



Tendências de mortalidade relacionada à fibrose cística no Brasil no período de 1999 a 2017: um estudo de causas múltiplas de morte

Augusto Hasiak Santo¹, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva-Filho^{2,3}

1. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil (aposentado).
2. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 13 abril 2020.

Aprovado: 13 junho 2020.

Trabalho realizado no Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever as causas de morte e dados sobre mortalidade relacionada à fibrose cística (FC) por meio da metodologia de causas múltiplas de morte. **Métodos:** Dados sobre a mortalidade anual no período de 1999 a 2017 foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde do Brasil. Foram selecionadas todas as declarações de óbito em que a categoria E84 (FC) da CID-10 foi citada como causa básica ou associada de morte. Foram descritos os dados epidemiológicos e clínicos e calculadas as taxas padronizadas de mortalidade por ano e para o período de 2000 a 2017. Foi realizada a análise de regressão por pontos de inflexão para detectar mudanças nas taxas de mortalidade durante o período estudado. **Resultados:** No total, foram identificadas 2.854 mortes relacionadas à FC durante o período de estudo: de 68 em 1999 a 289 em 2017. A FC foi a causa básica de morte em 83,5% das declarações de óbito. Observou-se uma tendência contínua de aumento das taxas de mortalidade, com variação percentual anual significativa de 6,84% (5,3-8,4%) nos homens e de 7,50% (6,6-8,4%) nas mulheres. A mediana da idade de óbito aumentou de 7,5 anos em 1999 para 56,5 anos em 2017. As doenças do aparelho respiratório representaram 77% das causas associadas nas declarações de óbito em que a FC foi a causa básica de morte.

Conclusões: Observou-se no Brasil um aumento significativo e contínuo das taxas de mortalidade relacionada à FC nos últimos anos, bem como um aumento concomitante da mediana da idade de óbito.

Descritores: Fibrose cística/mortalidade; Causas de morte; Atestado de óbito; Brasil.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética causada por mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), que codifica a proteína CFTR, um canal de cloreto e bicarbonato localizado na membrana plasmática apical das células epiteliais.⁽¹⁾ A FC resulta em infecções respiratórias crônicas e bronquiectasias e é a doença genética potencialmente fatal mais comum na população branca; sua prevalência varia em diferentes origens étnicas e países.⁽²⁾ No Brasil, estima-se que a prevalência de FC varie de 1:7.500 a 1:15.000 nascidos vivos, dependendo da região.⁽³⁾

Os dados nacionais de mortalidade são provenientes de declarações de óbito fornecidas por médicos ou elaboradas por meio de laudos de testemunhas e documentadas em cartórios de registro civil.⁽⁴⁾ Os dados demográficos e médicos provenientes das declarações de óbito são codificados e processados por serviços vitais de vigilância epidemiológica localizados em cada um dos estados federados e no Distrito Federal e enviados ao Ministério da Saúde para serem consolidados como dados de todo o país.⁽⁵⁾ As estatísticas primárias de mortalidade são tradicionalmente apresentadas de acordo com a causa básica.⁽⁶⁾ No entanto, nas últimas décadas, tem-se exigido cada vez mais que se considerem todas as causas de

morte nas declarações de óbito, e não apenas a causa básica. Esses dados são chamados de "causas múltiplas de morte" e fornecem informações sobre toda a gama de processos letais que culminam na morte, oferecendo assim novos elementos e perspectivas para sua prevenção.⁽⁷⁾

O conhecimento epidemiológico sobre FC no Brasil tem melhorado significativamente desde que o Registro Brasileiro de FC iniciou a coleta de dados em 2011. Esse banco de dados atualmente reúne dados de mais de 5.000 pacientes.⁽⁸⁾ No entanto, a prevalência estimada⁽⁹⁾ de FC indica que pode haver um número significativo de pacientes não diagnosticados ou desvinculados dos centros tradicionais de assistência à saúde de pacientes com FC. Portanto, o objetivo do presente estudo foi descrever as causas de morte e a mortalidade relacionadas à FC com base em dados provenientes de declarações de óbito, por meio da metodologia de causas múltiplas de morte.

