estudo retrospectivo de 224 pacientes com doença falciforme e idade variando entre o nascimento e 21 anos. Quarenta e quatro pacientes possuíam ecocardiograma com a medida da velocidade de fluxo de regurgitação tricúspede. Desses, 31 apresentaram velocidade de fluxo normal e 13, velocidade igual ou maior que 2,5 m/s. No grupo com velocidade de fluxo elevada, a média de idade foi 14,8 anos, todos os pacientes possuíam Hb SS e 2 pacientes apresentavam co-morbidade cardíaca.

O diagnóstico de hipertensão pulmonar deve ser considerado em pacientes com doença falciforme evoluindo com quadro de dispnéia e hipoxemia associado com hiperfonese de segunda bulha cardíaca ao exame físico e aumento do ventrículo direito na radiografia do tórax. A ecodopplercardiografia transtorácica, com atenção

especial ao fluxo de regurgitação tricúspede, pode identificar pacientes com risco aumentado de óbito (GLADWIN *et al.*, 2004).

O tratamento é baseado na abordagem da hipertensão pulmonar primária: bloqueadores dos canais de cálcio, anticoagulação prolongada, oxigêniooterapia noturna ou contínua, terapia transfusional e óxido nítrico (KAUR *et al.*, 2000; RICH *et al.*, 1992; STUART & NAGEL, 2004). A hidroxiuréia poderia agir diminuindo a incidência de eventos vaso-oclusivos, mas não se sabe se ela poderia prevenir o desenvolvimento da hipertensão pulmonar.

2.5.11 Novas perspectivas

Muitas outras abordagens terapêuticas têm sido propostas para a doença falciforme. A terapia gênica é uma das mais promissoras (LEIDEN, 1995). Estratégias para a introdução de genes normais da β -globina assim como genes recombinantes da β -globina que poderiam inibir a falcização estão sendo estudadas (REED & VICHINSKY, 1998).

O óxido nítrico tem papel importante nas complicações agudas e crônicas da doença falciforme. Na parede dos vasos, o óxido nítrico induz o relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação. Outros efeitos são a inibição da agregação plaquetária, da adesão e migração leucocitária e inibição da adesão eritrócito-endotelial. A redução do óxido nítrico parece ser o mecanismo através do qual ocorre a vasoconstrição pulmonar e a predisposição para a síndrome torácica aguda (GLADWIN & SCHECHTER, 2001). A inalação de óxido nítrico pode ter efeito benéfico em pacientes com síndrome torácica aguda (STUART & SETTY, 2001). A redução do óxido nítrico e a hemólise crônica têm sido relacionados ao desenvolvimento da hipertensão pulmonar associada à doença falciforme. Segundo MORRIS *et al.*, (2003), o uso oral da L-arginina, um precursor do óxido nítrico, melhorou a função endotelial, e pareceu melhorar a hipertensão pulmonar relacionada à doença falciforme. Apesar de promissor, o uso do óxido nítrico necessita de maior número de estudos para resultados definitivos.

O transplante de medula óssea é a única terapia disponível que pode curar a doença falciforme. O primeiro transplante de medula óssea em paciente com doença falciforme foi realizado em uma criança de 8 anos cuja indicação primária para o transplante foi leucemia mielóide (JOHNSON *et al.*, 1984). A seleção dos pacientes para o transplante deve considerar o risco do procedimento, cuja taxa de

mortalidade é de cerca de 10%. Provavelmente o transplante é mais seguro durante a infância. A criança deve preencher os critérios de doença falciforme com evolução potencialmente grave para justificar o risco do transplante (NAGEL, 1991). WALTERS *et al.* (1996) publicaram os resultados da evolução de 22 pacientes com menos de 16 anos de idade transplantados com doador HLA idênticos. Com a mediana do tempo de acompanhamento de 24 meses, 2 pacientes haviam falecido e dos 20 que permaneciam vivos, 16 estavam estáveis. As indicações para o transplante nesses pacientes foram o AVC, vários episódios de síndrome torácica aguda e crises álgicas intensas e intratáveis. Os dois óbitos foram causados por hemorragia intracraniana. Mais recentemente, o sangue do cordão umbilical tem sido considerado importante fonte alternativa de células tronco para transplante (KELLY *et al.*, 1997).

3 - OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Caracterizar os óbitos ocorridos nas crianças com doença falciforme triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais no período de 01/03/1998 a 28/02/2005.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar as principais causas de óbito nesse grupo de pacientes;
- Determinar a frequência de óbito quanto ao sexo, grupo etário, local de ocorrência do óbito e tipo de hemoglobinopatia (HbSS, HbSC, HbSD e S β ⁺ talassemia);
- Identificar outras circunstâncias associadas, tais como: tempo decorrido entre o início dos sintomas associados ao desfecho óbito e o atendimento médico, uso correto da profilaxia para infecção, tipo de assistência prestada à criança e outras que venham a ser reconhecidas.
- Identificar variáveis socioeconômicas e culturais associadas ao evento óbito.

4 - METODOLOGIA

4.1 Delineamento

Realizou-se estudo descritivo, transversal, a fim de conhecer e avaliar as circunstâncias da ocorrência de óbitos em crianças com doença falciforme, triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN), no período de março de 1998 a fevereiro de 2005. Estudo de coorte foi realizado para apresentação dos dados do acompanhamento das crianças no programa.

Os dados para essa pesquisa foram obtidos de várias fontes como o banco de dados do PETN, documentos de óbito, base de dados DATASUS e IBGE, prontuários médicos dos ambulatórios da Fundação Hemominas e entrevista com familiares cuidadores da criança com doença falciforme que evoluiu para óbito.

