

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA**

**EPIDEMIOLOGIA DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES E
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DOS EVENTOS
AGUDOS EM DOENÇA FALCIFORME**

**Tese apresentada à Escola Nacional
de Saúde Pública para a obtenção de
título de Doutor em Saúde Pública**

**Aluna: Monique Morgado Loureiro
Orientadora: Prof^a. Suely Rozenfeld**

Rio de Janeiro, março de 2006

À minha querida irmã-poeta, a mestre das letras,
das palavras, das rimas e dos textos, com amor.

Agradecimentos

À minha mãe, pela ousadia que nos permitiu algo mais além da mediocridade.

Ao Humberto, pelo carinho e paciência que sempre têm a oferecer e que tornam minha jornada um pouco menos pesada.

Ao meu amigo, Rodrigo Doyle Portugal, que com sua mente brilhante, inteligência ímpar e espírito iluminista, tem guiado-me, há 21 anos pelos caminhos da medicina-ciência.

À Profa. Suely Rozenfeld, pela cuidadosa e paciente orientação prestada durante todo o curso do Doutorado.

À Profa. Marília Carvalho, pela imensa disponibilidade e competência que permitiram um salto inovador ao final do trabalho.

Às alegres alunas Flávia Capone e Paula da Motta, pela coleta de dados e validação da digitação, além de outras “ajudinhas”.

Aos professores das várias disciplinas da Escola Nacional de Saúde Pública, que me permitiram avançar no aprendizado da Epidemiologia.

Aos pacientes, todos, com doença falciforme ou não, aqueles que nos fazem querer responder perguntas.

My head and neck was painin' me
Feel like my back would break in two
My head and neck was painin' me
Feel like my back would break in two
Lord I had such mood that mornin'
I didn't know what else to do.

Memphis Minnie-jitis Blues (Lizzie Douglas),
1930.

Na letra desse “blues” a cantora refere-se à
excruciante dor relacionada à crise algica,
característica da doença falciforme.

(Dying in the city of the blues: sickle cell
anemia and the politics of race and health; Keith
Wailoo; Ed. Chapel Hill; 2001)

SUMÁRIO

1) Introdução.....	12
Histórico.....	13
Frequência da doença falciforme.....	14
Fisiopatologia e manifestações clínicas.....	15
Epidemiologia dos principais eventos agudos na doença falciforme.....	16
Prevenção e tratamento farmacológico das principais complicações agudas na doença falciforme.....	22
2) Justificativa.....	33
3) Objetivos.....	34
4) Sujeitos e métodos.....	35
5) Referências bibliográficas.....	39
6) Artigo 1: Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil	47
7) Artigo 2: Internações por doença falciforme em um hospital público universitário do Rio de Janeiro: epidemiologia e tratamento	61
8) Artigo 3: Fatores associados à reinternação hospitalar em doença falciforme: um estudo de sobrevivência	81
9) Considerações finais	94
10) Listagem geral de referências bibliográficas	96
11) Anexos.....	105
Questionário	106
Roteiro para preenchimento do questionário	114
Criação do banco de dados de trabalho a partir do SIH/SUS.....	120
Gráficos dos resíduos de Schoenfeld dos modelos ajustados	121
Artigo publicado.....	130

Lista de Tabelas e Quadros

Tabela 1: Episódios de Síndrome Torácica Aguda por causas. The National Acute Chest Syndrome Group, EUA, 2000.....	18
Quadro 1: Critérios de inclusão e de exclusão do transplante alogeneico de medula em DF.....	23
Quadro 2: Medicamentos usados no manejo da dor na DF.....	24
Quadro 3: Principais efeitos adversos observados no uso de analgésicos.....	25

ARTIGO 1

Tabela 1: Número de internações por doença falciforme e taxas de morbidade, segundo população residente, total e negra. Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, 2000 a 2002.....	57
Tabela 2: Distribuição dos tempos médios de permanência (TMP) de internação por doença falciforme, segundo faixa etária. Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, 2000 a 2002.....	57
Tabela 3 - Taxa de óbito hospitalar por doença falciforme, segundo faixa etária. Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, 2000 a 2002.....	57
Tabela 4 - Distribuição das internações e proporção de óbitos por doença falciforme, segundo faixa etária. Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, 2000 a 2002.....	58

ARTIGO 2

Tabela 1: Características demográficas e clínicas, por faixa etária, em pacientes internados, portadores de doença falciforme, 2000 a 2004.....	73
Tabela 2: Motivos de internação, por faixa etária, em pacientes internados, portadores de doença falciforme, 2000 a 2004.....	74
Tabela 3: Número de crises vaso-oclusivas segundo as características demográficas e clínicas, por faixa etária, em pacientes internados, portadores de doença falciforme, 2000 a 2004.....	75
Tabela 4: Tempo mediano de permanência (TMP) segundo variáveis clínicas, óbito e tratamento, por faixa etária, em pacientes internados, portadores de doença falciforme, 2000 a 2004.....	76
Tabela 5: Ocorrência de óbitos, segundo variáveis clínicas, idade, tratamento e duração da internação, por faixa etária, em pacientes internados, portadores de doença falciforme, 2000 a 2004.....	77

ARTIGO 3

Tabela 1: Distribuição da frequência das internações segundo o sexo, as características clínicas e o uso de opióides, pacientes portadores de doença falciforme internados, 2000 a 2004..... 90

Tabela 2: Comparação entre os modelos de sobrevida, pacientes com doença falciforme internados, 2000 a 2004.....91

Lista de Siglas

AA: notação da hemoglobina normal

AINH: antiinflamatórios não hormonais

AS: fenótipo do portador do traço da doença falciforme

AVE: acidente vascular encefálico

BA: Bahia

CID 10: 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças

CSSCD: The Cooperative Study of Sickle Cell Disease

CHA: concentrado de hemácias

CVO: crise vaso-oclusiva

DF: doença falciforme

EA: efeito adverso

EUA: Estados Unidos da América

Hb: hemoglobina

HbS: hemoglobina S

HbA: hemoglobina A

IRC: insuficiência renal crônica

Ht: hematócrito

ITU: infecção do trato urinário

Leuco: leucócitos

LMA: leucemia mielóide crônica

MS: Ministério da Saúde

MSH: The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia

NIH: National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health

PMN: polimorfonucleares

RJ: Rio de Janeiro

S β : notação da hemoglobina da doença falciforme associada à talassemia beta

SC: notação da hemoglobina da doença falciforme associada à hemoglobinopatia C

SIH/SUS: Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde

SIM: Sistema de Informação de Mortalidade

SP: São Paulo

SS: fenótipo da hemoglobina da doença falciforme

STA: síndrome torácica aguda

SUS: Sistema Único de Saúde

TMP: tempo médio/ mediano de permanência

TRALI: transfusion related acute lung injury (insuf. respiratória relacionada à transfusão sanguínea)

VA: via de administração

RESUMO

A doença falciforme (DF) é uma enfermidade genética que afeta principalmente os indivíduos da raça negra, tendo como principais características clínicas a anemia hemolítica e recorrentes crises de dor aguda. Estas e outras manifestações da doença devem-se à hemoglobina mutante, denominada hemoglobina S. Durante o curso da doença, diversas complicações clínicas ocorrem, o que leva à necessidade de repetidas internações hospitalares. Nesta tese são apresentados três artigos científicos que versam sobre características epidemiológicas e clínicas, e sobre aspectos do tratamento dos casos internados com DF. No primeiro artigo foram estudados 9349 pacientes portadores de doença falciforme, internados em hospitais da Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 2000 a 2002, utilizando-se os dados do Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). Dentre os principais resultados, destacaram-se o predomínio de óbitos entre adultos jovens e as diferentes frequências de internação entre os estados estudados. Nos demais artigos foram coletados dados de 230 internações ocorridas entre 2000 e 2004, a partir dos registros de um hospital público universitário, referência no atendimento da DF no estado do Rio de Janeiro. No segundo artigo, o tempo mediano de permanência hospitalar variou segundo a idade, os motivos clínicos de internação e o tratamento recebido. Os analgésicos mais prescritos foram da classe dos opióides, o que vem ao encontro das recomendações da literatura internacional. A letalidade hospitalar foi maior entre aqueles com infecção bacteriana (10%) e insuficiência renal (27,3%), fatores de risco já conhecidos para óbito em doença falciforme. No terceiro artigo foram analisados os fatores associados ao risco de reinternação hospitalar para 71 pacientes com DF, comparando diferentes modelos de sobrevida na identificação de características individuais e da internação prévia. Os modelos de Andersen-Gill (AG), Prentice, Willians & Peterson (PWP) e um modelo de fragilidade foram ajustados. Na análise de resíduos observamos não proporcionalidade de algumas covariáveis. O ajuste dos modelos AG e PWP apresentou limitações, indicando a necessidade do uso de modelo de fragilidade e sugerindo que fatores não incluídos na modelagem atuaram para a reinternação.

Descritores: anemia falciforme, epidemiologia, sistemas de informação hospitalar, hospitalização, reinternação hospitalar, análise de sobrevida.

ABSTRACT

Sickle cell disease (SCD) is an inherited disorder, which affects mainly black people and has as its cardinal clinical features chronic hemolytic anemia and recurrent painful episodes. These and all other elements of this disease are the result of mutant hemoglobin, called sickle hemoglobin. During the course of disease many clinical complications occur, leading to multiple hospital admissions. In the present thesis we present three scientific papers on the epidemiological, clinical and treatment features of admitted cases of SCD. In the first article, we studied 9,349 patients with SCD admitted to hospitals in Bahia, Rio de Janeiro, and São Paulo, between 2000 and 2002, using the National Hospital Database of the Brazilian Healthcare System (SIH/SUS). The main results were the predominance of death among young adults and different frequencies of hospital admission in the states studied. In the other articles, we collected data from 230 hospital admissions between 2000 and 2004, using the registries from a reference public university hospital in Rio de Janeiro state. In the second article, the median length of stay varied with age, admission clinical motives and kind of treatment. The most prescribed analgesics were opioids, which is in accord to international literature recommendations. Hospital lethality was higher in those with bacterial infection (10%) and with renal insufficiency (27,3%), which are well known risk factors to death in sickle cell disease. In the third article, we verified factors associated to the risk to hospital readmission of 71 patients with SCD, comparing different survival models in order to identify individual characteristics and from previous admission. The models of Andersen-Gill (AG), Prentice, Williams & Peterson (PWP) and a frailty model were adjusted. Many covariables were not proportional in the residual analysis. The AG and PWP models adjusting had limitations, indicating the need of using frailty model and suggesting that factors not included in the modeling participated in the readmissions.

Key-words: sickle cell anemia, epidemiology, hospital information system, hospitalization, hospital readmission, survival analysis.

1) INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF), doença hereditária mais freqüente no mundo, caracteriza-se pela produção de uma hemoglobina (Hb) anômala chamada de HbS.⁶² Enfermidade de maior prevalência na população negra, suas manifestações clínicas ocorrem a partir do primeiro ano e estendem-se durante toda a vida, conferindo variável grau de sofrimento aos acometidos e seus familiares, bem como interferindo na vida escolar e produtiva.

Estima-se que as desordens da hemoglobina, representadas na sua maioria pelas talassemias e pela DF, comprometam aproximadamente 7% da população mundial e que, quando não reconhecidas precocemente, levem à morte nos primeiros anos de vida. Devido à dimensão do problema, a Organização Mundial de Saúde recomendou maior atenção à enfermidade nas discussões dos órgãos governamentais.⁶³

O problema clínico mais freqüente observado na DF é a crise dolorosa vaso-oclusiva, que no Estados Unidos da América (EUA) é responsável por 90% das admissões hospitalares destes pacientes.⁹ No período compreendido entre os anos de 1989 a 1993, ocorreu uma média de 75.000 hospitalizações/ano de crianças e adultos norte-americanos portadores da DF, acarretando um custo de 475 milhões de dólares por ano. São escassos em nosso país, dados sobre as internações hospitalares em pacientes com DF.

No Brasil, segundo Alves (1996)³, na consulta ao Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) entre 1979 e 1995, observou-se que 78,6% dos óbitos devidos à DF ocorreram até os 29 anos de idade, e que 37,5% concentraram-se nos menores de nove anos de idade. A elevada letalidade, que afeta jovens na sua maioria, reflete a gravidade da doença no Brasil. Avaliando os óbitos de um período mais recente, de 1996 a 2000, observa-se que a concentração de óbitos até os 29 anos de idade foi um pouco menor (65,9%), mas ainda elevada, destacando-se que a mortalidade até os nove anos de idade foi de 23%.⁴¹

Em 2005 foram traçadas as diretrizes para a política nacional de atenção integral às pessoas com Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias.³⁹ Considerou-se relevante a promoção da garantia do seguimento das pessoas com diagnóstico de DF, da integralidade da atenção, do acesso ao aconselhamento genético, do acesso aos medicamentos essenciais e a estimulação da pesquisa em DF, entre outras diretrizes. A política de diagnóstico

precoce da doença foi iniciada com a instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal ³⁸, o qual torna obrigatória a detecção de hemoglobinas anômalas no sangue de recém-nascidos, através da triagem neonatal (teste do pezinho). Esta estratégia permitirá o diagnóstico precoce, o acompanhamento e a instituição do tratamento adequado aos portadores da doença, bem como a criação de um banco nacional que permitirá saber, com maior precisão, a incidência da doença no Brasil. No Estado do Rio de Janeiro, uma política para a DF também foi definida, com a instituição do Programa de Acompanhamento, Aconselhamento e Assistência Integral às pessoas portadoras do traço falciforme e anemia falciforme.⁵⁵

Considerando que a DF é uma doença incurável e de elevada mortalidade nos primeiros anos de vida, mas que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado permitem a diminuição da morbidade e mortalidade, todos os esforços devem ser feitos para que essas ações estejam disponíveis em nosso país.

HISTÓRICO

No início do século XX, o médico James B. Herrick (1910) ²⁶ descreveu a presença de hemácias anormais em uma preparação de sangue de um estudante de odontologia, que apresentava episódios de dor óssea. Esta foi provavelmente a primeira descrição da doença no âmbito da medicina tradicional. Contudo, segundo Konotey-Ahulu (1974) ³², médico africano responsável por um grande número de publicações sobre a DF, as primeiras evidências sobre as manifestações clínicas da doença originaram-se de tribos da África Ocidental, séculos antes da primeira descrição de Herrick. Algumas palavras do dialeto africano, originárias das tribos, traduzem os sintomas de dor óssea e articular características da doença, como "chwechwechwe" (tribo Ga), "nwiwii" (tribo Fante), "nuidudui" (tribo Ewe) e "ahotutuo" (tribo Twi).

Na década de 1940, a DF foi descrita como a primeira "doença molecular", assim denominada quando Pauling e colaboradores (1949) ⁴⁷ demonstraram a existência de uma hemoglobina (alpha)₂ (beta)₂^S com mobilidade eletroforética anormal em pacientes com hemácias afoiçadas e crises algicas. Hoje se sabe que esta alteração é a mutação do gene da globina beta que ocasiona a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina na posição seis, originando a hemoglobina anômala HbS.¹⁸

FREQÜÊNCIA DA DOENÇA FALCIFORME

A maior prevalência da HbS ocorre na África tropical e entre os negros de países envolvidos no tráfico de escravos, mas também está presente em outras regiões do mundo, como Mediterrâneo, Arábia Saudita e Índia. Em algumas regiões da África, até 45% da população é heterozigótica para a DF. Nos EUA, na América Latina e no Caribe estima-se que 8% dos negros sejam portadores do gene da HbS.⁶² No continente africano, a incidência da doença pode chegar até 1/60 nascimentos de crianças negras, e nos EUA e Inglaterra, estima-se a existência de 50.000 e 10.000 casos da doença respectivamente.³⁴

No Brasil, Ramalho (2003)⁵¹ relatou uma incidência de 0,1% a 0,3% em recém-nascidos. Segundo Naoum e colaboradores (1987)⁴², a prevalência na população geral é 0,04% e entre “negróides”¹, de 0,22%. A maior prevalência tanto da doença (estado homozigoto) quanto do portador do traço (estado heterozigoto) ocorre no estado da Bahia. Este foi o maior estudo sobre prevalência e distribuição de hemoglobinopatias realizado no Brasil e incluiu amostras de 55217 indivíduos, em quarenta cidades, com idades entre um mês e noventa anos.

Segundo o Ministério da Saúde (2002)⁴⁰, em relação ao estado de portador, no Sudeste brasileiro a prevalência de heterozigotos (portadores) é de 2% e, entre negros, de 6 a 10%. Com base na prevalência, estima-se que existam em todo o país pelo menos dois milhões de portadores da HbS, 8000 afetados pela doença (forma homozigótica) e que a cada ano nasçam de 700 a 1000 casos novos.

Daudt e colaboradores (2002)¹⁴ relataram uma frequência de 1,2% para o gene da DF, encontrada em uma amostra de 1615 nascidos em um hospital de Porto Alegre (testagem neonatal). A frequência de homozigotos não foi relatada no artigo. Em um estudo de base populacional em Minas Gerais foi relatada incidência de um caso novo homozigoto para cada 2.800 nascimentos⁴⁶ e, no Estado do Rio de Janeiro, Lobo et al (2003)³⁵ encontraram uma incidência de um caso novo da doença para cada 1.196 nascimentos.

¹ O termo negróide e caucasóide foi utilizado pelo autor, que classificou os doadores das amostras de sangue de acordo com a cor de pele e a presença ou ausência de traços negróide.

Doença falciforme, continente africano e a hipótese da malária

Por que a DF tem maior prevalência na população negra? Acredita-se que a alta frequência do gene da DF nas regiões endêmicas de malária no continente africano, apesar da elevada taxa de mortalidade entre homozigotos com DF, seja explicada por uma vantagem seletiva conferida pelo estado heterozigoto da DF contra a malária.⁶² Recentemente, Aidoo & Terlow (2002)² apresentaram os dados de mortalidade de uma coorte de crianças do Quênia, África. A análise de sobrevivência foi feita considerando os indivíduos de fenótipo AS como fator de risco para óbito. Quando comparado aos indivíduos normais (fenótipo AA), o fenótipo AS associou-se de maneira significativa com a redução de todas as causas de mortalidade na faixa etária de 2 a 16 meses (RR 0,45; IC 95% 0,24-0,84). Tal redução não foi observada na faixa inferior a dois meses ou superior a 16 meses. Crianças de fenótipo AS ou SS, nos primeiros cinco anos de vida, apresentaram de maneira significativa menos episódios de malária grave quando comparadas a crianças AA. Os RR foram de 0,40 (IC 95% 0,30-0,60) e 0,29 (IC 95% 0,1-0,9), respectivamente. Estes dados confirmam a hipótese da proteção do fenótipo AS contra a malária e a permanência do gene na população africana.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O termo doença falciforme refere-se a hemoglobinopatias de fenótipos SS, SC, S β e SD. A denominação anemia falciforme é reservada para a forma homozigota da doença, SS. A hemoglobina anômala recebe o nome de HbS em referência à palavra inglesa “sickle”, que significa foice. São as características físico-químicas da HbS que levam ao fenômeno primário desencadeador dos devastadores eventos clínicos observados em pacientes com DF. Quando desoxigenada, a HbS sofre um processo de interação hidrofóbica entre suas moléculas que se agregam em estruturas em forma de fibras, orientadas ao longo do maior eixo celular, chamadas de polímeros.¹⁷ Os polímeros são capazes de distorcer a forma da membrana celular das hemácias, que assumem a aparência de foice e diminuem sua capacidade de deformação. As rígidas hemácias iniciam o fenômeno de vaso-oclusão ao obstruírem o fluxo sanguíneo na microcirculação.¹⁰

Uma série de alterações orgânicas é observada como resultado do processo de obstrução na microcirculação e da conseqüente isquemia. As manifestações clínicas variam da escassez de sintomas à ocorrência dos fenômenos de vaso-oclusão e de isquemia

tecidual associada ao dano orgânico agudo e crônico. Praticamente qualquer órgão ou sistema pode ser acometido. A anemia está sempre presente e é do tipo hemolítica crônica.⁶² Na doença do tipo SS, o nível de hemoglobina total cai rapidamente do nascimento até estabilizar-se dos três aos seis meses, voltando a cair novamente até os quinze meses de idade.⁵⁸

Um dos aspectos clínicos da DF é a ocorrência de eventos agudos, que levam à necessidade de internações hospitalares. O evento agudo mais freqüente é a crise vaso-oclusiva, definida como um evento doloroso, que necessita de assistência médica, na ausência de outra causa que explique o sintoma.^{21, 44} A dor aguda é o primeiro sintoma a se manifestar em mais de um quarto dos acometidos pela DF e o sintoma mais freqüente após os dois anos de idade. Com intensidade variando de moderada a excruciante, a dor afeta os ossos, a região lombar, o tórax e o abdome.⁵⁷ Outros eventos agudos são a síndrome torácica aguda (STA), o seqüestro esplênico, a anemia aplástica aguda e o acidente vascular encefálico (AVE). Estes pacientes apresentam ainda, maior susceptibilidade a infecções bacterianas devido à asplenia funcional, isto é, diminuição da imunidade conferida pelo baço.^{23, 64}

A doença falciforme é uma enfermidade com grande variação de apresentação. Alguns pacientes do tipo SS apresentam múltiplas crises vaso-oclusivas e morte precoce, enquanto outros apresentam uma evolução benigna e vida quase normal.⁵⁰ Baixa concentração de HbF, leucocitose, elevada freqüência de crises algicas e anemia aguda são preditores de morte precoce. Concentração de Hb mais elevada estão associadas à ocorrência de osteonecrose e retinopatia. Por fim, diferentes haplótipos associam-se a diferentes prognósticos.

EPIDEMIOLOGIA DOS PRINCIPAIS EVENTOS AGUDOS NA DOENÇA FALCIFORME

CRISES VASO-OCCLUSIVAS

As crises vaso-oclusivas são a triste marca da DF, havendo alguns estudos nos quais suas características foram descritas. No *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD), um estudo de coorte, multi-institucional, coordenado pelo National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health (NIH/EUA), os principais objetivos

foram estudar os efeitos da DF no crescimento e desenvolvimento dos pacientes, estudar as crises vaso-oclusivas, obter dados transversais sobre as principais complicações e determinar a incidência e a prevalência de lesões orgânicas.¹⁹ Os dados foram coletados entre 1979 a 1988 e os pacientes acompanhados do nascimento até os 66 anos. A análise incluiu 3578 pacientes, nos quais foram observados 12290 episódios de dor em 18356 pacientes-ano, correspondendo a uma taxa de dor de 0,8 episódio/paciente-ano. A ocorrência de dor entre os pacientes foi muito variável: 39% dos pacientes não apresentaram episódio de dor, enquanto que 1% apresentou mais de seis episódios ao ano. Os únicos fatores de risco significativos para a dor foram o hematócrito elevado e a hemoglobina fetal baixa. Os pacientes com os fenótipos SS e S β ₀ apresentaram frequência mais elevada de dor do que aqueles com os fenótipos SC e S β +. No grupo de pacientes com mais de 20 anos, observou-se que quanto maior a frequência de dor, maior a mortalidade.⁴⁸

Na coorte *French Study Group on Sickle Cell Anemia* foram acompanhados pacientes com idades variando de seis meses a 25 anos (média de 10 anos), entre 1987 e 1997.⁴⁴ Os autores analisaram um subgrupo de 299 pacientes, todos com anemia falciforme (SS). A crise vaso-oclusiva foi o evento agudo mais frequente (58,0%), seguido de anemia aguda (50,5%) devido crise aplástica ou seqüestro esplênico, e da síndrome torácica aguda (44,8%). A ocorrência da STA relacionou-se a uma incidência elevada de crises (p<0,0002).

SÍNDROME TORÁCICA AGUDA (STA)

A STA, uma síndrome definida pela presença de dor torácica, febre, infiltrado pulmonar e sintomas respiratórios, é uma importante causa de hospitalização e de morte em paciente com DF.⁴⁹ No estudo *The National Acute Chest Syndrome Group* foram avaliados as causas, a incidência, o curso clínico e os fatores prognósticos da STA em pacientes de todas idades. Participaram do estudo 538 pacientes, oriundos de 30 centros norte americanos com critérios para STA.⁶⁰ A maioria dos pacientes com STA foi submetida a broncofibroscopia ou aspiração traqueal para coleta de material e análise microbiológica. Até então nenhum estudo semelhante havia sido feito. As causas para a STA encontradas estão na Tabela 1.

Grande parte dos episódios de STA não teve uma causa esclarecida (46%) e as infecções passíveis de tratamento específico (antibióticos) ocorreram em apenas 22,6% dos casos. Entretanto, devido à gravidade e à elevada mortalidade da síndrome, o uso de antibióticos é preconizado para todos os casos de STA. A dor foi um pródromo ou acompanhou a STA em 64% dos casos. Ocorreram 18 mortes e as principais causas foram embolia pulmonar (6/18) e pneumonia (6/18). A infecção contribuiu para a morte em dez casos. Os fatores preditivos de gravidade da STA (ocorrência de insuficiência respiratória aguda) foram doença cardíaca e o número de lobos pulmonares envolvidos. Ocorreram complicações neurológicas em 22% dos pacientes do estudo.

Tabela 1: Episódios de Síndrome Torácica Aguda por causas. The **National Acute Chest Syndrome Group**, EUA, 2000

CAUSA	N (%)
Desconhecida	306 (45,7)
Infarto pulmonar	108 (16,1)
Embolia gordurosa (com ou sem infecção)	59 (8,8)
Chlamydia	48 (7,2)
Mycoplasma	44 (6,6)
Vírus	43 (6,4)
Bactéria	30 (4,5)
Infecção mista	25 (3,7)
Legionella	4 (0,6)
Miscelânea	4 (0,4)
total	671

Modificado de Vichinsky et al., 2000

INFECÇÕES

As primeiras evidências sobre o aumento da incidência de infecções bacterianas em pacientes com DF surgiram a partir dos relatos de casos de Robinson & Watson (1966)⁵⁶, sobre meningite pneumocócica, e de Kabins & Lerner (1971)³¹, sobre septicemia

pneumocócica. Na mesma época, Barret-Connor (1971) ⁶ relatou a ocorrência de 250 episódios de infecção em 166 pacientes (864 pacientes-ano), em um estudo retrospectivo no qual foram revistos todos os casos de anemia falciforme internados durante um período de 11 anos em dois hospitais norte-americanos. A infecção bacteriana causada pelo *Streptococcus pneumoniae* ocorreu em 70% dos casos e foi a causa mais comum de morte na população estudada. Entre as crianças menores de cinco anos, o risco de infecção pelo *Streptococcus pneumoniae* foi 30 a 100 vezes maior do que em crianças saudáveis. A infecção urinária ocorreu em todas as faixas etárias e predominou entre adultos, sendo os germes gram-negativos responsáveis pela maioria dos casos. A osteomielite também ocorreu em todas as idades e o agente etiológico mais comum foi a *Salmonella sp.*

Nos EUA, Overturf e colaboradores (1977) ⁴⁵ estudaram prospectivamente 422 pacientes internados devido a complicações da DF, num total de 3442 pacientes-ano. Durante a observação ocorreram 26 episódios de septicemia e 27 episódios de meningite, conferindo um risco individual de 12,5% para estas infecções. Considerando-se apenas os pacientes de fenótipo SS, este risco foi de 15,2%. A infecção pelo *Streptococcus pneumoniae* ocorreu quase exclusivamente em pacientes com menos de cinco anos de idade e com fenótipo SS. A morte por septicemia ou por meningite contribuiu com 18,3% das mortes no grupo estudado.

Também nos EUA, foi observada a ocorrência de 178 episódios de bacteremia durante o acompanhamento prospectivo de 3451 pacientes, o que corresponde a 13771 pacientes-ano.⁶⁵ A maior incidência de bacteremia ocorreu em crianças menores de dois anos de idade, tendo sido o *Streptococcus pneumoniae* responsável por 67% das bacteremias em pacientes menores de seis anos e por apenas 19% das bacteremias acima desta idade. Nos maiores de seis anos, os germes gram-negativos foram responsáveis por 50% das bacteremias. A infecção urinária ocorreu em 73% das bacteremias causadas por *Escherichia coli* e 77% das bacteremias por *Salmonella* estavam associados a osteomielite. Nenhum foco de infecção aparente foi encontrado em 52% dos casos de bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*. A incidência de bacteremia pneumocócica calculada para pacientes SS com idade inferior a três anos foi de 6,1/100 pacientes-ano, sendo que a letalidade para a septicemia pneumocócica neste grupo de pacientes foi de 24%. Na população de crianças não foram identificados fatores de risco associados a bacteremia pneumocócica. Aqueles pacientes que não desenvolveram bacteremia pneumocócica

tinham uma chance quatro vezes maior de terem usado penicilina profilática. Como se trata de um estudo prospectivo e com um grande número de pacientes, sua validade para a análise quantitativa é maior do que os outros estudos realizados nos EUA, citados nesta revisão.

