

13ª JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

GENÉTICA

NOTIFICAÇÃO DA FIBROSE CÍSTICA COMO CAUSA BÁSICA DE MORTE NO BRASIL NO PERÍODO DE 1981 A 2010: IDADE MÉDIA DE ÓBITO

Victor Sousa Cury (bolsista IC agosto 2013 a julho de 2014); Sônia Regina Middleton (orientadora); Carmen Lucia Antão Paiva (co-orientadora)

Departamento de Genética e Biologia Molecular, IB.

Palavras chaves: fibrose cística; notificação de óbito, média da idade de óbito

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva, que afeta principalmente a população caucasiana com múltiplas manifestações clínicas. Ela é determinada por alterações na proteína transmembrana de transporte iônico CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), que está presente na parede dos ductos de glândulas exócrinas. O gene determinante é o CFTR, localizado no braço longo do cromossomo 7 (7 q31). Foram descritos mais de 1900 tipos de mutações diferentes dentre as quais a Delta F508 (perda de fenilalanina na posição 508) é a de maior frequência na população de afetados. No Brasil, foram encontradas prevalências diferentes da mutação por estado, como por exemplo, as encontradas para São Paulo por Martins et al. (1993) (33% dos fibrocísticos apresentavam a delta F 508), e por Raskin et al. (1993), (52% dos afetados apresentavam tal mutação no mesmo estado, 49% no Rio Grande do Sul e 27% em Santa Catarina). As manifestações clínicas, de acordo com o tipo de mutação presente, podem ser mais graves ou mais brandas. Temos ainda como fator agravante a característica sistêmica da doença, com muitas manifestações clínicas. Isso acontece devido à ocorrência de tubulopatia nas glândulas exócrinas, pela alteração no transporte de íons pelos ductos. A alteração no transporte de íons é o fator determinante do aumento da viscosidade das secreções nos pulmões, pâncreas, fígado, glândulas sudoríparas, testículos e ainda no intestino. Dentre as alterações causadas pela alteração da viscosidade, o declínio de função pulmonar é determinante para 95% dos óbitos causados pela FC, segundo Serena Quattrucci, Rolla et al. (2005). O avanço nos métodos diagnósticos e terapêuticos tem beneficiado muito os pacientes fibrocísticos mesmo a FC sendo incurável, pois o diagnóstico sendo precoce, o tratamento pode ser iniciado imediatamente para a obtenção de melhores resultados e o aconselhamento genético para os familiares pode ser realizado. O diagnóstico em nível genético pode ser feito por PCR (reação em cadeia da polimerase) e sequenciamento. Sendo encontradas a mutações em ambos os alelos do gene CFTR é certificada a doença. Existem ainda outros testes, como o teste do pezinho, com a dosagem de tripsina imunoreativa e o teste do suor para dosagem de sódio e cloro.

OBJETIVO

O trabalho tem como objetivos: 1) investigar a notificação da FC como causa de óbito no Brasil por 30 anos de 1981 a 2010, através dos dados de declaração de óbito informatizados e armazenados no Sistema de Informação sobre Mortalidade do SUS, 2) consolidar os dados obtidos para a notificação da FC como causa de óbito por três períodos de 10 anos, de 1981 a 2010, com ênfase na determinação da idade média de óbito para o Brasil e 3) comparar os dados de notificação de óbito por FC com os dos EUA.

METODOLOGIA

Foram utilizados dados do sistema de informação sobre a Mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM DataSUS) e do sistema de dados CDC WONDER, EUA. Os óbitos por FC foram registrados segundo o Código Internacional de Doenças (CID), sendo eles: 277.0 no CID 9 4D Capítulo 03 (de 1981 – 1995); E84.0 - Fibrose cística com manifestações pulmonares; E84.1 - Fibrose cística com manifestações intestinais; E84.8 - Fibrose cística com outras manifestações; E84.9 - Fibrose cística NE (não especificado) do CID10 4C Capítulo 04 (de 1996 a 2010). As frequências de óbitos notificados como causa a FC, por ano de ocorrência, foram investigadas para um período de 30 anos (1981 a 2010) e foi feito um corte na idade de 44 anos para diminuir o risco de erro, uma vez que a partir de 1996 quando ocorreu a mudança do CID 9 para o CID 10, no Brasil, ficou claro um aumento no número de óbitos a partir dessa idade que foge ao padrão evolutivo da doença no país. O número de indivíduos na população brasileira por ano foi obtido a partir dos dados do IBGE. Os dados de mortalidade (notificada) por FC foram classificados em faixas etárias relativas à idade de óbito, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), bem como discriminados em idade detalhada. É importante salientar que os valores da população brasileira registrados no estudo são valores projetados, que apesar de terem sido revisados em 2008 e, a última década, pelo senso de 2010, pode existir pequena variação. Com os dados foi feita análise de regressão linear para comparar a relação do avanço dos registros de óbitos por FC com o aumento da população em cada país (Brasil e EUA) e os resultados comparados. Para tal análise estatística usou-se o programa livre chamado R.