MÉTODOS

Os dados sobre a mortalidade anual foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde do Brasil por meio da metodologia de causas múltiplas de morte.⁽⁹⁾ Para o período de 1999 a 2017, selecionamos todas as mortes relacionadas à

Endereço para correspondência:

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho. Praça Renato Checchia, 122, Jardim Guedala, CEP 05610-070, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-8500. E-mail: vicres@usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

FC (categoria E84 da CID-10),⁽¹⁰⁾ citada como causa de morte em qualquer linha ou em qualquer parte do Modelo Internacional de Atestado Médico de Causa de Morte (a seção Atestado Médico da declaração de óbito).⁽⁶⁾ Complicações da causa básica (parte I da seção Atestado Médico) e causas contribuintes (parte II da seção Atestado Médico) foram conjuntamente denominadas causas associadas (não básicas) de morte.⁽⁷⁾

As causas de morte foram processadas automaticamente por meio do programa Seletor de Causa Básica fornecido pelo Ministério da Saúde do Brasil, que envolve o uso de algoritmos e tabelas de decisão que incorporam os padrões de mortalidade da OMS e as relações etiológicas entre as causas de morte.⁽¹¹⁾ Para reconstruir o processo mórbido que levou à morte, foram consideradas todas as causas de morte listadas na seção Atestado Médico da declaração de óbito, inclusive as consideradas mal definidas ou classificadas em modos de morrer pela OMS.⁽⁶⁾

Por meio de taxas de mortalidade, proporções e tendências históricas, estudamos as distribuições das seguintes variáveis: sexo, idade de óbito (dividida em faixas etárias de 5 anos), ano do óbito, causa básica de morte, causa(s) associada(s) [não básica(s)] de morte, contribuição total de cada causa de morte, média de causas de morte listadas por declaração de óbito e distribuição geográfica dos óbitos. Variáveis médicas e demográficas foram processadas por meio dos programas dBASE III Plus, versão 1.1 e dBASE IV (Ashton-Tate Corporation, Torrance, CA, EUA); Epi Info, versão 6.04d (pelo emulador de DOS dbDOS™ PRO 6) e Excel. Usamos um freeware tabulador de múltiplas causas para apresentar as causas associadas e calcular a média de causas por declaração de óbito.⁽¹²⁾

As taxas de mortalidade relacionada à FC (por 1.000.000 de habitantes) foram calculadas por ano e para todo o período (2000-2017) com base no número de mortes cuja causa básica ou associada foi a FC. Para calcular a média da taxa de mortalidade, o total de óbitos foi dividido pela soma das respectivas contagens populacionais anuais no período de 18 anos. Foram usadas estimativas de meio de ano da população brasileira (à exceção do ano de 1999, que carecia de uma estimativa de meio de ano aceitável da população anual). Usamos o programa Epidat, versão 4.2 (*Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Xunta de Galicia, Espanha*) para padronizar a média da taxa de mortalidade e a taxa bruta de mortalidade de acordo com a nova população-padrão da OMS.⁽¹³⁾ As taxas brutas e padronizadas foram calculadas por faixas etárias de 5 anos.

Para a apresentação das causas associadas listadas nas declarações de óbito em que a FC foi citada como uma das causas de morte, elaboramos listas especiais com as causas geralmente associadas à FC e as citadas com maior frequência. Evitou-se a duplicação/multiplicação das causas de morte quando presentes em listas abreviadas. O número de causas depende da amplitude da classe na CID-10 (constituída por

subcategorias, categorias, blocos e capítulos); portanto, quando duas ou mais causas mencionadas na seção Atestado Médico pertenciam à mesma classe, apenas uma causa era computada.

Usamos ANOVA para comparar as médias das causas mencionadas nas declarações de óbito e o teste H de Kruskal-Wallis para comparar os grupos quanto à mediana da idade de óbito. Usamos o *Joinpoint Regression Program*, versão 4.7.0.0 (*National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA*) para avaliar as mudanças nas tendências das taxas padronizadas pela idade. Com distribuição de Poisson, a análise dos pontos de inflexão escolhe o(s) melhor(es) ponto(s) de ajuste no(s) qual(is) a taxa aumenta ou diminui significativamente. Para uniformidade e síntese, permitimos um ponto de inflexão. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

No período de 1999-2017, houve um total de 2.854 mortes relacionadas à FC no Brasil: 1.387 (48,6%) em homens e 1.467 (51,4%) em mulheres (Tabela 1). Houve uma média de 150 mortes por ano: de 68 em 1999 a 289 em 2017. A FC foi declarada a causa básica de morte em 2.384 declarações de óbito (83,5%) e uma causa associada (não básica) em 470 (16,5%). Observou-se grande variação na distribuição dos óbitos nos estados brasileiros, Distrito Federal e regiões; por exemplo, entre 1999 e 2017, embora tenha havido apenas 6 óbitos no estado de Roraima (região Norte), foram notificados 696 óbitos no estado de São Paulo (região Sudeste) no mesmo período. A mediana da idade de óbito também foi significativamente diferente de acordo com as regiões brasileiras (Tabela 1 e Figura 1). As taxas de mortalidade no período de 2000 a 2017 são apresentadas na Tabela 2 e na Figura 2. A média da taxa padronizada de mortalidade foi maior, porém não significativamente maior, nos homens (0,8619 óbitos por milhão de habitantes) que nas mulheres (0,8345 por milhão de habitantes), e houve tendência de aumento da taxa de mortalidade em ambos os sexos (Figura 2). De 2000 para 2017, a taxa padronizada de mortalidade aumentou de 0,54 (0,00-0,89) para 1,37 (0,50-1,86) por milhão de habitantes nos homens e de 0,48 (0,00-0,86) para 1,38 (0,50-1,86) por milhão de habitantes nas mulheres. Uma variação percentual anual significativa foi identificada tanto nos homens como nas mulheres: 6,84% (5,3-8,4%) e 7,50% (6,6-8,4%), respectivamente. Com efeito, observou-se uma tendência constante e significativa de aumento da variação percentual anual em todas as faixas etárias estudadas, à exceção de indivíduos do sexo masculino na faixa etária de 0 a 4 anos.