4.2 Programa Estadual de Triagem Neonatal para Doença Falciforme de Minas Gerais

O Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais foi implantado em setembro de 1993 tendo como objetivo a identificação do hipotireoidismo congênito e da fenilcetonúria. Em março de 1998, foi ampliado visando à triagem para hemoglobinopatias e, em julho de 2003, a triagem para fibrose cística foi implantada.

O Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - Nupad, designado por Portaria Ministerial como Serviço de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento das Doenças Congênitas - SRTN, responde pela coordenação técnica e operacional do programa (PORTARIA 386 - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

A coleta de sangue para triagem neonatal é realizada em 1.690 postos de coleta localizados, em sua maioria, nas Unidades Básicas de Saúde de todos os municípios do Estado. As amostras de sangue dos recém-nascidos são coletadas, preferencialmente, no quinto dia de vida em papel-filtro tipo *Schleicher & Schuell 903*[®] (Dassel, Alemanha), e, após secagem, são acondicionadas em envelope contendo todos os dados de identificação da criança e transportadas, por correio ou portador, ao laboratório de triagem neonatal do Nupad, localizado no quinto andar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, segundo as normas técnicas do PETN (JANUARIO & MOURÃO, 1998).

Do início do programa até março de 2002, o laboratório de hemoglobinopatias do Nupad utilizou, na determinação do perfil hemoglobínico, exclusivamente o método de Eletroforese por Focalização Isoelétrica (IEF) através de insumos e equipamentos de eletroforese RESOLVE^R Systems, Neonatal Hemoglobin Test Kit (PerkinElmer-precisely). Amostras com resultado alterado ou suspeito foram imediatamente repetidas pelo mesmo método para confirmação.

A partir de março de 2002, o laboratório passou a trabalhar também com a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC), utilizando o equipamento VARIANT da BIO-RAD e kit Sickle Cell Short. Amostras com resultados alterados ou suspeitos por um dos métodos passaram a ser repetidos pelo outro para confirmação.

A tabela 1 mostra a incidência dos diversos fenótipos da doença falciforme, segundo o Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, em um milhão de crianças triadas no período de 1998 a 2002 (JANUÁRIO, 2002).

Tabela 1 - Incidência dos fenótipos da doença falciforme, segundo o Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, em um milhão de crianças triadas no período de 1998 a 2002.

Fenótipos (IEF)	Interpretação	Número de nascidos vivos	Ocorrências			Observações
			%	Proporção	Em 100 mil	
FS	Anemia Falciforme	411	0,039	1:2.581	39	Inclui S/ β^{tal}
FSC	Doença da Hb SC	316	0,030	1:3.357	30	
FSD _{Punjab}	Doença Hb SD _{Punjab}	2	-	-	-	Confirmado por PCR
FSA	Interação S/ β^{tal}	35	0,003	1:30.307	3	Inclui SFA, SAF
FS + FSC + FSD _P + FSA	Doença Falciforme	(764)	0,072	1:1.383	72	
Total de crianças triadas		1.060.757				

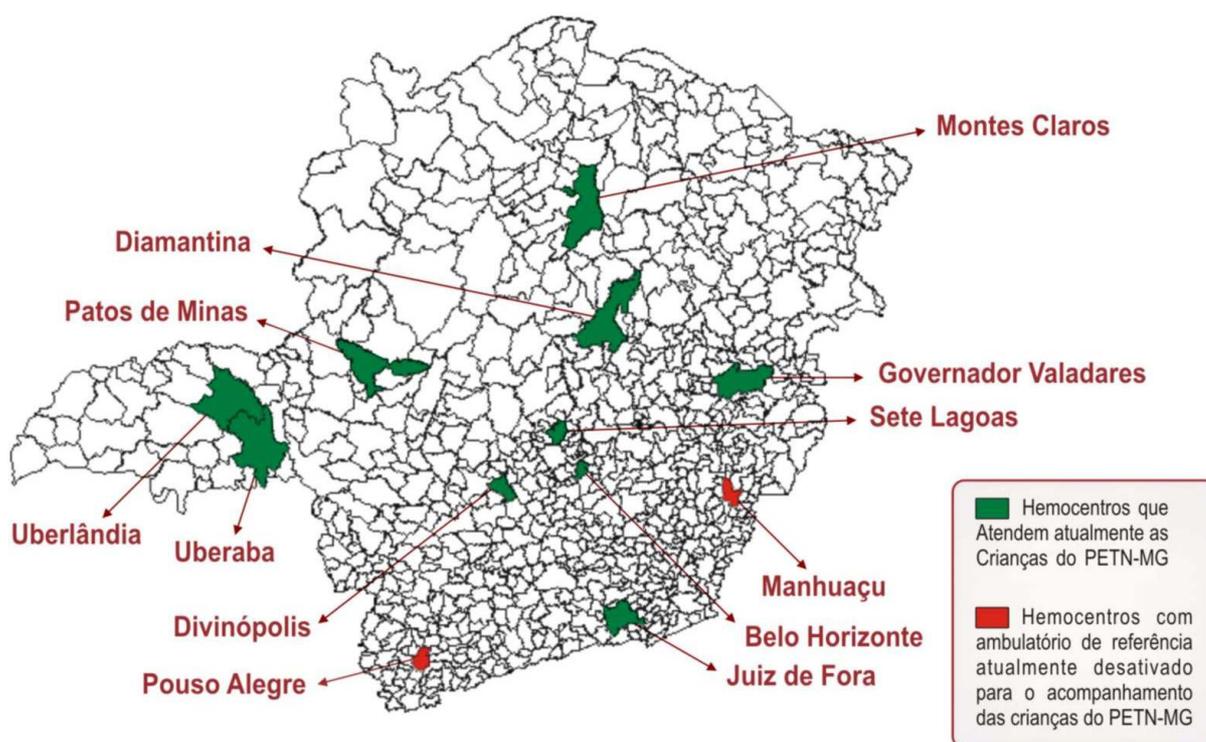
Modificado de JANUÁRIO, 2002

As crianças com perfil hemoglobínico compatível com doença falciforme ou outras hemoglobinopatias são encaminhadas a um dos centros regionais da