RESULTADOS

No desenvolvimento deste subprojeto, pudemos observar que a maior frequência de óbitos no Brasil ocorreu em menores de 01 ano e que em idades superiores havia uma clara diminuição do número de óbitos pela doença. Na primeira década do estudo (81 a 90), 63,59% dos óbitos ocorriam até o primeiro ano de vida, na segunda década (91 a 2000) 53,85% e na terceira 51,15%. Enquanto no EUA a frequência de óbitos evoluiu em padrões diferentes, na primeira década estudada (81 a 90) a maior taxa de óbitos estava na faixa de 15 a 19 anos, passando para 25 a 34 anos após 10 anos, porém com grande distribuição do número de óbitos por todas as faixas etárias, inclusive acima de 44 anos. Na segunda década a maior frequência de óbito se manteve entre 25 e 34 anos, bem como na última década (2001 a 2010) encontrando-se 25% do número de óbito entre 25 e 34 anos. A FC

13ª JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

é uma doença genética que leva a óbito principalmente na infância se não tratada, porém nossos resultados mostram que há uma diminuição dos óbitos nos mais novos e uma tendência a aumentar a idade de óbito ao longo dos anos. Conjuntamente à mudança no padrão das faixas etárias de óbito vimos que as médias de idade de óbito aumentaram em ambos os países, no Brasil tivemos um salto de 3,88 em 1981 para 12,4 em 2010 um aumento de mais de três vezes na média de idade de óbito quando considerada a idade de corte. Sem ela, o aumento passa a ser para 35,5 anos, aproximadamente dez vezes, enquanto nos EUA a média subiu de aproximadamente 26 anos em 1986 para 37 anos em 2010 no período o qual teve um aumento de 70% na média de idade de óbito. Comparando o mesmo período com o Brasil, de 1986 a 2010, saímos de uma média de 5,21 sem idade de corte e 4,4 com idade de corte para 35,5 ou 12,4 respectivamente, com aumentos que fogem ao padrão de uma doença genética. Começamos nosso estudo utilizando o código 277.0 do CID 9, tendo sido válido até 1995 no Brasil e 1998 nos EUA, partir daí passou a vigorar o CID 10, sendo E84 o código geral para FC. Pelos resultados observados podemos sugerir que deve estar havendo um aumento exagerado da notificação de óbito, no Brasil, em faixas etárias atípicas (acima de 44 anos) talvez pela confusão de notação do óbito, já que a fibrose pulmonar, que pode aparecer em indivíduos idosos não fibrocísticos, se classifica como J84 no CID 10. Isso poderia estar favorecendo uma confusão no lançamento de óbitos de pessoas idosas falecidas com fibrose pulmonar, por desconhecimento do profissional de saúde que preencheu a declaração, ou mesmo por transcrição errônea do papel para o meio digital. Por isso, redirecionamos nosso estudo para óbitos até 44 anos, pois a expectativa de vida do fibrocístico com FC clássica no Brasil cai nesta faixa etária. Assim eliminaríamos os erros na notificação dos óbitos dos idosos, que ficam ainda maiores pelo grande número de óbitos peculiares das faixas etárias mais avançadas. Os resultados mostraram que de 1981 a 1990 são poucos os óbitos acima de 25 anos, havendo uma concentração de mortes em faixas mais jovens. Com o passar dos anos começaram a aparecer óbitos em faixas etárias mais altas, o que pode estar refletindo uma maior sobrevida do paciente, devido à melhoria no conhecimento da doença, com repercussão no quadro de diagnóstico e tratamento do fibrocístico. Para o Brasil observamos um aumento na notificação de óbitos ao longo dos anos. Já para os EUA observamos uma diminuição desses registros de óbitos, mesmo com o aumento da população. Proporcionalmente não foi encontrado aumento dos óbitos e estatisticamente comprovado que não existe relação com o crescimento da população em ambos os países. Esses resultados indicam que no Brasil a notificação ainda está aumentando possivelmente por melhor conhecimento da doença e respectiva notificação de óbito. Para os EUA a diminuição dos óbitos notificados por FC pode ser reflexo de um menor número de pessoas afetadas por FC, devido ao aconselhamento genético adequado e ao diagnóstico pré-natal seguido da interrupção da gestação dos afetados. É importante salientar que nos EUA não foi observada, como no Brasil, um aumento na frequência de óbitos a partir de 44 anos, a partir da utilização do CID 10.

CONCLUSÃO

Sendo a FC uma doença genética letal, não se esperaria nem aumento do número dos óbitos com taxa maior do que a taxa do crescimento da população em geral, como no Brasil, nem a diminuição do número de óbitos de afetados, como nos EUA, se fatores adicionais não estivessem interferindo na epidemiologia da doença. Os fatores que levaram a esses resultados devem ser investigados principalmente no Brasil, para melhor entendermos da evolução da FC no país.

REFERÊNCIAS

- Fogarty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest* 2000;117:1656-60.
- Martins, C.S., Ribeiro, F. and Costa, F.F. (1993). Frequency of the cystic fibrosis delta F508 mutation in a population from São Paulo State, Brazil. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 26: 1037-1040.
- Raskin S, Phillips JA 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Gen* 1993;46:665-9.
- Serena Quattrucci S, Rolla M, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: 6-year followup. *J Cyst Fibr* 2005;4:107-14.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.pdf> Acessado em 26 dez. 2013.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população. Disponível em <ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_Projecoes_populacao/Revisao_2008_Projecoes_1980_2050/Revisao_2008_Projecoes_1980_2050/> Acessado em 26 dez. 2013.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm> Acessado em 26 dez. 2013.
- Ufersa. ApostilaEEAR_Cap2.pdf. Disponível em <http://www2.ufersa.edu.br/portal/view/uploads/setores/215/ApostilaEEAR_Cap2.pdf> Acessado em 20 maio 2013.
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Annual Data Report 2010. Disponível em <<http://www.cff.org/UploadedFiles/LivingWithCF/CareCenterNetwork/PatientRegistry/2010-PatientRegistry-Report.pdf>> Acessado em 24 dez. 2013.
- Wonder CDC. Underlying Cause of Death. Disponível em <<http://wonder.cdc.gov/mortSQL.html>> Acessado em 25 dez 2013.
- Wonder CDC. Detailed Mortality. Disponível em <<http://wonder.cdc.gov>> Acessado em 15 mar. 2013. DataSUS. TABDOS. Disponível em <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=040803>> Acessado em 25 de dez. 2013.