No tocante à idade de óbito, aproximadamente 20%, 25%, 50% e 25% dos pacientes morreram com menos de 1, 4, 22 e 65 anos, respectivamente. No entanto, a média e mediana da idade de óbito aumentaram significativamente durante o período estudado. As medianas em 1999 e 2017 foram de 10,5 anos e 50,5

Tabela 1. Óbitos relacionados à fibrose cística, além da mediana e intervalo interquartil da idade de óbito relacionado à fibrose cística, de acordo com a qualificação da causa do óbito, sexo, regiões brasileiras e ano do óbito. Brasil, 1999-2017.

Variável	Óbitos, n	Mediana da idade, anos	IIQ
Qualificação da FC na morte			
Causa básica	2.384	23,5	7,5-65,5
Causa não básica	470	15,5	0,3-69,5
Sexo			
Masculino	1.387	22,5	2,5-64,5
Feminino	1.467	24,5	5,5-69,5
Regiões do Brasil			
Norte	202	38,5	2,5-69,5
Nordeste	562	19,5	2,5-58,5
Sudeste	1.360	29,5	8,5-70,5
Sul	542	19,5	2,5-58,5
Centro-Oeste	188	10,0	0,5-54,5
Anos			
1999	68	7,50	0,5-24,5
2000	88	8,50	0,5-29,5
2001	82	13,5	1,5-61,5
2002	86	7,50	0,5-18,5
2003	73	7,50	0,5-40,5
2004	92	13,5	2,0-26,5
2005	123	11,5	0,7-47,5
2006	124	19,5	4,0-55,0
2007	117	19,5	0,6-58,5
2008	109	18,5	0,8-65,5
2009	168	20,0	1,5-67,0
2010	156	35,0	8,5-70,5
2011	172	24,5	1,5-72,5
2012	173	22,5	0,8-62,5
2013	201	32,5	7,5-67,5
2014	224	31,5	12,5-71,5
2015	251	40,5	13,5-69,5
2016	258	43,0	13,5-72,5
2017	289	56,5	18,5-74,5

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. FC: fibrose cística.

anos nos homens e 6,5 anos e 61,5 anos nas mulheres, respectivamente (Figura 3).

As principais causas associadas nos casos em que a FC foi identificada como a causa básica da morte ($n = 2.384$) são apresentadas na Tabela 3, em conformidade com a estrutura da CID-10. As doenças do aparelho respiratório corresponderam a 77,0% das causas associadas, seguidas pelas doenças infecciosas (em 31,0%) e as causas mal definidas (em 24,5%). A média bruta de causas de morte por declaração de óbito foi de $3,41 \pm 1,16$ nas 2.384 declarações de óbito em que a FC foi a causa básica da morte. A mortalidade relacionada ao transplante foi relatada em apenas 3,3% dos casos (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra claramente que as taxas de mortalidade relacionada à FC aumentaram no Brasil de 1999 a 2017, e houve um aumento significativo da idade de óbito no mesmo período. Esses

resultados são contraintuitivos porque os avanços no diagnóstico e tratamento da FC poderiam resultar em um aumento da idade de óbito, mas não das taxas de mortalidade. Pelo que sabemos, este é o primeiro estudo sobre a mortalidade relacionada à FC no Brasil com a metodologia de causas múltiplas de morte, e o estudo sugere que o diagnóstico de FC pode estar aumentando no país.

