

## Prevalência da doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio

Prevalence of sickle cell disease in adults with delayed diagnosis

Prevalencia de la anemia falciforme en adultos con diagnóstico tardío

Caroline Neris Ferreira Sarat<sup>1</sup>

Mayara Bontempo Ferraz<sup>1</sup>

Marcos Antonio Ferreira Júnior<sup>1</sup>

Ruy Alberto Caetano Corrêa Filho<sup>1</sup>

Albert Schiaveto de Souza<sup>1</sup>

Andréia Insabralde de Queiroz Cardoso<sup>1</sup>

Maria Lúcia Ivo<sup>1</sup>

### Descritores

Anemia falciforme; Prevalência; Genótipo; Hematologia; Diagnóstico tardio

### Keywords

Anemia, sickle cell; Prevalence; Genotype; Hematology; Delayed diagnosis

### Descriptor

Anemia de células falciformes; Prevalencia; Genotipo; Hematología; Diagnóstico tardío

### Submetido

6 de Dezembro de 2018

### Aceito

14 de Março de 2019

### Autor correspondente

Caroline Neris Ferreira Sarat

<https://orcid.org/0000-0003-1232-2026>

E-mail: carolneris@uol.com.br

### DOI

<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201900028>



### Resumo

**Objetivo:** Estimar a prevalência da doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio, em tratamento nos ambulatórios de hematologia na rede de saúde do Estado do Mato Grosso do Sul de 2013 a 2017; descrever as características sociodemográficas; verificar associações entre os genótipos em relação a idade atual, os genótipos e a idade ao diagnóstico.

**Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, com dados coletados em dois hospitais de ensino. As variáveis investigadas foram: ano do atendimento, genótipo, sexo, data de nascimento, idade ao diagnóstico, naturalidade e procedência. A prevalência foi estimada por ponto (%) e intervalo de confiança de 95%.

**Resultados:** A prevalência foi 3,9%, com 103 adultos com doença falciforme, sendo 60 do sexo feminino e 43 do masculino. Predominou o genótipo HbSS, seguido pelo HbSC. A mediana de idade foi de 35 para os HbSS e 31 para os HbSC. A mediana de idade ao diagnóstico foi cinco anos para os HbSS e 21 para HbSC. Não houve associação entre idade (anos) dos pacientes e genótipo (teste Qui-quadrado  $p=0,601$ ) e nem entre genótipo e faixa etária (teste Qui-quadrado  $p=0,318$ ).

**Conclusão:** O genótipo mais frequente foi o HbSS, seguido pelo HbSC. O diagnóstico dos pacientes com SC foi mais tardio do que naqueles com genótipo SS. As variáveis sociodemográficas e o diagnóstico tardio alertam para a necessidade de fortalecimento de ações na rede de saúde, que interfiram sensivelmente na morbimortalidade de adultos com Doença Falciforme.

### Abstract

**Objective:** To estimate the prevalence of sickle cell disease in adults with delayed diagnosis, receiving treatment at hematology outpatient clinics in the health network of the state of Mato Grosso do Sul, between 2013 and 2017; to describe sociodemographic characteristics; to verify associations between genotypes in relation to current age, the genotypes, and age at diagnosis.

**Methods:** A retrospective, cross-sectional study with data collected at two teaching hospitals. The variables investigated were: year of treatment, genotype, sex, date of birth, age at diagnosis, and city in which they lived. Prevalence was estimated per point, using a 95% confidence interval.

**Results:** The prevalence was 3.9% in 103 adults with sickle cell disease: 60 female and 43 male. The HbSS genotype was predominant, followed by HbSC. The median age was 35 for HbSS, and 31 for HbSC. Median age at diagnosis was five years for HbSS, and 21 for HbSC. No association was found between age (years) of patients and genotype (chi-square test  $p=0.601$ ), or between genotype and age group (chi-square test  $p=0.318$ ).

**Conclusion:** The most frequent genotype was HbSS, followed by HbSC. The diagnosis of patients with hemoglobin SC occurred later in life than those with the hemoglobin SS genotype. Sociodemographic variables and delayed diagnosis warns for the need to strengthen actions in the health network, which interfere significantly in the morbidity and mortality of adults with sickle cell disease.

### Resumen

**Objetivo:** Estimar la prevalencia de la anemia falciforme en adultos con diagnóstico tardío, en tratamiento ambulatorio de hematología de la red de salud del estado de Mato Grosso do Sul de 2013 a 2017; describir las características sociodemográficas; verificar asociaciones entre los genotipos con relación a la edad actual, los genotipos y la edad de diagnóstico.

**Métodos:** Estudio transversal, retrospectivo, con datos recopilados en dos hospitales universitarios. Las variables investigadas fueron: año de atención, genotipo, sexo, fecha de nacimiento, edad de diagnóstico, naturalidad y procedencia. La prevalencia fue estimada por punto (%) e intervalo de confianza de 95%.