Fundação Hemominas, com serviços ambulatoriais estruturados para atenção ao doente falciforme, cabendo ao Nupad/SRTN a responsabilidade pelo controle do acompanhamento. Os ambulatórios da Fundação Hemominas estão distribuídos pelos Hemocentros de Belo Horizonte, Governador Valadares, Montes Claros, Uberaba, Uberlândia, Juiz de Fora e pelos Núcleos Regionais de Sete Lagoas, Divinópolis, Patos de Minas e, mais recentemente, Diamantina. O Hemocentro de Pouso Alegre e o Núcleo Regional de Manhuaçu não são referências, atualmente, devido a questões operacionais. O Hemocentro de Pouso Alegre foi responsável, na ocasião, pelo acompanhamento de uma das crianças desse estudo. Em Ipatinga, a Administração Municipal assumiu a responsabilidade pelo tratamento, sob supervisão da Fundação Hemominas e Nupad.

A figura 8 mostra a localização das unidades da Fundação Hemominas responsáveis pelo acompanhamento da Doença Falciforme.

Figura 8 - Localização das unidades da Fundação Hemominas responsáveis pelo acompanhamento da Doença Falciforme.



Setor de Controle de Tratamento da Doença Falciforme - SCT/ Nupad - é responsável pela comunicação dos resultados alterados da triagem neonatal, solicitação de amostras demandadas pelo laboratório e outras para estudo familiar, a critério clínico, agendamento das consultas nos hemocentros, investigação dos motivos de ausência às consultas e controle do fluxo de referência e contra-referência junto aos ambulatórios da Fundação Hemominas e municípios do Estado cadastrados no programa. Para isso, mantém estreita relação com as equipes de saúde municipais e desencadeia ações de busca ativa visando a identificar e resolver problemas operacionais em nível local e garantir a adesão das famílias ao protocolo de acompanhamento da Fundação Hemominas.

As ações desencadeadas pelo SRTN após a liberação dos resultados, relacionadas à busca ativa dos casos suspeitos ou confirmados pela triagem, são executadas pelas equipes de saúde dos 853 municípios do Estado.

4.3 Identificação dos óbitos

A informação do óbito resulta da investigação sistemática junto ao município do motivo do não-comparecimento à consulta agendada no hemocentro, sendo solicitado, nesse caso, o envio para o SCT/Nupad, por fax ou correio, de uma cópia da certidão ou da declaração de óbito. As informações contidas nesses documentos são registradas no sistema de informação do programa e repassadas para o hemocentro responsável pelo acompanhamento da criança. As ações do SCT/Nupad abrangem a totalidade dos pacientes triados com doença falciforme e outras hemoglobinopatias em acompanhamento nos ambulatórios da Fundação Hemominas. Portanto, é possível afirmar que todos os óbitos ocorridos no período do estudo entre crianças em acompanhamento no PETN foram informados. A informação de eventual óbito de crianças que saíram do programa por motivo de mudança de Estado, opção por acompanhamento na rede privada ou abandono não é conhecida.

A tabela 2 mostra a situação do acompanhamento das crianças triadas com doença falciforme pelo PETN de Minas Gerais no período deste estudo. Foram consideradas "em acompanhamento" as crianças que já tinham realizado a primeira consulta no período do estudo.

Tabela 2 - Situação do acompanhamento das crianças triadas com Doença Falciforme pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.

	Total
Crianças triadas	1.833.030
Crianças triadas com doença falciforme	1.396
Distribuição por Fenótipo:	
SS	764
SC	555
SD	10
Sβ ⁺ talassemia	67
Saída	35
Abandono	3
Óbito	78
Crianças em acompanhamento:	1.214

Fonte: Nupad

É considerada saída do PETN o desligamento motivado pela mudança da criança para outro Estado ou pela opção por tratamento na rede privada, desde que informado através de documento oficial do município. Os casos de abandono são definidos pela perda de contato com a família, não justificada, apesar de utilizados todos os recursos de busca ativa disponíveis.

4.4 População estudada

No período de 01 de março de 1998 a 28 de fevereiro de 2005, foram triadas pelo PETN de Minas Gerais 1.396 crianças com perfil hemoglobínico compatível com doença falciforme. Considerando esse mesmo período e grupo, foram identificados 78 óbitos, através das atividades rotineiras do SCT/Nupad. Todos os 78 casos foram estudados com relação aos dados contidos no documento de óbito enviado ao Nupad pelos municípios e dados de acompanhamento do tratamento

contidos no sistema de informação do Nupad. O número de famílias entrevistadas, 52 casos, é menor devido à impossibilidade de localização de algumas famílias (24 casos) ou recusa do cuidador em participar da entrevista (2 casos).

4.5 Coleta de Dados

4.5.1 Entrevista

A entrevista foi realizada com o responsável pela criança a partir de roteiro semi-estruturado (anexo1), construído especificamente para a pesquisa e baseado no Manual dos Comitês de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). A entrevista aborda quatro aspectos: (1) o evento óbito, (2) o acompanhamento para doença falciforme e a ocorrência de outros eventos agudos, (3) condição socioeconômica e cultural, (4) impressões sobre as experiências vividas com a criança falciforme. Foram entrevistadas as mães de 3 crianças que haviam falecido mais recentemente, em período posterior ao delimitado para a pesquisa, a fim de permitir ajustes no instrumento que seria utilizado.