O achado de que a FC foi identificada como causa básica na maioria das declarações (83,5%) indica a letalidade grave da doença. Um estudo sobre mortalidade relacionada à FC nos Estados Unidos entre 1979 e 1991 avaliou 6.500 óbitos e relatou que a FC foi a causa básica da morte em 92,5% das declarações de óbito.⁽¹⁴⁾ Um achado semelhante foi descrito na Itália, onde 480 mortes relacionadas à FC foram identificadas de 2003 a 2011, e a FC foi a causa básica em 87,5% das declarações de óbito.⁽¹⁵⁾ No passado, a FC esteve relacionada com mortalidade nos primeiros anos de vida, mas isso mudou em virtude



Figura 1. Medianas e intervalos interquartis da idade de óbito relacionado à fibrose cística, de acordo com as regiões do Brasil, 1999-2007.

do tratamento intensivo.^(1,2,16) Apesar dos grandes avanços no tratamento, a FC ainda está relacionada com sobrevida reduzida, especialmente em países em desenvolvimento.⁽¹⁶⁾ Dados provenientes do Registro Brasileiro de FC indicam que a mediana da idade de sobrevida no país é de 43 anos de vida,⁽⁸⁾ ao passo que a mediana da idade de óbito é de 15,7 anos (intervalo interquartil: 10,5-22,2); entretanto, pode haver algum viés nesses dados porque se referem principalmente a pacientes em tratamento em centros especializados em FC.

O presente estudo identificou uma preocupante tendência contínua de aumento das taxas ajustadas de mortalidade relacionada à FC, independentemente do sexo e da faixa etária, de 2000 para 2017. Resultados contrastantes quanto às tendências de mortalidade relacionada à FC foram relatados em outros países, tais como Espanha e Itália, bem como na União Europeia.

Na Espanha, no período de 1981 a 2016, houve uma ligeira redução geral da taxa de mortalidade ajustada pela idade.⁽¹⁷⁾ Em 27 países da União Europeia, foi observada uma tendência contínua de redução das taxas de mortalidade relacionada à FC de 1996 para 2010, embora tenha havido diferenças conforme o país e o sexo.⁽¹⁸⁾ Na Itália, no período de 1970 a 2011, as taxas de mortalidade relacionada à FC diminuíram em recém-nascidos e crianças, e aumentaram em adolescentes e adultos jovens até 1990, mas depois diminuíram; entretanto, em pacientes com mais de 19 anos de idade, as taxas começaram a aumentar em 1990.⁽¹⁵⁾

É improvável que a tendência de aumento da mortalidade mostrada no presente estudo seja causada por uma piora do tratamento médico de pacientes com FC ao longo do tempo. Essa tendência de aumento da mortalidade provavelmente se deve ao maior número

Tabela 2. Taxas padronizadas de mortalidade relacionada à fibrose cística e análise dos pontos de inflexão de acordo com o sexo e a faixa etária. Brasil, 2000-2017.

Sexo	TPM por milhão de habitantes			VPA (IC95%)
	2000	2017	Média	
Masculino				
Faixa etária, anos				
0-4	1,92	2,31	2,47	1,30 (-0,9 a 3,6)
5-24	0,40	0,87	0,55	6,23* (3,6-8,9)
25-64	0,10	0,80	0,39	9,42* (6,2-12,7)
65 e +	2,16	5,93	3,35	9,20* (6,2-12,3)
Total	0,54	1,37	0,86	6,84* (5,3-8,4)
Feminino				
Faixa etária, anos				
0-4	2,12	2,14	2,33	3,91* (1,3-6,6)
5-24	0,41	1,02	0,62	5,87* (3,4-8,4)
25-64	0,17	0,63	0,36	8,56* (6,0-11,2)
65 e +	0,73	6,52	2,90	10,94* (7,4-14,6)
Total	0,48	1,38	0,83	7,50* (6,6-8,4)

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. TPM: taxa padronizada de mortalidade; e VPA: variação percentual anual. *VPA é significativamente diferente de zero com $\alpha = 0,05$.