Um estudo iniciado em 1987 em três centros médicos localizados na França, Guiana Francesa e Argélia, contou com 755 pacientes portadores de DF.¹⁶ Os pacientes não foram acompanhados desde o nascimento e, desta forma, a faixa etária de entrada no estudo variou da infância à idade adulta. No momento da inclusão no estudo, um questionário com dados clínicos foi preenchido e registrada a ocorrência de eventos agudos passados. De acordo com as informações colhidas, calculou-se a prevalência de infecções nos pacientes de fenótipo SS menores de 18 anos: 8,8% de osteomielite, 7,3% de meningite e 4,1% de septicemia. Devido às características da coleta de dados, não há informações sobre os agentes etiológicos envolvidos ou sobre outros fatores associados. O caráter retrospectivo e o uso de questionários sobre a ocorrência de infecções pode ter ocasionado viés de memória, logo as informações obtidas devem ser interpretadas com cautela.

Os estudos revisados revelam a importância da infecção bacteriana na DF, tanto pela sua contribuição na morbidade, quanto como causa de óbito. Tratando-se de infecção, medidas de prevenção, bem como tratamento específico, podem ser adotados.

SOBREVIDA EM DOENÇA FALCIFORME

Na análise de sobrevida da coorte CSSCD, Platt e colaboradores (1994)⁴⁹ relataram uma maior sobrevida nos pacientes do sexo feminino ($p=0,004$) e nos pacientes com hemoglobinopatia SC ($p< 0,001$; regressão de Cox) quando comparados com pacientes do sexo masculino e de fenótipo SS, respectivamente. No grupo de pacientes de fenótipo SS, a média da idade do óbito foi 42 anos nos homens e 48 nas mulheres. Nos pacientes de fenótipo SC, a sobrevida média foi maior, calculada em 60 anos nos homens e 68 nas mulheres.

Entre adultos acima de 20 anos, 18% das mortes ocorreu em pacientes com lesão orgânica crônica coexistente, predominando a insuficiência renal. Em 33% dos adultos que morreram sem lesão crônica, o óbito ocorreu durante uma crise vaso-oclusiva e os fatores de risco identificados na diminuição de sobrevida foram: hemoglobina fetal baixa,

insuficiência renal, STA, convulsões e leucocitose (acima de 15100 células/mm³). Ao comparar as curvas de sobrevida da população negra americana em geral com as curvas dos pacientes do estudo, foi observada uma diminuição da expectativa de vida de 25 a 30 anos, segundo os autores. Em adultos, as circunstâncias de morte foram muito variadas e a causa precisa desconhecida na maioria dos casos, embora provavelmente tenham envolvido necrose da medula óssea e embolia gordurosa, além do colapso cardiovascular e da falência multiorgânica.

Ainda na coorte CSSCD, entre as crianças de até dez anos (694), a crise vaso-oclusiva também foi o evento mais freqüente (32,4/100 pessoas-ano). A incidência de óbitos foi de 1,1/100 pessoas-ano nos pacientes SS e a causa mais comum de óbito foram as infecções por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.²¹ Uma elevada taxa de mortalidade por infecções (35%) em pacientes com DF também foi relatada por outros autores.⁴⁵ Lee e colaboradores (1995)³³ relataram os resultados de um estudo de sobrevida em uma coorte na Jamaica que compreendeu 307 pacientes com DF, selecionados de 100000 partos não cesáreos, ocorridos entre 1973 e 1981 e acompanhados até os quinze anos. As curvas de sobrevida foram comparadas em três períodos distintos. O objetivo foi saber se a mudança das medidas preventivas adotadas durante os anos anteriores teve impacto na sobrevida dos pacientes. No primeiro período houve 28 mortes, no segundo 17 e no terceiro 16. As principais causas de morte no primeiro período foram septicemia/meningite (8/28), STA (5/28) e seqüestro esplênico (5/28). Durante o estudo, observou-se a diminuição da mortalidade por septicemia/meningite e seqüestro esplênico (p=0,02), mas não para a STA. Os autores concluíram que nos casos de septicemia/meningite e de seqüestro esplênico foram adotadas intervenções específicas, as quais tiveram êxito. As intervenções realizadas não foram especificadas no artigo, mas possivelmente foram medidas contra infecções, tais como vacinas e antibióticos profiláticos.

Recentemente, Mancini e colaboradores (2003)³⁷ relataram os achados de necropsias realizadas em 306 casos de DF em várias instituições norte-americanas. Em todas as faixas etárias e nos diversos tipos de DF, a infecção foi a causa mais comum de morte (33-48%). A infecção do trato respiratório superior foi encontrada em 72,6% dos casos e a gastroenterite em 13,7%. O AVE contribuiu com 9,8% dos óbitos da série, o seqüestro esplênico com 6,6%, o tromboembolismo pulmonar com 4,9%, a insuficiência renal com

4,1%, a hipertensão pulmonar com 2,9%, a insuficiência hepática com 0,8%, a hiperhemólise/ aplasia com 0,4% e a insuficiência ventricular esquerda com 0,4%. Segundo os autores, a morte ocorreu de forma súbita em 40,8% e associada a eventos agudos em 63,3% dos casos. Este estudo é de grande valia, uma vez que nenhum outro estudo com tamanho número de necropsias havia sido publicado até então. Estes resultados reforçam a tese de que a assistência ao paciente portador de DF durante um evento agudo é imprescindível para a diminuição da mortalidade e que medidas envolvendo o pronto tratamento de infecções sempre devem ser adotadas.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES AGUDAS NA DOENÇA FALCIFORME

A DF é incurável, exceto pelo transplante alogeneico de medula óssea, tratamento de indicação limitada nessa enfermidade, reservado a pacientes jovens e com prognóstico sombrio, como naqueles que tiveram AVE ou vários episódios de STA.^{4,61} As indicações do transplante de medula nessa enfermidade encontram-se no quadro 1.

A terapêutica disponível baseia-se na profilaxia de infecções e no suporte durante as intercorrências clínicas. O tratamento farmacológico é realizado com o uso de analgésicos, antibióticos e transfusão de hemácias, quando indicado.

Quadro 1: Critérios de inclusão e de exclusão do transplante alogeneico de medula em DF

Critérios de inclusão

1. Idade <16 anos e doador compatível
2. Presença de uma ou mais características
 - a) Seqüela neurológica, AVC* ou hemorragia subaracnóide relacionados à DF**
 - b) > 2 episódios de STA***
 - c) Crises vaso-oclusivas graves, recorrentes e debilitantes
 - d) Dificuldade de assistência, ex: indisponibilidade de transfusão

Critérios de exclusão

1. Doador com hemoglobinopatia
2. Presença de uma ou mais características
 - a) Karnofsky[#] < 70%; b) Deficiência intelectual maior; c) Fibrose portal moderada/grave; d) TFRG^{##} <30%;
 - e) Doença pulmonar ou cardíaca f) Infecção pelo HIV

Modificado de Amrolia, 2005.

*acidente vascular cerebral; **doença falciforme; ***síndrome torácica aguda; #escala de performance clínica; ##taxa de filtração glomerular

ANALGÉSICOS

A dor é de surgimento agudo e na maioria das vezes intensa, o que leva à necessidade do uso de analgésicos até que a crise se resolva. O paciente com DF que procura o hospital com dor, frequentemente já fez uso de analgésicos em casa, sem ter obtido sucesso. Dificuldades comuns no trato da dor na DF são a avaliação adequada da sua intensidade e o receio do uso de opióides.⁴³ O manejo da dor inclui o uso de analgésicos não opióides, opióides e adjuvantes (quadro 2). A principal diferença entre os analgésicos opióides e não opióides é que estes últimos possuem uma dose máxima, acima da qual não há mais benefício analgésico.⁵ O acetoaminofen é um analgésico e antipirético,

sem efeito antiinflamatório. Comparado aos antiinflamatórios não hormonais (AINH), possui menos efeitos colaterais (quadro 3).

Os AINH possuem um efeito antiinflamatório adicional ao efeito analgésico. Estes medicamentos agem inibindo a síntese da enzima ciclooxigenase, levando à diminuição da síntese de prostaglandinas e inibindo a sensibilização de nociceptores. Devem ser proscritos no caso de existência de doença péptica ou de insuficiência renal.²⁷ Seu tempo de uso não deve exceder cinco dias, pela possibilidade de ocorrência de efeitos adversos graves.

Quadro 2: Medicamentos usados no manejo da dor na DF

ANALGÉSICOS

Não opióides

Acetaminofen

Dipirona

Antiinflamatórios

Ácido acetil salicílico

Opióides

Agonistas fracos

Codeína

Oxycodona

Agonistas fortes

Morfina

Meperidina

Metadona

Fentanil

Modificado de Ballas, 1997

Beiter e colaboradores (2001) ⁷ testaram a eficácia de um AINH injetável, ketorolac, no tratamento de crises vaso-oclusivas e assim foi desenvolvido um modelo de predição capaz de descrever os pacientes com necessidade de analgesia adicional com opióides. O ketorolac é um AINH que possui elevada potência analgésica, comparável à dos opióides. No estudo, foram avaliados 70 episódios de dor aguda envolvendo 51 crianças atendidas na emergência. Todos pacientes receberam ketorolac intravenoso. A dor foi avaliada por pacientes, pais, enfermeiros e médicos, utilizando-se uma escala analógica visual padrão, com pontuação 0 a 100, antes e depois do medicamento. Os autores observaram adequada resolução da dor apenas com o uso do AINH em 53% dos episódios de crise vaso-oclusiva. Uma pontuação maior que 70 na escala visual foi preditiva do uso adicional de analgésicos. Os autores sugeriram que o fármaco em questão pode ser uma alternativa ao uso de opióides como primeira linha de tratamento de dor em com DF. No Brasil, o ketorolac não se encontra disponível.

Os agonistas opióides são medicamentos que diminuem ou modificam a percepção da dor, exercendo seu efeito ao ligar-se aos receptores μ , κ e δ . Os agonistas opióides fracos são usados para o controle de dor leve a moderada, bem como no controle ambulatorial da dor. Os agonistas fortes, devido sua ação analgésica potente e rápida, são usados para o controle da dor intensa, principalmente no atendimento da emergência e em pacientes que necessitam de hospitalização.^{5,43}

Quadro 3: Principais efeitos adversos observados no uso de analgésicos.

TIPO DE ANALGÉSICO	MEDICAMENTO E EFEITOS ADVERSOS
<u>Não opióides</u>	Acetaminofen: toxicidade hepática
	Antiinflamatórios: doença péptica, disfunção plaquetária, insuficiência renal, alergia
<u>Opióides</u>	Frequentes: sedação, náusea, vômitos, prurido e constipação
	Graves: depressão respiratória, dependência física, dependência psíquica

Modificado de Ballas, 1997

Os opióides não possuem limite de dose, exceto a codeína. O fator limitante no aumento da dose para controle da dor são os efeitos colaterais, principalmente a sedação e a depressão respiratória. Os pacientes em uso regular de opióides fortes devem ter seus sinais vitais regularmente checados. Uma frequência respiratória menor do que 10 incursões por minuto é indicativa de suspensão do medicamento e ajuste de dose. Na escolha do opióide, devem ser levados em consideração o tipo de dor (aguda X crônica), a intensidade, a história analgésica, a via de administração, os custos, a disponibilidade e a incidência de efeitos colaterais. Apesar do receio em relação ao uso de opióides por partes dos profissionais de saúde, pacientes com DF não são mais propensos, quando comparados a outras pessoas, a desenvolver dependência psíquica.⁴³ A meperidina, um opióide amplamente utilizado pela classe médica, possui toxicidade sobre o sistema nervoso central que pode levar a disforia, irritabilidade e convulsões. Não deve ser usada por mais de 48 horas ou em doses maiores que 600mg/24h. Como rotina no caso da indicação de um opióide, a morfina é a droga de escolha. Dor leve a moderada deve ser tratada com AINH ou acetoaminofen, desde que não haja contra-indicações para o uso destes fármacos. Se não houver resultado, o opióide deve ser acrescentado. Na dor persistente ou moderada a grave, o uso de opióides está indicado como primeira linha. A combinação das duas classes de fármacos pode permitir o uso de doses menores de opióides.⁴³

Jacobson e colaboradores (1997)²⁹ compararam a eficácia e a segurança do uso de morfina oral contra o uso parenteral em pacientes com dor aguda e DF. Em um ensaio clínico duplo cego e com placebo, 56 pacientes de 5 a 17 anos foram randomizados em dois grupos de tratamento, após receber uma dose de morfina de 0,15 mg/Kg. Um grupo recebeu tratamento com morfina oral na dose de 1-9 mg/Kg de 12/12 horas e o outro recebeu morfina intravenosa na dose de 0,04mg/Kg/hora. A dor foi avaliada periodicamente usando-se escalas de aferição de dor. Ocorrência de dor antes da próxima dose programada foi tratada com morfina oral, na dose de 0,4 mg/Kg conforme a necessidade. A média de cada uma das escalas de dor foi semelhante nos dois grupos, bem como a frequência dos escapes. Os autores concluíram que o uso de morfina oral é uma alternativa para o controle de dor em pacientes com DF e crise álgica.

A classe de medicamentos adjuvantes ao tratamento da dor (quadro 2) é formada por medicamentos com diversos mecanismos de ação que possuem ação analgésica leve ou

potencializam o efeito analgésico dos opióides, o que permite o ajuste de doses menores de opióides.⁵

Algumas características dos episódios de dor em paciente com DF são similares às aquelas observadas em episódios inflamatórios, como febre, edema local, eritema, rubor e leucocitose. Desta forma, os glicocorticóides, fármacos com grande potência antiinflamatória, poderiam atuar durante as crises algicas. Considerando essa premissa, Griffin e colaboradores (1994)²² realizaram um ensaio clínico cujo objetivo foi verificar a ação dos glicocorticóides na resposta aos analgésicos durante as crises vaso-oclusivas. Foram randomizadas 36 crianças em 56 episódios de dor aguda e severa. Metilprednisolona foi usada em 26 episódios e o placebo em 30. Todos os pacientes receberam analgesia conforme protocolo padrão para DF. A duração da terapia analgésica foi significativamente mais curta no grupo de pacientes que recebeu metilprednisolona do que no grupo placebo (média 41,3 X 71,3 horas; $p=0,03$). Os pacientes que receberam metilprednisolona tiveram recidiva de episódios de dor após a suspensão do tratamento com maior frequência do que os que usaram placebo. Nenhum efeito colateral foi observado. Os resultados deste estudo sugerem um benefício da metilprednisolona nas crises vaso-oclusivas, mas com a desvantagem do efeito rebote.

Em outro estudo randomizado com esteróides, avaliou-se a eficácia e a toxicidade do uso de dexametasona no tratamento de pacientes com DF e STA.⁸ Vinte e dois pacientes receberam dexametasona e 21 receberam placebo. Os pacientes receberam analgesia, antibióticos e transfusões conforme protocolo padrão para STA. A média de dias de internação no grupo da dexametasona foi menor quando comparada à média de dias do grupo placebo (47 horas X 80 horas; $p=0,005$). O uso da dexametasona preveniu a deterioração clínica ($p= 0,013$) e reduziu a necessidade de transfusões sanguíneas ($p< 0,0001$). A média de dias de uso de analgésicos e de oxigênio, do número de doses de opióides e de dias de duração da febre foram menores no grupo que usou dexametasona. Nenhum efeito colateral relacionado ao uso da dexametasona foi observado. Os autores concluíram que o uso de dexametasona na STA foi benéfico.

Os estudos com corticoesteróides são escassos e seus resultados pouco promissores na melhora do controle da dor em pacientes com DF. Os benefícios clínicos do uso de dexametasona na STA foram relatados em apenas um estudo. Mais estudos são necessários para que se conheça o real papel destes fármacos em pacientes com DF.

ANTIBIÓTICOS E VACINAS

Profilaxia de infecções

Devido ao elevado risco de infecção bacteriana, medidas profiláticas são recomendadas, como profilaxia antibiótica e vacinação. Todas as crianças com DF devem receber vacina contra o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, hepatite B e vírus influenzae.⁴³ Na faixa pediátrica, o uso de penicilina profilática é utilizado com o objetivo principal de prevenir a ocorrência de infecção por *Streptococcus pneumoniae*.²⁰

Em uma meta-análise de ensaios clínicos sobre profilaxia antibiótica para a prevenção de infecção pneumocócica em crianças com DF, os autores relataram uma redução do risco de infecção nos grupos que usaram penicilina profilática contra o grupo placebo, com uma OR de 0,37 (IC95% 0,16-0,86). A conclusão foi de que a penicilina profilática reduz significativamente o risco de infecção pneumocócica em crianças com DF e está associada a reações adversas mínimas. Entretanto, a melhor idade para a suspensão da profilaxia ainda não foi determinada.⁵² Diante das evidências, verificamos que a profilaxia com penicilina modificou de maneira significativa a história das infecções bacterianas na DF falciforme, devendo ser sempre indicada.

Tratamento de infecções e episódios febris

No protocolo do NIH para o tratamento de crianças febris sem foco definido de infecção, é recomendado o uso de antibióticos no contexto de asplenia.⁴³ A criança deve receber antibióticos após extensa avaliação clínica e microbiológica. Recomendações específicas para adultos não são feitas. A ocorrência de temperatura igual ou maior do que 38,5⁰C é considerada uma emergência e o início de antibióticos deve ser feito empiricamente. O ajuste é feito após os resultados dos exames microbiológicos e de imagem, e de acordo com a evolução clínica. Na terapia empírica, o antibiótico deve oferecer cobertura para *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Na presença de STA ou de comprometimento respiratório, a cobertura antibiótica deve incluir além do *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*. A duração do tratamento de infecção comprovada deve ser aquela estabelecida de acordo com o germe em questão. Para pacientes que não atendam aos critérios de gravidade são

sugeridos o uso de uma dose de ceftriaxona de 75mg/kg e observação domiciliar, desde que os pais sejam bem orientados e seja garantido o fácil acesso ao hospital.

As recomendações de antibióticos para crianças febris são bem claras, contudo após revisão da literatura, ressurte-se da falta de protocolos para adolescentes ou adultos. Como vimos em diversos trabalhos citados nesta revisão, as bactérias que acometem os pacientes com DF variam de acordo com a faixa etária, salientando que os germes gram-negativos têm um importante papel com o aumento da idade, logo, diante do adulto ou adolescente com DF e suspeita de infecção, o espectro de germes a serem cobertos também aumenta. Embora a mortalidade devido infecções bacterianas seja mais elevada nos primeiros anos de vida, este tipo de infecção acarreta morbidade ao paciente com DF durante toda a sua vida. Nesta revisão bibliográfica não fomos capazes de identificar recomendações quanto ao uso de antibióticos oriundas de estudos com pacientes brasileiros ou latino-americanos.

TRANSFUSÃO

Uma das características da DF é a anemia hemolítica crônica. Desta forma, a necessidade de transfusão de concentrados de hemácias é comum nesta enfermidade e os pacientes acometidos estão sob o risco de complicações relacionadas a múltiplas transfusões, a citar, infecções transmitidas pelo sangue, aloimunização, sobrecarga de ferro e reações hemolíticas, além das complicações próprias da DF, como hiperviscosidade.⁴⁰ A transfusão de concentrado de hemácias tem como objetivo o aumento da oxigenação e melhora da perfusão tecidual e pode ser feita através de transfusão simples ou através de hemocitaférese (troca sanguínea). A terapia de transfusão regular de hemácias nestes pacientes está indicada quando os riscos justificam os benefícios. O uso racional da transfusão na DF pode prevenir a ocorrência de lesões orgânicas e salvar vidas, daí a importância da terapia transfusional em pacientes com DF.⁴³

As transfusões episódicas estão indicadas na presença de anemia severa, anemia com repercussão hemodinâmica, seqüestro esplênico, aplasia pura de células vermelhas e hiperhemólise. As situações clínicas STA, AVE e septicemia também são indicativas de transfusão de concentrado de hemácias. Situações de uso regular de concentrado de hemácias são a insuficiência renal crônica, a insuficiência cardíaca e, em raros casos, o manuseio de dor crônica.^{40, 43}

Anestesia geral

Pacientes com DF que serão submetidos à anestesia geral devem receber transfusão de hemácias com o objetivo de obter um nível de Hb de 10,0 g/dL.⁴³ Embora esta seja a recomendação do NIH, o assunto carece de estudos controlados. Em uma revisão sistemática sobre regimes transfusionais pré-operatórios, apenas um estudo comparando dois regimes foi encontrado e os resultados não apontaram para diferenças entre um regime agressivo (Hb>10,0g/dL e HbS<30%) e um conservador (Hb= ou > 10,0g/dl). Nenhum estudo comparando o uso de transfusão contra o não uso foi encontrado.⁵⁴

Gravidez

O papel da transfusão profilática em gestantes com DF é controverso. Em uma revisão sistemática, apenas um único estudo comparando dois esquemas de transfusão foi encontrado. Segundo a opinião do revisor, os resultados não permitiram concluir sobre a melhor estratégia de transfusão neste grupo de pacientes, sendo necessários novos estudos controlados.³⁶ Uma alternativa prática é evitar transfusões profiláticas em gestações não complicadas, reservando-as para pré-eclâmpsia, anemia severa e crises algícas freqüentes.⁴³

Acidente Vascular Encefálico

Um programa de transfusão regular deve sempre ser indicado como profilaxia secundária contra a ocorrência de AVE.^{40,43} Pacientes pediátricos com alto risco podem ser identificados através da realização de “doppler” das artérias carótidas e cerebrais médias, sendo este achado confirmatório sobre o papel da profilaxia primária do AVE em pacientes de alto risco. Em um único estudo randomizado foi comparado o uso de transfusão regular contra o não uso de transfusão em pacientes considerados de alto risco pelo “doppler” e que nunca haviam apresentado episódio de AVE. Foi observada uma redução de 92% do risco relativo de AVE a favor do grupo da transfusão.¹ Apesar de resultado tão promissor, os riscos relacionados ao uso de transfusão por um período prolongado, a duração do uso de transfusões e a indicação de transplante de medula óssea para os pacientes de alto risco para AVE ainda são questões que devem ser melhor respondidas.^{1,53} Maior tempo de observação dos pacientes envolvidos no estudo, bem como a realização de novas pesquisas são necessárias para a resolução dessas questões.

Hidroxiuréia

A elevação da Hb fetal relaciona-se a um menor número de crises vaso-oclusivas.⁴⁸ Na DF, o aumento da Hb fetal foi demonstrado com o uso do medicamento hidroxiuréia, um quimioterápico usado no tratamento de algumas neoplasias.¹² No ensaio clínico randomizado *The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia* MSH, o efeito da hidroxiuréia na evolução da DF foi estudado.¹³ No grupo da hidroxiuréia foram observados a diminuição da frequência de crises dolorosas (WMD 2,8; IC 95% -4,74 a -0,86), de episódios de síndrome torácica aguda (RR 0,44 IC95% 0,28 a 0,68) e da necessidade transfusional (RR 0,67 IC 95% 0,52 a 0,87), além do aumento da hemoglobina fetal em 48 semanas (WMD 3,9; IC 95% 2,54 a 5,26) quando comparado ao grupo controle. Não houve diferença na ocorrência de AVE, de óbitos e de lesões orgânicas (úlceras maleolares e necrose asséptica da cabeça do fêmur) entre os dois grupos durante a realização do estudo. Os efeitos adversos atribuíveis à hidroxiuréia (“rash” cutâneo, queda de cabelo, febre e distúrbios gastrointestinais) ocorreram com frequência similar nos grupos intervenção e controle, sem que nenhum efeito adverso grave tenha sido observado durante o estudo.

Em uma revisão sistemática¹⁵, apenas o MSH foi considerado adequado para análise. Os revisores concluíram que a hidroxiuréia é um fármaco efetivo no tratamento de pacientes SS adultos de evolução desfavorável, mas que esta conclusão foi baseada em apenas um ensaio clínico envolvendo um pequeno número de pacientes. Desta forma deve haver cautela no uso do medicamento. No EUA, o fármaco já é licenciado para o uso em adultos e liberado pelo *Food and Drug Administration* para adultos com DF do tipo SS.

O seguimento dos pacientes participantes do MSH após o término do estudo permitiu analisar o impacto do uso da hidroxiuréia sobre a mortalidade.⁵⁹ Os pesquisadores relataram uma redução de 40% na mortalidade ($p=0,04$) nos pacientes que usaram o medicamento em nove anos de acompanhamento. Embora o estudo não tenha sido desenhado para avaliar sobrevida, os resultados deste acompanhamento sugerem que adultos com DF de evolução moderada a grave tiveram redução de mortalidade relacionada ao uso de hidroxiuréia. Estudos com desenhos específicos para mortalidade devem ser realizados para a confirmação desta observação.

No uso crônico da hidroxiuréia, os efeitos adversos que podem surgir devem ser lembrados. A hidroxiuréia é um fármaco antineoplásico, sintetizado em 1869, pertencente

ao grupo dos inibidores da ribonucleotidase difosfato redutase. Esta enzima, crucial na síntese do DNA, quando inibida leva à morte celular.¹¹ As drogas antineoplásicas possuem efeito mutagênico e teratogênico devido sua ação sobre o ácido desoxiribonucleico. O surgimento de neoplasias é bem conhecido com o uso de algumas classes de antineoplásicos, como alquilantes, epidofilotoxinas, nitrosouréias e antraciclínicos.²⁵ Embora menos freqüente, o aparecimento de neoplasias pode ocorrer após o uso prolongado de hidroxiuréia, como câncer de pele. O aumento da incidência de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) foi observada em pacientes com Policitemia Vera tratados com hidroxiuréia.⁶² Nesta doença, a interpretação do surgimento de LMA com o uso da hidroxiuréia é complicada pelo fato de que a própria PV pode evoluir para LMA. A incidência de neoplasias após o uso prolongado de hidroxiuréia em pacientes portadores de cardiopatia congênita cianótica não se mostrou aumentada quando comparada aos doentes que não usaram o medicamento e nem com a população geral.¹⁵ Em recente publicação sobre os resultados do acompanhamento de crianças belgas em uso de hidroxiuréia (Registro Belga), o aumento da incidência de neoplasias não foi relatado.²⁴ Considerando o elevado risco de óbito na DF severa, mas também os potenciais riscos da hidroxiuréia, a indicação do tratamento com este medicamento deve ser criteriosa, com a ciência dos pacientes e rígido monitoramento dos efeitos adversos.

2) JUSTIFICATIVA

Devido à elevada prevalência da DF, em particular na população negra, à predominância de óbitos em uma faixa etária muito jovem e à ocorrência da maioria dos óbitos durante complicações que exigem cuidados hospitalares, considerou-se de grande importância o estudo das complicações que levam às internações dos pacientes com DF. Ademais, as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias no âmbito do SUS incluem a estimulação da pesquisa em DF.³⁹

A revisão bibliográfica sobre as complicações, internações e tratamento farmacológico das complicações agudas da DF atesta a necessidade de estudos nacionais, uma vez que os artigos originais encontrados foram realizados com populações estrangeiras em sua maioria. Pouco se conhece sobre as nossas particularidades. Nesta revisão, também não foi possível caracterizar o uso de antibióticos, analgésicos opióides e hemotransfusões durante as internações dos pacientes com DF no Brasil.

De maneira geral, e não apenas no âmbito da DF, as internações hospitalares são relevantes objetos de pesquisa em serviços de saúde, devido ao seu papel central na assistência e ao seu alto custo. O conhecimento dos fatores associados à utilização de serviços hospitalares é fundamental para a discussão de políticas e planejamento das ações em saúde. No caso da DF, na qual a internação hospitalar é frequente e atinge uma população muito jovem, a relevância do estudo de internações torna-se ainda maior.

3) OBJETIVOS

O objetivo geral do projeto foi analisar as internações devido às complicações da doença falciforme, com enfoque aos aspectos epidemiológicos e clínicos.

Os objetivos específicos foram:

1. Caracterizar, descrever e comparar as internações de casos de doença falciforme nos hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS), nos estados da Bahia (BA), do Rio de Janeiro (RJ) e de São Paulo (SP) quanto a características demográficas, dos pacientes, das internações e dos hospitais.
2. Avaliar as internações de pacientes com doença falciforme quanto à evolução clínica e tratamento, em um hospital de referência no atendimento da DF.
3. Analisar os fatores de risco da pessoa e da internação prévia, associados à re-internação hospitalar devido a eventos agudos em doença falciforme.

4) SUJEITOS E MÉTODOS

O projeto foi executado em duas etapas principais, cujos produtos foram três artigos originais. Na primeira etapa foram utilizados dados secundários de sistemas de informação nacional e na segunda etapa, dados coletados de prontuários.

ARTIGO 1

Para estudar as internações de pacientes com DF no âmbito do SUS a fonte de dados foi o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), fornecido pelo Departamento de Informática do SUS-DATASUS e disponibilizado em CD-rom mensais.