O tempo para a entrevista não foi limitado, concedendo-se ao entrevistado o tempo necessário para recordar os fatos associados ao evento óbito e às intercorrências da criança durante o acompanhamento para doença falciforme. A expressão de opiniões, sentimentos e impressões foi livre e propiciou uma avaliação qualitativa dos fatos. Os intervalos de tempo descritos foram calculados a partir do relato livre sobre os eventos ocorridos no dia do óbito. Portanto, os intervalos de tempo entre o início dos sintomas e o atendimento médico, o início dos sintomas e o óbito e tempos de permanência em unidades de saúde devem ser considerados tempos aproximados, pela impossibilidade de determinação precisa dos mesmos.

A avaliação da condição socioeconômica e cultural considerou os dados de renda familiar, número de membros da família, renda *per capita* (renda familiar dividida pelo número de membros da família), escolaridade e ocupação dos pais e condições da moradia.

Para a entrevista, foi feita a busca ativa das 78 famílias cujas crianças evoluíram para óbito, utilizando-se as informações de endereço contidas no banco de dados do Nupad. Inicialmente, a unidade básica de saúde de referência de cada endereço foi contatada por telefone, a necessidade de localização da família e a finalidade da pesquisa foram explicadas para a enfermeira da equipe do Programa de

Saúde da Família (PSF) correspondente. Foi solicitada à equipe a busca ativa das famílias e visita domiciliar nos casos possíveis. Durante a visita domiciliar, foi proposta à família a visita da pesquisadora para uma entrevista sobre o óbito da criança. Foi dado à família o tempo que julgasse necessário para decidir sobre a proposta. A decisão da família, positiva ou negativa, foi comunicada à pesquisadora, por telefone, pela equipe do PSF. Durante a visita da pesquisadora, os objetivos da pesquisa foram cuidadosamente explicados. A realização da entrevista foi condicionada à leitura e assinatura de um termo de consentimento que abrangeu os objetivos, os procedimentos e os possíveis benefícios e custos oriundos do estudo (anexo 2). Esse termo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e da Fundação Hemominas.

O agendamento das viagens para as entrevistas seguiu um roteiro que considerou a concordância da família, a possibilidade da presença do(e) cuidador(a) da criança e a localização geográfica dos municípios. Do total de 52 entrevistas, 47 foram realizadas pela pesquisadora e 5 por enfermeiros de equipes do Programa de Saúde da Família, orientados pela pesquisadora, devido à localização das famílias em endereços inacessíveis ou imprevistos.

Foram percorridos, pela pesquisadora, cerca de 10.000 km para realização de 47 entrevistas em 41 municípios do Estado; as 5 entrevistas realizadas por enfermeiros do PSF exigiram deslocamento nos limites dos municípios (Mato Verde, Jaíba, Passos, Chapada do Norte e Setubinha).

Das 52 entrevistas realizadas, 44 foram gravadas e 8 tiveram registro escrito. A mediana do tempo de duração das entrevistas foi de 25 minutos. O início da gravação coincide com o início da entrevista, não estando gravados o acolhimento inicial, procedimentos para assinatura do termo de consentimento, agradecimentos e despedidas. Para as entrevistas com registro escrito foram observados os mesmos critérios quanto ao tempo de duração.

4.5.2 Documento de óbito

Esse documento, enviado pelos municípios e arquivado no SCT/Nupad, comprova a data de saída da criança do programa por motivo de óbito. Para essa finalidade, são aceitos vários documentos: declaração de óbito, certidão de óbito, ofício do município, guia para sepultamento e relatório de necropsia. Outros dados

como causa e local do óbito foram objetos de análise quando comparados com os dados da entrevista por haver, em alguns casos, divergências entre eles.

4.5.3 Dados do acompanhamento da criança no Programa Estadual de Triagem Neonatal

Cada consulta realizada nos ambulatórios de referência para acompanhamento da doença falciforme no PETN gera uma ficha de contra-referência informando dados clínicos e o comparecimento, ou não, da criança à consulta agendada. Essas fichas, assinadas pelos médicos responsáveis pelo atendimento, são encaminhadas, via fax ou correio, para o Setor de Controle de Tratamento do Nupad e as informações são lançadas no banco de dados do programa. Através desse fluxo, é possível desencadear a busca ativa dos faltosos, avaliar a adesão das famílias ao protocolo de agendamento das consultas e conhecer as dificuldades das famílias para o seguimento deste.

O banco de dados do Nupad foi a fonte das informações para localização das famílias (endereço, município de residência, área urbana ou rural), avaliação da adesão ao protocolo de agendamento de consultas, cálculo da idade de início do tratamento (considerando a data de nascimento e a primeira consulta realizada), cálculo do tempo entre o nascimento e a coleta de sangue para a triagem neonatal e cálculo da idade ao óbito.

4.5.4 Dados dos Municípios

Os dados demográficos, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), mortalidade infantil e mortalidade até os 5 anos de idade foram consultados na base de informações do censo demográfico de 2000 (IBGE, 2002).

Para o estudo do porte dos municípios foi utilizada a classificação proposta pela Norma Operacional Básica do Sistema Único de Assistência Social que considera o porte segundo a população (NORMA OPERACIONAL BÁSICA/SISTEMA ÚNICO DE ASSISTÊNCIA SOCIAL, 2005).

A tabela 3 mostra a distribuição dos municípios segundo o porte em Minas Gerais e no Brasil, segundo os dados demográficos do IBGE, 2005.

Tabela 3 - Distribuição dos municípios segundo a população em Minas Gerais e no Brasil.