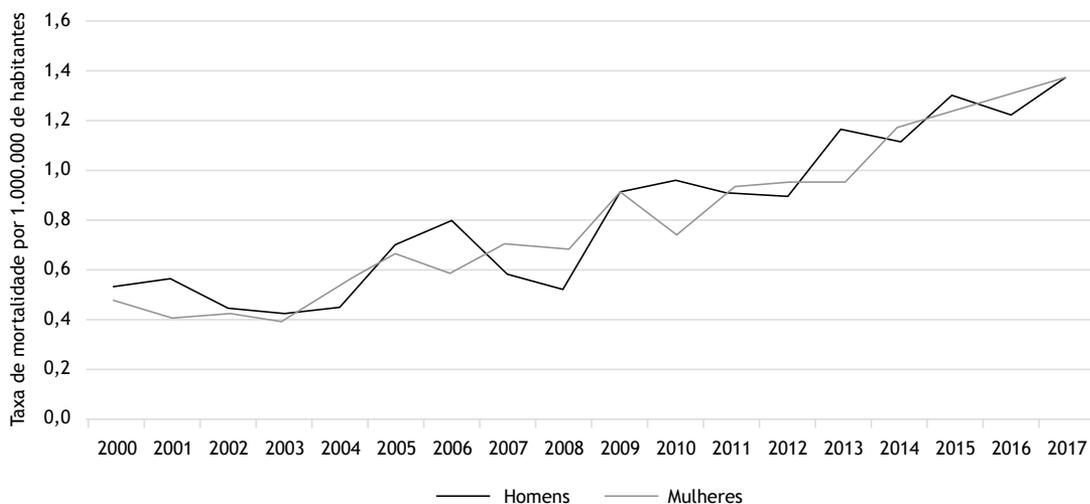


Figura 2. Taxas de mortalidade relacionada à fibrose cística padronizadas pela idade, de acordo com o sexo. Brasil, 2000-2017.

de mortes atribuídas à FC nos últimos anos. Além disso, ela pode estar relacionada com melhorias no diagnóstico clínico de FC e a adoção da triagem neonatal de FC. Embora haja dados que indiquem que a triagem neonatal de FC possa diminuir a mortalidade neonatal relacionada à FC,⁽¹⁵⁾ ela também pode aumentar a notificação de óbito em virtude de um diagnóstico bem estabelecido de FC. A implantação da triagem neonatal de FC iniciou-se em 2000-2001 em alguns estados brasileiros (Santa Catarina, Paraná e Minas Gerais), embora só tenha sido iniciada em São Paulo, o estado mais populoso do Brasil, em 2010.⁽¹⁹⁾ Dados do Ministério da Saúde do Brasil descrevem um aumento dos casos recém-diagnosticados de FC — de 132 em 2014 para 167 em 2018 — e um aumento de quase 50% dos casos de FC em acompanhamento regular durante o mesmo período.⁽¹⁹⁾ Teoricamente, todos os

estados brasileiros realizam a triagem neonatal de FC desde 2013, mas há evidências de que existem desigualdades entre as regiões/estados.⁽²⁰⁾

O achado de que a mediana e a média de idade de óbito aumentaram significativamente no período de 1999 a 2017 foi antecipado em virtude dos avanços no tratamento da FC^(1,16); entretanto, trata-se de um achado paradoxal no contexto da tendência de aumento das taxas de mortalidade relacionada à FC, que não pode ser atribuída à introdução de moduladores de CFTR, porque esses medicamentos ainda não estão disponíveis para a maioria dos pacientes com FC no Brasil. Embora a expansão da triagem neonatal de FC tenha contribuído significativamente para o diagnóstico precoce da FC no Brasil,⁽⁸⁾ nossos achados a respeito da idade de óbito provavelmente não estão relacionados com a triagem

Tabela 3. Causas associadas (não básicas) nas declarações de óbito (N = 2.384) nas quais a fibrose cística foi identificada como causa básica. Brasil, 1999-2017.^a