A população de estudo foi constituída pelos pacientes internados nos hospitais do SUS com diagnóstico de DF, na BA, no RJ e em SP, nos anos de 2000, 2001 e 2002. Estes estados foram escolhidos por serem as unidades da federação que apresentam o maior número de negros, segundo o CENSO 2000 (IBGE, 2004).²⁸

Os dados foram obtidos da base de dados anual do SIH/SUS, na versão reduzida, extraídos com o programa Tabwin, disponível no CD-rom. Os casos foram selecionados pela morbidade “transtornos falciformes” D57.0, D57.1, D57.2, D57.3 e D57.8, de acordo com a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).

ARTIGOS 2 E 3

Em uma segunda etapa, os dados foram obtidos em prontuários, de maneira retrospectiva, em um hospital público universitário, referência no atendimento à DF. Esta segunda etapa visava cumprir os objetivos de número 2 e 3 do projeto, e para tanto, necessitava de informações clínicas detalhadas sobre o atendimento hospitalar dos pacientes.

A coleta dos dados foi realizada por duas alunas do Programa de Iniciação Científica, bolsistas do CNPQ. Foi desenvolvido um questionário de coleta de dados e um manual de instruções para o preenchimento, cuja versão preliminar foi testada em 25 casos, com o objetivo de identificar problemas quanto ao formato e à funcionalidade do instrumento, bem como sua adequação aos objetivos do estudo (em anexo). Todos os questionários foram revisados pela coordenação do estudo. As informações foram

armazenadas no programa EpiData versão 3.0, após dupla digitação, validação eletrônica e correção de inconsistências.

Como produto desta etapa foram confeccionados dois artigos, um descritivo sobre as características clínicas das internações (artigo 2) e outro sobre os fatores de risco para a re-internação hospitalar de pacientes com DF (artigo 3).

População estudada

Todos os pacientes portadores de DF, internados devido a intercorrências agudas, relacionadas à doença, em um período de cinco anos (2000 a 2004) em um hospital público universitário de referência no atendimento à DF foram incluídos no estudo. A listagem dos pacientes foi obtida no sistema informatizado do hospital, pela morbidade, de acordo com a 10^a revisão da Classificação Internacional de Doenças, CID 10. Para a seleção dos prontuários foram escolhidos aqueles com o código da CID D57, referente à DF. Todos os prontuários de pacientes com o CID 10 D57 foram consultados e os pacientes sem internação no período foram excluídos do estudo. Foram consideradas para análise todas as internações por eventos agudos (não eletivas) nas quais o paciente permaneceu no hospital no mínimo 24h.

Análise Estatística

Nos artigos 1 e 2 deu-se ênfase à descrição dos padrões de ocorrência dos diversos eventos da internação, através da análise das frequências e das médias. As proporções foram comparadas utilizando-se os testes qui-quadrado ou de Fischer; para variáveis contínuas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A associação entre variáveis contínuas foi testada através da regressão linear. O nível de significância adotado foi de 95%. As análises foram feitas no programa SPSS, versão 10.0. No artigo 3 também foi utilizado o programa de domínio público R.

Sobrevida e eventos múltiplos: o artigo 3

A estimativa do efeito de covariáveis do indivíduo sobre o risco de ser hospitalizado pode ser feita através de duas abordagens principais, uma considerando o total de internações de cada indivíduo como variável resposta, e a outra utilizando o tempo entre as internações em modelos de sobrevida. Na primeira, a mais simples, utiliza-se um

modelo linear generalizado, considerando o número de interações como uma contagem que pode ser ajustada pela distribuição de Poisson. Cabe uma ressalva, entretanto, a este tipo de distribuição, nem sempre lembrada: a média e a variância devem ser iguais. Quando não se observa esta propriedade, assume-se que existe superdispersão, que deve ser considerada no ajuste, evitando assim erros na estimação, como foi feito neste trabalho. No caso do modelo de Poisson, vale notar que as interações sucessivas concentradas no mesmo período e aquelas dispersas ao longo de todo o período de observação geram a mesma contagem.

Para analisar o tempo, o modelo mais utilizado em epidemiologia é o modelo semi-paramétrico de Cox. Este é definido como semi-paramétrico porque assume-se a estimativa de parâmetros para os efeitos das covariáveis, enquanto que o risco basal é não paramétrico.

Considerando $\lambda(t/z)$ a taxa de risco no tempo t para um indivíduo com uma covariável de vetor z , o modelo básico é:

$$\lambda(t|z) = \lambda_0(t) \exp\{\beta^T z\}$$

onde $\lambda_0(t)$ é um risco basal e $\beta=(\beta_1, \dots, \beta_p)^T$ é o vetor dos coeficientes de regressão.

O modelo de Cox também é chamado de modelo de risco proporcional porque a razão de risco de quaisquer dois indivíduos é proporcional e constante no tempo. O pressuposto do risco relativo constante no tempo é usualmente checado através da análise dos resíduos de Schoenfeld.

No caso do estudo de interações hospitalares, é necessário incorporar alguns métodos diferenciados, voltados para a análise de sobrevivência de eventos múltiplos, pois cada indivíduo apresenta mais de um tempo. Nesta situação, os intervalos de tempo de cada indivíduo não são independentes entre si, logo os modelos que se baseiam na independência entre as observações não são adequados.

No nosso estudo, consideramos que as interações por eventos agudos em doença falciforme poderiam encaixar-se nos modelos ordenados do tipo **incrementos independentes** (Andersen-Gill), no qual assume-se que o risco de sofrer um evento é independente do número de eventos ocorridos anteriormente, ou do tipo **condicional**

(Prentice, Willians & Peterson), no qual assume-se que o risco basal de sofrer cada novo evento é diferente do anterior. Os dois modelos foram ajustados.

Outra forma de incorporar a estrutura de dependência entre observações é através de modelos de efeitos aleatórios, no caso de modelos de sobrevivência também chamados de modelos de fragilidade. Além disso, os modelos de efeitos aleatórios melhoram o ajuste na ausência de covariáveis importantes. No caso deste estudo podemos supor que não estão disponíveis informações importantes, particularmente as de ordem genética, que sabidamente influenciam o curso da DF.^{40,50}

Aspectos Éticos

No artigo 1, os requisitos legais quanto às normas éticas da Portaria 196/196 CNS foram atendidos, uma vez que os dados foram apresentados de modo agregado, sem possibilidade de individualização. Além do mais, o pesquisador principal se comprometeu a não divulgar os dados encontrados fora do âmbito do artigo. Como nos artigos 2 e 3 foram utilizadas bases de dados hospitalar, o caráter retrospectivo da coleta dificultou o contato com os pacientes para a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Alguns pacientes haviam morrido, e os endereços e telefones que constavam nos prontuários não estavam atualizados. Por estes motivos, foram adotados procedimentos para preservar o anonimato dos dados em todas as fases do estudo. A divulgação dos resultados deve ser de forma anônima. Os dados foram registrados em fichas próprias, onde constam os dados de identificação dos pacientes (nome, prontuário etc.). Após conferência dos dados coletados, a parte da identificação foi destacada, ficando com a pesquisadora principal. Para a digitação do estudo, foram utilizados os dados não identificados e o número de ordem, que constava na folha de identificação e nas subsequentes. Foi encaminhada uma carta à direção do hospital solicitando autorização do manuseio dos prontuários e explicando os objetivos da pesquisa.

O projeto foi aprovado pela comissão de ética e pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz-Rio de Janeiro.

5) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams R, Mckie VC, Hsu L, Files B, Vicinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339:5-11.
2. Aidoo M, Terlow J. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet* 2002; 359:1311-12.
3. Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Inf Epidemiol SUS* 1996; 5(4): 45-53.
4. Amrolia PJ. Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease. Part1: current and future treatment options. *Br J Haematol* 2005; 120:725-36.
5. Ballas SK. Management of sickle pain. *Curr Opin Hematol.* 1997; 4:104-11.
6. Barret-Connor E. Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine* 1971; 50:97-112.
7. Beiter JL, Simon HK, Chambliss CR, Adamkiewicz T, Sullivan K. Intravenous ketoralac in emergency department management of sickle cell pain and predictors of its effectiveness. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:496-500.
8. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quin CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood* 1998; 92(9):3082-99.
9. Brozovic M, Davies GJ. Management of sickle cell disease. *Postgrad Med J* 1987; 63:605-9.

10. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337(11): 762-69.
11. Calabresi P, Chabner BA. Antineoplastic agents. In: Gilman AG, Rall TH, Nies AS, Taylor P, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. Peargamon Press; 1990. p. 799-840.
12. Charache S, Dover GJ, Moore RD. Hydroxyurea: effect on hemoglobin F production. *Blood* 1992; 79:2555-65.
13. Charache S, Terrin ML, Moore RD. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1317-22.
14. Daudt LE, Zechmaster D, Portal L, Neto EC, Silla LMR, Giugliani R, et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2002; 18(3):833-41.
15. Davies S, Olujohungbe A. Hydroxyurea for sickle cell disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
16. Demontalembert M, Guilloud-bataille M, Feingold J, Girot R. Epidemiological and clinical study of sickle cell disease in France, French Guiana e Algeria. *Eur J Haematol* 1993; 51:136-40.
17. Dykes GW, Crepeau RH, Edelstein SJ. Three-dimensional reconstruction of the 14-filament fibers of hemoglobin S. *J Mol Biol* 1997; 130:451-72.
18. Embury SH. Sickle cell disease. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. *Hematology-Basic principles and practice*. New York. Churchill Livingstone; 1995. p 611-48.

19. Gaston M, Rosse W. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Review of study design and objectives. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4 (2): 197-201.
20. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314:1593-99.
21. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood* 1995; 86:776-783.
22. Griffin TC, Mcintire D, Buchanan GR. High dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1994; 730:733-37.
23. Grotto HZ, Costa FF. Pattern of splenic phagocytic function in Brazilian patients with sickle cell disease. *Sao Paulo Med J* 1992; 110:262-66.
24. Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermeylen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood*. 2005 Apr 1;105(7):2685-90
25. Hande KR. Principles and pharmacology of chemotherapy. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Williams and Wilkins; 1999. p. 2076-101.
26. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910; 6:517-21.
27. Insel PA. Analgesic, antipyretics and anti-inflammatory agents: drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Gilman AG, Rall TH, Nies AS,

- Taylor P, editors. The pharmacological basis of therapeutics. Peargamon Press; 1990. p 638-81
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2004. [http:// www.ibge.org.br](http://www.ibge.org.br) acessado em 06/junho/2004
29. Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N. Randomized trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. *Lancet* 1997; 350:1358-1361.
30. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesic and antagonists. In: Gilman AG, Rall TH, Nies AS, Taylor P, editors. The pharmacological basis of therapeutics. Peargamon Press; 1990. p. 638-81.
31. Kabins SS, Lerner C. Fulminant pneumococemia and sickle cell anemia. *JAMA* 1970; 211:467-71.
32. Konotey-Ahulu, FID. The sickle cell disease. Clinical manifestations including the sickle cell crisis. *Arch Intern Med* 1974; 133:611-19.
33. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjant B, Serjant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ* 1995; 31:1600-01.
34. Lees CM, Davies S, Dezateaux C. Neonatal screening for sickle cell disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
35. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 13:154-9.

36. Mahomed K. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell anemia during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
37. Manci EA, Culberson DE, Yang Y, Gardner TM, Powel R, Haynes JR J, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003; 123: 359-365.
38. Ministério da Saúde, 2001. Portaria MS/GM 822 de 06 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/anexoi-GM-822.htm>. Acessado em 26 de janeiro de 2006.
39. Ministério da Saúde, 2005. Portaria GM 1391 de 16 de agosto de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1391.htm>. Acessado em 19 de setembro de 2005.
40. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília (DF). ANVISA; 2002. p. 9-11.
41. Ministério da Saúde, 2002. Banco de Dados dos Sistemas de Informação sobre Mortalidade (SIM) e Nascidos Vivos (SINASC).
42. Naoum PC, Alvarez F, Domingos CRB, Ferrari F, Moreira HW, Sampaio Z, et al. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. *Rev Bras Patol Clin* 1987; 23(3):68-79.
43. National Institute of Health. In: Services N.I.H. guidelines. Management and therapy of sickle cell disease. Bethesda. 2002.

44. Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Bèguè P, Belloy M, Benkerrou , et al. For the French Study Group on Sickle Cell Disease. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. *Eur J Haematol* 2000; 65:155-64.
45. Overturf GD, Powars D, Barraf LJ. Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1977; 131:784-87.
46. Paixão MC, Cunha Ferraz MH, Januario JN, Viana MB, Lima JM. Realibility of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, Hb C, and Hb D in a pioneering population-based program of the newborn screening in Brazil. *Hemoglobin* 2001; 25 (3):297-303.
47. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949; 110:543-48.
48. Platt OS, Thorington MS, Brambila DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR, et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991; 325:11-6.
49. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease- life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639-44.
50. Quinn CT. An update on risk factors and prediction of outcomes in sickle cell anemia. In: *Sickle Cell Disease, American Society of Hematology 2004* <http://www.asheducationbook.org/cgi/reprint/2004/1/35.pdf>. Acessado em 03/novembro/2005.
51. Ramalho AS, Magna L, Paiva e Silva RB. A portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(4):1195-99.

52. Riddigton C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Lybrary, issue 1. Oxford: Update Software 2003.
53. Riddigton C, Wang W. Blood transfusion for preventive stroke in people with sickle cell disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Lybrary, issue 1; 2003. Oxford: Update Software.
54. Riddigton C, Willianson L. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Lybrary, issue 1; 2003. Oxford: Update Software.
55. Rio de Janeiro (Estado), 1998. Lei 3161 de 29 de dezembro de 1998. Institui o programa de acompanhamento, aconselhamento e assistência integral às pessoas portadoras do traço falciforme e anemia falciforme no Estado do Rio de Janeiro e dá outras providências. <http://alerjln1.alerj.rj.gov.br/contlei.nsf/b24a2da5a077847c032564f4005d4bf2/a2fc0bc47b1a18f7032566f9007394d4?OpenDocument>. Acessado em 31/01/2006.
56. Robinson MG, Watson RJ. Pneumococcal meningitis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1966; 274:100-8.
57. Sauntharajah Y, Vichinsky E, Embury S. Sickle cell disease. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. *Hematology-Basic Principles and Practice*. New York. Churchill Livingstone; 2005. p. 605-44.
58. Serjeant RS, Grandison Y, Lowrie Y, Mason K, Phillis J, Serjeant BE, et al. The development of haematological changes in homozygous sickle cell disease: a cohort study from birth to 6 years. *Br J Haematol* 1981; 48(4):533-43.

59. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia- risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289(13): 1645-51.
60. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earls NA. Causes and outcomes of acute syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1855-65.
61. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335:369-76.
62. Wang WC. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004 p. 1263-1311.
63. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001; 79:704-12.
64. Winkelstein JA, Drachman RH. Deficiency of pneumococcal serum opsonizing activity in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1968; 279:459-66.
65. Zarkoswsky HS, Gallagher D, Gill FM, 1986. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1986; 109:579-85.

6) ARTIGO 1

Publicado na *Revista de Saúde Pública* 2005; 39 (6): 943-09.

Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil

Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil

Monique Morgado Loureiro; Suely Rozenfeld

RESUMO

Objetivo: A doença falciforme é uma enfermidade hereditária que afeta principalmente a população negra. O estudo teve por objetivo analisar as internações devido às complicações da doença, com enfoque nos aspectos epidemiológicos e clínicos.

Métodos: A população estudada foi constituída de 9.349 pacientes com diagnóstico de doença falciforme internados em hospitais da Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 2000 a 2002. Utilizaram-se os dados do Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde. As variáveis respostas foram o óbito e o tempo médio de permanência hospitalar. As covariáveis foram o sexo, a idade, o tipo de admissão e a natureza jurídica do hospital. As proporções foram comparadas utilizando-se o teste qui-quadrado ou de Fischer; e para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. **Resultados:** A mediana de idade variou de 11,0 a 12,0 anos e cerca de 70% das internações foram abaixo dos 20 anos. A mediana de dias de permanência hospitalar variou com a idade e o tipo de admissão. O tipo de admissão mais freqüente foi pela emergência (65,6 a 90,8%). Foi observada maior letalidade hospitalar entre adultos. A mediana da idade do óbito foi baixa (26,5 a 31,5 anos). **Conclusões:** Os resultados confirmaram a alta morbidade na população jovem e evidenciaram predominância de óbitos entre adultos jovens.

Descritores: Anemia falciforme, epidemiologia. Anemia falciforme, diagnóstico. Sistemas de informação hospitalar.

ABSTRACT

Objective: Sickle cell disease is a hereditary disease, which affects mainly the black population. The aim of the present study was to analyze hospital admissions due to acute events resulting from sickle cell disease, at the epidemiological and clinical levels.

Methods: The study population included 9,349 patients with sickle cell disease admitted to hospitals in Bahia, Rio de Janeiro, and Sao Paulo, between 2000 and 2002. The national hospital database of the Brazilian Healthcare System was used. Response variables were death and mean duration of hospital admission. Covariables included sex, age, type of admission, and hospital legal status. Proportions were compared using chi-square or Fischer tests; for continuous variables, the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests were used. **Results:** Median age ranged between 11.0 and 12.0 years, and 70% of admissions were of patients below age 20 years. Length of stay varied with age and type of admission. Emergency rooms were the most frequent form of admission (65.6 to 90.8%). Mortality was higher among adults. Median age of death was low (26.5 to 31.5 years). **Conclusions:** Our results confirm the high morbidity among youngsters and show a predominance of death among young adults.

Keywords: Sickle cell anemia [epidemiology]; Sickle cell anemia [diagnosis]; Hospital information system.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme é a doença hematológica hereditária mais comum no mundo.¹⁵ Ela afeta a hemoglobina (Hb), originando uma hemoglobina anormal denominada S (HbS). Em certas situações ocorre a polimerização da HbS com conseqüente deformação das hemácias em forma de foice, fenômenos de obstrução vascular, episódios de dor e lesão de órgãos.⁶ Estima-se que aproximadamente 7% da população mundial seja acometida pelos transtornos das hemoglobinas, representados, na sua maioria, pelas talassemias e pela doença falciforme. O reconhecimento tardio de tais doenças pode levar à morte nos primeiros anos de vida.¹⁶

No caso da HbS, a maior prevalência ocorre na África tropical e entre os negros de países que participaram do tráfico de escravos.¹⁵ No Brasil, cerca de 0,1% a 0,3% da população negra é afetada pela doença.^{7,12} e estima-se a existência de pelo menos dois milhões de portadores da HbS (heterozigotos). Na região Sudeste, a prevalência estimada de heterozigotos é de 2% na população geral e, entre os negros, de 6% a 10%.⁶ Em um estudo⁸ de base populacional em Minas Gerais foi relatada incidência de um caso novo homozigoto para cada 2.800 nascimentos para a doença falciforme. Já no Estado do Rio de Janeiro, Lobo et al⁵ relataram incidência de um caso novo desta doença para cada 1.196 nascimentos. As manifestações clínicas da doença ocorrem a partir do primeiro ano, estendem-se durante toda a vida e apresentam grande variabilidade.⁶ O problema clínico mais freqüente é a crise dolorosa vaso-oclusiva.⁹ Outras intercorrências de relevância clínica são a síndrome torácica aguda,¹⁴ e as infecções bacterianas,³ que com a crise dolorosa levam a internações hospitalares, morbidade e morte.¹⁰ No Brasil, Alves¹ observou que 78,6% dos óbitos devidos à doença falciforme ocorreram até os 29 anos de idade, e 37,5% concentraram-se nos menores de nove anos. A elevada letalidade, que abrange especialmente jovens, reflete a gravidade da doença.

A literatura existente no Brasil fornece pouca informação acerca do comportamento da doença falciforme, em seus diversos aspectos. A autorização de internação hospitalar (AIH) é um documento cuja função é autorizar uma internação hospitalar ou a realização de um procedimento clínico ou cirúrgico, em qualquer hospital pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS). Os dados da AIH são disponibilizados em CD-ROM, mensalmente, de forma compactada, por meio do Sistema de Informação Hospitalar do

SUS (SIH/SUS).¹ Os dados demográficos e clínicos existentes na AIH podem constituir informação epidemiológica complementar acerca da doença falciforme.

O presente artigo teve por objetivo analisar as internações devido às complicações da doença falciforme, com enfoque nos aspectos epidemiológicos e clínicos. São descritas as características das internações por essa doença no SUS caracterizando os pacientes, as internações e os hospitais.

MÉTODOS

A população de estudo foi constituída pelos pacientes internados com diagnóstico de doença falciforme, na Bahia (BA), no Rio de Janeiro (RJ) e em São Paulo (SP), nos anos de 2000, 2001 e 2002. Esses Estados foram escolhidos por serem as unidades da federação que apresentam o maior contingente de população negra, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 2000, sendo que a Bahia possui a maior proporção de população negra entre todos os Estados brasileiros.

Os dados foram obtidos da base de dados anual do SIH/SUS, na versão reduzida. Os casos foram selecionados pela morbidade, de acordo com a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Para a seleção dos casos foram escolhidos os códigos da CID referentes à doença falciforme, informados no campo "diagnóstico principal" ou "diagnóstico secundário": D57.0 (anemia falciforme com crise), D57.1 (anemia falciforme sem crise), D57.2 (transtornos falciformes heterozigotos duplos) ou D57.8 (outros transtornos falciformes). Os casos com códigos da CID diferentes dos citados foram excluídos. As variáveis respostas foram o óbito e o tempo médio de permanência hospitalar. As covariáveis foram o sexo, a idade, o tipo de admissão e a natureza jurídica do hospital.

Os casos de zero a 19 anos foram definidos como crianças e adolescentes, e aqueles com 20 ou mais, como adultos. Tal definição já havia sido relatada na literatura e foi utilizada para permitir a comparação entre os resultados do presente estudo e os demais.^{3,4,10}

¹ Departamento de informática do SUS (Datusus). Movimento de autorização de internação hospitalar: arquivos mensais, período janeiro de 2000 a dezembro de 2002 [CD-ROM]. Brasília (DF): Ministério da Saúde.

A análise foi realizada no programa SPSS 10.0. Para variáveis categóricas, as proporções foram comparadas utilizando-se o teste qui-quadrado ou de Fisher; para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Foram selecionadas 9.349 internações, sendo 610 na BA, 2.799 no RJ e 5.940 em SP. As internações por doença falciforme representaram, no total de internações no SUS, 0,03% na BA, 0,12% no RJ e 0,10% em SP (obstetrícia não incluída).

A proporção de casos do sexo masculino foi semelhante nos três Estados, correspondendo a cerca da metade dos casos (BA=50,5%; RJ=50,3%; SP=49,8%). Nos três Estados, a maioria das internações não excedeu o período de oito dias. A mediana de tempo de permanência hospitalar foi de 5,0 dias na BA, de 5,0 dias no RJ e de 4,0 dias em SP.

Na Tabela 1 está a distribuição das internações por Estado e por ano, além das taxas de internações por doença falciforme expressas por 100 mil habitantes da população residente, total e negra, nos anos de 2000 a 2002. Quando a referência foi a população total, as maiores taxas ocorreram no RJ; quando foi a população de negros, as maiores taxas foram observadas em SP. Apesar de a BA possuir o maior número absoluto de negros do País, as taxas de internação foram as menores encontradas. Nota-se que a diferença entre os Estados apresentou um ligeiro aumento durante o período de estudo, sendo a razão de taxas entre SP e BA de 9,8, na população negra em 2002.

Na Tabela 2 observa-se os resultados da comparação dos tempos médios de permanência hospitalar (TMP) entre crianças e adolescentes (até 19 anos) e adultos (20 ou mais anos). Os TMP foram semelhantes, exceto no RJ, no qual o TMP foi significativamente maior na faixa etária de 20 ou mais anos ($p < 0,001$).

O tipo de admissão mais freqüente foi pela emergência, nos três Estados. Na BA, correspondeu a 90,8% das internações, no RJ a 83,5% e em SP a 65,6%. Foi observado TMP significativamente menor naqueles casos que tiveram como porta de entrada a emergência, quando comparados àqueles com porta de entrada diferente da emergência, na BA ($p < 0,001$) e no RJ ($p < 0,001$).

A mediana da idade dos casos que evoluíram para o óbito foi de 26,5 anos na BA, de 31,5 anos no RJ e de 30,0 anos em SP. As taxas de óbito hospitalar foram de 2,0 % na BA, de 2,1% no RJ e de 1,0 % em SP. As taxas de óbito entre adultos foram cerca de cinco vezes maior do que a àquelas entre crianças e adolescentes (Tabela 3), diferença estatisticamente significativa na BA ($p=0,006$), RJ ($p<0,001$) e SP ($p<0,001$).

Na Tabela 4 encontra-se a distribuição por idade das internações e a proporção de óbitos segundo a faixa etária por doença falciforme. Observa-se que as internações se concentraram em faixas etárias jovens, a maioria até os 29 anos de idade, sendo que cerca de 70% até os 19 anos. As medianas das idades em anos foram de 11,0, na BA e no RJ, e de 12,0, em SP ($p=0,70$). A mediana da idade foi maior nos casos do sexo feminino (BA: $p=0,003$; RJ: $p<0,001$; SP: $p<0,001$). Na BA 50% dos óbitos ocorreram entre 20 e 29 anos. Em SP há uma concentração de óbitos entre aqueles que têm quatro ou menos anos, seguido de um declínio, com posterior elevação a partir do 15 anos.

No ano de 2000, a letalidade hospitalar variou segundo o sistema de informação consultado, SIH/SUS ou SIM.² A letalidade no SIM foi maior do que a do SIH/SUS. A razão de óbitos observada entre os dois sistemas foi de 5,7, na BA, de 1,6, no RJ e de 2,1, em SP.

Independente da natureza jurídica, de forma geral, a letalidade foi maior entre adultos, quando comparada às crianças e aos adolescentes. A maior letalidade foi observada na BA, entre adultos internados nos hospitais universitários. No RJ, a letalidade entre adultos dos hospitais estaduais foi 2,5 vezes maior do que entre adultos dos hospitais universitários. Em SP, a letalidade entre adultos foi semelhante nos hospitais estaduais, filantrópicos e universitários, e entre crianças e adolescentes, a letalidade nos hospitais filantrópicos foi quatro vezes maior do que a dos hospitais universitários e o dobro do que a dos hospitais estaduais.

Nos três Estados, os procedimentos realizados com maior frequência foram "anemia hemolítica congênita ou adquirida no adulto" e "anemia hemolítica congênita ou adquirida na criança" (BA=73%; RJ=63,6%; SP=60,6%). A maioria dos campos do diagnóstico secundário não foi preenchida.

² Fundação Nacional de Saúde (Funasa). Banco de dados dos Sistemas de Informação sobre Mortalidade (SIM) e Nascidos Vivos (Sinasc) de 1996 a 2000 [CD-ROM]. Brasília (DF): Ministério da Saúde.

DISCUSSÃO

Segundo Naoum et al,⁷ a prevalência da doença falciforme na população geral brasileira foi de 0,04% e, entre negros, de 0,22%. Segundo esses autores, a BA possui a maior frequência de casos da doença. Embora essas prevalências tenham sido obtidas no ano de 1987 e a estrutura da população da época possa ser diferente daquelas dos anos do presente estudo no que diz respeito à prevalência da doença, não é esperado que tenham ocorrido grandes variações no período. Ademais, as medidas de prevalência disponíveis são nacionais. Mesmo assim, considera-se que não tenha havido prejuízo em utilizar essas prevalências, para os Estados em questão. Desta forma, aplicando-se a prevalência de 0,22% na população de negros, o número de casos esperados seria de 11.339 na BA, de 10.191 no RJ e de 10.918 em SP, ou seja, a relação entre os casos esperados seria de 1:1:1 entre os três Estados. Entretanto, a relação entre as taxas de internação encontradas variou de 1:4,6:9,7 (BA:RJ:SP). Não há na literatura estudos que evidenciem a frequência esperada de complicações que demandam internações nesses pacientes. Contudo, não se esperava tamanha diferença entre as frequências de internação. A possibilidade de que os pacientes residentes na BA necessitem de menor número de internações hospitalares do que em outros Estados é pouco provável. É possível que, na BA, os achados de baixa frequência de internações e das baixas taxas de internação ocorram devido ao sub-registro dos casos que necessitaram de cuidados hospitalares. Isso pode ocorrer, ou devido a permanência no setor de emergência durante todo o período de cuidados hospitalares, situação que não leva à emissão de AIH e registro no SIH/SUS, ou pelo uso incorreto da CID nos casos internados. Ou então, devido a grave ocorrência de baixa assistência hospitalar aos pacientes portadores de doença falciforme nesse Estado. Tais observações podem sugerir que as taxas de internação por doença falciforme são marcadores de baixa qualidade da assistência médica oferecida a esses pacientes e refletir as desigualdades sociais inter-regionais existentes no território nacional.