Classificação dos Municípios	População	N ^o de municípios (%)	
		Minas Gerais	Brasil
Pequeno Porte 1	Até 20.000	674 (79,0)	4074 (73,0)
Pequeno Porte 2	De 20.001 a 50.000	115 (13,5)	963 (17,5)
Médio Porte	De 50.001 a 100.000	38 (4,4)	299 (5,5)
Grande Porte	De 100.001 a 900.000	25 (3,0)	211 (3,8)
Metrópole	Mais de 900.000	1 (0,1)	17 (0,3)
Total		853 (100,0)	5564 (100,0)

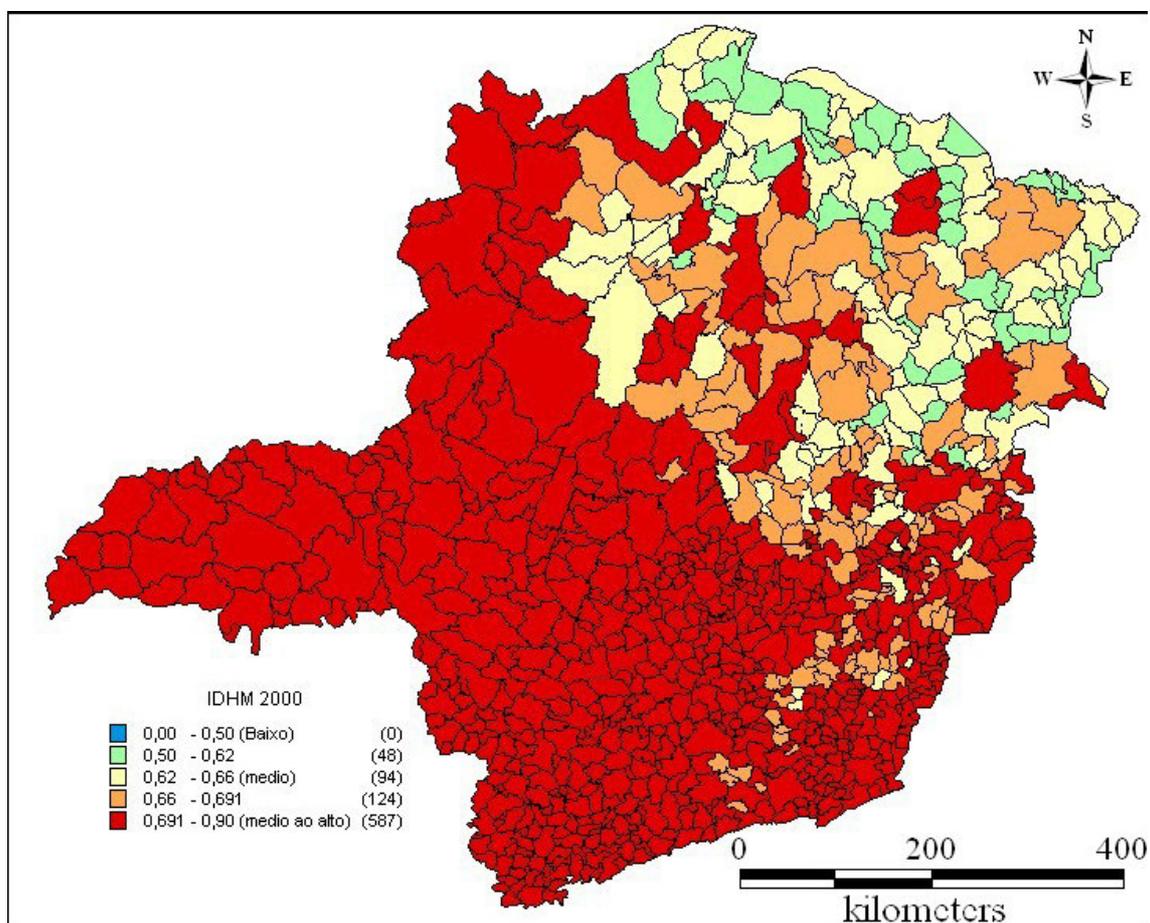
Fonte: IBGE, 2005

O IDHM tem por objetivo representar a complexidade de um município em termos do desenvolvimento humano que ele apresenta. Para tanto, são considerados três componentes que são encarados como essenciais para a vida das pessoas, quais sejam: educação, longevidade e renda (PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO, 2005). O IDHM se situa entre 0 (zero) e 1 (um), os valores mais altos indicando níveis superiores de desenvolvimento humano. Para referência, segundo classificação do PNUD, os valores distribuem-se em 3 categorias:

- baixo desenvolvimento humano, quando o IDHM for menor que 0,500;
- médio desenvolvimento humano, para valores entre 0,500 e 0,800 e;
- alto desenvolvimento humano, quando o índice for superior a 0,800.

A figura 9 mostra a distribuição municipal do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) em Minas Gerais, 2000.

Figura 9 - Distribuição municipal do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) Minas Gerais, 2000.



Fonte: ROMERO, 2006

As bases de dados do DATASUS e da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais forneceram os dados sobre a organização e recursos humanos do Programa de Saúde da Família (PSF) nos municípios.

4.5.5 Dados dos Prontuários da Fundação Hemominas

Os dados dos prontuários da Fundação Hemominas foram coletados pela pesquisadora com a ajuda de duas acadêmicas de medicina da UFMG, selecionadas através de concurso, para estágio no Nupad. Todo o trabalho das acadêmicas durante a coleta dos dados foi orientado. As informações dos prontuários foram

digitadas em um banco de dados, que utiliza o programa ACCESS, construído especificamente para a pesquisa.