Causas associadas de morte (capítulos e rubricas da CID-10)	n	%
Algumas doenças infecciosas e parasitárias (A00-B99)	788	31,1
Doenças infecciosas intestinais (A00-A09)	22	0,9
Tuberculose (A15-A19)	14	0,6
Septicemias (A40-A41)	749	31,4
Neoplasias [tumores] (C00-D48)	23	1,0
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários (D50-D89)	63	2,6
Anemias (D50-D64)	26	1,1
Outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos (D65-D89)	39	1,6
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00-E90)	359	15,1
Diabetes mellitus (E10-E14)	107	4,5
Desnutrição (E40-E46)	168	7,0
Transtornos mentais e comportamentais (F01-F99)	24	1,0
Doenças do sistema nervoso (G00-G99)	34	1,4
Doenças do aparelho circulatório (I00-I99)	362	15,2
Doenças hipertensivas (I10-I13)	74	3,1
Doenças isquêmicas do coração (I20-I25)	30	1,3
Doenças cardíaca pulmonar e da circulação pulmonar (I26-I28)	93	3,9
Cardiomiopatias (I42)	9	0,4
Parada cardíaca (I46)	44	1,9
Arritmias cardíacas (I47-I49)	26	1,1
Insuficiência cardíaca (I50)	83	3,5
Complicações de cardiopatias e doenças cardíacas mal definidas (I51)	9	0,4
Doenças do aparelho respiratório (J00-J99)	1,836	77,0
Pneumonia (J12-J18)	947	39,7
Bronquite (J40-J42)	3	0,1
Enfisema (J43)	20	0,8
Outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas (J44)	122	5,1
Asma (J45-J46)	7	0,3
Bronquiectasia (J47)	59	2,5
Outras doenças respiratórias que afetam principalmente o interstício (J80-J84)	70	2,9
Insuficiência respiratória não classificada em outra parte (J96)	1,093	45,9
Outros transtornos respiratórios (J98)	179	7,5
Doenças do aparelho digestivo (K00-K93)	129	5,4
Íleo paralítico e obstrução intestinal sem hérnia (K56)	23	1,0
Doenças do fígado (K70-K77)	49	2,1
Outras doenças do pâncreas (K86)	21	0,9
Doenças da pele e do tecido subcutâneo (L00-L99)	3	0,1
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00-M99)	20	0,8
Doenças do aparelho geniturinário (N00-N99)	150	6,3
Insuficiência renal (N17-N19)	133	5,6
Gravidez, parto e puerpério (O00-O99)	2	0,1
Algumas afecções originadas no período perinatal (P00-P96)	84	3,5
Transtornos relacionados com a gestação de curta duração e peso baixo ao nascer não classificados em outra parte (P07)	28	1,2
Transtornos respiratórios e cardiovasculares específicos do período perinatal (P20-P29)	30	1,3
Septicemia bacteriana do recém-nascido (P36)	33	1,4
Outras obstruções intestinais do recém-nascido (P76)	11	0,5
Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (Q00-Q99)	32	1,3
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (R00-R99)	585	24,5
Hemorragia das vias respiratórias (R04)	33	1,4
Outros sintomas e sinais relativos aos aparelhos circulatório e respiratório (R09)	215	9,0
Choque não classificado em outra parte (R57)	88	3,7
Caquexia (R64)	15	0,6
Falência de múltiplos órgãos (R688)	214	9,0
Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas (S00-T98)	50	2,1
Corpo estranho no trato respiratório (T17)	16	0,7
Complicações de procedimentos não classificadas em outra parte (T81)	20	0,8
Causas externas de morbidade e de mortalidade (V01-Y98)	92	3,9
Intervenção cirúrgica com transplante de todo o órgão e outras (Y83-Y84)	79	3,3
Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde (Z00-Z99)	2	0,1

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. ^aDuplicação/multiplicação de causas removidas dos capítulos da CID-10.

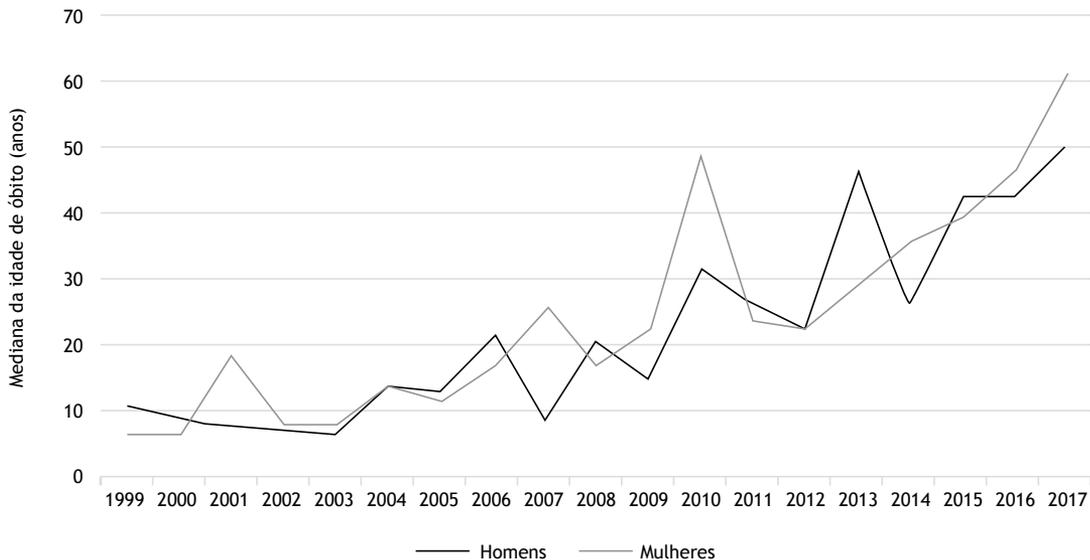


Figura 3. Tendências da mediana da idade de óbito relacionado à fibrose cística, de acordo com o sexo. Brasil, 1999-2017.

neonatal de FC, em virtude de sua implantação recente na maioria dos estados brasileiros. Por outro lado, há uma clara contribuição da triagem neonatal de FC para o número de casos recém-diagnosticados de FC.⁽⁸⁾ Não obstante, o achado preocupante de que 25% das mortes relatadas ocorreram na faixa etária de 0 a 4 anos pode estar relacionado com o diagnóstico mais precoce por meio da triagem neonatal de FC. Um achado do presente estudo pode, porém, indicar um cenário distinto no que tange ao aumento das notificações de óbitos relacionados à FC em faixas etárias maiores (> 25 anos): embora a idade de óbito tenha sido alta na região Norte, o número de pacientes com FC foi pequeno,⁽⁸⁾ provavelmente em virtude da falta de acesso consistente a testes confiáveis de diagnóstico de FC, levando a notificação ou diagnóstico incorreto da doença em alguns dos casos aqui relatados.