**Resultados:** La prevalencia fue 3,9%, con 103 adultos con anemia falciforme, 60 de sexo femenino y 43 masculino. Predominó el genotipo HbSS, seguido de HbSC. La mediana de edad fue 35 años en los HbSS y 31 en los HbSC. La mediana de edad de diagnóstico fue 5 años en los HbSS y 21 en los HbSC. No hubo relación entre edad (años) de los pacientes y genotipo (prueba  $\chi^2$  de Pearson  $p=0,601$ ) y tampoco entre genotipo y grupo de edad (prueba  $\chi^2$  de Pearson  $p=0,318$ ).

**Conclusión:** El genotipo más frecuente fue el HbSS, seguido del HbSC. El diagnóstico de los pacientes con SC fue más tardío que el de los de genotipo SS. Las variables sociodemográficas y el diagnóstico tardío advierten sobre la necesidad de fortalecer acciones en la red de salud, que interfieren sensiblemente en la morbimortalidad de adultos con anemia falciforme.

### Como citar:

Sarat CN, Ferraz MB, Ferreira Júnior MA, Corrêa Filho RA, Souza AS, Cardoso AI, et al. Prevalência da Doença Falciforme em adultos com diagnóstico tardio. Acta Paul Enferm. 2019;32(2):202-9.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

Conflitos de interesse: nada a declarar.

## Introdução

Mutações no gene da hemoglobina (Hb) são frequentemente encontradas e as migrações populacionais contribuíram para que elas estivessem presentes na maior parte dos países. De acordo com o *Globin Gene Server*, foram descritas 1.327 variantes de hemoglobina distribuídas em diversos grupos raciais e/ou étnicos, a maioria sem representar qualquer repercussão clínica. Porém, quando associadas, essas variantes podem apresentar fisiopatologia relevante.<sup>(1)</sup> Cerca de 1,1% dos casais em todo o mundo corre o risco de ter filhos com algum tipo de distúrbio da hemoglobina, e 2,7 em 1000 concepções são afetadas.<sup>(2)</sup>

A doença falciforme (DF) consiste na desordem genética mais comum na população; leva a um distúrbio multissistêmico causado por uma única mutação genética e caracterizado pela presença de hemoglobina S (HbS). Diante da diminuição da tensão de oxigênio, a HbS sofre o processo de polimerização, alterando a morfologia do eritrócito, que assume uma forma de foice. Esse fenômeno resulta em eventos importantes na fisiopatologia da doença: vaso-oclusão e hemólise. A DF pode se apresentar na forma homocigótica, manifestação grave da doença (HbSS - anemia falciforme), em associação com outras hemoglobinas: HbSC, HbSD, HbSE e S $\beta$ -talassemia (S $\beta^+$  e S $\beta^0$ ), e na forma heterocigótica (HbAS - traço falciforme), onde não há manifestação clínica.<sup>(3,4)</sup>

A migração internacional não voluntária em decorrência do comércio de escravos introduziu o gene da HbS nas Américas entre os séculos XVI e XVIII, e promoveu a distribuição da DF para muito além de suas origens, a África.<sup>(4)</sup> No Brasil, a prevalência de HbAS é maior nas regiões norte e nordeste, entre 6% e 10%, enquanto que, nas regiões sul e sudeste, entre 2% e 3% da população é atingida.<sup>(4,5)</sup>

O número global de pessoas com DF deve aumentar como consequência da melhora da sobrevivência em países de baixa e média rendas, bem como pela migração populacional para países de renda mais elevada.<sup>(2)</sup> A diversidade e a distribuição heterogênea dos distúrbios da Hb têm se tornado um desafio à rede de saúde, com a necessidade de desenvolver estratégias de acordo com as características locais.

Nesse sentido, os dados epidemiológicos genéticos podem ser interpretados como indicadores de serviços para a organização da rede de assistência, que inclui triagem, atenção adequada e aconselhamento genético.<sup>(6)</sup>

O diagnóstico precoce de DF deve ser realizado na triagem neonatal, que compreende a metodologia de rastreamento na população de 0 a 28 dias de vida, e é responsável por identificar oportunamente crianças para a terapêutica adequada, com o objetivo de evitar sequelas e morte.<sup>(7)</sup>

Com relação à mortalidade na anemia falciforme nas últimas décadas, observa-se a diminuição significativa em crianças, enquanto a taxa de mortalidade para adultos tem gradativamente aumentado.<sup>(8,9)</sup> Conforme estudo desenvolvido, entre os anos de 1979 a 2005, nos registros do *National Center for Health Statistics*, 16.654 óbitos estavam relacionados com a DF. A taxa de mortalidade em maiores de 19 anos de idade sofreu um aumento de 1% ( $p < 0,001$ ) a cada ano, sendo a idade média ao óbito de 33,4 anos para o homem e 36,9 anos para a mulher.<sup>(8)</sup> Mesmo na era da Hidroxiureia, a mortalidade precoce no adulto permanece alta.<sup>(10)</sup> Esse fenômeno, ainda sem explicação, vem sendo amplamente pesquisado em todo o mundo.