4.6 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa relativo a este trabalho foi aprovado nas instâncias acadêmicas da Faculdade de Medicina da UFMG e dos Comitês de Ética em Pesquisa da UFMG (anexo 3) e da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais - Hemominas (anexo 4).

4.7 Análise Estatística

Os dados colhidos foram tabulados e ilustrados em gráficos. Comparações das freqüências entre variáveis nominais foram feitas utilizando-se o teste de qui-quadrado, sem correção de continuidade. As curvas de sobrevida foram baseadas no método de Kaplan-Meier (KAPLAN & MEIER, 1958) e comparações entre curvas foram feitas pelo método de logrank. Todos os 78 óbitos ocorridos, independentemente de relacionados ou não à doença falciforme, foram considerados eventos adversos. As crianças vivas em 15/02/2005 (n = 1318) foram “censuradas” nessa data. Consideraram-se significativos os testes em que a probabilidade de erro alfa foi igual ou inferior a 0,05.

4.8 Financiamento

Essa pesquisa recebeu o apoio logístico do Nupad e foi selecionada para financiamento pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através do edital **MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT nº 026/20**

5 - RESULTADOS

5.1 Caracterização da população estudada

Os 78 óbitos foram comunicados ao PETN por meio de documentos enviados pelos municípios ao setor de controle do tratamento.

A tabela 4 mostra os tipos de documento utilizados para notificação dos óbitos, recebidos pelo PETN. Em 91% dos casos, o documento enviado foi a cópia da certidão ou da declaração de óbito.

Tabela 4 - Tipos de documentos enviados pelos municípios ao PETN para notificar os óbitos de crianças com doença falciforme ocorridos no período de março de 1998 a fevereiro de 2005 (n=78)

Tipo de Documento	n (%)
Certidão de Óbito	42 (53,8)
Declaração de Óbito	29 (37,2)
Ofício do município	3 (3,8)
Guia para sepultamento	2 (2,6)
Relatório de necropsia	2 (2,6)
Total	78 (100,0)

Dos 78 óbitos ocorridos, 3 crianças faleceram antes da realização da primeira consulta no hemocentro de referência; 41 (52%) foram de crianças do gênero masculino.

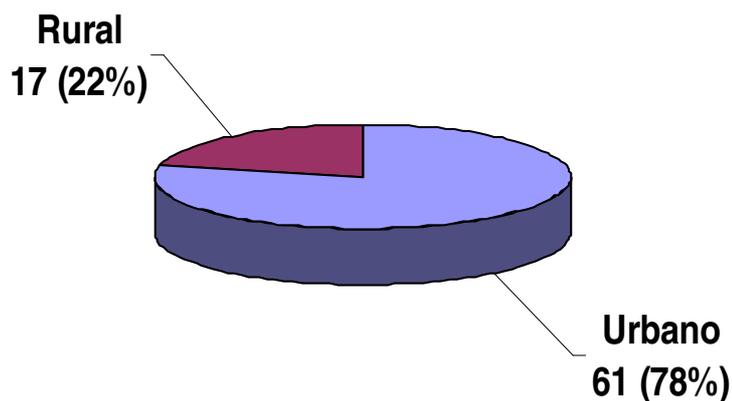
Os hemocentros de Belo Horizonte e Montes Claros foram referência para a maioria das crianças que evoluíram para o óbito (69,2%). A tabela 5 mostra a distribuição das crianças segundo a unidade de referência da Fundação Hemominas.

Tabela 5 - Distribuição dos óbitos segundo a Unidade de Referência da Fundação Hemominas (n=78)

Unidade da Fundação Hemominas	n	%	Acumulado
Hemocentro de Belo Horizonte	42	53,8	53,8
Hemocentro de Montes Claros	12	15,4	69,2
Hemocentro de Juiz de Fora	7	9,0	78,2
Hemocentro de Uberlândia	5	6,4	84,6
Núcleo Regional de Divinópolis	4	5,1	89,7
Hemocentro de Governador Valadares	3	3,8	93,5
Núcleo Regional de Sete Lagoas	2	2,6	96,1
Núcleo Regional de Uberaba	1	1,3	97,4
Núcleo Regional de Patos de Minas	1	1,3	98,7
Núcleo Regional de Pouso Alegre	1	1,3	100,0
Total	78	100,0	100,0

A figura 10 mostra a distribuição das crianças conforme o local de residência no Estado. A maioria das crianças residia na área urbana dos municípios.

Figura 10 - Distribuição dos endereços de residência das 78 crianças com doença falciforme falecidas no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.



A tabela 6 mostra a distribuição dos óbitos de acordo com o perfil hemoglobínico da criança, detectado na triagem neonatal. A maioria dos óbitos (80,8%) aconteceu em crianças com perfil FS.

Tabela 6 - Distribuição dos óbitos segundo perfil hemoglobínico detectado na triagem neonatal das 78 crianças com doença falciforme falecidas no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.

Perfil Hemoglobínico	n (%)
FS	63 (80,8)
FSC	12 (15,4)
FSA	3 (3,8)
Total	78 (100,0)

A idade da criança por ocasião da triagem neonatal é mostrada na tabela 7. A mediana da idade à coleta do sangue para a triagem foi de 9 dias, sendo que 75% das crianças foram triadas até 18 dias de vida. A única criança triada com idade superior a 3 meses (194 dias de vida) não apresentava sintomas da doença na ocasião da coleta e fazia acompanhamento regular no PETN, por isso, optou-se por não excluí-la deste estudo.