As internações concentraram-se em faixas etárias jovens, observação condizente com a literatura,¹ que revela o grande impacto social da doença e alerta quanto à importância de se otimizar a atenção aos pacientes portadores da DF.

O TMP encontrado não foi elevado, o que vem ao encontro do comportamento clínico da doença. A causa mais frequente de internação, a crise vaso-oclusiva, é resolvida

em média em cinco dias.¹⁵ No RJ, a idade associou-se significativamente ao TMP, sendo a permanência hospitalar maior entre os adultos. Menor TMP na BA e RJ, nos casos que tiveram como porta de entrada a emergência, provavelmente deve-se ao fato de que a maioria dos pacientes internados pela emergência apresentava crise vaso-oclusiva. A falta de dados clínicos não permitiu maior análise dos motivos que influenciaram o TMP.

O tipo de admissão na maioria das internações foi pela emergência. Tal informação está de acordo com a história clínica da doença falciforme, caracterizada pela evolução de complicações agudas, tanto no grupo de crianças e adolescentes quanto no de adultos.¹⁵ Medidas de prevenção secundária podem diminuir o número de internações, mas não serão capazes de torná-las "eletivas". A causa mais comum de internação, a crise vaso-oclusiva, não possui prevenção específica, salvo os casos nos quais o medicamento hidroxiuréia pode diminuir a frequência de crises.²

Observou-se uma discrepância entre o número de óbitos do SIH/SUS e do SIM, com subestimação do número de óbitos no primeiro. A discrepância entre as informações dos dois sistemas aponta para o problema de preenchimento inadequado da AIH. Os motivos para tal discrepância não são conhecidos, mas tal achado deve servir de alerta quanto à qualidade das informações existentes nos sistemas de saúde do País. Os estudos sobre doença falciforme reconhecem a importância da relação entre a idade e a mortalidade. Segundo a literatura internacional, existe um pico de incidência de morte na faixa etária de um a três anos,^{4,13} sendo as infecções bacterianas a causa principal.³ A comparação entre a curva de sobrevivência de pacientes negros portadores de doença falciforme e a curva da população negra em geral revela uma diminuição da expectativa de vida daqueles doentes de 25 a 30 anos.¹⁰

As circunstâncias clínicas no momento dos óbitos e as causas diretas de morte não puderam ser conhecidas. Uma hipótese para a baixa frequência de óbitos ocorridos nos primeiros anos de vida na BA e no RJ, quando comparada à frequência relatada na literatura, é o sub-registro dos óbitos atribuídos à doença falciforme. Pode contribuir para o sub-registro o desconhecimento do diagnóstico dessa doença nos primeiros anos de vida e a dificuldade de sua realização. O diagnóstico da doença falciforme pode passar despercebido, caso a doença seja assintomática ou oligossintomática e a criança não tenha sido avaliada para a presença de anemia, em nenhum momento dos primeiros anos de vida. A primeira manifestação clínica dessa doença pode ser aquela que leva ao óbito.

Felizmente, um programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias foi implantado recentemente no Brasil, no ano de 2001,¹¹ o que provavelmente permitirá o diagnóstico precoce de crianças com doença falciforme, o acompanhamento dos acometidos e a monitoração da doença no País.

No estudo de coorte de Platt et al,¹⁰ a média da idade no momento do óbito foi de 42 anos nos homens e de 48 anos em mulheres, nos pacientes com hemoglobinopatia SS. Na hemoglobinopatia SC, esses valores subiram para 60 anos nos homens e 68 anos nas mulheres. Em outra coorte, realizada na Jamaica, Wierenga et al¹⁷ relataram sobrevida mediana de 53 anos em homens e 58,5 em mulheres com hemoglobinopatia SS. No presente estudo, a mediana da idade dos óbitos foi de 26,5 anos na BA, de 31,5 anos no RJ e de 30,0 anos em SP, evidenciando baixa idade no momento do óbito e diferença entre as idades dos óbitos segundo o local de ocorrência no território nacional. A comparação direta entre os resultados aqui encontrados e as sobrevidas médias relatadas nas coortes já citadas não pode ser feita uma vez que as medidas foram obtidas por diferentes métodos. Entretanto, tal achado de letalidade hospitalar precoce e as diferenças de letalidade dentro do próprio território nacional refletem as desigualdades sociais existentes entre o Brasil e outros países, bem como entre as diferentes regiões dentro do País.

O SIH/SUS dispõe de informações referentes a grande parte das internações ocorridas em território nacional. Acredita-se que a maioria dos óbitos devido às complicações da doença falciforme ocorra em pacientes que se submeteram à internação hospitalar. Desta forma, é possível que o SIH/SUS se constitua fonte de identificação de boa parcela dos óbitos em doença falciforme. Isto posto, um viés presente nesta situação seria a perda dos casos dessa doença, não reconhecidos como tal e que foram a óbito. Considerando a concentração do agravo na infância, quando a chance do desconhecimento diagnóstico é maior, esse viés influenciaria no aumento da mediana da idade no momento do óbito. Assim, se os óbitos ocorridos em crianças com doença falciforme não diagnosticada fossem computados, a mediana da idade no momento do óbito seria ainda menor. Por outro lado, como a maioria dos campos da CID-10 secundária não foi preenchida, os óbitos dos pacientes com doença falciforme que foram internados devido a causas não diretamente relacionadas a ela (causas externas, por exemplo) não puderam ser identificados. Não se pôde prever se houve influência da perda desses casos na idade no momento do óbito.

A falta de diagnóstico precoce, de orientação familiar diante dos primeiros sinais de complicações, de acesso a medidas preventivas contra infecções, de um programa governamental de fornecimento regular de medicamentos ambulatoriais e um atendimento médico pouco eficaz durante as intercorrências clínicas são fatores que certamente contribuem para o achado de baixa idade no óbito.

Uma possível limitação do presente estudo é a sua validade interna. No RJ, as internações por doença falciforme em uma das unidades universitárias (referência no atendimento de pacientes com doença falciforme) não são registradas de forma sistemática no SIH/SUS. Tal ocorrência leva à subestimação da frequência das internações. O não preenchimento da CID secundária foi outra dificuldade encontrada na verificação da ocorrência de morbidades concomitantes.

Os procedimentos da tabela SIH/SUS não permitiram reconhecer as causas das internações. Os procedimentos "anemia hemolítica congênita no adulto" ou "anemia hemolítica congênita em pediatria", responsáveis pela maioria dos procedimentos realizados, são procedimentos que informam morbidade, praticamente redundante à CID-10, logo de pouca valia no reconhecimento de outros diagnósticos associados.

A lógica contábil-financeira, na qual a AIH e o SIH/SUS se baseiam, é fator limitante das informações do sistema (característica de bancos de dados administrativos em geral). Por outro lado, a abrangência nacional das internações hospitalares e o relativo acesso fácil a essa base de dados são atrativos para seu uso como fonte de informação na área da saúde. O uso crítico e continuado desse sistema por profissionais de saúde com interesses diversos certamente levará ao seu aperfeiçoamento.

Dentro das limitações encontradas, o presente estudo deverá contribuir para o conhecimento acerca da doença falciforme no País e maior atenção a esses doentes.

TABELAS

Tabela 1: Número de internações por doença falciforme e taxas de morbidade, segundo população residente, total e negra. Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, 2000 a 2002.

População	Internações								
	2000			2001			2002		
	BA (N=183)	RJ (N=859)	SP (N=1.510)	BA (N=183)	RJ (N=890)	SP (N=2.129)	BA (N=244)	RJ (N=1.050)	SP (N=2.301)
	Taxas (100.000 hab.)								
Total	1,4	6,0	4,1	1,4	6,1	5,6	1,8	7,0	6,0
Negra	11,0	56,0	91,0	11,0	58,0	128,0	14,0	67,0	137,0

Fontes: Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, 2000 a 2002 e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2004.

Tabela 2: Distribuição dos tempos médios de permanência (TMP) de internação por doença falciforme, segundo faixa etária. Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, 2000 a 2002.

Faixa etária	TMP (dias)		
	Bahia	Rio de Janeiro	São Paulo
<19 anos	5,0	4,0	4,0
≥20 anos	5,0	8,0	4,0
Valor p*	0,53	<0,001	0,13

Fonte: Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, 2000 a 2002

*Mann-Whitney

Tabela 3 - Taxa de óbito hospitalar por doença falciforme, segundo faixa etária. Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, 2000 a 2002.

Faixa etária	Taxa de óbitos (x100)		
	Bahia	Rio de Janeiro	São Paulo
<19 anos	0,9	0,8	0,4
≥20 anos	4,6	4,8	2,3
razão de óbitos	5,1	5,6	5,1

Fonte: Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, 2000 a 2002

Tabela 4 - Distribuição das internações e proporção de óbitos por doença falciforme, segundo faixa etária. Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, 2000 a 2002.

Faixa etária (anos)	Estado (%)					
	Bahia		Rio de Janeiro		São Paulo	
	internações	óbitos	internações	óbitos	internações	óbitos
0-4	19,3	8,3	21,0	5,0	20,7	15,3
5-9	25,4	0	23,1	6,7	20,6	5,1
10-14	13,8	8,3	14,1	5,0	13,5	1,7
15-19	13,1	16,7	9,1	10,0	15,9	10,2
20-29	16,6	50,0	17,5	21,7	16,6	16,9
30-39	6,7	8,3	7,8	13,3	6,2	16,9
≥40	5,1	8,3	7,4	38,3	6,5	33,9

Fonte: Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, 2000 a 2002

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Inf Epidemiol SUS* 1996; 5(4):45-53.
2. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332(20):1317-22.
3. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood* 1995; 86(2):776-83.
4. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease: the cooperative study of sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 84 (3): 500-8.
5. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 13:154-9.
6. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília (DF): ANVISA; 2002. p. 9-11.
7. Naoum PC, Alvarez F, Domingos CRB, Ferrari F, Moreira HW, Sampaio Z, et al. Hemoglobinas anormais no Brasil: prevalência e distribuição geográfica. *Rev Bras Patol Clin* 1987; 23(3): 68-79.
8. Paixão MC, Cunha Ferraz MH, Januario JN, Viana MB, Lima JM. Realibility of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, Hb C, and Hb D in a pioneering population-based program of the newborn screening in Brazil. *Hemoglobin* 2001; 25 (3): 297-303.

9. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 199; 325 (1): 11-6.
10. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330 (23): 1639-44.
11. Ramalho AS, Magna LA, Paiva e Silva RB. A Portaria MS nº 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemote* 2002; 24(4): 244-250.
12. Ramalho AS, Magna LA, Paiva e Silva RB. A portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(4): 1195-9.
13. Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle-cell disease in Jamaica. *Br Med J* 1982; 285:633-5.
14. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342 (25):1855-65.
15. Wang WC, Lukens JN. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1999. p. 1346-97.
16. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001; 79(8):704-12.
17. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet* 2001; 357: 680-3.

7) ARTIGO 2

Internações por doença falciforme em um hospital público universitário do Rio de Janeiro: epidemiologia e tratamento

Monique Morgado Loureiro e Suely Rozenfeld

RESUMO

Objetivo: A doença falciforme é uma enfermidade hereditária, caracterizada pela ocorrência de anemia hemolítica crônica e por crises de dor. Nos acometidos, múltiplas internações hospitalares são freqüentes. O objetivo do estudo foi descrever e analisar os episódios de internação em pacientes com doença falciforme quanto ao curso clínico. **Métodos:** A população estudada foi composta por 78 pacientes submetidos a 230 internações hospitalares devido a complicações agudas da doença falciforme, no período de 2000 a 2004, em hospital público universitário, localizado no estado do Rio de Janeiro. As variáveis resposta foram a crise vaso-oclusiva, o tempo mediano de permanência hospitalar e a ocorrência de óbito. As principais covariáveis foram a idade, o sexo, a presença de insuficiência renal crônica, os motivos clínicos de internação e o uso de medicamentos. As proporções foram comparadas utilizando-se o teste qui-quadrado ou de Fisher, quando apropriado e para as variáveis contínuas o teste de Mann-Whitney foi utilizado. A associação entre duas variáveis contínuas foi testada através da regressão linear. **Resultados:** A mediana da idade em anos foi de 20,3 (15-53). Durante os 5 anos, a mediana do número de internações por paciente foi 2,0 (1-20) e a mediana de crises vaso-oclusivas foi 1,0 (0-18). O evento clínico mais freqüente foi a crise vaso-oclusiva (73,5%). O tempo mediano de permanência hospitalar em dias foi significativamente maior nas internações por motivos diferentes da crise vaso-oclusiva ($p < 0,001$), naquelas com diagnóstico de insuficiência renal crônica ($p = 0,006$), naquelas por infecção bacteriana ($p = 0,002$) e naquelas nas quais foram prescritos antibióticos ($p < 0,001$). Opióides foram os analgésicos prescritos com a maior freqüência (84,8%). A letalidade hospitalar foi maior nas internações com diagnóstico de infecção bacteriana ($p = 0,049$) e naquelas de pacientes

com diagnóstico de insuficiência renal crônica ($p= 0,014$). **Conclusões:** A amostra estudada foi constituída de pacientes jovens e que apresentaram uma baixa frequência anual de crises vaso-oclusivas no período estudado. O tempo mediano de permanência hospitalar variou segundo os motivos de internação e o tratamento recebido. O predomínio dos opióides como principal analgesia está de acordo com as recomendações da literatura internacional. As infecções bacterianas e a insuficiência renal crônica, reconhecidos fatores de risco para o óbito na doença falciforme, também foram associados ao óbito neste estudo.

Descritores: anemia falciforme, sangue, epidemiologia, terapia, hospitalização.

ABSTRACT

Objective: Sickle cell disease is an inherited disorder which has as its cardinal features chronic hemolytic anemia and recurrent painful episodes. Multiple hospital admissions are frequent. The aim of the present study was to describe and analyze the clinical course of hospital admissions in patients with sickle cell disease. **Methods:** We studied 78 patients with sickle cell disease during 230 hospital admissions due to acute events, between 2000 a 2004, in a public university hospital in Rio de Janeiro state. Response variables were vaso-occlusion, median duration of hospital admission and death. The main covariables included age, sex, chronic renal insufficiency, admission clinical motives and treatment. Proportions were compared using chi-square or Fischer test; for continuous variables, the Mann-Whitney test was used. The association between two continuous variables was tested with linear regression **Results:** The median age was 20,3 (15-53). During the 5 years, the median of admissions was 2,0 (1-20) and the median of vaso- occlusion episodes was 1,0 (0-18). The most frequent clinical event was vaso-occlusion (73,5%). The length of stay was longer when the diagnosis was different from vaso-occlusion ($p< 0,001$), with renal insufficiency ($p= 0,006$), bacterial infection ($p= 0,002$) and antibiotic use ($p< 0,001$). Opioids were the most frequent analgesic used (84,8%). Hospital lethality was higher in those with bacterial infection ($p= 0,049$) and with renal insufficiency ($p= 0,014$). **Conclusions:** The sample studied was composed by young people, which have a mean low frequency of vaso-occlusion episodes in the study period. The median length of stay varied with admission clinical motives and type of treatment. The predominant use of opioids for pain is in accord to international literature recommendations. Bacterial infection and renal

insufficiency, recognized risks factors to death in sickle cell disease, were associated to death in this study.

Keywords: Sickle cell anemia, blood, epidemiology, therapy, hospitalization.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a enfermidade hereditária mais comum no mundo, afetando principalmente pessoas de etnia negra.²¹ Na região Sudeste brasileira são relatadas incidências de 1 caso da doença para 2800 nascidos em Minas Gerais¹⁶ e de 1 caso para cada 1196 nascimentos no estado do Rio de Janeiro.¹⁰ A DF se caracteriza por uma alteração na hemoglobina (Hb), na qual o aminoácido ácido glutâmico é substituído pela valina na posição seis da cadeia beta. Desta alteração surge uma hemoglobina anormal denominada HbS, que sob baixas tensões de oxigênio sofre alterações que culminam com a obstrução da microcirculação e com isquemia e necrose tecidual.⁵ Segundo dados recentes, um estado de hemólise intravascular crônica está presente na DF, associado à disfunção endotelial, caracterizada pela redução do óxido nítrico e por um stress pró-inflamatório e pró-oxidante, além de uma coagulopatia, que levam à instabilidade vasomotora e à vasculopatia proliferativa.⁸

A dor aguda secundária à isquemia, também chamada de crise vaso-oclusiva (CVO), é o selo clínico da DF e a manifestação clínica mais freqüente.¹⁷ A CVO é definida como um evento doloroso, que necessita de assistência médica, na ausência de outra causa que explique o sintoma.⁷ Dor grave pode ocorrer a partir de seis meses de vida, sendo o curso das crises algicas imprevisível. Uma vida de episódios de dor intensa e a recorrente necessidade de internações hospitalares fazem da DF uma doença única. A freqüência das CVO se relaciona à sobrevida: pacientes com DF e elevada taxa de episódios de dor tendem a morrer precocemente, quando comparados aos pacientes com menor freqüência de crises algicas.¹⁷ No Brasil, cerca de 80% dos óbitos devidos à DF ocorrem em idade precoce, até 29 anos, segundo informações do Sistema de Informações de Mortalidade.¹

A CVO é o principal motivo de internações hospitalares, especialmente nos casos da anemia falciforme (fenótipo SS).⁴ Nos Estados Unidos da América, nos anos de 1989 a 1993, ocorreu uma média de 75.000 hospitalizações ao ano de crianças e adultos portadores da DF, acarretando um custo de 475 milhões de dólares por ano. São escassos,

em nosso país, dados sobre as internações hospitalares em pacientes com DF, bem como as características epidemiológicas e clínicas das internações de pacientes com DF.

O objetivo do estudo foi descrever e analisar os episódios de internação de pacientes com DF quanto ao curso clínico, em um hospital de referência no atendimento desta doença no estado do Rio de Janeiro.

MÉTODOS

A população estudada foi composta por todos os pacientes portadores de DF, internados devido a intercorrências agudas relacionadas à doença, em um período de cinco anos (2000 a 2004), em um hospital público e universitário referência no atendimento à DF no município do Rio de Janeiro e que atende ao Sistema Unificado de Saúde (SUS). A listagem dos pacientes foi obtida no sistema informatizado do hospital, pela morbidade, de acordo com a 10^a revisão da Classificação Internacional de Doenças, CID 10, e os prontuários foram escolhidos a partir da CID D57, referente à DF. Todos os prontuários selecionados foram consultados e os pacientes sem internação no período foram excluídos do estudo. Foram consideradas para análise todas as internações por eventos agudos (não eletivas) nas quais o paciente permaneceu no hospital no mínimo 24 horas. Foram desenvolvidos um questionário de coleta de dados e um manual de instruções para o preenchimento.

As variáveis resposta foram o número de crises vaso-oclusivas, o tempo mediano de permanência hospitalar e a ocorrência de óbito. As covariáveis foram a idade, o sexo, a cor da pele, a escolaridade, o município de residência, o fenótipo da hemoglobinopatia, a presença de insuficiência renal crônica, os motivos clínicos de internação, o uso de ventilação mecânica, o número de concentrados de hemácias utilizados, o uso de antibióticos e de opióides, o tempo de uso de opióides, o tempo de internação e a ocorrência de óbito. Os casos de 13 a 19 anos foram definidos como adolescentes e aqueles com 20 ou mais anos, como adultos. Essa agregação da faixa etária é a habitual na literatura e foi utilizada para permitir a comparação dos resultados com os de outros estudos.

As informações foram armazenadas no programa EpiData versão 3.0, após dupla digitação e validação. As análises foram realizadas no programa SPSS, versão 10,0. Para

variáveis categóricas, as proporções foram comparadas utilizando-se o teste qui-quadrado ou de Fisher, quando apropriado, e para as contínuas o teste de Mann-Whitney foi utilizado. A associação entre duas variáveis contínuas foi testada através da regressão linear.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética e pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz-Rio de Janeiro.

RESULTADOS

Foram identificados 183 prontuários, dos quais 10 estavam com a CID 10 incorreta e cinco eram de pacientes com o traço falcêmico, e não com DF. Estes casos foram excluídos do estudo. Os 168 prontuários restantes corresponderam a 78 pacientes e a 230 internações decorrentes de eventos agudos relacionadas à DF, no período de 2000 a 2004. Todos os pacientes do estudo eram acompanhados regularmente no hospital.

No período de cinco anos, a mediana do número de internações foi 2,0 (1-20). Sessenta e oito pacientes (87,2%) apresentaram até cinco internações no período, cinco pacientes apresentaram 10 ou mais internações e 1 paciente apresentou 20 internações. A mediana do total de dias de internação foi 13,0 (1-195). A mediana da idade em anos foi 20,3 (13-53). Seis pacientes tinham 40 ou mais anos de idade (7,7%). As características dos pacientes encontram-se na tabela 1. A proporção entre os sexos foi semelhante e a maioria era negra. Quase 60% dos pacientes tinham o primário completo. A maior parte das internações foi de munícipes do Rio de Janeiro. O fenótipo mais freqüente foi o SS (81%). Doze pacientes (15,4%) morreram durante o período de observação. Os adultos apresentaram maior freqüência de oftalmopatia ($p= 0,038$), de infecção viral ($p= 0,019$) e de úlcera de perna ($p= 0,010$) quando comparados aos adolescentes. Para a ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE), osteonecrose, hipertensão arterial pulmonar e insuficiência renal crônica não houve diferença estatisticamente significativa entre os adolescentes e adultos.

O evento clínico mais freqüente observado nas 230 internações foram as crises vaso-oclusivas (CVO) (73,5%). As infecções bacterianas foram diagnosticadas em aproximadamente um terço das internações (30,4%). A associação entre CVO e infecção

bacteriana ocorreu em 35 casos (15,2%). As causas de internação encontram-se na tabela 2. Em uma mesma internação, pode ter ocorrido mais de um diagnóstico.

Em 5 anos, a mediana dos episódios de CVO foi 1,0 (0-18), sendo que 97 % dos pacientes tiveram no máximo 10 crises. Não houve diferença significativa no número de CVO entre adolescentes e adultos, segundo as categorias das variáveis sócio-demográficas ou clínicas, exceto entre os adolescentes, nos quais a frequência mediana das CVO foi maior, de forma significativa, naqueles de fenótipo SS (1,0 X 0; $p=0,022$) quando comparados aos demais fenótipos (tabela 3).

O tempo mediano de permanência em dias (TMP) foi 6,0 (1-79) (Tabela 4). Entre os adultos, o TMP foi significativamente maior nas internações por causas distintas da CVO (14,0 X 5,0; $p< 0,001$), nas internações por infecção bacteriana (8,5 X 5,0; $p= 0,002$), naquelas com diagnóstico de insuficiência renal crônica (IRC) (17,5 X 5,0; $p= 0,006$) e naquelas nas quais não ocorreram óbitos (6,0 X 2,0; $p= 0,001$). Independente da faixa etária, aqueles que receberam antibióticos permaneceram mais tempo internados (7,0 X 5,0; $p< 0,001$) e um maior número de unidades de concentrados de hemácias associou-se a um maior tempo de internação ($p<0,001$).

Nas internações por causas distintas da CVO, o TMP foi significativamente maior entre adultos quando comparado aos adolescentes (14,0 X 4,5; $p=0,02$). Nas internações de pacientes com IRC, o TMP foi o dobro entre adultos quando comparado aos adolescentes, e nos casos que evoluíram para óbito, o TMP entre os adolescentes foi cerca de 4 vezes o TMP entre os adultos, mas estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

A taxa hospitalar de óbitos foi de 5,2% e não houve diferença significativa entre a proporção de óbitos entre adolescentes (4,7%) e adultos (5,6%). Os óbitos ocorreram em proporção significativamente maior nas internações com diagnóstico de infecção bacteriana ($p= 0,049$) e de infecção por germes gram-negativos ($p=0,041$), naquelas em que se utilizou ventilação mecânica ($p<0,001$) e naquelas de pacientes com diagnóstico de IRC ($p= 0,014$). Não houve diferença, em média, entre a idade nas internações com óbitos e daquelas sem óbitos. O TMP e o tempo de uso de opióides em dias foram menores entre aqueles que morreram (2,0 X 6,0; $p=0,02$ e 2,0 X 4,0; $p=0,009$, respectivamente) (Tabela 5).

Os opióides foram prescritos em 195 (84,8%) internações e a morfina parenteral (MP) em 181 (78,7%). Nos 222 casos nos quais algum tipo de analgésico foi prescrito, a

primeira analgesia administrada após a admissão hospitalar foi a morfina ou a meperidina em 171 (77%) casos. A codeína foi prescrita como opióide isolado em 11(4,8%) internações. A meperidina foi a opção analgésica em 13 internações (5,7%) e em 3 (1,3%) foi utilizada como opióide único, sem morfina. Antiinflamatórios não esteróides (AINH), paracetamol ou dipirona foram prescritos em 217 (94,3%) internações. Nas 190 internações nas quais opióides e AINH/ paracetamol ou dipirona foram prescritos, estes medicamentos foram utilizados de forma associada, isto é, no mesmo intervalo de tempo, em 170 (73,9%) internações.

DISCUSSÃO

De um total de 168 pacientes com doença falciforme (DF) em acompanhamento regular no hospital, os 78 que internaram no período de observação corresponderam a apenas cerca da metade de todos os pacientes. Nota-se ainda que um mesmo paciente foi submetido a repetidas internações. Estas ocorrências já observadas anteriormente²², são esperadas, uma vez que, apesar da alteração molecular da hemoglobina S ser a mesma em todos os pacientes, o espectro de manifestações clínicas é bem distinto, variando da pobreza de sintomas a uma elevada frequência de complicações clínicas.²⁰

Nosso estudo não incluiu crianças, apenas adolescentes a partir de 13 anos e adultos, com idade mediana abaixo de 30 anos. É importante estudar pacientes com DF acima da faixa pediátrica, uma vez que a epidemiologia e os problemas clínicos específicos da DF variam consideravelmente nas diferentes faixas etárias. Na infância, uma das mais importantes morbidades e causa de mortalidade, a infecção bacteriana, parece estar diminuindo de frequência com a adoção de medidas preventivas e de tratamento precoce.^{14,19} Desta forma, um aumento de sobrevida destes pacientes é esperado bem como o surgimento de uma população adulta, com problemas específicos, portadora de disfunções orgânicas crônicas, secundárias a múltiplos infartos isquêmicos. Vale notar que não há idosos em nossa amostra: o paciente mais velho tinha 53 anos e cerca de 95% dos pacientes apresentaram 40 anos ou menos. Com uma sobrevida média que não ultrapassa a quinta década (pacientes com o fenótipo SS)¹⁸, a existência de uma população idosa nos acometidos pela DF não é esperada.

Apesar de a maioria dos pacientes ser residente no município do Rio de Janeiro, mais de um terço residia em outros municípios, principalmente municípios pertencentes à região denominada de “Baixada Fluminense”, localidade do Estado do Rio de Janeiro, caracterizada por grandes problemas sociais, sendo a segunda região mais populosa do Estado do Rio de Janeiro, só superada pela capital. Todas as internações estudadas foram oriundas de atendimentos de urgência, não eletivos. Dependendo da complexidade do evento clínico, parte dos casos de municípios de outras cidades, que não os do Rio de Janeiro, poderia ter sido atendida em seus próprios municípios, principalmente nos casos de internação por crises vaso-oclusivas (CVO) não complicadas, que são de conduta terapêutica simples, hidratação e analgesia. O achado de um considerável contingente de atendimentos de urgência de pacientes de outros municípios, em especial da Baixada, pode significar uma dificuldade de atendimento nos municípios de origem, seja por falta de unidades de saúde adequadas ao atendimento do paciente com DF, seja pela preferência do atendimento de urgência no hospital do estudo, tanto por parte dos pacientes quanto dos profissionais de outros municípios, apesar da distância geográfica entre o domicílio e o hospital.

A DF tem incidência aumentada na população de negros (pardos e pretos) e o predomínio de negros em nossa amostra apenas corrobora este fato.

O fenótipo predominante foi o SS (anemia falciforme), fenótipo da doença reconhecidamente mais freqüente em todo mundo.²⁰ Dentro das complicações orgânicas crônicas estudadas, a freqüência de oftalmopatias e úlcera de perna foi maior de forma significativa entre os mais velhos. Essa observação, já relatada por outros autores no caso da úlcera de perna,¹³ deve-se ao aumento da idade, que propicia ao aparecimento de lesões crônicas nestes pacientes. A freqüência de infecções virais potencialmente transmitidas pela transfusão sanguínea também foi maior de forma significativa entre os pacientes mais velhos, refletindo um maior risco de contaminação com o aumento da idade a medida em que o número de transfusões se acumula, mesmo na vigência de rígidos protocolos de triagem do sangue para infecções.