A rede de saúde do Estado do Mato Grosso do Sul (MS) tem se empenhado no desenvolvimento do programa de atenção às pessoas com HbS desde a inclusão das hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) em 2001. Após a reformulação do programa em 2012, o acesso foi ampliado e o diagnóstico expandido para todos os 79 municípios do Estado, assim consolidando a triagem neonatal como uma política pública na região sul do Centro-Oeste do Brasil.<sup>(11)</sup>

Porém, em um estudo de coorte com 63 pacientes (5 a 63 anos) acompanhados por 30 anos (de 1980 a 2010) em MS, foi identificado que eles não foram submetidos à triagem neonatal.<sup>(12)</sup> Assim, levantou-se o questionamento da existência de uma população adulta com diagnóstico tardio de DF atendida na rede de saúde composta por pessoas nascidas antes do PNTN ou em cidades com baixa cobertura nos anos iniciais do referido programa. São pacientes que não foram tratados precocemente

e que deixaram de receber aconselhamento genético, de prevenir complicações infecciosas, de receber imunizações apropriadas e transfusões seguras.

Dessa maneira, esta investigação parte da necessidade de se dispor de um serviço de referência multidisciplinar especializado para os adultos com DF na rede de atenção à saúde em Mato Grosso do Sul; e também da ausência de dados sobre a prevalência da DF em adultos; da ausência de dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais em banco de dados institucionais disponíveis; do aumento da expectativa de vida dessa clientela; da falta de monitoramento dos pacientes na transição dos cuidados pediátricos para o ambulatório de hematologia geral do adulto; e do aumento da migração populacional.

Nesse contexto, tem-se como objetivo neste estudo: estimar a prevalência da doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio, em tratamento nos ambulatórios de hematologia na rede de saúde do Estado do Mato Grosso do Sul de 2013 a 2017; descrever as características sociodemográficas; verificar associações entre os genótipos em relação a idade atual, os genótipos e a idade ao diagnóstico.

## Métodos

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, realizado nos bancos de dados do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) dos hospitais de ensino Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS). A pesquisa foi realizada entre dezembro de 2017 e julho de 2018, após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da UFMS sob o parecer 2.407.766/2017.

A pesquisa foi feita a partir dos prontuários dos pacientes adultos atendidos nos Ambulatórios de Hematologia Geral do HUMAP e do HRMS entre os anos de 2013 a 2017. Na amostra foram incluídos os prontuários de adultos (idade igual ou acima de 18 anos), com diagnóstico médico de DF conforme o Código Internacional de Doença (CID 10): D57.0 Anemia Falciforme com crise; D57.1 Anemia Falciforme sem crise; e D57.2 Transtornos

Falciformes Heterozigotos Duplos, confirmado por eletroforese de Hb documentada em prontuário.

A coleta de dados foi realizada por duas pesquisadoras deste estudo, com dupla conferência dos registros. O processo de rastreamento dos pacientes foi iniciado no SAME do HUMAP e do HRMS com o levantamento dos adultos atendidos nos ambulatórios de hematologia de cada instituição entre os anos de 2013 a 2017, independentemente do número de consultas realizadas no período. A organização se deu segundo o CID principal do acompanhamento hematológico registrado. As listagens entre as duas instituições foram cruzadas para identificar duplicidades, sendo cada paciente incluído apenas uma vez a cada ano. Na busca eletrônica, foi possível identificar 147 prontuários segundo os critérios de inclusão.

Na segunda etapa, foi realizada a análise física de cada prontuário, sendo excluídos os prontuários nos seguintes casos: pacientes com outras hemoglobinopatias hemolíticas que, durante a investigação, receberam o diagnóstico temporário de DF (n=25); os diagnosticados com outras talassemias, porém registrados em alguma consulta como DF (n=10); os que apresentavam traço falciforme (n=3); e aqueles com registros de dados incompletos (n=6).

As variáveis coletadas em prontuários foram: ano do atendimento, genótipo, sexo, data de nascimento, idade na coleta de dados, idade ao diagnóstico, naturalidade e procedência.

Para minimizar as exclusões por falta de dados em prontuários, as variáveis sociodemográficas incompletas, como a idade ao diagnóstico e a naturalidade foram pesquisadas ainda no SAME do Hospital Santa Casa de Campo Grande (SCCG), pois essa instituição atende aos pacientes em situações de urgência e emergência e dispõe de uma agência de transfusão sanguínea. Os exames de eletroforese de Hb não localizados no SAME dos hospitais foram obtidos nos bancos de dados da Central Estadual de Assistência Farmacêutica (CEAF) da Secretaria de Atenção à Saúde do Mato Grosso do Sul (MS), na Hemorrede do Estado do MS (HEMOSUL) ou no Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (IPED APAE). Todas as instituições envolvidas são

credenciadas no Sistema Único de Saúde (SUS) e fazem parte da rede de atenção à saúde de MS.