Tabela 7 - Idade à coleta do sangue para a triagem neonatal das 78 crianças com doença falciforme falecidas no período de março de 1998 a fevereiro de 2005

	Idade à triagem neonatal (em dias)
Mínimo	4
1º quartil	5
Mediana	9
3º quartil	18
Máximo	194

5.2 Idade ao óbito

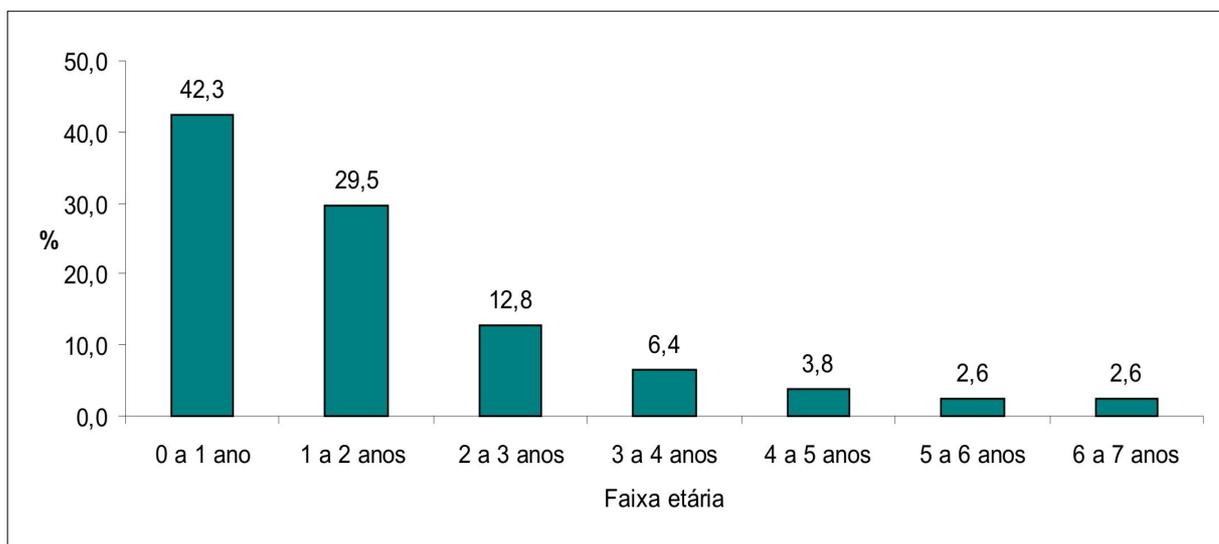
A tabela 8 mostra a média e mediana da idade da criança ao óbito (n=78) e da idade da criança por ocasião da primeira consulta no hemocentro (n=75). Três crianças morreram antes da realização da primeira consulta. A mediana da idade ao óbito foi de 13,7 meses e a da idade à primeira consulta, de 2,1 meses.

Tabela 8 - Idade ao óbito e idade à primeira consulta no hemocentro das 78 crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.

	Idade ao óbito (em meses)	Idade à 1ª consulta (em meses)
Média (\pm DP)	19,9 (\pm 17,5)	2,5 (\pm 1,6)
Mediana	13,7	2,1
Mínimo	0,6	0,8
Máximo	72,9	8,8

A figura 11 mostra a distribuição dos óbitos segundo a faixa etária. Observa-se que cerca de 72% dos óbitos ocorreram em crianças de até 2 anos de idade.

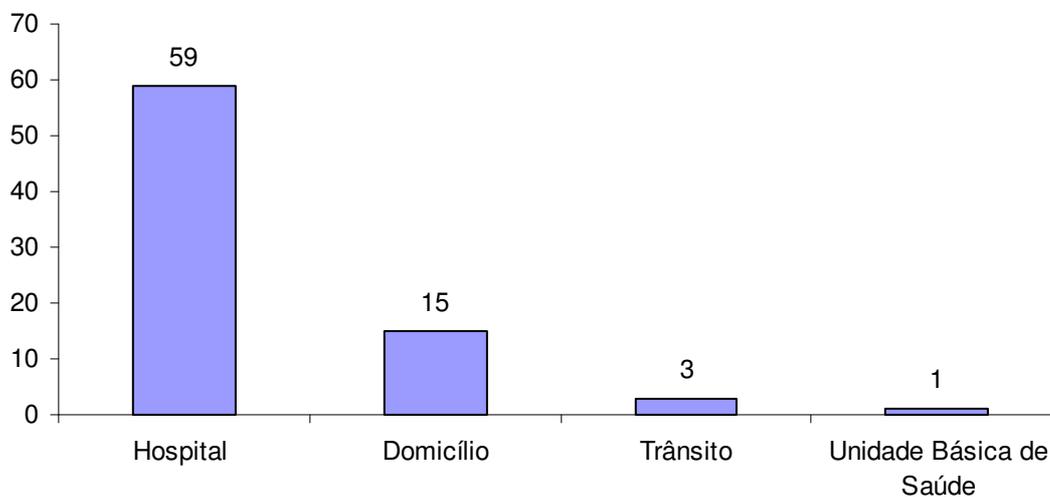
Figura 11 - Distribuição por faixa etária dos óbitos das 78 crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.