A CVO é a complicação mais freqüente da DF¹⁷ e a causa aguda que leva à internação hospitalar com maior freqüência.⁴ A ocorrência de 3 ou mais crises vaso-oclusivas ao ano, de intensidade moderada à grave, caracteriza um paciente de mau prognóstico.⁶ Em nosso estudo, a freqüência mediana da CVO em 5 anos foi 1,0, abaixo da

faixa estabelecida como mau prognóstico. Apenas um paciente apresentou 3 crises ou mais por ano durante o período de observação. A CVO é sabidamente mais freqüente na forma SS²⁰ e no presente estudo, os pacientes de fenótipo SS apresentaram uma freqüência maior de CVO de forma significativa, quando comparados aos pacientes de outros fenótipos. A CVO ocorreu em mais de 70% das internações, sendo o evento clínico mais freqüente.

A infecção bacteriana, diagnosticada em um terço das internações, foi outro evento clínico freqüente. Pacientes com DF são imunossuprimidos e apresentam incidência aumentada de infecções^{15,23}, independente da faixa etária, sobretudo de 1 a 3 anos, população não representada na nossa amostra. Em adolescente e adultos, as bactérias gram-negativas predominam nas infecções bacterianas.³ No nosso estudo, nas internações nas quais o diagnóstico de infecção bacteriana foi feito, houve predomínio de infecções envolvendo bactéria gram-negativas, no que diz respeito tanto às infecções adquiridas na comunidade quanto às infecções hospitalares. As infecções hospitalares são uma morbidade a mais na história dos pacientes com DF, que além da susceptibilidade a infecções bacterianas em geral, quando apresentam complicações clínicas que levam à internação hospitalar, são submetidos a procedimentos mais complexos e invasivos, tornando-se alvos de infecções por germes mais agressivos, próprios do ambiente hospitalar e de epidemiologia diferente das infecções ditas “características” da DF.

O TMP encontrado neste estudo foi de 6,0 dias, semelhante ao de um estudo nacional no qual a permanência variou de 4 a 8 dias.¹¹ Nas internações por CVO, a permanência hospitalar esperada não é longa e varia de 4 a 10 dias.²⁰ No presente estudo, o TMP não variou de maneira significativa entre os adolescentes e adultos, exceto para a CVO: nos casos de internações por causas distintas da CVO, o TMP entre os adultos foi significativamente elevado, quando comparado ao dos adolescentes, e superior à permanência hospitalar máxima esperada. As internações com o diagnóstico de infecção bacteriana e prescrição de antibióticos também foram mais longas, sugerindo que nestes casos um maior tempo de internação foi necessário devido ao uso de antibióticos parenterais e à necessidade de um maior tempo de observação em ambiente hospitalar. Nos adultos portadores de insuficiência renal crônica (IRC), a permanência hospitalar foi o triplo do tempo daqueles sem IRC, na mesma faixa etária. A IRC é um evento grave e terminal nos pacientes com DF, de manejo complexo devido às várias complicações associadas à diálise e à própria IRC, podendo levar a internações mais prolongadas.

Independente da faixa etária, um maior número de concentrados de hemácias utilizados associou-se a maiores TMP, e nessa situação, a transfusão pode ter sido um marcador de gravidade, logo de maior permanência.

Uma maior mortalidade a partir de 20 anos, em especial em pacientes com fenótipo SS já foi relatada.¹⁸ Em um estudo nacional, com pacientes com DF internados, as taxas de óbito hospitalar variaram de 0,4% a 4,8%, segundo a faixa etária, sendo as maiores taxas observadas em adultos maiores de 20 anos.¹¹ Em nosso estudo a taxa hospitalar de óbitos foi de 5,2%, mas não foi observada diferença entre adolescentes e adultos. Essa ausência de diferença entre as taxas de óbito entre as faixas etárias pode ter ocorrido pelo pequeno tamanho amostral.

Cada paciente foi internado em média 2 vezes no período de 5 anos. Hospitalizações freqüentes e prolongadas são fatores de risco para óbito em DF. Segundo Houston-Yu et al (2003)⁹, em um estudo com pacientes com DF, aqueles que morreram apresentaram um elevado número de dias de hospitalizações (116 X 40; p<0,001) no ano anterior à entrada no estudo. Contudo, em nosso estudo, a média anual de dias de internação ficou bem abaixo dos valores anteriormente relatados, não permitindo a discriminação de diferentes grupos de risco.

Em nosso estudo, a idade na internação não foi diferente entre os pacientes que morreram e os que não morreram. Entretanto, a média da idade no momento do óbito foi baixa, cerca de 21 anos. No estudo de Houston-Yu et al (2003)⁹, a média da idade no momento do óbito foi de 33,5 anos. Em um estudo nacional¹¹, a idade no momento do óbito variou, em média, de acordo com o estado brasileiro estudado, de 26,5 a 31,5 anos. No clássico estudo de Platt et al. (1994)¹⁸ a sobrevida média de pacientes acompanhados foi de 42 a 48 anos, para a anemia falciforme, e de cerca de 60 anos, para pacientes SC. As menores idades encontradas em estudos de base hospitalar podem se dever a uma população de pacientes mais graves, logo de pior prognóstico e que evoluem para óbito mais precocemente. As idades relatadas por Platt et al. (1994)¹⁸ são oriundas de uma coorte (parte desde o nascimento), que congrega pacientes de variados prognósticos. Além disso, no caso do presente estudo, não existiam pacientes acima de 55 anos, logo não seria esperada a ocorrência de idades mais elevadas nos casos de óbitos.

Não houve associação significativa entre a ocorrência de CVO, STA ou dias de internação e o óbito. A mortalidade foi significativamente maior naqueles com diagnóstico

de infecção bacteriana e infecção por gram-negativos, reforçando a importância do reconhecimento e tratamento adequado das infecções bacterianas nestes pacientes, mesmo fora da faixa etária de maior risco na infância. A associação entre infecção bacteriana e mortalidade é conhecida de longa data.^{7,15} Recentemente, Mancini e colaboradores¹² confirmaram essa associação ao relatarem que a infecção foi a principal causa de óbito em pacientes com DF avaliados por necropsia, independente da faixa etária.

A ventilação mecânica é um procedimento reservado a pacientes muito graves e em nosso estudo, a mortalidade foi maior entre os usuários de ventilação mecânica, sugerindo que este procedimento foi apenas um marcador de casos com evolução clínica muito desfavorável.

Uma maior incidência de óbitos ocorreu entre os casos de IRC, principal morbidade dentre as lesões orgânicas crônicas da DF que é um fator de risco para morte precoce.¹⁸

Um menor TMP foi preditivo de óbito, sugerindo que a gravidade dos casos não foi associada ao tempo de internação. Os casos de evolução para o óbito associaram-se a um menor tempo de uso de opióides, sugerindo que estes medicamentos também não se associaram a uma maior gravidade.

A opção pelo uso de opióides como analgesia foi universal e a morfina parenteral o medicamento mais prescrito. O uso de AINH também foi frequente. Essa conduta está de acordo com as recomendações da sociedade americana para dor (“American Pain Society”)², nas quais o uso de opióides em dor moderada a grave é recomendado como a melhor opção, sendo a morfina preferida à meperidina, pelo seu menor potencial de drogadição. A associação com os AINH é recomendada, mas o uso destes medicamentos não deve ser prolongado devido aos vários efeitos adversos, entre eles a insuficiência renal.

Uma limitação do estudo foi a inclusão de pacientes de um único hospital, que embora seja um hospital geral, tem um perfil específico, por ser universitário e voltado para o atendimento em alta complexidade, o que pode ter levado ao estudo de uma população não exatamente representativa da DF em nosso meio, com comprometimento da validade externa. Ademais, não há garantia que pacientes matriculados no hospital de estudo não sejam eventualmente internados em outros hospitais, logo os casos em que isso possa ter ocorrido não foram incluídos no estudo. Apesar do tempo de observação ter sido longo, o número de pacientes internados não foi muito grande. Outra limitação foi a não

inclusão de variáveis clínicas na análise, de sabida importância prognóstica, como a concentração de hemoglobina fetal, os haplótipos da cadeia β da hemoglobina, a coexistência de α talassemia e o uso de hidroxiuréia, pela indisponibilidade dessas informações nos prontuários. Dados sobre a renda não estavam disponíveis na maioria dos prontuários e os dados sobre escolaridade não estavam atualizados em todos os pacientes, sendo que em 22% dos casos não havia preenchimento da escolaridade. Desta forma, também não foi possível compor o perfil sócio-econômico dos pacientes estudados.

O estudo de pacientes adolescentes e adultos contribuiu para o conhecimento sobre a morbidade e mortalidade nessas faixas etárias, considerando que a maioria dos estudos realizados utiliza uma população pediátrica. Por fim, são poucos os estudos que utilizam as internações hospitalares como unidade de observação, o que pode ser útil na área de saúde pública, especialmente na área de serviços de saúde, na obtenção de informações de cunho prático para o planejamento do atendimento à população portadora de DF.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas, por faixa etária, em pacientes internados, portadores de doença falciforme, 2000 a 2004.

Características dos pacientes	Faixa etária em anos		Valor p	Total (N=78)
	13 a 19 (N= 33) (%)	20 ou mais (N= 45) (%)		
SEXO				
Feminino	17 (42,5)	23 (57,5)	ns	40 (51,3)
Masculino	16 (42,1)	22 (57,9)		38 (48,7)
COR DA PELE				
Preta ou parda	26 (41,9)	36 (58,1)	ns	62 (79,5)
Branca	6 (40,0)	9 (60,0)		15 (19,2)
Sem informação	1 (100)	0 (0)		1 (1,3)
ESCOLARIDADE				
Primário completo	19 (42,2)	26 (57,8)	ns	45 (57,7)
Demais	4 (25,0)	12 (75,0)		16 (20,5)
Sem informação	10 (58,8)	7 (41,2)		17 (21,8)
MUNICÍPIO DE ORIGEM				
Rio de Janeiro	22 (44,9)	27 (55,1)	ns	49 (62,8)
Outros *	11 (37,9)	18 (62,1)		29 (37,2)
FENÓTIPO				
SS	25 (39,7)	38 (60,3)	ns	63 (80,8)
Outro**	8 (53,3)	7 (46,7)		15 (19,2)
ÓBITO				
Sim	5 (41,7)	7 (58,3)	ns	12 (15,4)
Não	28 (42,4)	38 (57,6)		66 (84,6)
AVE no passado				
Sim	2 (40,0)	3 (60,0)	ns	5 (6,4)
Não	31 (42,5)	42 (57,5)		73 (93,6)
OFTALMOPATIA				
Sim	1 (10)	9 (90)	0,038	10 (12,8)
Não	32 (47,1)	36 (52,9)		68 (87,2)
VÍRUS ***				
Sim	0 (0)	7 (100)	0,019	7 (9,0)
Não	33 (46,5)	38 (53,5)		71 (91,0)
OSTEONECROSE				
Sim	3 (25,0)	9 (75,0)	ns	12 (15,4)
Não	30 (45,5)	36 (54,5)		66 (84,6)
ÚLCERA DE PERNA				
Sim	1 (8,3)	11 (91,7)	0,010	12 (15,4)
Não	32 (48,5)	34 (51,5)		66 (84,6)
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR				
Sim	1 (14,3)	6 (85,7)	ns	7 (9,0)
Não	32 (45,1)	39 (54,9)		71 (91,0)
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA				
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	ns	3 (3,8)
Não	32 (42,7)	43 (57,3)		75 (96,2)
Número de internações, mediana	2,0 (1-20)	2,0 (1-14)	ns	2,0 (1-20)
Total de dias internado, mediana	11,0 (1-195)	14,0 (1-115)	ns	13,0 (91-195)

- Belford Roxo, Cabo Frio, Duque de Caxias, Mesquita, Engenheiro Pedreira, Nova Iguaçu, Natividade, Nilópolis, Queimados; ** SC, Sβ; ***Vírus com provável transmissão por via sanguínea: VHB (1), VHC (4), HIV (1), HTLV-1(1)

Tabela 2: Motivos de internação, por faixa etária, em pacientes internados, portadores de doença falciforme, 2000 a 2004.

Motivos de internação*	Faixa etária em anos		
	13 a 19 N=106 (%)	20 ou mais N= 124 (%)	Total N=230 (%)
Crise vasooclusiva	76 (71,7)	93 (75,0)	169 (73,5)
Infecção bacteriana **	30 (28,3)	40 (32,3)	70 (30,4)
Síndrome Torácica Aguda	11 (10,4)	8 (6,5)	19 (8,3)
Complicações relacionadas à Insuficiência Renal Crônica***	3 (2,8)	7 (5,6)	10 (4,3)
Priapismo	1 (0,09)	3 (2,4)	4 (1,7)
Não relacionado à DF #	0 (0)	3 (2,4)	3 (1,3)
Ave Hemorrágico	0 (0)	2 (1,6)	2 (0,9)
Ave Isquêmico	1 (0,09)	0 (0)	1 (0,4)

*Os motivos podem coexistir, logo o somatório é maior do que 100 %; **pneumonia, celulite, sinusite, osteomielite, meningite, bacteremia, colecistite, infecção do trato urinário, infecções “secundárias” (infecção de cateter de diálise, infecção hospitalar); em 16 dos 19 casos em que houve isolamento de bactérias no sangue e/ou urina, os germes eram gram-negativos; ***Descompensação clínica e laboratorial; infecção de cateter de diálise, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar associados ao catéter de diálise; #neoplasia de cavum e hipertireoidismo descompensado.

Tabela 3: Número de crises vaso-oclusivas segundo as características demográficas e clínicas, por faixa etária, em pacientes internados, portadores de doença falciforme, 2000 a 2004.

Características dos pacientes (N)	Número de crises vaso-oclusivas (mediana)		
	Faixa etária em anos		Todos pacientes N=78
	13 a 19 anos N=33	20 ou mais N=45	
Sexo			
Feminino (40)	1,0 (0-18,0)	1,0 (0-12,0)	1,0 (0-18,0)
Masculino (38)	1,0 (0-6,0)	1,0 (0-10,0)	1,0 (0-10,0)
<i>Valor p</i>	ns	ns	ns
Cor da pele *			
Preta ou parda (62)	1,0 (0-18)	1,0 (0-12,0)	1,0 (0-18,0)
Branca (15)	1,5 (0-6,0)	1,0 (0-10,0)	1,0 (0-10,0)
<i>Valor p</i>	ns	ns	ns
Município			
Rio de Janeiro (49)	1,0 (0-6,0)	1,0 (0-12,0)	1,0 (0-12,0)
Outros (29)	2,0 (0-18)	1,0 (0-10,0)	1,0 (0-18,0)
<i>Valor p</i>	ns	ns	ns
Escolaridade			
Primário completo (45)	2,0 (0-18,0)	1,0 (0-12,0)	1,0 (0-18,0)
Outros (16)	2,5 (1,0-3,0)	1,0 (0-9,0)	1,0 (0-9,0)
Sem informação (17)	1,0 (0-5,0)	1,0 (0-3,0)	1,0 (0-5,0)
<i>Valor p</i>	----	----	----
Fenótipo SS			
SS (63)	1,0 (0-18,0)	1,0 (0-12,0)	1,0 (0-18,0)
Outro (15)	0 (0-2,0)	2,0 (0-3,0)	1,0 (0-3,0)
<i>Valor p</i>	0,022	ns	ns
Óbito			
Sim (12)	1,0 (0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (0-2,0)
Não (66)	1,5 (0-18,0)	1,0 (0-12,0)	1,0 (0-18,0)
<i>Valor p</i>	ns	ns	ns
Todos pacientes (78)	1,0 (0-18,0)	1,0 (0-12,0)	1,0 (0-18,0)

*1 paciente sem informação sobre a cor da pele

Tabela 4: Tempo mediano de permanência (TMP) segundo variáveis clínicas, óbito e tratamento, por faixa etária, em pacientes internados, portadores de doença falciforme, 2000 a 2004.

Variáveis clínicas	TMP em dias, mediana			
	Faixa etária (anos)			Todos N=230
	13 a 19 N=106	20 ou mais N=124		
Crise vasooclusiva			<i>Valor p</i>	
Sim (169)	6,0 (1-35)	5,0 (1-23)	ns	5,0 (1-35)
Não (61)	4,5 (1-79)	14,0 (1-65)	0,02	6,0 (1-79)
	<i>Valor p</i>	<0,001		0,016
Síndrome torácica aguda				
Sim (19)	11,0 (1-35)	9,0 (1-58)	ns	9,0 (1-58)
Não (211)	8,5 (1-79)	6,0 (1-65)	ns	6,0 (1-79)
	<i>Valor p</i>	ns		ns
Infecção bacteriana				
Sim (70)	6,5 (1-79)	8,5 (1-65)	ns	7,5 (1-79)
Não (160)	5,0 (1-25)	5,0 (1-37)	ns	5,0 (1-37)
	<i>Valor p</i>	0,001		0,002
Ventilação mecânica				
Sim (12)	5,5 (2-35)	2,0 (1-58)	ns	2,0 (1-58)
Não (218)	6,0 (1-79)	6,0 (1-65)	ns	6,0 (1-79)
	<i>Valor p</i>	ns		ns
Insuficiência renal crônica				
Sim (11)	8,0 (2,17)	17,5 (1-37)	ns	17,0 (1-37)
Não (219)	6,0 (1-79)	5,0 (1-65)	ns	5,0 (1-79)
	<i>Valor p</i>	0,006		0,006
Óbito				
Sim (12)	8,0 (2-35)	2,0 (1-14)	ns	2,0 (1-35)
Não (218)	6,0 (1-79)	6,0 (1-65)	ns	6,0 (1-79)
	<i>Valor p</i>	0,001		p=0,02
Uso de opióides				
Sim (195)	6,0 (1-79)	6,0 (1-58)	ns	6,0 (1-79)
Não (35)	3,5 (1-75)	6,0 (1-65)	ns	4,0 (1-65)
	<i>Valor p</i>	ns		ns
Uso de antibióticos				
Sim (155)	6,0 (1-79)	7,0 (1-65)	ns	7,0 (1-79)
Não (75)	5,0 (1-25)	4,5 (1-23)	ns	5,0 (1-25)
	<i>Valor p</i>	0,021		<0,001
Todas internações	6,0 (1-79)	6,0 (1-65)	ns	6,0 (1-79)

Tabela 5: Ocorrência de óbitos, segundo variáveis clínicas, idade, tratamento e duração da internação, por faixa etária, em pacientes internados, portadores de doença falciforme, 2000 a 2004.

Variáveis clínicas	Óbito		p valor
	N= 230	Sim (n=12) Não (n=218)	
		%	
Crise vasooclusiva			
Sim (169)	7 (4,1)	162 (95,9)	ns
Não (61)	5 (8,2)	56 (91,8)	
Infecção bacteriana			
Sim (70)	7 (10,0)	63 (90,0)	0,049
Não (160)	5 (3,1)	155 (96,9)	
Gram negativo			
Sim (16)	3 (18,8)	13 (81,2)	0,041
Não (214)	9 (4,2)	205 (95,8)	
Síndrome torácica aguda			
Sim (19)	2 (10,5)	17 (89,5)	ns
Não (211)	10 (4,7)	201 (95,3)	
Ventilação mecânica			
Sim (12)	10 (83,3)	2 (16,7)	<0,001
Não (218)	2 (0,9)	216 (99,1)	
Insuficiência renal crônica			
Sim (11)	3 (27,3)	8 (72,7)	0,014
Não (219)	9 (4,1)	210 (95,9)	
IDADE, mediana (anos)	21,4 (13-40)	20,2 (13-54)	ns
Número de CHA*, mediana	1,0 (0-7,0)	0 (0-10,0)	ns
Dias de opióides, mediana	2,0 (0-4,0)	4,0 (0-27,0)	0,009
Dias internação, mediana	2,0 (1,0-35,0)	6,0 (1-79)	0,02

*concentrado de hemácias

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Inf Epidemiol SUS* 1996; 5 (4): 45-53.
2. American Pain Society. Guideline for the management of acute and chronic pain in sickle-cell disease. Illinois. 1999. p.37-45.
3. Barret-Connor E. Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine* 1971; 50: 97-112.
4. Brozovic M, Davies GJ. Management of sickle cell disease. *Post Med J* 1987; 63:605-9.
5. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337(11):762-69.
6. Charache S, Terrin ML, Moore RD. Effect of hydroxyureia on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-22.
7. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood* 1995; 86:776-783.
8. Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: role of nitric oxide and hemolytic anemia. In: *Sickle Cell Disease: Advances in Pathogenesis and Management*. American Society of Hematology 2005, p. 51-57.
9. Houston-Yu P, Rana SR, Beyer B, Castro O. Frequent and prolonged hospitalizations: a risk factor for early mortality in sickle cell disease patients. *Am J Hematol*. 2003; 72: 201-03.

10. Lobo CIC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 13: 154-58.
11. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil. *Rev Saúde Publica* 2005; 39(6): 943-9.
12. Mancini EA, Culbertson DE, Yang Y, Gardner TM, Powell R, Haynes JRJ, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003; 123:359-365.
13. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília (DF): ANVISA; 2002. p.107.
14. Olney RS. Preventing morbidity and mortality from sickle cell disease. A Public Health Perspective. *Am J Prev Med* 1999; 16 (2):116-21.
15. Overturf GD, Powars D, Baraff LJ. Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1977; 131: 784-87.
16. Paixão MC, Cunha Ferraz MH, Januario JN, Viana MB, Lima JM. Reliability of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, HbC and HbD in a pioneering population-based program of the newborn screening in Brazil. *Hemoglobin* 2001; 25(3): 297-303.
17. Platt OS, Thorington MS, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991; 325:11-6.
18. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease- life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639-44.

19. Riddgton C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
20. Sauntharajah Y, Vichinsky E, Embury S. Sickle cell disease. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. Hematology-Basic Principles and Practice. New York. Churchill Livingstone; 2005. p. 605-44.
21. Wang WC. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004 p. 1263-1311.
22. Woods K, Karrison T, Koshy M, Patel A, Friedmann P, Cassel C. Hospital utilization patterns and costs for adult sickle cell patients in Illinois. Public Health Rep 1997; 112(1): 44-51.
23. Zarkoswsky HS, Gallagher D, Gill FM. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. J Ped 1986; 109:579-85.

8) ARTIGO 3

Fatores associados à reinternação hospitalar em doença falciforme: um estudo de sobrevida

Monique Morgado Loureiro, Suely Rozenfeld e Marília Sá Carvalho

RESUMO

Objetivo: Pacientes portadores de doença falciforme podem apresentar vários episódios de internação hospitalar ao longo de suas vidas. O objetivo desse estudo foi analisar os fatores associados ao aumento do risco de reinternação hospitalar de pacientes com doença falciforme, comparando diferentes modelos de sobrevida na identificação de características individuais e da internação prévia. **Métodos:** A população estudada foi composta por todos os pacientes internados em hospital público universitário localizado no estado do Rio de Janeiro, devido a complicações agudas da doença falciforme, no período de 2000 a 2004. Adotou-se a modelagem semi-paramétrica de riscos proporcionais, através do ajuste dos modelos de Andersen-Gill (**AG**-incrementos independentes), Prentice, Williams & Peterson (**PWP**-modelo condicional) e de um modelo de **fragilidade**. **Resultados:** Foram estudados 71 pacientes, que corresponderam a 223 internações decorrentes de eventos agudos relacionados à doença falciforme. As razões de risco foram significativas para a ocorrência de crise vaso-oclusiva prévia nos modelos **AG** e de **fragilidade**, e para a ocorrência de insuficiência renal, nos três modelos. A análise de resíduos, indicando não proporcionalidade de algumas covariáveis, permitiu uma melhor compreensão da estrutura de dependência entre as internações. **Conclusão:** Nesse estudo, o ajuste dos modelos **AG** e **PWP** apresentou limitações, indicando a necessidade do uso de modelo de **fragilidade**, sugerindo que fatores não incluídos na modelagem atuaram para a reinternação.

Descritores: anemia falciforme, reinternação hospitalar, análise de sobrevida.

ABSTRACT

Objective: Patients with sickle cell disease may have many hospital admissions throughout their lives. The study objective was to analyze the factors associated to the elevation of the risk to hospital readmission of patients with sickle cell disease, comparing different survival models in order to identify individual characteristics and from previous hospital admission. **Methods:** The study population was patients with sickle cell disease admitted to a public university hospital in Rio de Janeiro state, due to acute events, between 2000 a 2004. Semi-parametric modeling of proportional risks was used adjusting Andersen-Gill (**AG**) model, Prentice, Willians & Peterson (**PWP**) model and a **frailty** model. **Results:** Seventy one patients with sickle cell disease in 233 hospital admissions due to acute events were studied. The hazard ratios were significant in case of previous vaso-occlusion in **AG** and **frailty** models, and in case of previous renal insufficiency, in the three models. Many covariables were not proportional in the residual analysis, which permitted a better comprehension of the dependency structure between hospital admissions. **Conclusion:** In this study, the **AG** and **PWP** models adjusting presented limitations, indicating the need of using **frailty** model, suggesting that factors not included in the modeling participated in the readmissions.

Key words: sickle cell anemia, hospital readmission, survival analysis

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a doença herdada mais freqüente no Brasil e que apresenta elevada prevalência na população negra. Ela se caracteriza pela mutação no gene da cadeia beta da hemoglobina (Hb), que leva ao surgimento de uma hemoglobina anormal, denominada de hemoglobina S (HbS).¹² Em consequência à Hb anômala, diversas alterações clínicas ocorrem, sendo as mais freqüentes a crise dolorosa vaso-oclusiva (CVO), caracterizada por episódios agudos de dor óssea, abdominal e torácica, e a anemia hemolítica crônica. Entre pacientes norte-americanos com DF, a CVO é responsável pela maioria das admissões hospitalares.^{2,13}

A evolução clínica dos pacientes com DF varia de forma significativa e tal variabilidade parece depender tanto de fatores hereditários quanto de adquiridos, sendo os mais importantes entre esses últimos o nível sócio-econômico. As características geneticamente determinadas que influenciam na gravidade da evolução clínica da DF são os níveis de hemoglobina fetal, a concomitância da alfa talassemia e os haplótipos associados ao gene da HbS.⁵ Enquanto alguns pacientes apresentam evolução benigna e até assintomática, outros estão sujeitos a várias complicações, sendo que um pequeno subgrupo de pacientes pode apresentar elevada freqüência de CVO⁶ e múltiplas internações.¹³ Shankar et al¹¹ relataram que pacientes com DF apresentam uma taxa de internação hospitalar 7 a 30 vezes maior do que a taxa de internação de pacientes sem DF e associaram elevadas taxas de hospitalização a uma maior mortalidade.

A DF mata precocemente⁷ e especialmente no Brasil, onde no período de 1996 a 2000 mais de 60% dos óbitos registrados em DF ocorreram até os 29 anos de idade.⁵ Em recente relato, Shankar et al¹¹ observaram que na faixa etária de 10 a 19 anos a taxa de óbitos foi cerca de 8 vezes maior do que a taxa para a mesma faixa etária no estado do Tennessee, EUA. A doença muito sintomática confere um pior prognóstico e relaciona-se ao óbito precoce, bem como a freqüência das CVO; pacientes com DF e elevada taxa de episódios de dor tendem a morrer precocemente.⁷ Outros autores também associaram uma elevada freqüência de hospitalizações a um pior prognóstico.^{1,8}

De maneira geral, o cuidado hospitalar é importante objeto de pesquisa em serviços de saúde, devido ao seu papel central na assistência e ao seu alto custo. O entendimento dos

fatores associados à utilização de serviços hospitalares é fundamental para a discussão de políticas voltadas para a melhoria dos serviços de saúde no Brasil.³ Estes conceitos também podem ser aplicados a grupos de enfermidades específicos, principalmente nos casos de repetidas internações hospitalares, como na DF.

O objetivo do estudo foi analisar os fatores associados ao aumento do risco de reinternação hospitalar de pacientes com DF, comparando diferentes modelos de sobrevida na identificação de características individuais e da internação prévia.

MÉTODOS

A população estudada foi composta por todos os pacientes portadores de DF, internados devido a intercorrências agudas relacionadas à doença, em um período de cinco anos (2000 a 2004), em um em um hospital público universitário, que atende ao Sistema Unificado de Saúde (SUS), referência no atendimento de adolescentes e adultos com DF, localizado no município do Rio de Janeiro. A listagem dos pacientes foi obtida no sistema informatizado do hospital, pela morbidade, de acordo com a 10^a revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID 10). Na seleção dos prontuários foram escolhidos aqueles com o código da CID D57, referente à doença falciforme. Todos os prontuários de pacientes com este CID foram consultados e os pacientes sem internação no período foram excluídos. Foram consideradas para análise todas as internações por eventos agudos (não eletivas) nas quais o paciente permaneceu no hospital no mínimo 24h. Os casos de óbito na primeira internação foram excluídos. Um questionário de coleta de dados e um manual de instruções para o preenchimento foram desenvolvidos.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética e pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz-Rio de Janeiro.