Os dados foram coletados e organizados em planilha eletrônica por instituição, ano de atendimento e CID. Para a análise estatística, as prevalências foram estimadas por ponto e por intervalo de confiança (IC) de 95% pelo método de Wald ajustado, com a distribuição de Z.<sup>(13)</sup> Para calcular a prevalência, foram considerados todos os adultos atendidos nos Serviços de Hematologia HUMAP e HRMS entre os anos de 2013 a 2017.

A comparação entre os genótipos em relação à idade atual dos pacientes e à idade ao diagnóstico foi realizada por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney, uma vez que as amostras não passaram no teste de Shapiro-Wilk. Já a avaliação da associação entre o genótipo da doença e as faixas etárias na coleta e ao diagnóstico foi realizada por meio do teste do qui-quadrado. A análise estatística foi realizada no programa SigmaPlot, versão 12.5, considerando um nível de significância de 5%.

## Resultados

A prevalência estimada por ponto e por intervalo de confiança (IC) de 95% de adultos com DF tratados em ambulatórios de hematologia no município de Campo Grande, MS, foi de 3,9 (3,1808-4,6495), no período entre 2013 e 2017 (Tabela 1). Do total acumulado de 2.676 adultos atendidos nesses cinco anos, 103 tiveram o diagnóstico confirmado para hemoglobinopatia S.

**Tabela 1.** Prevalência de Doença Falciforme estimada por ponto e por intervalo de confiança de 95% em adultos nos ambulatórios de hematologia (n=103)

Ano	N. adultos atendidos	N. adultos com DF	Prevalência *	IC**
2013	586	19	3,5469	2,0542-5,0395
2014	755	32	4,4701	2,9998-5,9404
2015	1.113	52	4,8280	3,5708-6,0852
2016	1.036	41	4,1276	2,9185-5,3367
2017	1.228	50	4,2149	3,0928-5,3370
Total	2.676***	103***	3,9152	3,1808-4,6495

\*Estimativa da prevalência por ponto; \*\*estimativa da prevalência por IC - intervalo de confiança de 95%; \*\*\*total de adultos acumulado no período

Dos adultos com DF, 69,9% (72) eram SS; 27,2% (28) eram SC; e 2,9% (3) eram Sβ

Talassemia; 60 eram do sexo feminino e 43, do masculino; 85,4% (88) estavam na faixa etária de 18-49 e 14,6 % (15) com 50 anos ou mais (Tabela 2).

**Tabela 2.** Adultos com Doença Falciforme atendidos no ambulatório de hematologia (n=103)

Variáveis	n(%)
Genótipo	
SS	72(69,9)
SC	28(27,2)
Sβ Talassemia	3(2,9)
Sexo	
Feminino	60(58,3)
Masculino	43(41,7)
Faixa etária	
18 - 49	88(85,4)
50 ou mais	15(14,6)
Idade ao diagnóstico	
< 1 ano	15(14,6)
≥ 1 a 5 anos	40(38,8)
≥ 6 a 10 anos	15(14,6)
≥ 11 anos	33(32,0)
Naturalidade	
Campo Grande (capital)	45(43,7)
Interior do estado	37(35,9)
Outros estados	21(20,4)
Procedência	
Campo Grande (capital)	67(65,1)
Interior do estado	34(33,0)
Outros estados	2(1,9)

Quanto a idade a mediana foi 35 (18 a 70) anos para o genótipo HbSS (72); 31 (18 a 82) para o HbSC (28); e 25 (18 a 30) para os Sβ Talassemia. Nos pacientes HbSS, a mediana de idade no diagnóstico foi 5 (0 a 38) anos; no HbSC, 21 (1 a 82) anos; e no S Beta Talassemia, quatro (0 a 14). Não houve associação entre a idade (anos) dos pacientes e o genótipo (teste Qui-quadrado p=0,601). A faixa etária de 18 a 49 anos foi selecionada no presente estudo devido a uma pesquisa realizada com 32 pacientes com AF acompanhados entre os anos de 1980 a 2010, no Estado do MS, com idade média de 25,65±11,92 anos.

Quanto à naturalidade dos participantes, 43,7% (45) nasceram em Campo Grande; 35,9% (37), no interior do Estado; e 20,4% (21) chegaram ainda crianças de outros estados do Brasil. Com relação à procedência, foram identificados pacientes de 18 municípios do MS, com destaque para Campo Grande, capital do Estado, com 65% (67) pessoas; 33% (34); e dois pacientes eram provenientes do Estado do MS (Tabela 2).

Como não foi possível diferenciar os pacientes  $S\beta$  Talassemia ( $S\beta^+$  e  $S\beta^0$ ), esses casos foram desconsiderados para a análise das associações entre os genótipos.