A metodologia de causas múltiplas de morte permitiu a recuperação dos dados de todas as causas associadas de morte, consideradas comorbidades nas declarações de óbito em que a FC foi a causa básica. Como esperado, a maioria dessas doenças associadas eram doenças respiratórias (77%), seguidas por doenças infecciosas (31%). Estudos anteriores nos EUA⁽¹⁴⁾ e na Itália⁽¹⁵⁾ selecionaram apenas um subconjunto de causas associadas, escolhidas de acordo com sua prevalência e relevância clínica em relação à FC. Notamos algumas diferenças entre nossos resultados e os dos estudos supracitados: a contribuição da pneumonia (39,7%) no Brasil foi maior do que a verificada nos EUA (18,3%) e na Itália (19,8%); o mesmo ocorreu em relação às proporções de septicemia (31,4%) e desnutrição/caquexia (7,6%) no Brasil em comparação com as observadas na Itália (16,9% e 2,5%, respectivamente).^(15,16) No entanto, diabetes e insuficiência renal foram significativamente maiores na Itália (16,5% e 12,9%, respectivamente)⁽¹⁵⁾ do que em nosso estudo (4,5% e 5,6%, respectivamente).

O conhecimento epidemiológico a respeito da FC no Brasil mudou na última década em virtude do Registro Brasileiro de FC. Com dados sobre mais de 5.000 pacientes com FC de mais de 50 centros de referência em FC em 22 estados brasileiros, o Registro exhibe, entre outros dados, a mortalidade anual relacionada à FC: de 2009 a 2017, apenas 297 mortes foram incluídas no Registro, embora tenhamos compilado 1.897 mortes relacionadas à FC no mesmo período. Essa diferença pode ser explicada pelas dificuldades de acesso dos pacientes com FC aos centros especializados em FC (onde os pacientes são incluídos no Registro) e pelo preenchimento impreciso das causas de morte nas declarações de óbito. Ambas as situações são passíveis de ocorrer, pois a prevalência estimada de FC indica um número muito maior de pacientes no Brasil.⁽³⁾ Elbert et al.⁽²¹⁾ compararam dados referentes à mortalidade relacionada à FC provenientes do *American CFF Registry* e do *Multiple Cause of Death File* (baseados em declarações de óbito de residentes nos EUA) no período de 2012 a 2014. Foi observada uma sobreposição muito boa entre os dois sistemas na faixa etária de 1 a 60 anos (87% dos registros). No que tange àqueles com mais de 75 anos de idade, foram encontrados menos de 5 óbitos relacionados à FC no *CFF Registry* e 42 no *Multiple Cause Of Death File*. Quadro semelhante foi observado naqueles com menos de 12 meses de idade.⁽²¹⁾ É possível que algumas das inconsistências de nossos dados possam ser explicadas como propuseram Elbert et al.⁽²¹⁾: em pacientes mais jovens, dificuldades de acesso a centros especializados em FC ou morte muito prematura; em pacientes mais velhos, imprecisões na descrição da causa da morte nas declarações de óbito.

As vantagens e limitações de estudos de mortalidade com metodologias baseadas em registros ou declarações de óbito foram discutidas por Quintana-Gallego et al.,⁽¹⁸⁾ segundo os quais uma cobertura de quase 100% da

população pode ser alcançada por meio de declarações de óbito. As estatísticas de mortalidade populacional sofrem de problemas de quantidade e qualidade. Em 2017, o Ministério da Saúde do Brasil estimou uma cobertura de 96,3% em todo o país, variando de 92,7% na região Norte a 100,0% na região Sul.⁽²²⁾ No tocante à qualidade, um estudo recente de vigilância sobre estatística com a metodologia de causas múltiplas de morte no Brasil revelou que a média bruta de causas por declaração de óbito aumentou de 2,81 para 3,02 (um aumento de 7,5%) no período de 2003 a 2015; a proporção de declarações de óbito com apenas uma causa de morte diminuiu de 20,32% para 13,75% e a proporção de declarações de óbito com causas mal definidas de morte como causa básica diminuiu de 12,95% para 5,59% (uma redução de 56,22%).⁽²³⁾ No entanto, existem problemas específicos no que tange à FC. Embora seja usado no Brasil o processamento automático de dados sobre mortalidade, a inclusão das causas da morte ainda é uma tarefa realizada por nosologistas treinados, que podem cometer um erro e inserir um código incorreto da CID-10. Corre-se o