Cada paciente foi identificado por um mesmo número em cada internação, o que permitiu a construção de um banco de dados ligado por pacientes. As hospitalizações foram analisadas utilizando-se uma estrutura cronológica. Todas as internações que se seguiram à primeira foram consideradas re-internações, independente do intervalo de tempo entre elas.

O tempo até uma nova admissão, óbito ou a censura pelo término da observação foram modelados utilizando-se as covariáveis idade, fenótipo, crise vaso-oclusiva, síndrome torácica

aguda, infecção bacteriana, insuficiência renal crônica, tempo de internação, uso de opióides e número de concentrados de hemácias. As covariáveis foram escolhidas a partir de critérios clínicos considerados importantes durante a internação hospitalar de pacientes com DF. Todos os pacientes com IRC encontravam-se em diálise.

Na análise dos fatores associados ao risco de internação por DF adotou-se a modelagem semi-paramétrica de riscos proporcionais. Considerando que entre as várias internações de cada indivíduo os intervalos de tempo não são independentes entre si, ajustamos modelos apropriados a intervalos de tempo de um mesmo indivíduo. Nos modelos ordenados do tipo **AG** (Andersen-Gill- **incrementos independentes**) assume-se que o risco de sofrer um evento é independente do número de eventos ocorridos anteriormente, e no modelo **PWP** (Prentice, Willians & Peterson- **modelo condicional**) assume-se que o risco basal de sofrer cada novo evento varia de forma ordenada. Outro tipo de modelo ajustado foi o modelo de **fragilidade** que associa um efeito aleatório a cada indivíduo com o objetivo de aferir efeitos de superdispersão, que ocorrem devido a variáveis não analisadas dentro do modelo. O efeito aleatório é considerado uma fragilidade que quando grande, sugere um aumento da susceptibilidade para a readmissão hospitalar, e quando pequeno, sugere uma diminuição dessa susceptibilidade. Visando avaliar estes modelos de sobrevida com uma abordagem mais simples, tendo como variável resposta o total de internações de cada indivíduo no período de observação, ajustou-se um modelo linear generalizado, com resposta do tipo de contagem, mais adequado à superdispersão observada nos dados.

RESULTADOS

Foram estudados 71 pacientes, que corresponderam a 223 internações decorrentes de eventos agudos relacionados à DF. A mediana da idade foi 20,2 (13-53). A maioria dos casos, 196 (88,0%), foi de re-internações. Sessenta e um pacientes (85,9%) apresentaram até cinco internações no período, cinco pacientes apresentaram 10 ou mais internações e um paciente apresentou 20 internações. A mediana do número de internações foi 2,0 (1-20), o motivo clínico mais freqüente foi a crise vaso-oclusiva (CVO), que ocorreu em 73,1% das internações. As infecções bacterianas representaram aproximadamente um terço das internações (28,7%). As características dos pacientes encontram-se na tabela 1.

Os riscos relativos dos fatores analisados nos três modelos de sobrevida encontram-se na tabela 2. A ocorrência de CVO na internação prévia associou-se de forma significativa ao tempo até a próxima internação nos modelos **AG** e de **fragilidade**, mas não no **PWP**. Já presença de insuficiência renal crônica associou-se de forma significativa ao tempo entre duas internações nos três modelos testados, **AG**, **PWP** e **fragilidade**, sendo que nesse último observa-se o maior risco relativo.

O poder explicativo do modelo medido através do R^2 foi de 0,25 no modelo **AG**, de 0,14 no **PWP** e de 0,60 no modelo de **fragilidade**, indicando um melhor ajuste no modelo de **fragilidade**, ainda que a variância dos efeitos aleatórios tenha sido de apenas 0,85. Neste modelo três pacientes apresentaram sobre-risco significativo para reinternação hospitalar.

Na análise dos resíduos, observamos limitações importantes para a avaliação dos modelos. No caso do modelo **AG**, as covariáveis idade, número de concentrados de hemácias e dias de hospitalização na internação anterior, ainda que não significativamente associadas ao tempo entre internações, foram linearmente correlacionadas com o tempo, indicando que o pressuposto de proporcionalidade de riscos não foi respeitado nesse modelo. No modelo **PWP**, embora o ajuste tenha sido melhor, o mesmo ocorreu com as covariáveis idade, infecção bacteriana e síndrome torácica aguda. A flexibilidade maior deste modelo, permitindo variação no risco basal, contribuiu para melhorar o ajuste das demais variáveis.

No modelo de Poisson foi necessário incorporar um efeito de superdispersão, estimado em 2,612273. O número total de internações de cada paciente durante o período de estudo não se associou a quaisquer covariáveis estudadas.

DISCUSSÃO

Uma parcela dos pacientes com DF apresenta ao longo de suas vidas múltiplas internações hospitalares. Se considerarmos que as readmissões hospitalares não são observações mutuamente independentes e que são eventos ordenados, em teoria, o melhor modelo a ser ajustado nos pacientes que internam de forma repetida seria o modelo condicional, onde o risco de reinternar pela n ésima vez é diferente do risco de reinternar pela primeira ou segunda vez. Por outro lado, não seria totalmente descartada a possibilidade de que o evento que levou à internação do paciente se resolva na própria internação,

considerando que o mesmo seja de natureza aguda, não deixando seqüelas a curto prazo (pelo menos “mensuráveis”), e que a próxima internação seria totalmente independente da anterior, isto é, o indivíduo retornaria a um risco basal para um próximo evento. Nessa situação, o modelo **AG** seria o mais adequado.

A partir do ajuste do modelo **AG**, a associação significativa entre CVO e o tempo até a próxima internação sugere que a ocorrência da CVO foi independente da internação anterior. Múltiplas CVO, por levarem à isquemia tecidual repetida, estão implicadas na gênese da lesão orgânica crônica. Entretanto, tal dano demora a se manifestar, e para um período curto de observação, é plausível pensar que a CVO em cada reinternação se comporta como um evento independente.

No caso da IRC, observamos associação significativa com o tempo até a reinternação nos modelos **AG** e no **PWP**. Em ambos os modelos, as razões de risco foram elevadas. Do ponto de vista biológico, as internações de pacientes com IRC certamente devem guardar uma estrutura de dependência entre si. Essa é uma morbidade crônica, nunca completamente compensada, relacionada a complicações que levam à necessidade de internação pela IRC e não pela DF em si, além de estar associada à ocorrência de óbito precoce nos pacientes com DF.

Vários fatores de risco para a ocorrência de desfechos desfavoráveis já foram descritos na DF, sendo os desfechos mais comuns o óbito, o acidente vascular encefálico (praticamente restrito à população pediátrica), as CVO recorrentes e as STA recorrentes.⁹ O haplótipo, a dosagem de hemoglobina fetal e a co-existência de talassemia são os fatores de risco mais bem estudados, mas outros como a taxa de CVO e a concentração de hemoglobina também são importantes.¹⁰ De maneira geral, a ocorrência dos desfechos desfavoráveis leva a internações hospitalares, sendo provável que eles influenciem no número de internações e no intervalo de tempo entre elas. A frequência de internações já foi associada a um pior prognóstico e risco de óbito.^{1,4,8,9} A expressão de múltiplos fenótipos, isto é, grande variabilidade clínica, em uma doença monogênica como a DF ainda intriga os pesquisadores, mas acredita-se que várias explicações dependem de fatores de natureza genética, ainda desconhecidos. Nesse contexto e na ausência em nosso estudo de covariáveis que sabidamente influenciam o prognóstico da DF, o modelo de fragilidade apresenta a vantagem de melhorar a estimação de parâmetros e dos erros padrões associados, mesmo na ausência de covariáveis importantes. No modelo de

fragilidade, as variáveis CVO e IRC continuaram significativas embora com maior intervalo de confiança. No caso da IRC, a razão de risco também foi muito elevada, à semelhança do ocorrido com os modelos AG e PWP. O maior R^2 (0,60) foi observado no modelo de fragilidade, indicando que outros fatores não incluídos são importantes no ajuste. Além disso, a análise de ajuste dos modelos **AG** e **PWP** aponta para limitações importantes destes modelos. Ainda assim, o modelo **PWP** teve melhor ajuste em relação ao **AG**, indicando que a linha de base do risco no caso de pacientes com DF não é constante, variando com a ordem da internação.

No ajuste do modelo de fragilidade, três pacientes apresentaram sobre-risco significativamente superior a um, sugerindo que nesses casos, os indivíduos possuíam características particulares necessárias para explicar os tempos até as reinternações. Os três pacientes eram jovens do sexo feminino. Aquela que apresentou o maior risco relativo no modelo de fragilidade foi a paciente que mais internou no período e a única matriculada no hospital com diagnóstico de dependência de morfina. A dependência de morfina, ainda que rara na amostra estudada, foi certamente determinante no padrão de internação, uma vez que esses pacientes podem demandar uma maior necessidade do medicamento, induzindo à procura hospitalar. Aqui vale ressaltar a importância de um rígido controle nos protocolos de uso de opióides e a observação de sinais de dependência, que deve ser prontamente tratada por equipe capacitada.

A ausência de associação observada no ajuste do modelo de Poisson pode ser explicada pela não incorporação do tempo nesse tipo de análise simplificadora.

Nesse estudo não incluímos nos modelos fatores que indicassem o perfil social dos pacientes, devido à pobreza das informações coletadas nos prontuários. Essa ausência constitui-se em uma limitação, pois é razoável pensar que o perfil social dos pacientes tem influência no padrão de internação, por exemplo, pela dificuldade financeira de aquisição de medicamentos que pode levar à uma procura mais freqüente do hospital em casos em que a dor poderia ser debelada em casa.

A modelagem semi-paramétrica de riscos proporcionais é adequada ao estudo de múltiplas internações hospitalares em pacientes com DF. Nesse estudo, o ajuste dos modelos **AG** e **PWP** apresentou limitações, ainda que o modelo **PWP** tenha se mostrado mais

adequado. O elevado R^2 encontrado no modelo de fragilidade sugere que fatores não incluídos na modelagem atuaram no risco para a reinternação.

TABELAS

Tabela 1: Distribuição da frequência das internações segundo o sexo, as características clínicas e o uso de opióides, pacientes portadores de doença falciforme internados, 2000-2004.

Características	Frequência (%)
N=223	
Sexo	
masculino	102 (45,7)
feminino	121 (54,3)
Fenótipo	
SS	191 (85,7)
outros	32 (14,3)
Crise vaso-oclusiva	163 (73,1)
Síndrome torácica aguda	17 (7,6)
Infecção bacteriana	64 (28,7)
Insuficiência renal crônica	11 (4,9)
Uso de opióides	188 (84,3)

Tabela 2: Comparação entre os modelos de sobrevida, pacientes com doença falciforme internados, 2000-2004

Características clínicas	Modelos					
	AG		PWP		Fragilidade	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Idade	0,99	0,96-1,02	0,98	0,95-1,01	0,98	0,94-1,01
Fenótipo						
Outros	1,00		1,00		1,00	
SS	1,60	0,92-2,77	1,18	0,68-2,05	1,96	0,88-4,37
Vaso-oclusão						
Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	2,06	1,23-3,45	1,56	0,95-2,57	2,14	1,19-3,87
Síndrome torácica aguda						
Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	1,30	0,54-3,11	1,20	0,44-3,27	1,23	0,56-2,73
Infecção bacteriana						
Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	0,90	0,54-1,51	0,92	0,48-1,76	0,89	0,51-1,53
Insuficiência renal crônica						
Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	22,17	10,13-48,54	17,30	6,09-49,17	27,25	5,11-145,43
Opióides						
Não	1,00		1,00		1,00	
Sim	1,32	0,62-2,84	1,04	0,49-2,23	0,70	0,33-1,46
Número de concentrados de hemácias	1,04	0,86-1,26	1,12	0,94-1,36	1,03	0,87-1,23
Número de dias de internação	0,99	0,96-1,02	0,98	0,95-1,01	1,00	0,96-1,03
Fragilidade						
Variância					0,85	

AG= Andersen-Gill; PWP= Prentice, Williams and Peterson; HR= hazard ratio

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmissions for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. *Am J Hematol* 2005; 79:17-25.
2. Brozovic M, Davies GJ. Management of sickle cell disease. *Postgrad Med J* 1987; 63:605-9.
3. Castro MSM, Travassos C, Carvalho MS. Fatores associados às internações hospitalares no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2002; 7(4):795-811.
4. Houston-Yu P, Rana SR, Beyer B, Castro O. Frequent and prolonged hospitalizations: a risk factor for early mortality in sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* 2003; 72: 201-03.
5. Ministério da Saúde, 2002. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brasília.
6. Platt OS, Thorington MS, Brambila DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991; 325:11-6.
7. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease- life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639-44.
8. Prasad R, Hasan S, Castro O, Perlin E, Kim K. Long-term outcomes in patients with sickle cell disease and frequent vaso-occlusive crises. *Am J Med Sci* 2003; 325(3):107-09.

9. Quinn CT. An update on risk factors and prediction of outcomes in sickle cell anemia. In: Sickle Cell Disease, American Society of Hematology 2004 <http://www.asheducationbook.org/cgi/reprint/2004/1/35.pdf>. Acessado em 03/novembro/2005.
10. Sauntharajah Y, Vichinsky E, Embury S. Sickle cell disease. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. Hematology-Basic Principles and Practice. New York. Churchill Livingstone; 2005. p. 605-44.
11. Shankar SM, Arbogast PG, Mitchel E, Cooper WO, Wang WC, Griffin MR. Medical care utilization and mortality in sickle cell disease: a population-based study. Am J Hematol 2005; 80(4): 262-70.
12. Wang WC. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins; 2004 p. 1263-1311.
13. Woods K, Karrison T, Koshy M, Patel A, Friedmann P, Cassel C. Hospital utilization patterns and costs for adult sickle cell patients in Illinois. Public Health Rep 1997; 112(1): 44-51.

9) CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância dos estudos em DF é justificada por sua prevalência em população jovem, da raça negra e por sua elevada mortalidade. Em nosso país, não encontramos estudos de coorte com portadores de DF ou inquéritos epidemiológicos que nos permitissem obter dados sobre as frequências das complicações da doença ou fatores de risco associados aos vários eventos na DF. Com poucas informações epidemiológicas acerca da DF, a realização das ações do âmbito da saúde pública, que envolvem planejamento, programação, distribuição de recursos e avaliação dos serviços de saúde, entre outras, ficam prejudicadas.

Em busca de conhecimento sobre a DF no Brasil, optamos por estudar as internações hospitalares de pacientes com DF. Neste projeto e em seus artigos, pretendeu-se explorar as ocorrências na área de DF utilizando dados disponíveis registrados em internações, seja através do banco de dados usado na remuneração das internações hospitalares no país, o SIH, seja através de prontuários médicos de um hospital público universitário. Estas fontes de informação podem ser trabalhadas com certa facilidade, visto que os dados já estão coletados e disponíveis a um custo relativamente baixo.

No caso do SIH, a informação disponível é farta e abrangente, o que permite o estudo de um grande contingente de internações em todas as regiões do país. Embora o objetivo principal do deste sistema de informações seja financeiro-contábil, os dados epidemiológicos disponíveis podem ser trabalhados de forma a gerar conhecimento para uso de profissionais comprometidos com a Saúde Pública. Além do mais, o estudo de internações hospitalares no âmbito do SUS sempre se justifica, em especial na DF, tanto pelo alto custo sempre representado, quanto por serem as internações eventos centrais na vida desses pacientes.

Os dados contidos em prontuários médicos complementam essa grande rede de informação, ao disponibilizar informações clínicas mais detalhadas. Contudo, é praticamente inviável alcançar a abrangência do SIH utilizando-se prontuários. A qualidade da informação obtida em prontuários pode variar muito entre instituições e a baixa qualidade dos registros é fator limitante neste tipo de fonte de dados. No caso desta tese, os registros clínicos dos prontuários consultados foram bastante satisfatórios, o que reflete a natureza do hospital de estudo que é universitário. Contudo, informações sobre o

perfil social dos pacientes foi disponível em apenas uma pequena parcela dos casos, sugerindo uma baixa valorização desse tipo de informação no âmbito predominantemente clínico.

Principal causa de internação hospitalar e de atendimento nos Serviços de Emergência na DF, a crise algica é um aspecto único e marcante da doença, ocorrendo desde a infância e durante toda a vida do paciente, de forma imprevisível e recorrente. São poucas as doenças benignas que levam os pacientes a necessitarem de analgesia com opióides ao longo da vida, ainda que de forma intermitente. A necessidade do uso de opióides nos casos de dor moderada a forte é consenso na literatura, no entanto a variabilidade da terapia analgésica sugere a dificuldade do tema. Algumas barreiras são descritas na conduta de pacientes com DF, tais como o desconhecimento clínico do manejo da dor em DF, o medo do uso freqüente de opióides e a natureza subjetiva da dor, entre outras. Para um maior sucesso no atendimento de uma crise algica, certamente os profissionais de saúde devem ser capacitados para tal atividade. Outra dificuldade na condução das crises algicas é o atendimento de um mesmo paciente em mais de uma instituição em diversas ocasiões, sem que se tenha um registro completo da história de dor. No caso especial de pacientes dependentes de opióides fortes (morfina ou meperidina), o tratamento adequado só poderá ocorrer na presença de uma equipe treinada, de forma a evitar mais danos aos pacientes. Nesta tese foi possível confirmar que pacientes com doença falciforme apresentam diversos padrões de internações ao longo de suas vidas, alguns com freqüência bastante elevada e que a crise algica, um evento agudo, é o motivo mais importante para tais internações. Por outro lado, foi a insuficiência renal crônica, uma morbidade crônica secundária a ocorrência de diversas injúrias isquêmicas ao rim dos pacientes com doença falciforme, o principal fator de risco observado para reinternações hospitalares.

A partir dos resultados de todo o trabalho, cabe ressaltar a baixa idade das populações estudadas, tanto nos casos oriundos do SIH, quanto nos casos obtidos em prontuários, sendo a idade no momento do óbito em média também baixa, corroborando as informações do SIM. Conclui-se que, pelo menos os casos internados, logo os mais graves, pertencem à uma faixa etária jovem, o que gera um grande impacto social neste grupo de doentes, impondo a necessidade de políticas saúde específicas.

10) LISTAGEM GERAL DAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams R, Mckie VC, Hsu L, Files B, Vicinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339:5-11.

Aidoo M, Terlow J. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet* 2002; 359:1311-12.

Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. *Inf Epidemiol SUS* 1996; 5(4): 45-53.

American Pain Society. Guideline for the management of acute and chronic pain in sickle-cell disease. Illinois. 1999. p.37-45.

Amrolia PJ. Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease. Part1: current and future treatment options. *Br J Haematol* 2005; 120:725-36.

Ballas SK. Management of sickle pain. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 104-11.

Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmissions for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. *American J Hematol* 2005; 79:17-25.

Barret-Connor E. Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine* 1971; 50: 97-112.

Beiter JL, Simon HK, Chambliss CR, Adamkiewicz T, Sullivan K. Intravenous ketorolac in emergency department management of sickle cell pain and predictors of its effectiveness. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 496-500.

Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quin CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood* 1998; 92(9): 3082-99.

Brozovic M, Davies GJ. Management of sickle cell disease. *Postgrad Med J* 1987; 63:605-9.

Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337(11): 762-69.

Calabresi P, Chabner BA. Antineoplastic agents. In: Gilman AG, Rall TH, Nies AS, Taylor P, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. Peargamon Press; 1990. p. 1209-63.

Charache S, Dover GJ, Moore RD. Hydroxyureya: effect on hemoglobin F production. *Blood* 1992; 79: 2555-65.

Charache S, Terrin ML, Moore RD. Effect of hydroxyureia on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1317-22.

Daudt LE, Zechmaster D, Portal L, Neto EC, Silla LMR, Giugliani R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2002; 18(3): 833-41.

Davies S, Olujohungr A. Hydroxyurea for sickle cell disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

Demontalembert M, Guilloud-bataille M, Feingold J, Girot R. Epidemiological and clinical study of sickle cell disease in France, French Guiana e Algeria. *Eur J Haematol* 1993; 51:136-40.

Dykes GW, Crepeau RH, Edelstein SJ. Three-dimensional reconstruction of the 14-filament fibers of hemoglobin S. *J Mol Biol* 1979; 130:451-72.

Gaston M, Rosse W. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Review of study design and objectives. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4 (2):197-201.

Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314:1593-99.

Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: role of nitric oxide and hemolytic anemia. In: *Sickle Cell Disease: Advances in Pathogenesis and Management*. American Society of Hematology 2005, p. 51-57.

Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, Pegelow CH, Vichinsky E. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood* 1995; 86:776-783.

Griffin TC, McIntire D, Buchanan GR. High dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1994; 730:733-37.

Grotto HZ, Costa FF. Pattern of splenic phagocytic function in Brazilian patients with sickle cell disease. *Sao Paulo Med J* 1992; 110:262-66.

Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermeylen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood*. 2005 Apr 1;105(7):2685-90

Hande KR. Principles and pharmacology of chemotherapy. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Williams and Wilkins; 1999. p. 2076-101.

Herrick JB. Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 1910; 6: 517-21.

Houston-Yu P, Rana SR, Beyer B, Castro O. Frequent and prolonged hospitalizations: a risk factor for early mortality in sickle cell disease patients. Am J Hematol. 2003; 72:201-03.

Insel PA. Analgesic, antipyretics and anti-inflammatory agents: drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Gilman AG, Rall TH, Nies AS, Taylor P, editors. The pharmacological basis of therapeutics. Peargamon Press; 1990. p 638-81.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2004. [http:// www.ibge.org.br](http://www.ibge.org.br) acessado em 06 de junho de 2004.

Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. Lancet 1997; 350: 1358-1361.

Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesic and antagonists. In: Gilman AG, Rall TH, Nies AS, Taylor P, editors. The pharmacological basis of therapeutics. Peargamon Press; 1990. p. 638-81.

Kabins SS, Lerner C. Fulminant pneumococemia and sickle cell anemia. JAMA 1970; 211: 467-71.

Konotey-Ahulu, FID. The sickle cell disease. Clinical manifestations including the sickle cell crisis. Arch Intern Med 1974; 133:611-19.

Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. BMJ 1995; 31:1600-01.

Lees CM, Davies S, Dezateaux C. Neonatal screening for sickle cell disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease: the cooperative study of sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 84 (3): 500-8.

Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 13:154-58.

Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiology of sickle cell disease hospital admissions in Brazil. *Rev Saúde Publica* 2005; 39(6): 943-9.

Mahomed K. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell anemia during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

Manci EA, Culberson DE, Yang Y, Gardner TM, Powell R, Haynes JRJ, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003; 123:359-365.

Ministério da Saúde, 2001. Portaria MS/GM 822 de 06 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/anexoi-GM-822.htm>
Acessado em 26 de janeiro de 2006.

Ministério da Saúde, 2005. Portaria GM 1391 de 16 de agosto de 2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1391.htm>. Acessado em 19 de setembro de 2005.

Ministério da Saúde, 2002. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brasília.

Ministério da Saúde, 2002. Banco de Dados dos Sistemas de Informação sobre Mortalidade (SIM) e Nascidos Vivos (SINASC).

Naoum PC, Alvarez F, Domingos CRB, Ferrari F, Moreira HW, Sampaio Z, Mazieiro P, Castilho EM, et al. Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. Rev Bras Patol Clin 1987; 23(3): 68-79.

National Institute of Health. Pain (capítulo 10); Infection (capítulo 11); Transfusion, iron overload and chelation, (capítulo 25). In: Services NIH guidelines. Management and therapy of sickle cell disease, 2002.

Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Bèguè P, Belloy M, Benkerrou , et al. For the French Study Group on Sickle Cell Disease. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. Eur J Haematol 2000; 65: 155-64.

Olney RS. Preventing morbidity and mortality from sickle cell disease. A Public Health Perspective. Am J Prev Med 1999; 16(2):116-21.

Overturf GD, Powars D, Baraff LJ. Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. Am J Dis Child 1977; 131:784-87.

Paixão MC, Cunha Ferraz MH, Januario JN, Viana MB, Lima JM. Realibility of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, HbC and HbD in a pioneering population-based program of the newborn screening in Brazil. Hemoglobin 2001; 25(3):297-303.

Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anemia, a molecular disease. Science 1949; 110:543-48.

Platt OS, Thorington MS, Brambila DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991; 325:11-6.

Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease- life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639-44.

Prasad R, Hasan S, Castro O, Perlin E, Kim K. Long-term outcomes in patients with sickle cell disease and frequent vaso-occlusive crises. *Am J Med Sci* 2003; 325(3):107-09.

Ramalho AS, Magna L, Paiva e Silva RB. A portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(4): 1195-99.

Quinn CT. An update on risk factors and prediction of outcomes in sickle cell anemia. In: *Sickle Cell Disease, American Society of Hematology* 2004 <http://www.asheducationbook.org/cgi/reprint/2004/1/35.pdf>

Ramalho AS, Magna LA, Paiva e Silva RB. A portaria nº 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemote* 2002; 24 (4):244-50.

Ramalho AS, Magna LA, Paiva e Silva RB. A portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(4): 1195-9.

Riddgton C, Owusu-Ofori S. Prophylatic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Lybrary*, issue 1 2003; Oxford: Update Software.

Riddgton C, Wang W. Blood transfusion for preventive stroke in people with sickle cell disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Lybrary, issue 1. 2003; Oxford: Update Software.

Riddgton C, Williamson L. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Lybrary, issue 1. 2003; Oxford: Update Software.

Rio de Janeiro (Estado), 1998. Lei 3161 de 29 de dezembro de 1998. Institui o programa de acompanhamento, aconselhamento e assistência integral às pessoas portadoras do traço falciforme e anemia falciforme no Estado do Rio de Janeiro e dá outras providências.
<http://alerjln1.alerj.rj.gov.br/contlei.nsf/b24a2da5a077847c032564f4005d4bf2/a2fc0bc47b1a18f7032566f9007394d4?OpenDocument>. Acessado em 31/01/2006.

Robison MG, Watson RJ. Pneumococcal meningitis in sickle cell anemia. N Engl J Méd 1966; 274:100-8.

Sauntharajah Y, Vichinsky E, Embury S. Sickle cell disease. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. Hematology-Basic Principles and Practice. New York. Churchill Livingstone; 2005. p. 605-44.

Serjeant RS, Grandison Y, Lowrie Y, Mason K, Phillips J, Serjeant BE, Vaidya S. The development of haematological changes in homozygous sickle cell disease: a cohort study from birth to 6 years. Br J Haematol 1981; 48:533-43.

Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia- risks and benefits up to 9 years of treatment. JAMA 2003; 289(13):1645-51.

Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle cell disease in Jamaica. Br Med J 1982; 285:633-5.

Vichinsky EP, Neumayr LD, Earls NA. Causes and outcomes of acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1855-65.

Wang WC. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins; 2004 p. 1263-1311.

Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001; 79:704-12.

Woods K, Karrison T, Koshy M, Patel A, Friedmann P, Cassel c. Hospital utilization patterns and costs for adult sickle cell patients in Illinois. *Public Health Rep* 1997; 112(1): 44-51.

Wierenga JJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet* 2001; 357:680-3.

Winkelstein JA, Drachman RH. Deficiency of pneumococcal serum opsonizing activity in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1968; 279:459-66.

Zarkoswsky HS, Gallagher D, Gill FM. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1986; 109:579-85.