Não houve associação entre o genótipo e a faixa etária (teste Qui-quadrado  $p=0,318$ ). No teste binomial, entretanto, o percentual de pacientes na faixa etária entre 18 e 49 anos (Tabela 3) é significativamente maior do que aquele referente à idade superior a 50 anos, tanto no genótipo SS (teste binomial  $p<0,001$ ) quanto no genótipo SC ( $p<0,004$ ).

**Tabela 3.** Relação entre o genótipo, idade e faixa etária de adultos com Doença Falciforme atendidos no ambulatório de hematologia (n=100)

Idade (anos)	Genótipo		p-value
	SS (n=72) 35 (18 a 70)	SC (n=28) 31 (18 a 82)	
Faixa etária			
18 - 49	87,5 (63)	78,6 (22)	0,417
50 ou mais	12,5 (9)	21,4 (6)	

Os resultados estão apresentados em mediana (mínimo a máximo) ou em frequência relativa (frequência absoluta) para faixa etária; valor de p no teste de Mann-Whitney (idade) ou no teste do qui-quadrado (faixas etárias)

A idade ao diagnóstico dos pacientes com SC foi significativamente maior do que aquela entre os pacientes com genótipo SS (Teste de Mann-Whitney,  $p<0,001$ ). Houve associação entre a faixa etária ao diagnóstico e o genótipo da doença (Teste de Qui-quadrado  $p<0,001$ ), sendo que o percentual de pacientes com diagnóstico em menos de 1 ano foi maior nos pacientes SS que nos pacientes SC, e o percentual de pacientes com diagnóstico com idade acima de 11 anos foi maior nos casos de SC que nos de SS. No pós-teste entre as faixas etárias, foi usado o teste do qui-quadrado com a correção de Bonferroni (Tabela 4).

**Tabela 4.** Relação entre o genótipo, idade e faixa etária ao diagnóstico de adultos com Doença Falciforme atendidos no ambulatório de hematologia (n=100)

Faixa etária ao diagnóstico	Genótipo		p-value
	SS (n=72)	SC (n=28)	
< 1 ano	5 (0 a 38) <sup>b</sup>	21 (1 a 82) <sup>a</sup>	<0,001
≥ 1 a 5 anos	19,4 (14) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	
≥ 6 a 10 anos	40,3 (29) <sup>a</sup>	35,7 (10) <sup>a</sup>	<0,001
≥ 11 anos	19,4 (14) <sup>a</sup>	3,6 (1) <sup>a</sup>	
	20,8 (15) <sup>b</sup>	60,7 (17) <sup>a</sup>	

Os resultados estão apresentados em mediana (mínimo a máximo) ou em frequência relativa (frequência absoluta) para faixa etária. Valor de p no teste de Mann-Whitney (idade) ou no teste do qui-quadrado (faixas etárias). Letra diferentes na linha indicam diferença significativa entre os genótipos (teste de Mann-Whitney ou teste de Qui-quadrado,  $p<0,05$ )

Não houve associação significativa entre o genótipo e a naturalidade dos pacientes (Teste Q-quadrado  $p=0,183$ ), tampouco na procedência.

## Discussão

Os dados de vigilância baseados na população podem ser usados para descrever os padrões de utilização de serviços de saúde desses pacientes.<sup>(11,14)</sup> Em MS, a prevalência estimada de adultos com diagnóstico tardio de DF tratados em ambulatórios de hematologia na rede de saúde foi de 3,9% entre 2013 e 2017. Por se tratar de dados inéditos, essa prevalência será o ponto de partida para o monitoramento dos adultos com DF nos próximos anos e para o acompanhamento da transição dos cuidados pediátricos para o ambulatório adulto, considerando que as crianças triadas nos primeiros anos do PNTN em MS estão completando 18 anos no ano de 2019.

Estudos observacionais desenvolvidos pelo grupo de pesquisa “Núcleo de Estudo Interdisciplinar de Doença Falciforme - NEIDF” verificaram a prevalência da hemoglobina S e o índice de cobertura do PNTN em MS desde o ano 2000.<sup>(11,12,15,16)</sup> No estudo que avaliou a implantação do PNTN em MS (2001-2015), 543.690 amostras foram triadas de 612.909 nascidos vivos no Estado. O genótipo mais frequente foi HbSS, com 67 casos (69,9%) com prevalência de 0,0127%, seguido de 23 casos de HbSC, com prevalência de 0,0046%. Os heterozigotos (HbAS) totalizaram 9.200 crianças, com prevalência de 1,6925.<sup>(14)</sup>