5.3 Óbitos segundo local e causa

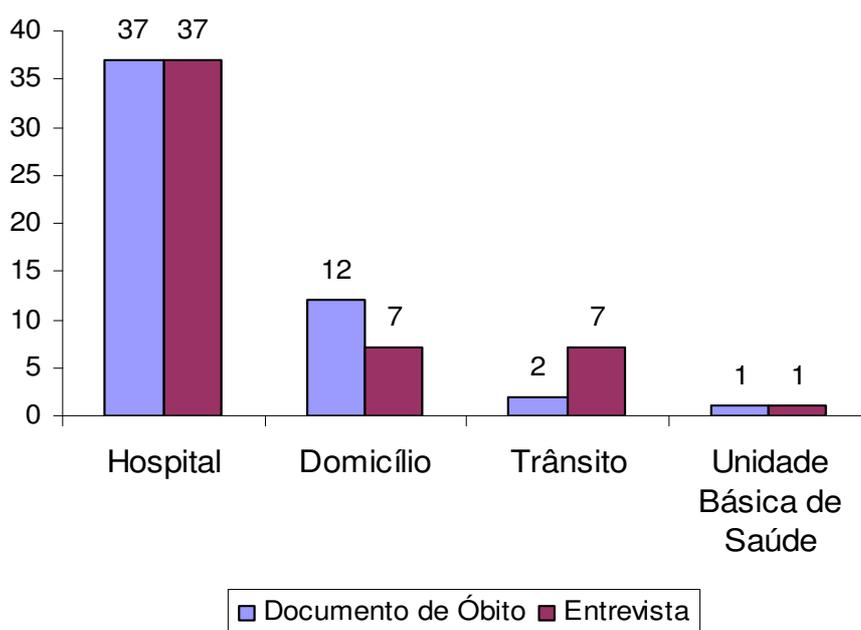
A figura 12 mostra o local do óbito das 78 crianças triadas com doença falciforme que faleceram durante o período do estudo, segundo a informação do documento de notificação do óbito. Apesar da prevalência dos óbitos hospitalares (59), deve-se enfatizar a ocorrência de 15 óbitos domiciliares e 3 em trânsito.

Figura 12 - Local do óbito das 78 crianças triadas com doença falciforme pelo PETN que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005.



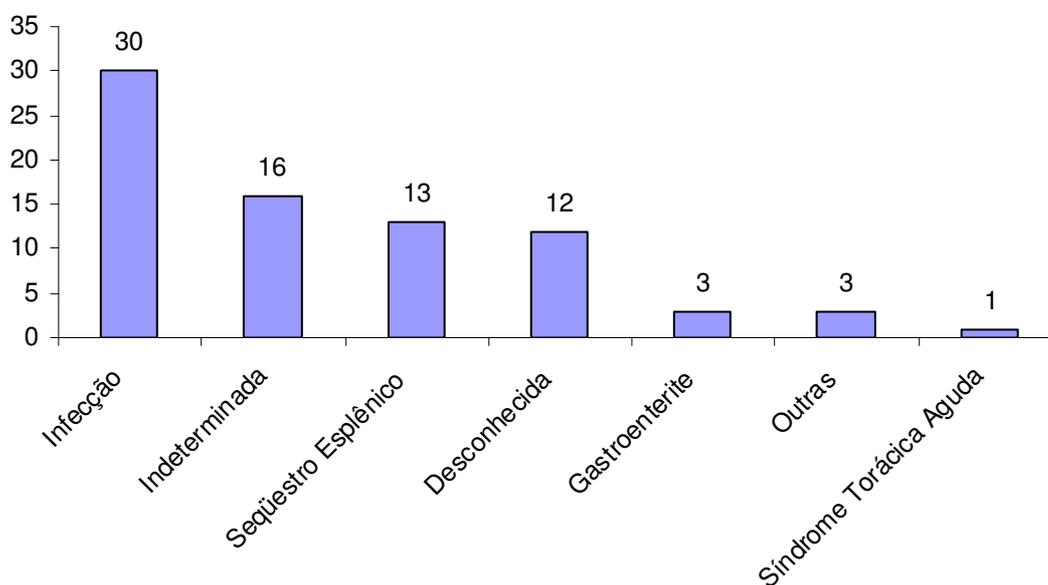
A figura 13 mostra o local da ocorrência dos óbitos das crianças das 52 famílias entrevistadas, segundo duas fontes de dados: documento de notificação do óbito e entrevista. Segundo as informações do local do óbito obtidas através das entrevistas, observou-se discordância principalmente em relação ao número de óbitos registrados como domiciliares (n=12). Destes, 4 foram relatados como óbito em trânsito e um como óbito hospitalar, pois a criança chegou ao hospital em estado grave, mas ainda viva. Ao contrário, um dos óbitos documentado como hospitalar, aconteceu em trânsito, segundo o relato da mãe da criança.

Figura 13 - Local do óbito das crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005, segundo as informações do documento de óbito e das entrevistas (n=52)



A figura 14 mostra a distribuição dos óbitos das 78 crianças falecidas no período do estudo segundo as causas registradas nos documentos que notificaram os óbitos. Infecção (incluindo pneumonia e septicemia) foi a principal causa dos óbitos nesse grupo, seguida pelo seqüestro esplênico. Foi considerada como desconhecida, a causa de óbito em cujo registro constava "sem assistência médica".

Figura 14 - Causas de óbito das 78 crianças triadas pelo PETN com doença falciforme que faleceram no período de março de 1998 a fevereiro de 2005, segundo as informações do documento de óbito.



Dentre as crianças das famílias entrevistadas (n=52), observam-se algumas discordâncias entre as causas de óbito documentadas e as relatadas ou sugeridas durante a entrevista. A figura 15 mostra essas diferenças. Pela entrevista é possível identificar algumas causas de óbito registradas como indeterminadas ou desconhecidas □ geralmente pela ausência de assistência médica □ no documento do óbito. O seqüestro esplênico, por exemplo, é a causa de 7 dos 52 óbitos nesse grupo de pacientes, quando se considera a informação do documento de óbito. Quando se considera a entrevista, o seqüestro esplênico passa a responder por 16 dos 52 óbitos. As principais causas de óbito nesse grupo foram infecção e SEA. As causas classificadas como outras foram pneumonite por aspiração de conteúdo gástrico (2) e picada de escorpião (1).