11) ANEXOS

**PROJETO DE PESQUISA: EPIDEMIOLOGIA DAS INTERNAÇÕES
HOSPITALARES E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DOS EVENTOS
AGUDOS EM DOENÇA FALCIFORME**

COORDENAÇÃO: MONIQUE MORGADO LOUREIRO

QUESTIONÁRIO

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
2004

1. NÚMERO DE ORDEM

--	--	--

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

2.NOME DO PACIENTE

3.NÚMERO DO PRONTUÁRIO

--	--	--	--	--	--

4.NÚMERO DO PACIENTE

--	--	--

COLETA:

--

NÚMERO PACIENTE

--	--	--

NÚMERO DE ORDEM

--	--	--

DADOS DEMOGRÁFICOS

5.DATA NASCIMENTO ___/___/___

6.SEXO

fem masc SI

7.COR DA PELE

branca não branca SI

8.MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA

na identificação

SI

na internação

SI

9.ESCOLARIDADE

10.PROFISSÃO/ OCUPAÇÃO

na identificação

SI

na internação

SI

11.EMPREGADO

não sim SI

12.RENDA

na internação

SI

NÚMERO PACIENTE

--	--	--

NÚMERO DE ORDEM

--	--	--

DADOS CLÍNICOS GERAIS

<p>13.oftalmopatia</p> <p>não <input type="checkbox"/></p> <p>sim <input type="checkbox"/></p>	<p>14.osteonecrose</p> <p>não <input type="checkbox"/></p> <p>sim <input type="checkbox"/></p>	<p>15.úlceras maleolar</p> <p>não <input type="checkbox"/></p> <p>sim <input type="checkbox"/></p>	<p>16.fenótipo</p> <p>SS <input type="checkbox"/></p> <p>S beta <input type="checkbox"/></p> <p>SC <input type="checkbox"/></p> <p>outros <input type="checkbox"/></p>
<p>17.AVE</p> <p>não <input type="checkbox"/></p> <p>sim <input type="checkbox"/></p>	<p>18.IRC</p> <p>não <input type="checkbox"/></p> <p>sim <input type="checkbox"/></p>	<p>19.hip art pulmonar</p> <p>não <input type="checkbox"/></p> <p>sim <input type="checkbox"/></p>	
<p>20.hepatite</p> <p>não <input type="checkbox"/></p> <p>sim <input type="checkbox"/></p>	<p>21.aloimunização</p> <p>não <input type="checkbox"/></p> <p>sim <input type="checkbox"/></p>	<p>22.cancer</p> <p>não <input type="checkbox"/></p> <p>sim <input type="checkbox"/></p>	<p>24.usa Hydreia</p> <p>não <input type="checkbox"/></p> <p>sim <input type="checkbox"/></p>
<p>23.outros <input type="checkbox"/></p>	<div style="border: 1px solid black; width: 300px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>		<p>25.inicioHydreia</p> <p style="text-align: center;">__/__/__</p>

INTERNACÃO

26.DATA INTERNAÇÃO __/__/__

27.DATA ALTA __/__/__

28.ÓBITO

não sim

29.Motivos e eventos da internação

- | | | |
|---|--|---|
| CVO <input type="checkbox"/> | AVE isquêmico <input type="checkbox"/> | coletíase complicada <input type="checkbox"/> |
| STA <input type="checkbox"/> | AVE hemorrágico <input type="checkbox"/> | úlceras maleolar comp. <input type="checkbox"/> |
| priapismo <input type="checkbox"/> | IRC complicada <input type="checkbox"/> | aplasia <input type="checkbox"/> |
| febre relatada <input type="checkbox"/> | pneumonia <input type="checkbox"/> | tosse <input type="checkbox"/> |
| septicemia <input type="checkbox"/> | sinusite <input type="checkbox"/> | expectoração <input type="checkbox"/> |
| osteomielite <input type="checkbox"/> | meningite <input type="checkbox"/> | disúria <input type="checkbox"/> |
| ITU <input type="checkbox"/> | celulite <input type="checkbox"/> | RX tórax infiltrado <input type="checkbox"/> |
| | | outros <input type="checkbox"/> |

NÚMERO PACIENTE

--	--	--

NÚMERO DE ORDEM

--	--	--

EVOLUÇÃO

30.Febre não sim

data	Aferida (n/s)	Tax max	data	Aferida (n/s)	Tax max	data	Aferida (n/s)	Tax max
__/__/__			__/__/__			__/__/__		
__/__/__			__/__/__			__/__/__		
__/__/__			__/__/__			__/__/__		
__/__/__			__/__/__			__/__/__		
__/__/__			__/__/__			__/__/__		

31.hemocultura positiva	não <input type="checkbox"/>	sim <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	32.urinocultura positiva	não <input type="checkbox"/>	sim <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	outros	<input type="text"/>
-------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------	--------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------	--------	----------------------

33.Germe isolado não sim não se aplica

<i>Streptococcus pneumoniae</i> <input type="checkbox"/>	<i>Acinetobacter sp</i> <input type="checkbox"/>	<i>Enterobacter</i> <input type="checkbox"/>
<i>Staphylococcus coagulase +</i> <input type="checkbox"/>	<i>Haemophilus influenzae</i> <input type="checkbox"/>	<i>Gram neg multiR</i> <input type="checkbox"/>
<i>Staphylococcus coagulase -</i> <input type="checkbox"/>	<i>E. coli</i> <input type="checkbox"/>	
<i>Streptococcus sp</i> <input type="checkbox"/>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <input type="checkbox"/>	
<i>Salmonella sp</i> <input type="checkbox"/>	<i>Pseudomonas sp</i> <input type="checkbox"/>	outros <input type="checkbox"/>
<input type="text"/>		

34.Gravidade não sim

insuf respiratoria <input type="checkbox"/>	abdome agudo <input type="checkbox"/>
choque <input type="checkbox"/>	ventilação mecânica <input type="checkbox"/>

NÚMERO PACIENTE

--	--	--

NÚMERO DE ORDEM

--	--	--

39. Efeitos Adversos dos Opiáceos

não

sim

não se aplica

<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">DATA</td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td>vômitos</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>sonolência</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>constipação</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>prurido</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> </table>		DATA		vômitos	<input type="checkbox"/>	_/_/___	sonolência	<input type="checkbox"/>	_/_/___	constipação	<input type="checkbox"/>	_/_/___	prurido	<input type="checkbox"/>	_/_/___	<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">DATA</td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td>depressão respiratória</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>crise convulsiva</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>óbito</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>outros</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </table>		DATA		depressão respiratória	<input type="checkbox"/>	_/_/___	crise convulsiva	<input type="checkbox"/>	_/_/___	óbito	<input type="checkbox"/>	_/_/___	outros	<input type="checkbox"/>	
	DATA																														
vômitos	<input type="checkbox"/>	_/_/___																													
sonolência	<input type="checkbox"/>	_/_/___																													
constipação	<input type="checkbox"/>	_/_/___																													
prurido	<input type="checkbox"/>	_/_/___																													
	DATA																														
depressão respiratória	<input type="checkbox"/>	_/_/___																													
crise convulsiva	<input type="checkbox"/>	_/_/___																													
óbito	<input type="checkbox"/>	_/_/___																													
outros	<input type="checkbox"/>																														
<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>																															

40. AINH e analgésicos não opiáceos

não

sim

DATA	TIPO	VIA ADM.	FREQUÊNCIA	HORA	LOCAL
//___					
//___					
//___					
//___					
//___					
//___					
//___					
//___					
//___					
//___					
//___					
//___					

41. Efeitos Adversos dos AINH

não

sim

não se aplica

<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">DATA</td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td>HDA</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>isuf. renal</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>leucopenia</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>plaquetopenia</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> </table>		DATA		HDA	<input type="checkbox"/>	_/_/___	isuf. renal	<input type="checkbox"/>	_/_/___	leucopenia	<input type="checkbox"/>	_/_/___	plaquetopenia	<input type="checkbox"/>	_/_/___	<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">DATA</td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td>alergia</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>aplasia medula</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> </tr> <tr> <td>outros</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </table>		DATA		alergia	<input type="checkbox"/>	_/_/___	aplasia medula	<input type="checkbox"/>	_/_/___	outros	<input type="checkbox"/>	
	DATA																											
HDA	<input type="checkbox"/>	_/_/___																										
isuf. renal	<input type="checkbox"/>	_/_/___																										
leucopenia	<input type="checkbox"/>	_/_/___																										
plaquetopenia	<input type="checkbox"/>	_/_/___																										
	DATA																											
alergia	<input type="checkbox"/>	_/_/___																										
aplasia medula	<input type="checkbox"/>	_/_/___																										
outros	<input type="checkbox"/>																											
<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>																												

NÚMERO PACIENTE

--	--	--

NÚMERO DE ORDEM

--	--	--

42. Antibióticos

NOME	PERÍODO	EFEITOS ADVERSOS
	/ / / a / / /	
	/ / / a / / /	
	/ / / a / / /	
	/ / / a / / /	

43. Transfusões

transfusão não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/>	efeitos adversos não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/>	febre <input type="checkbox"/> urticária <input type="checkbox"/> incompatibilidade ABO <input type="checkbox"/> incompatibilidade RH <input type="checkbox"/>	calafrio <input type="checkbox"/> dor <input type="checkbox"/> TRALI <input type="checkbox"/> bacteremia <input type="checkbox"/>
núm CHA <input type="checkbox"/> volume troca <input type="checkbox"/>			

44. OUTROS

ranitidina <input type="checkbox"/> cimetidina <input type="checkbox"/> omeprazol <input type="checkbox"/> ac. fólico <input type="checkbox"/> metoclopramida <input type="checkbox"/> fenitoína <input type="checkbox"/> haldol <input type="checkbox"/> ondansetron <input type="checkbox"/> adrenalina <input type="checkbox"/>	hidralazina <input type="checkbox"/> nifedipina <input type="checkbox"/> dobutamina <input type="checkbox"/> dopamina <input type="checkbox"/> heparina <input type="checkbox"/> heparina bp <input type="checkbox"/> lactulona <input type="checkbox"/> albendazol <input type="checkbox"/> noradrenalina <input type="checkbox"/>	diazepam <input type="checkbox"/> nimodipina <input type="checkbox"/> óleo mineral <input type="checkbox"/> dimeticona <input type="checkbox"/> furosemida <input type="checkbox"/> agarol <input type="checkbox"/> enalapril <input type="checkbox"/> prednisona <input type="checkbox"/>	captopril <input type="checkbox"/> anilodipina <input type="checkbox"/> prometazina <input type="checkbox"/> insulina <input type="checkbox"/> bromoprida <input type="checkbox"/> octreotide <input type="checkbox"/> midazolan <input type="checkbox"/> outros <input type="checkbox"/>
<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>			

**PROJETO DE PESQUISA “EPIDEMIOLOGIA DAS INTERNAÇÕES
HOSPITALARES E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DOS
EVENTOS AGUDOS EM DOENÇA FALCIFORME”.**

**ESTUDO DOS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME INTERNADOS
ROTEIRO PARA PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO**

OBSERVAÇÕES GERAIS:

- Internação: permanência no hospital no mínimo durante 24 horas, com presença de pelo menos uma evolução/ sumário de alta médica. A existência apenas do boletim de emergência não caracteriza internação e não deve ser considerada como “caso”.
- Os prontuários do hospital do estudo é organizado em partes: “AMBULATÓRIO”, “INTERNAÇÕES” e “EMERGÊNCIA”, identificadas através de cartões coloridos (amarelo, azul e rosa respectivamente). Em cada prontuário devem ser identificadas todas as internações que ocorreram no período de 2000 a 2004; logo cada paciente pode entrar no estudo mais de uma vez.
- Antes de iniciar a coleta, leia todo o relato da internação.
- No caso dos medicamentos, usar o nome químico. Consultar o PDR disponibilizado para o estudo.

INTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DOS CAMPOS NUMERADOS:

1. **NÚMERO DE ORDEM:** não preencher.
2. **NOME DO PACIENTE:** completo como escrito na folha de identificação do prontuário; não abreviar.
3. **NÚMERO DO PRONTUÁRIO:** com 6 dígitos (ex: 00.45.86, 00.01.52, 15.87.55); não colocar o dígito verificador.
4. **NÚMERO DO PACIENTE:** não preencher.
5. **DATA DE NASCIMENTO:** coletar a informação na folha de identificação do hospital, no formato dd/mm/aaaa.
6. **SEXO:** marcar uma das opções, masculino, feminino ou SI, de acordo com a folha de identificação.
7. **COR DA PELE:** marcar uma das opções, branca, não branca (pardos ou pretos) ou SI, de acordo com a folha de identificação.
8. **MUNICÍPIO RESIDÊNCIA:** coletar a informação na folha de internação da emergência (quando houver), na anamnese da assistente social da internação ou na folha de identificação do hospital.

9. **ESCOLARIDADE:** coletar a informação na folha de identificação do hospital ou na anamnese da assistente social na internação.
10. **PROFISSÃO/ OCUPAÇÃO:** coletar a informação folha de identificação do hospital ou na anamnese da assistente social na internação.
11. **EMPREGADO:** coletar a informação na anamnese da assistente social realizada na internação.
12. **RENDA:** coletar a informação na anamnese da assistente social realizada na internação.
13. **OFTALMOPATIA:** verificar a existência da morbidade nos registros das evoluções ambulatoriais da Hematologia e/ ou da Oftalmologia ou nos pareceres da Oftalmologia.
14. **OSTEONECROSE:** verificar a existência da morbidade nos registros das evoluções ambulatoriais da Hematologia ou de outras especialidades (consultar parte “ambulatório” do prontuário) e os laudos de radiografia de bacia.
15. **ÚLCERA MALEOLAR:** verificar a existência da morbidade nos registros das evoluções ambulatoriais da Hematologia ou de outras especialidades (consultar parte “ambulatório” do prontuário).
16. **FENÓTIPO:** registrar o fenótipo informado no relatório de encaminhamento do paciente ao hospital ou eletroforese de hemoglobinas.
17. **ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE):** verificar a existência da morbidade nos registros das evoluções ambulatoriais da Hematologia ou de outras especialidades (consultar parte “ambulatório” do prontuário).
18. **INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC):** verificar a existência da morbidade nos registros das evoluções ambulatoriais da Hematologia ou de outras especialidades (consultar parte “ambulatório” do prontuário).
19. **HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR:** verificar a existência da morbidade nos registros das evoluções ambulatoriais da Hematologia ou de outras especialidades (consultar parte “ambulatório” do prontuário).
20. **HEPATITE:** verificar a existência da morbidade nos registros das evoluções ambulatoriais da Hematologia ou de outras especialidades (consultar parte “ambulatório” do prontuário) e os resultados das sorologias para hepatite.

21. **ALOIMUNIZAÇÃO:** consultar os formulários de hemotransfusão de qualquer época ANTERIOR à data da internação atual.
22. **CANCER:** verificar a existência da morbidade nos registros das evoluções ambulatoriais da Hematologia ou de outras especialidades (consultar parte “ambulatório” do prontuário).
23. **OUTROS:** registrar outras morbidades citadas nas evoluções.
24. **USA HYDREA:** verificar o uso do medicamento nos registros das evoluções ambulatoriais da Hematologia.
25. **DATA HYDREA:** data de início do medicamento; verificar o uso do medicamento nos registros das evoluções ambulatoriais da Hematologia.
26. **DATA INTERNAÇÃO:** indicada no cartão que identifica cada internação, formato dd/mm/aaaa.
27. **DATA ALTA/ ÓBITO:** indicada no cartão que identifica cada internação, formato dd/mm/aaaa.
28. **ÓBITO:** registrar se houve óbito na internação em estudo.
29. **MOTIVO(S) E EVENTOS DA INTERNAÇÃO:** marcar todas as opções contidas nas evoluções da internação atual; permite marcar mais de uma opção. Os sintomas, sinais e diagnósticos são aqueles citados/ feitos pela equipe médica.
30. **FEBRE:** registrar a temperatura axilar máxima do dia, com a respectiva data. Se não houve qualquer aferição no dia, marcar AFERIDA NÃO; quando houver Tax igual ou superior a 38⁰, registrar a opção SIM na FEBRE; as informações são obtidas nas folhas de sinais vitais (enfermagem), prescrição e evolução.
31. **HEMOCULTURA positiva:** presença de crescimento de algum germe; verificar o resultado do exame laboratorial ou registro médico na evolução/ sumário de alta. Quando não houver referência à realização do exame, marcar a opção SI (sem informação).
32. **URINOCULTURA positiva:** presença de crescimento bacteriano de mais de 100.000 colônias/ mm³; verificar o resultado do exame laboratorial ou registro médico na evolução/ sumário de alta. Quando não houver referência à realização do exame, marcar a opção SI (sem informação).
33. **GERME ISOLADO:** em caso de positividade para bactérias em qualquer material biológico, marcar o(s) germe(s) encontrados; especificar o material. Quando os

exames hemocultura e urinocultura não tiverem sido realizados marcar a opção não se aplica.

34. **GRAVIDADE:** marcar a opção quando o paciente apresentar em sua evolução um dos itens: insuficiência respiratória, choque, abdome agudo ou ventilação mecânica.
35. **LABORATÓRIO:** marcar a opção se foi coletado o hemograma ou não, e em caso de resposta afirmativa, registrar os valores dos hemogramas com as respectivas datas.
36. **PESO AFERIDO:** verificar se há registro do peso do paciente na folha de sinais vitais ou evoluções.
37. **PESO:** anotar o peso registrado em gramas; quando houver medidas diferentes, escolher a maior.
38. **OPIÁCEO:** marcar SIM caso o paciente tenha utilizado algum opiáceo (morfina, dolantina ou codeína). Anotar a data, o tipo, a via de administração, a dose, a frequência, o horário e o local no qual o paciente estava internado, se houve rasura na prescrição do dia e se houve avaliação do paciente com escala de dor naquele dia.
39. **EFEITO ADVERSO OPIÁCEOS:** anotar SIM caso tenha apresentado algum EA, relatar qual EA e a data da ocorrência.
40. **Antiinflamatórios não hormonais (AINH) e analgésicos não opiáceos:** marcar SIM caso o paciente tenha utilizado algum AINH ou analgésico (paracetamol, novalgina). Anotar a data, o tipo, a via de administração, a dose, a frequência, o horário.
41. **EFEITOS ADVERSOS (EA) AINH:** anotar SIM caso tenha apresentado algum EA, relatar qual EA e a data da ocorrência.
42. **ANTIBIÓTICOS:** verificar se o paciente recebeu ATB, anotar o nome, o período e a ocorrência de efeitos adversos.
43. **TRANSFUSÕES:** anotar SIM caso o paciente tenha recebido transfusão de hemácias, a quantidade de concentrados de hemácias e o volume de troca no caso de hemocitafereze; consultar os formulários da Hemoterapia. Anotar os EA registrados nas evoluções médicas ou de enfermagem, com a data da ocorrência.
44. **OUTROS MEDICAMENTOS:** registrar todos os medicamentos utilizados pelo paciente, inclusive os SOS, excluir soros e eletrólitos.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

- CVO: dor aguda em membros, abdome ou tórax sem outra explicação, em pacientes com doença falciforme.
- STA: dor torácica aguda + febre + infiltrado novo ao RX, com presença ou não de sintomas respiratórios (tosse, dispnéia).
- Priapismo: ereção dolorosa mantida por horas, não relacionada a desejo sexual.
- Pneumonia: tosse produtiva, febre e dor pleurítica + condensação ao RX.
- Sinusite: cefaléia, secreção nasal + RX seios da face com velamento.
- Osteomielite: febre, dor óssea + radiografia óssea compatível/TC óssea.
- Meningite: cefaléia, febre, rigidez nuca + bactéria no líquido.
- Colangite/colecistite: dor abdominal, febre, litíase, colestase + aspecto USG ou aspecto cirurgia.
- ITU: febre, disúria + urinocultura positiva.
- Celulite/cutânea: febre, dor, hiperemia, lesão purulenta.
- AVE, isquêmico ou hemorrágico: diagnóstico na TC de crânio (ou ressonância nuclear magnética).

ABREVIACÕES

AVE= acidente vascular encefálico

CVO= crise vaso-oclusiva

EA= efeito adverso

HDA = hemorragia digestiva alta

ITU= Infecção do trato urinário

STA= Síndrome torácica aguda

TAX MAX = temperatura axilar máxima

TC= tomografia computadorizada

TRALI = transfusion related acute lung injury (insuf. respiratória relacionada à transfusão sanguínea)

USG= ultrassonografia

CRIAÇÃO DO BANCO DE DADOS DE TRABALHO A PARTIR DO SISTEMA DE INFORMAÇÕES HOSPITALARES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Transformação dos arquivos *.dbc em *.dbf.

- No TABWIN, usar o comando “comprime/ expande DBF”.

Junção de todos os arquivos *.dbf :

- No TABWIN usar o comando “executar tabulação”; selecionar a pasta de arquivos do estado desejado e a pasta MA e “abre DEF”;
- Utilizar “salvar arquivo”: nomear a pasta na qual se deseja salvar os arquivos transformados em um único arquivo, no seu computador;
- Utilizar “executar”: escolher os campos (variáveis) da AIH de interesse ou selecionar todos para fazer a escolha posteriormente; dar “OK” e os arquivos serão transformados em um só;
- Repetir os procedimentos a partir de executar tabulação para juntar os arquivos mensais, formando um único arquivo referente ao ano utilizado;
- Abrir o arquivo no programa SPSS.

OBS: Se for utilizado o CD ROM “reduzido”, a junção dos arquivos será feita apenas uma vez, visto que os arquivos mensais são únicos.

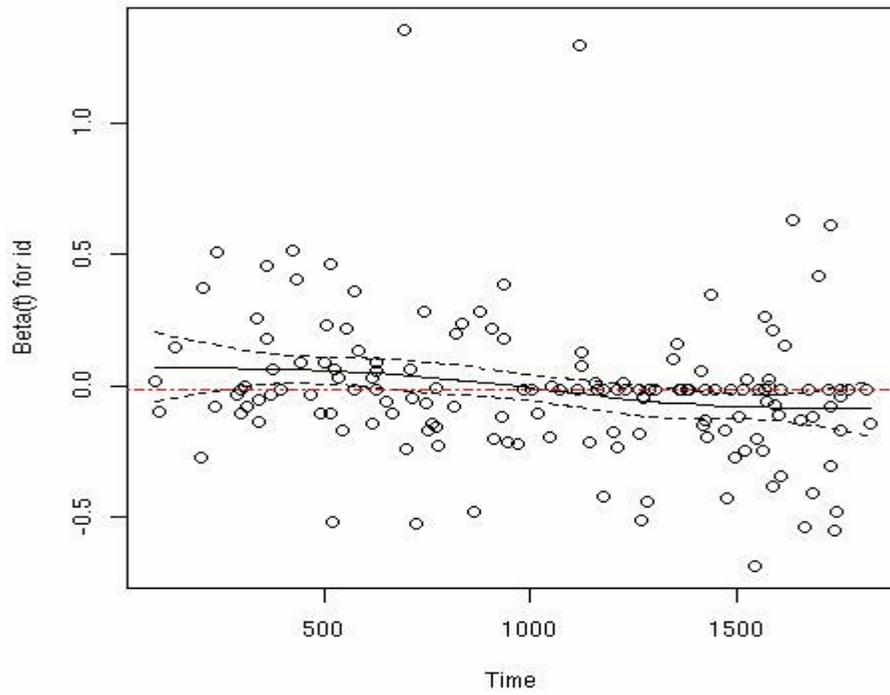
Seleção dos Casos de Interesse e Criação do Banco de Estudo

Os casos foram selecionados pela MORBIDADE, através dos CID 10 de 3 dígitos:

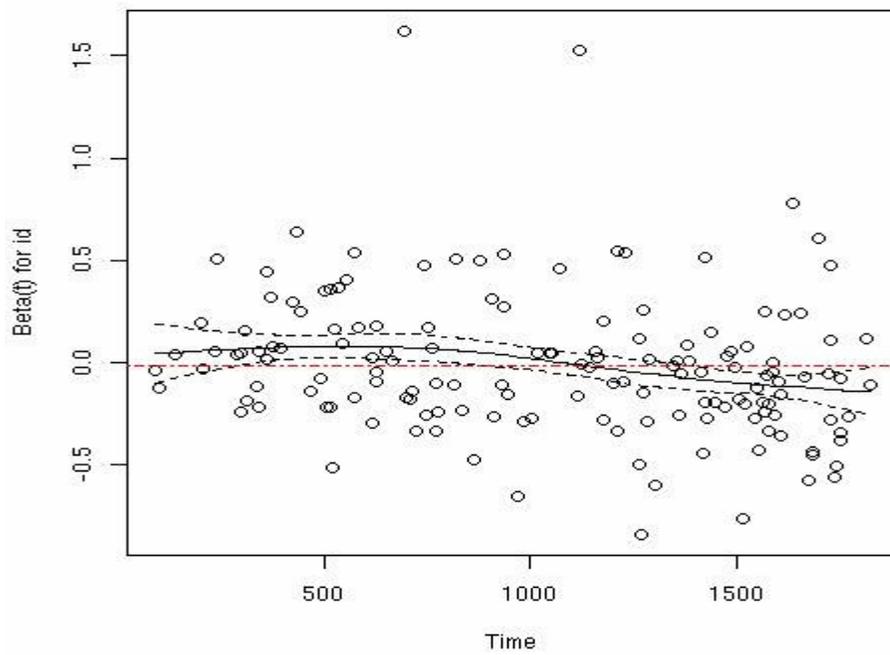
- No SPSS, criar uma nova variável a partir da existente “diagnóstico principal”. No estudo, esta variável foi nomeada “CIDA”. Os “diagnóstico principal” referentes aos TRANSTORNOS FALCIFORMES D57.0, D57.1, D57.2, D57.3 E D57.8 receberam o valor [1] e o restante o valor [0].
- O mesmo foi feito com a variável diagnóstico secundário, que foi transformada em “CIDb”.
- Foram selecionados os casos CIDA=1 e CIDb=1 e estes salvos em um novo banco do SPSS, constituindo-se no banco de estudo.