O genótipo mais frequente neste estudo foi o HbSS, verificado em 72 casos (69,9%), seguido de HbSC em 28 (27,2%), e 3 (2,95%) de  $S\beta$  Talassemia. Esses resultados corroboram o quantitativo de adultos com doença falciforme em acompanhamento nos serviços de referência considerando a densidade populacional e a distribuição dos genótipos, e estão de acordo com a ocorrência mundial do gene S. Em uma amostra de 542 pacientes atendidos na Carolina do Norte, EUA, 427 (78,8%) eram HbSS; 70 (12,9%), HbSC; 23 (4,2%),  $S\beta^+$ ; e 22 (4,1%),  $S\beta^0$ .<sup>(17-20)</sup> Em Chicago, EUA, a HbSS respondeu a 102 (77%) pacientes, seguida por 15

casos (11,45%) de HbSC e 15 (11,45%) de outras variantes.<sup>(15)</sup> No King's College Hospital, Londres, UK, 712 pacientes foram observados durante 10 anos (2004-2013), tratava-se de 444 (62%) com HbSS; 229 (32%) com HbSC; 33 (5%) com HbS $\beta$ <sup>+</sup>; e 6 (1%) com HbS $\beta$ <sup>0</sup>.<sup>(19)</sup>

Em uma investigação para caracterizar os haplótipos do gene betaglobina S em MS, identificou-se que 26 (55,3%) das amostras de sangue eram do sexo feminino e 21 (44,7%), do masculino.<sup>(20)</sup> Um estudo com 78 participantes na região sul da Arábia Saudita identificou maior proporção de mulheres (64,1%) com DF.<sup>(21)</sup> Em outro estudo observacional realizado no Estado do Wisconsin (EUA), o número de mulheres atendidas em ambulatório foi de 64 (65%).<sup>(22)</sup> Ainda nos Estados Unidos, em outro trabalho realizado pela University of Illinois, 86 (65%) eram mulheres.<sup>(18)</sup> A razão pela qual mulheres adultas com anemia falciforme vivem mais que os homens é desconhecida.<sup>(12)</sup> A viscosidade sanguínea relativamente menor nas mulheres, devido aos baixos níveis de Hb e hematócrito, pode ser uma das possíveis causas.<sup>(9)</sup>

A mediana de idade dos participantes do presente estudo foi de 35 (18 a 70) para os pacientes HbSS e 31 (18 a 82) para os HbSC; e não houve associação entre a faixa etária e o genótipo. Esses resultados assemelham ao encontrado no estudo desenvolvido com 132 indivíduos afro-americanos, cujos participantes encontravam-se na faixa etária de 15 a 70 anos, com média de idade de 34,2 anos.<sup>(18)</sup> Em outra pesquisa, nos EUA, com 542 adultos (18 a 84 anos), a idade média foi de 32 anos.<sup>(17)</sup> No Reino Unido, foi observada uma média superior; 32 anos nos casos de HbSS; e 39 anos nos de HbSC.<sup>(19)</sup> Outros estudos, porém, apresentam média de idade inferiores. Estudo realizado com 200 participantes com HbSS (1 a 49 anos) que frequentavam as clínicas de hematologia do Hospital Universitário de Lagos, Nigéria, revelou que a idade média foi de 18,8 $\pm$ 14,39 anos; em outro, desenvolvido na região sul da Arábia Saudita com um grupo de 78 atendidos em um hospital de referência, a média foi de 26,4 $\pm$ 9,2 anos.<sup>(21)</sup>

O advento da triagem neonatal, profilaxia antibiótica, melhores vacinas, transfusão sanguínea mais segura, quelação de ferro e a terapêutica

com a Hidroxiuréia melhoraram a sobrevida dos pacientes com DF.<sup>(17,23-27)</sup> A expectativa de vida das crianças aumentou e a DF deixou de ser uma doença da infância para se tornar uma enfermidade crônica.<sup>(14,16,24,26)</sup> Entretanto, para os pacientes adultos a mortalidade permanece alta.

A concentração de adultos na faixa etária entre 18 e 49 anos neste estudo é significativamente maior do que aquela referente à idade superior a 50 anos. Porém, mesmo com dados mais otimistas, como observado no estudo de coorte retrospectivo realizado no Rio de Janeiro (n=1676) entre janeiro de 1998 e dezembro de 2012, com pacientes HbSS e S $\beta$ <sup>0</sup>, a idade mediana de sobrevivência para homens foi de 53,3 anos e, para mulheres, de 56,5 anos; e a expectativa de vida remanescente dos pacientes com anemia falciforme foi menor que a dos brasileiros em geral.<sup>(20)</sup> Esse fenômeno foi demonstrado também no estudo de coorte (n=161), incluindo os genótipos SS; SC; S $\beta$ 0; S $\beta$ + e SD, realizado na Universidade da Carolina do Norte entre agosto de 2004 e dezembro de 2014, onde a mediana da idade de sobrevivência identificada foi de 50,2 anos.<sup>(10)</sup>

Quanto à idade ao diagnóstico de DF dos pacientes atendidos neste estudo, foi identificada a mediana de 5 (0 a 38) anos nos casos de HbSS e de 21 (1 a 82) nos casos de HbSC. Essa mediana caracterizou um diagnóstico tardio para esses pacientes devido à fisiopatologia da doença, que envolve uma combinação complexa de vaso-oclusão, hemólise, disfunção endotelial e inflamação.<sup>(23)</sup> Dessa maneira, é necessário refletir o que representa o diagnóstico precoce de DF para o paciente em relação ao enfrentamento das complicações e sofrimento que poderiam ter sido mitigados ou evitados.