risco de que isso aconteça com a fibrose pulmonar (subcategoria J84.1 da CID-10, com quatro caracteres), que pode ser confundida com a FC ou vice-versa.⁽¹⁰⁾ É mais provável que isso ocorra com pacientes mais velhos, porque geralmente se espera que a FC reduza a expectativa de vida. Além disso, como a FC é uma causa relativamente rara de morte, as tabelas de decisão para processamento automático podem não incluir as normas e disposições da CID a respeito da mortalidade e envolvendo todas as doenças e sua história natural. Finalmente, é de suma importância que os médicos declarem corretamente todas as causas de morte nas declarações de óbito.

O presente estudo mostrou um aumento significativo e contínuo das taxas de mortalidade relacionada à FC no Brasil nos últimos anos, com um aumento concomitante da mediana da idade de óbito. Acreditamos que esses achados resultem de um aumento do diagnóstico de FC no país e esperamos que essa tendência de aumento das taxas de mortalidade relacionada à FC diminua nos próximos anos, o que indicará melhor assistência à saúde dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>
- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-1904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60327-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60327-5)
- Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.006>
- Brasil. Presidência da República. Casa Civil [homepage on the Internet]. Lei no. 6.015, de 31 de dezembro de 1973. [about 73 screens]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6015compilada.htm
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações de Mortalidade: Manual de Procedimentos Operacionais. Brasília: o Ministério; 1999.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th rev. vol 2. Instruction Manual. Geneva: World Health Organization; 1993.
- Santo AH. Multiple causes of death: presentation forms and analysis methods [thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1988.
- Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [homepage on the Internet]. GBEFC; c2017 [cited 2020 Mar 8]. The Brazilian Cystic Fibrosis Patient Registry 2017. [Adobe Acrobat document, 56p.]. Available from: http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2017_EN.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2020 [cited 2020 Mar 8]. Portal da Saúde. Transferência/Download de Arquivos. Arquivos de Dados. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=26&pad=31655>
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th rev. vol 1. Geneva: World Health Organization; 1993.
- Santo AH, Pinheiro CE. The use of the microcomputer in selecting the basic cause of death [Article in Portuguese]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1995;119(4):319-327.
- Santo AH, Pinheiro CE. Multiple causes-of-death tabulator [Article in Portuguese]. *Rev Bras Epidemiol*. 1999;2(1-2):90-97. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X1999000100009>
- Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age Standardization of Rates: A New WHO Standard. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Halliburton CS, Mannino DM, Olney RS. Cystic fibrosis deaths in the United States from 1979 through 1991. An analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150(11):1181-1185. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1996.02170360071012>
- Alicandro G, Frova L, Di Fraia G, Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):267-274. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.07.010>
- Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
- Villaverde-Hueso A, Sánchez-Díaz G, Molina-Cabrero FJ, Gallego E, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. Mortality Due to Cystic Fibrosis over a 36-Year Period in Spain: Time Trends and Geographic Variations. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(1):119. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010119>
- Quintana-Gallego E, Ruiz-Ramos M, Delgado-Pecellin I, Calero C, Soriano JB, Lopez-Campos JL. Mortality from cystic fibrosis in Europe: 1994-2010. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):133-142. <https://doi.org/10.1002/ppul.23337>
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2020 [updated 2017 Aug 21; cited 2020 Mar 18]. Dados sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal. Available from: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/dados-sobre-o-programa-nacional-da-triagem-neonatal>
- Mallmann MB, Tomasi YT, Boing AF. Neonatal screening tests in Brazil: prevalence rates and regional and socioeconomic inequalities. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(4):487-494. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.02.008>
- Elbert A, Petren KM, Rizvi S, Marshall B, Loeffler D, Fink A. Assessing death data of people with CF in 2102-2014: comparison between the CFF Registry and Multiple Cause of Death Data. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(S45). <https://doi.org/10.1002/ppul.23576> <https://doi.org/10.1002/ppul.23576>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise da Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério; c2020 [cited 2020 Mar 18]. Indicadores de cobertura que utilizam a metodologia do Busca Ativa Available from: <http://svs.aids.gov.br/dantps/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/busca-ativa/indicadores-de-saude/cobertura/>
- Santo AH, Pinheiro CE. Reassessment of the epidemiological multiple-cause-of-death potential use in Brazil, 2015. *ResearchGate* [serial on the Internet]. 2019 May [cited 2020 Mar 18]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/333264475_Reassessment_of_the_epidemiological_multiple_cause-of-death_potential_use_in_Brazil_2015