GRÁFICOS DOS RESÍDUOS DE SCHOENFELD DOS MODELOS AJUSTADOS

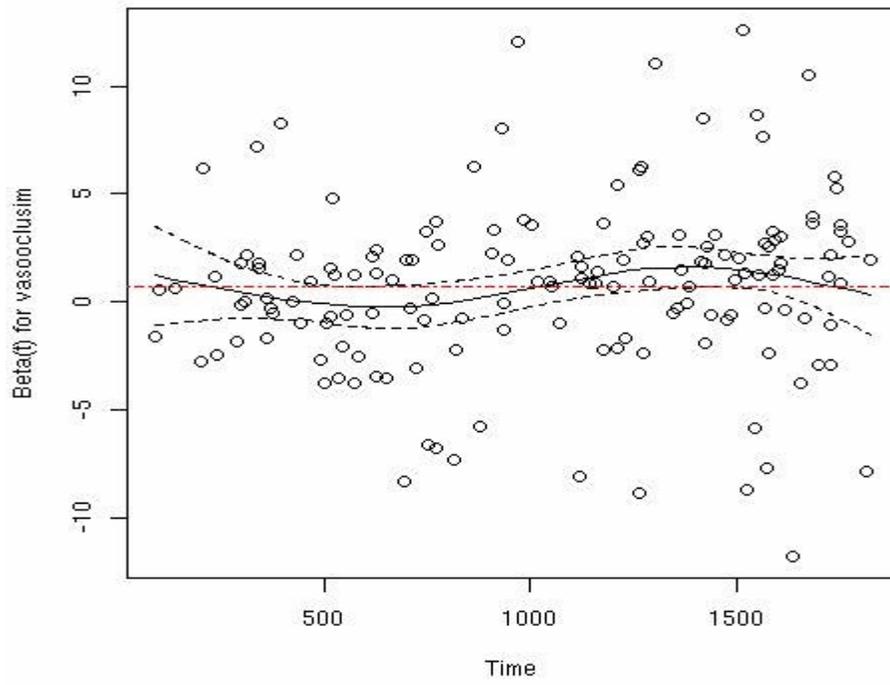
Modelo AG (idade)



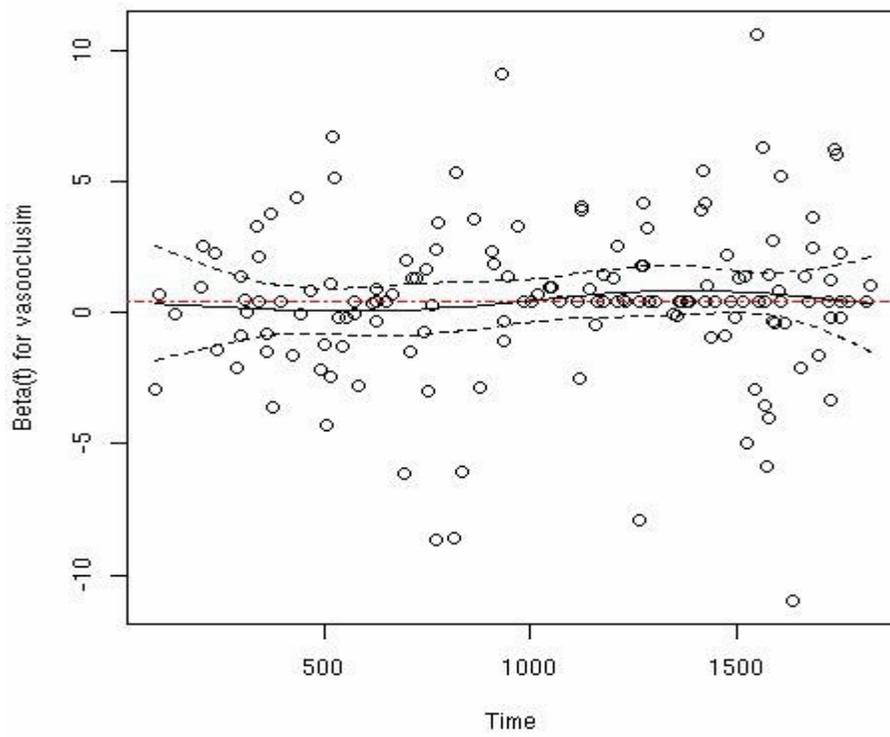
Modelo PWP (idade)



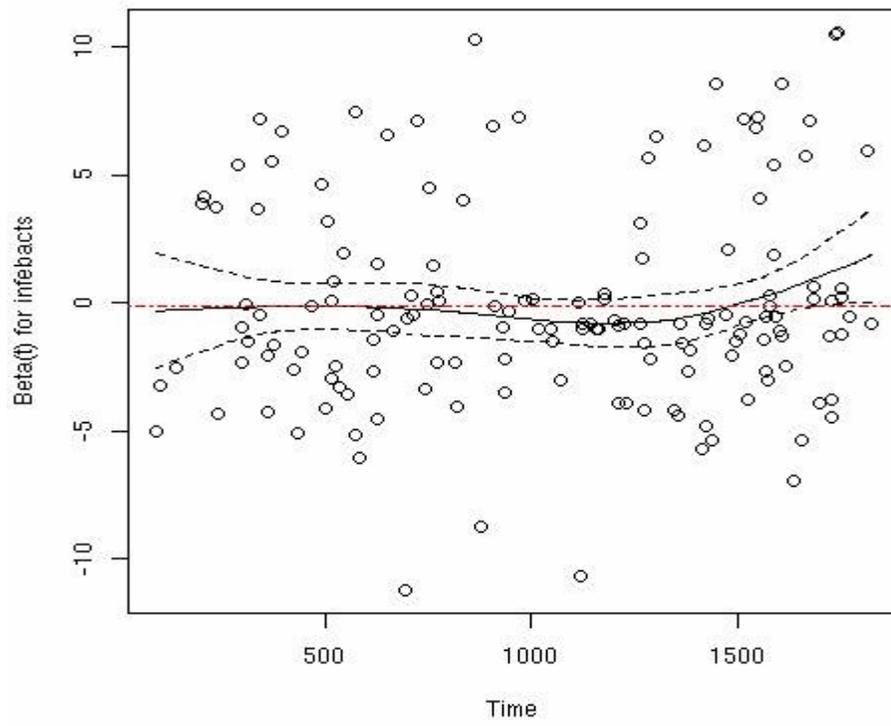
Modelo AG (vaso-oclusão)



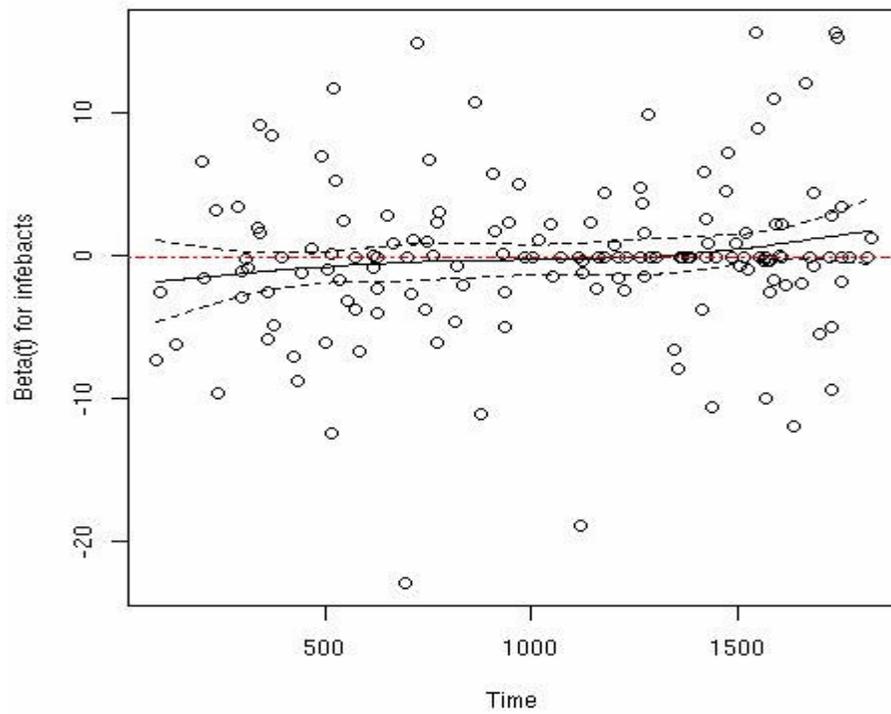
Modelo PWP (vaso-oclusão)



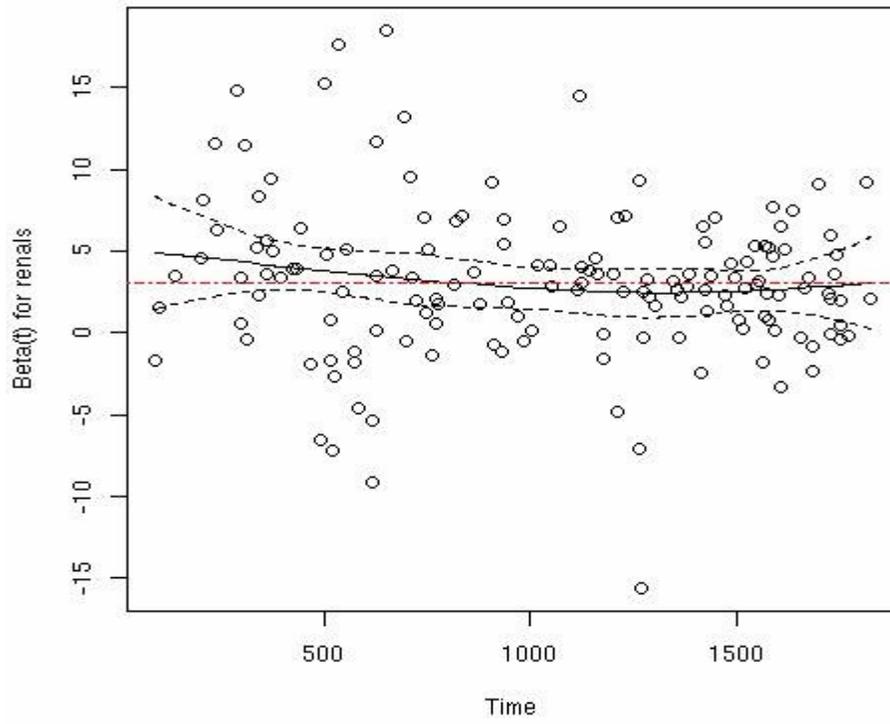
Modelo AG (infecção bacteriana)



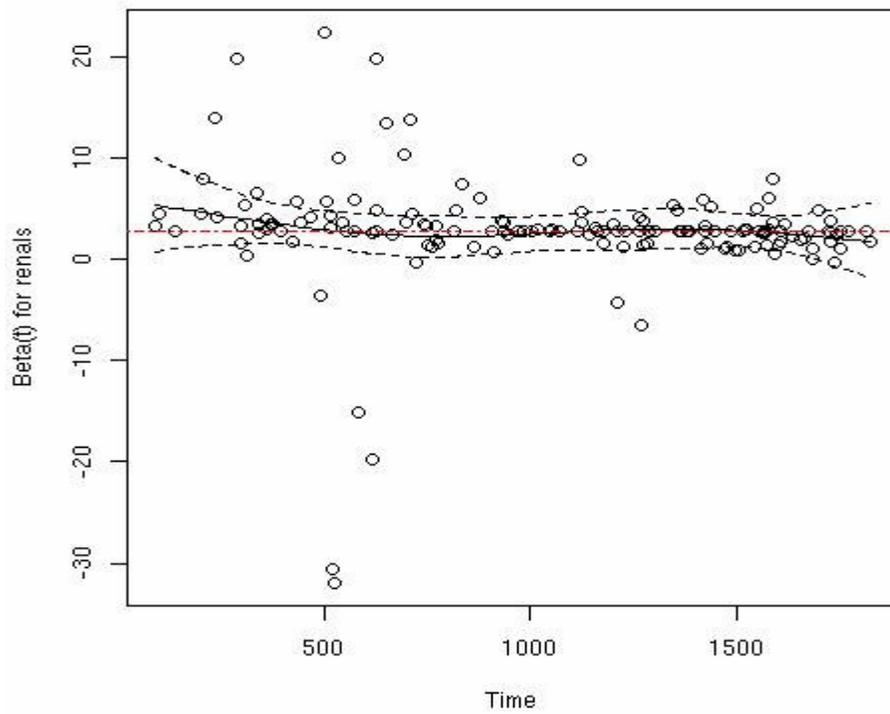
Modelo PWP (infecção bacteriana)



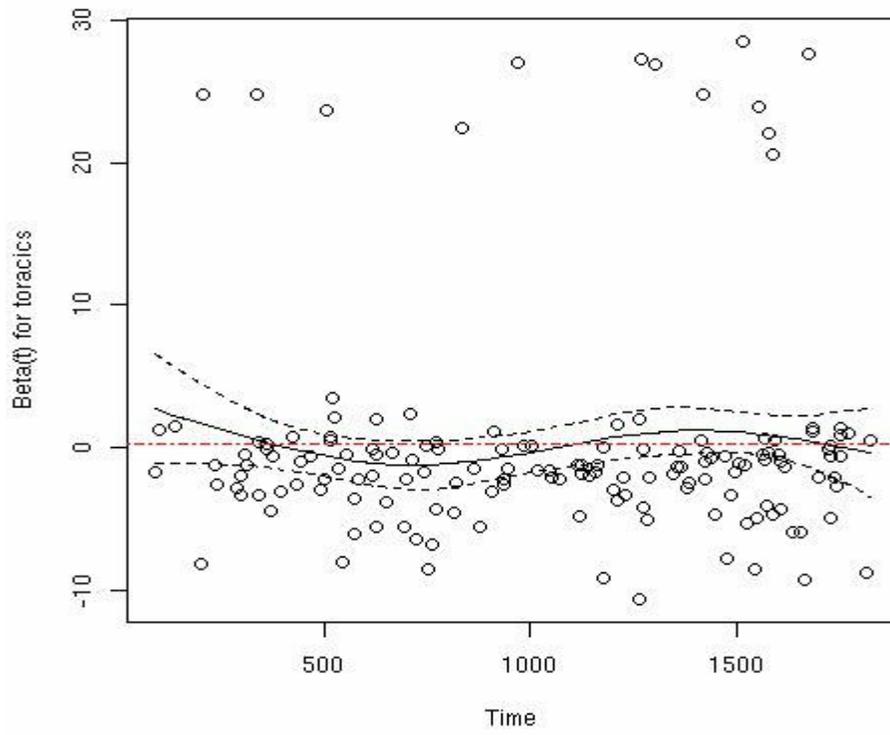
Modelo AG (IRC)



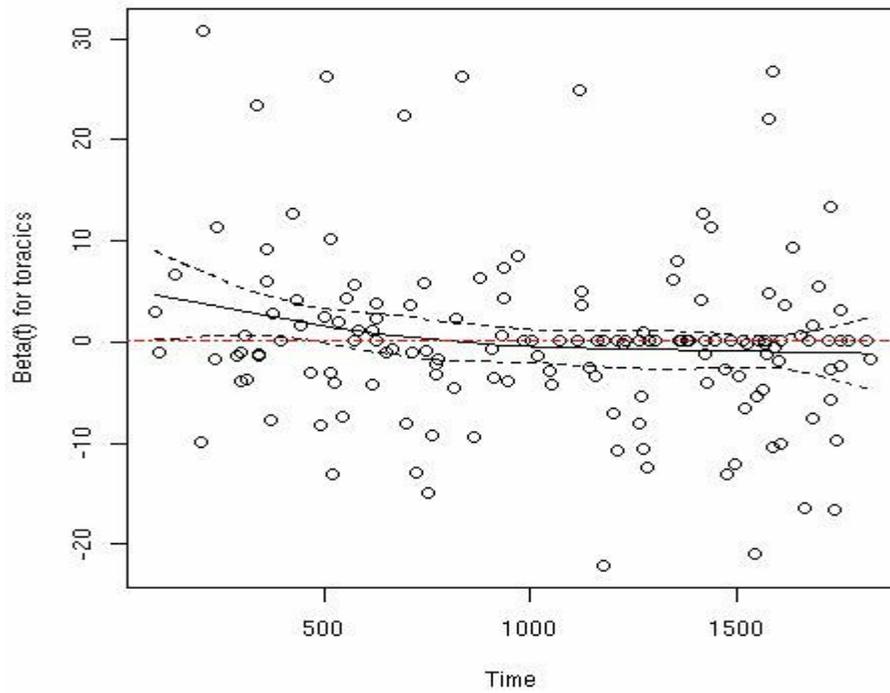
Modelo PWP (IRC)



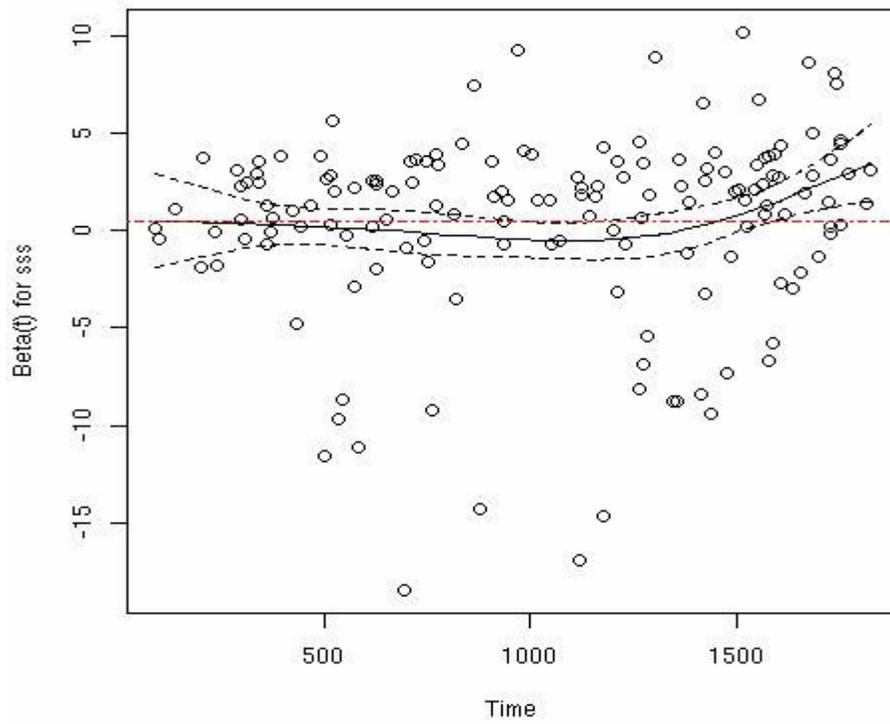
Modelo AG (STA)



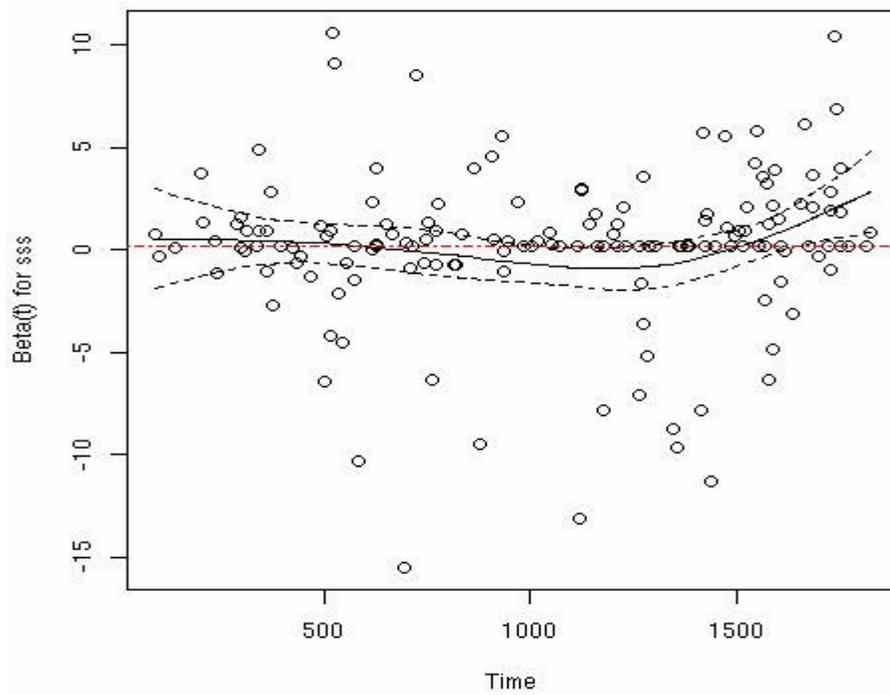
Modelo PWP (STA)



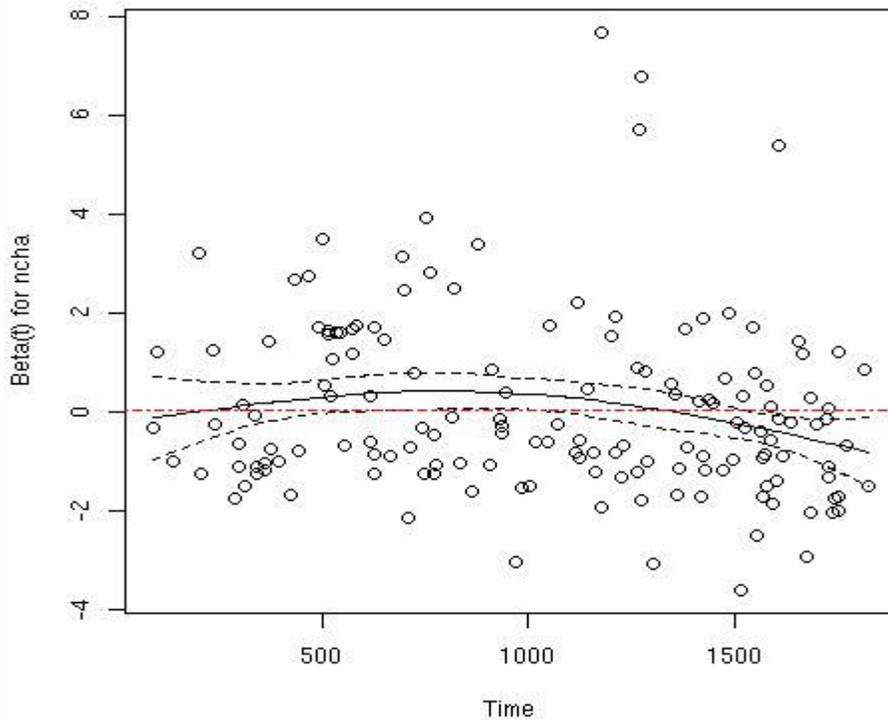
Modelo AG (fenótipo SS)



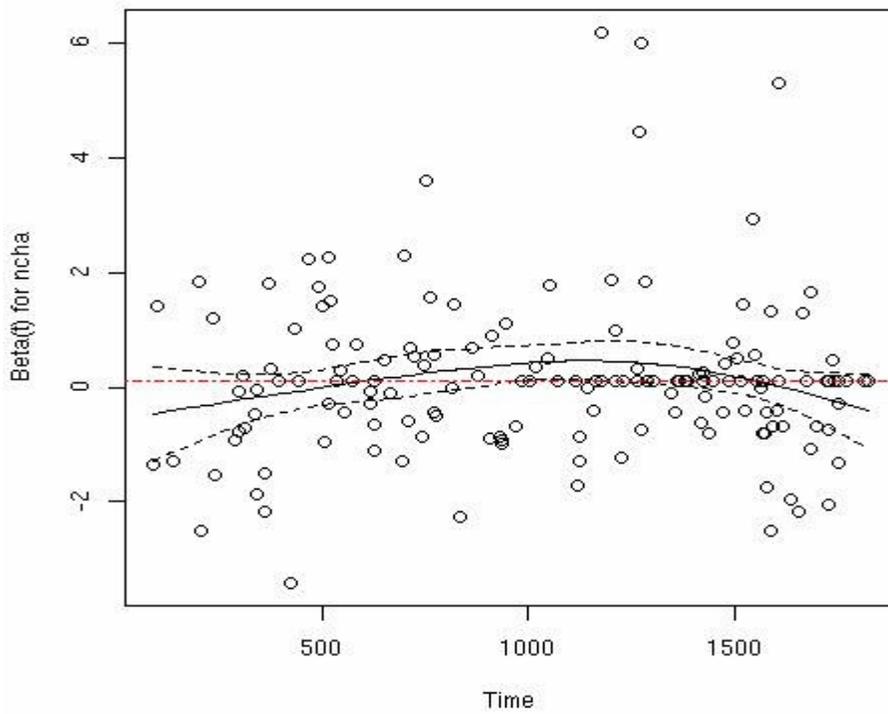
Modelo PWP (fenótipo SS)



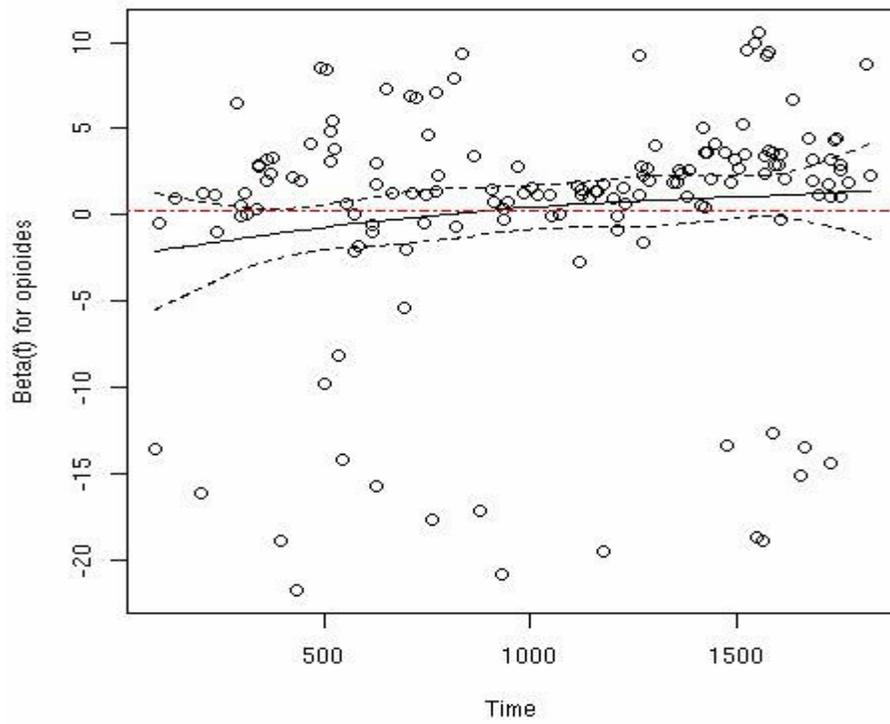
Modelo AG (número de concentrado de hemácias)



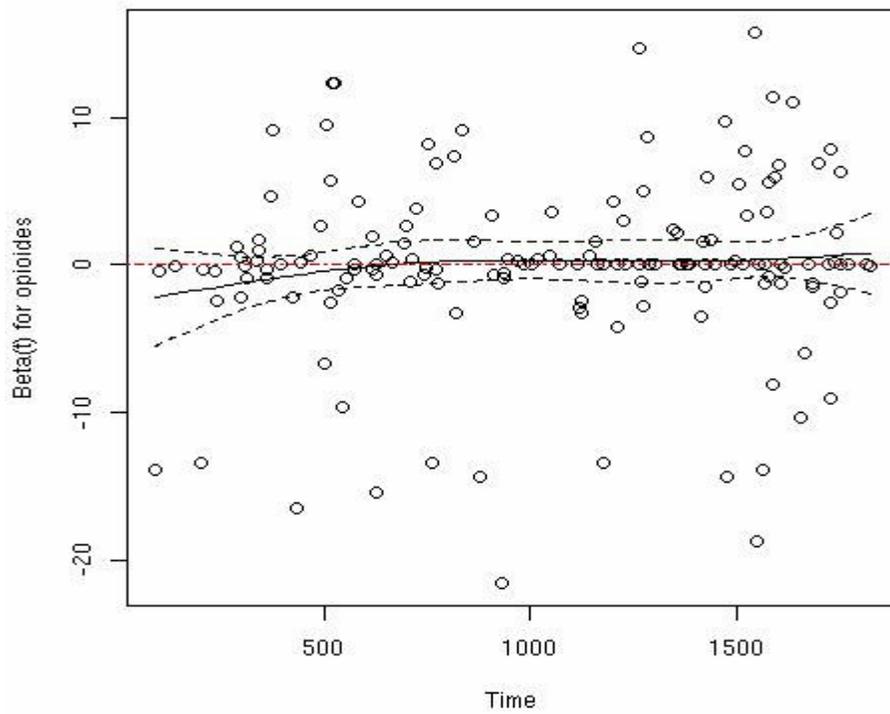
Modelo PWP (número de concentrado de hemácias)



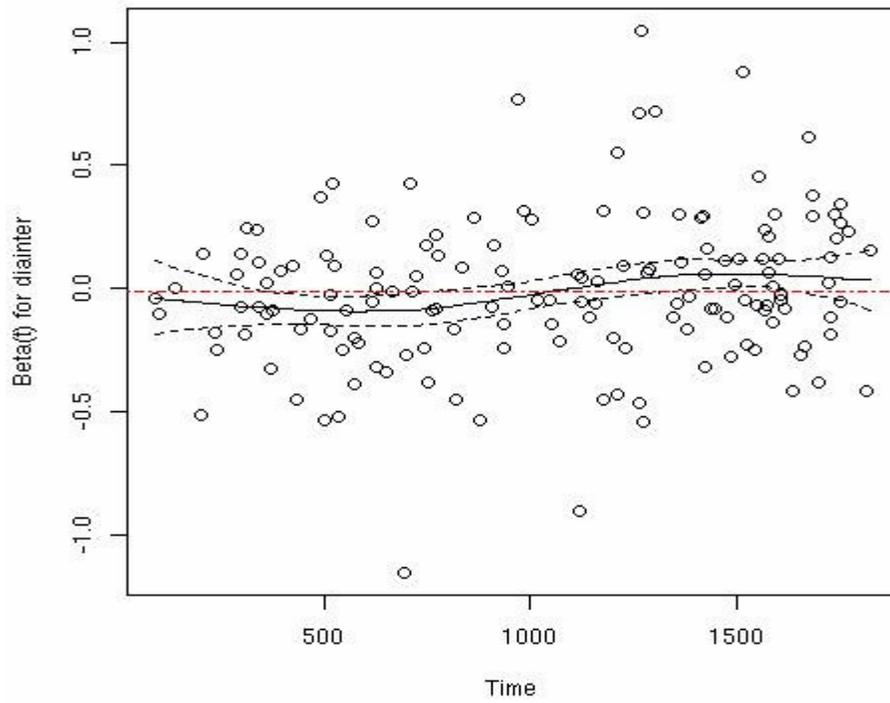
Modelo AG (opioides)



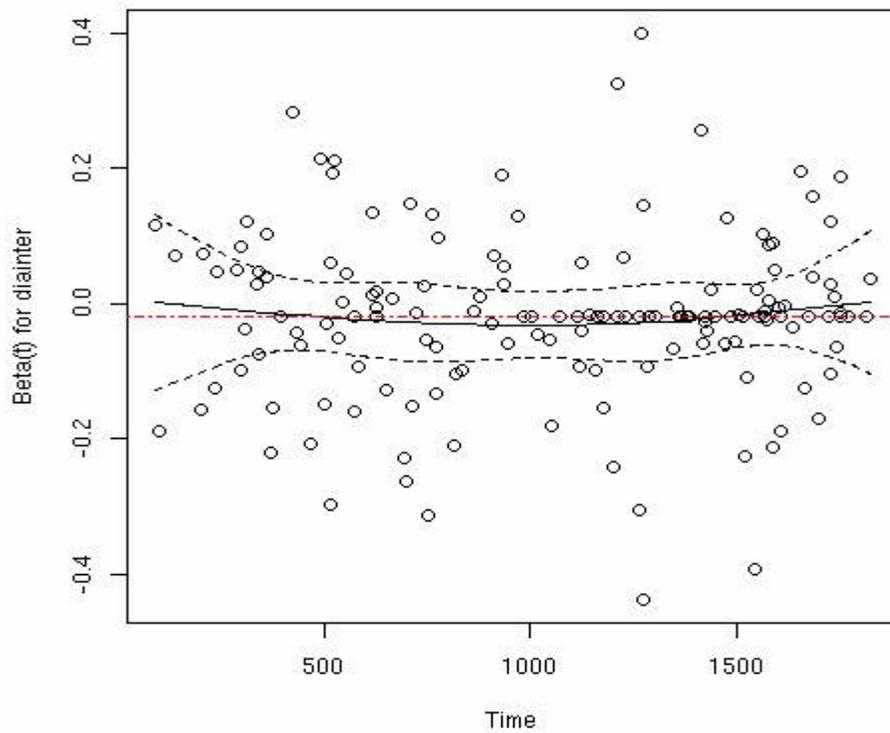
Modelo PWP (opioides)



Modelo AG (dias de internação)



Modelo PWP (dias de internação)



ARTIGO PUBLICADO