O diagnóstico precoce na DF contribui para que os cuidados sejam iniciados nas primeiras semanas de vida, por meio de imunização, profilaxia com penicilina e orientações para o reconhecimento precoce de sequestro esplênico por mães e cuidadores. Até o quinto ano de vida, período das mais altas taxas de complicações sérias e de morte, "o tratamento profilático basicamente é a essência da terapia".<sup>(7, 24)</sup>

Entretanto, o tratamento regular, a adesão ao tratamento, o suporte familiar e o estilo de vida são importantes para diminuir a morbimortalidade.<sup>(9)</sup> No

Estado de MS, os recursos humano e tecnológicos estão concentrados nos municípios de Campo Grande e Dourados, revelando uma baixa resolutividade para o tratamento de hemoglobinopatias nas microrregiões de saúde. O acesso ao médico hematologista na rede pública depende da pactuação do município de procedência do paciente com a capital, ordenado por uma central estadual de regulação, o que pode gerar uma demanda reprimida para consulta. Além disso, a dimensão territorial de MS (357.125 km<sup>2</sup>) é um fator de dificuldade, pois há municípios que ficam a 420 km do ambulatório de hematologia. A distância até os centros de referência constitui uma barreira para a implementação de um programa abrangente de atendimento aos pacientes com DF.<sup>(28,29)</sup> Pessoas de áreas rurais, que viajam distâncias relativamente longas em procura de cuidados de saúde, e aquelas que viajam por mais tempo tiveram menos acesso às consultas e ao tratamento, o que demonstra a dificuldade enfrentada pelos moradores de áreas rurais e por aqueles que vivem em área de pobreza.<sup>(28,29)</sup> Esses aspectos devem ser considerados relevantes, ao considerar os aspectos histórico, econômico e social da distribuição do gene S na população brasileira.<sup>(4)</sup>

As limitações deste estudo estão relacionadas com a indisponibilidade dos dados completos nos serviços de atendimento ambulatorial. Foi necessária uma ampla busca manual em vários pontos de atenção da rede de saúde, compilação e cruzamento de dados para diminuir ao máximo os vieses. Mesmo assim, esses dados são de extrema relevância como fonte de informação, com vistas à melhoria dos serviços de atenção à saúde voltados para as pessoas com DF.

## Conclusão

A prevalência estimada de adultos com DF tratados em ambulatórios de hematologia na rede de saúde do Estado do MS foi de 3,9% entre 2013 e 2017. Dentre os 103 adultos com DF, 60 são do sexo feminino e 43, do masculino. No atendimento a idade mediana foi 35 anos para os HbSS e 31 para os HbSC. O genótipo mais frequente foi o HbSS, seguido do HbSC. A mediana da idade ao diagnóstico do adulto atendido com HbSS foi de cinco anos

e do HbSC, 21 anos. O diagnóstico dos pacientes com SC foi mais tardio quando comparado aos de genótipo SS. Essas variáveis sociodemográficas e o diagnóstico tardio de AF identificados neste estudo alertam para a necessidade de fortalecer as ações da rede de saúde que interfiram sensivelmente na morbidade, mortalidade precoce e qualidade de vida de pessoas com DF. Espera-se que os resultados deste estudo sejam um ponto de partida para a criação de uma base de dados atualizada no Mato Grosso do Sul, que sirva como orientação aos gestores no estabelecimento de mecanismos de regulação do acesso à rede de saúde, principalmente na transição do atendimento ambulatorial pediátrico/adolescente para o adulto. E que também concorra para a criação de um serviço de referência multidisciplinar especializado para os adultos com DF na rede de atenção à saúde neste estado. Futuros estudos epidemiológicos longitudinais com adolescentes e crianças triadas pelo PNTN podem revelar um outro cenário da DF em MS nos próximos anos.

## Agradecimentos

À Central Estadual de Assistência Farmacêutica (CEAF) da Secretaria de Atenção à Saúde de MS e ao Instituto de Pesquisa Ensino de Diagnóstico da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (IPED APAE).

## Colaborações

Sarat CNE, Ferraz MB, Ferreira Júnior MA, R Corrêa Filho AC, Souza AS, Cardoso AIQ e Ivo ML declaram que contribuíram com a concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, análise e interpretação dos dados e aprovação da versão final a ser publicada.

## Referências

1. Huisman THJ, Carver MFH, Baysal E, Efremov GD. Databases of Human Hemoglobin Variants and Other Resources. Pennsylvania: Pennsylvania State University; 2018 [cited 2018 May 8]. Available from: [http://globin.cse.psu.edu/cgi-bin/hbvar/query\\_vars3](http://globin.cse.psu.edu/cgi-bin/hbvar/query_vars3).

2. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams ITN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010–2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLOS Medicine*. 2013;10(7):e1001484.
3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-73.
4. Naoum PC, Naoum FA. Anthropological aspects related to the origin and dispersion of the Hb S gene in Brazil. In: Ivo ML, Kikuchi BA, Melo ES, Freitas SL. *Interdisciplinaridade na saúde: doença falciforme*. Campo Grande: UFMS; 2016.
5. Cançado RD, Jesus JAA. Sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):203-6.
6. Lindenau JD, Wagner SC, Castro SM, Hutz MH. The effects of old and recent migration waves in the distribution of HBB\*S globin gene haplotypes. *Genet Mol Biol*. 2016;39(4):515-23.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Biological neonatal screening: technical manual* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016. [citado 2018 May 6]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal\\_biologica\\_manual\\_tecnico.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf).
8. Lanzkron S, Carrol CP, Haywood C Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: US., 1979-2005. *Public Health Rep*. 2013;128(2):110-6.
9. Lobo CL, Nascimento EMD, Jesus LJC, Freitas TG, Lugon JR, Ballas SK. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2018;40(1):37-42.
10. Maitra P, Caughey M, Robinson I, Desai PC, Jones S, Nouriaie M, et al. Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica*. 2017;102(4):626-36.
11. Kikuchi BA, Ivo ML, Barbieri AR, Camargo Filho RA, Amargo Filho RA, Nascimento VA, et al. Evaluation of the implantation of the national neonatal screening program regarding coverage index, disease prevalence and sickle cell trait in Mato Grosso do Sul - Brazil: 2001 – 2015. *IJDR*. 2018;8(3):19279-83.
12. Araujo OM, Ivo ML, Ferreira Júnior MA, Pontes ERJ, Bispo IMG, Oliveira EC. Survival and mortality in users and non-users of hydroxyurea with sickle cell disease. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2015;23(1):67-73.
13. Zar JH. *Biostatistical analysis*. 5th ed. New Jersey: Prentice Hall; 2010.
14. Paulukonis ST, Feuchtbaum LB, Coates TD, Neumayr LD, Treadwell ML, Vichinsky EP, et al. Emergency department utilization by Californians with sickle cell disease, 2005–2014. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6):1-12.
15. Holsbach DR, Ivo ML, Honer MR, Botelho CA. [Occurrence of hemoglobin S in Mato Grosso do Sul state, Brazil]. *J Bras Patol Med Lab*. 2008;44(4):277-82. Portuguese.
16. Torres NL, Ivo ML, Araujo OM, Giuliani LR, Carvalho AM, Corrêa MC, et al. Neonatal screening for hemoglobin S. *IJDR*. 2017;7(9):15589-93.
17. Elmariah H, Garrett ME, Castro LM, Jonassaint J, Ataga KI, Eckman J, et al. Factors Associated with Survival in a Contemporary Adult Sickle Cell Disease Cohort. *Am J Hematol*. 2014;85(5):530-5.
18. Jhun EJ, Hu X, Sadhu N, Yao Y, He Y, Wilkie DJ, et al. Transient receptor potential polymorphism and haplotype associate with crisis pain in sickle cell disease. *Pharmacogenomics*. 2018;19(5):401-11.
19. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016;128(10):1436-8.
20. Salles RP, Ivo ML, Sakamoto TM, Cavalcanti MA, Brum MA, Pontes ER, et al. Identification of BS gene haplotypes in individuals with falciform anemia in Mato Grosso do Sul, Brazil. *IJDR*. 2017;8(3):15955-8.
21. Alsubaie SS, Almathami MA, Abouelyazid A, Algahtani MM. Prevalence of depression among adults with sickle cell disease in the Southern Region of Saudi Arabia. *Pak J Med Sci*. 2018;34(4):929-33.
22. Karafin MS, Singavi A, Hussain J, Wandersee N, Heinrich T, Hurley RW, et al. Predictive factors of daily opioid use and quality of life in adults with sickle cell disease. *Hematology*. 2018;23(10):856-63.
23. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest*. 2017;127(5):750-60.
24. Cançado RD. Sickle cell disease: looking back but towards the future. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(3):175-87.
1. Cox SE, Ellins EA, Marealle AI, Newton CR, Soka D, Sasi P, et al. Ready-to-use food supplement, with or without arginine and citrulline, with daily chloroquine in Tanzanian children with sickle-cell disease: a double-blind, random order crossover trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(4):1-14..
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sickle cell disease. Atlanta: CDC; 2017. [cited 2019 Mar 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/index.html>.
26. Ballas SK. Comorbidities in aging patients with sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68:129-45.
27. Fernandes TA, Medeiros TM, Alves JJ, Bezerra CM, Fernandes JV, Serafim ES, et al. Socioeconomic and demographic characteristics of sickle cell disease patients from a low-income region of northeastern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(3):172-7.
28. Asnani MR, Madden JK, Reid M, Greene L, Lyew-Ayee L. Socio-environmental exposures and health outcomes among persons with sickle cell disease. *Plos One*. 2017;12(4):e175260.