



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**MARIA LUIZA BARRETO TEODOSIO**

**INVESTIGAÇÃO DOS ÓBITOS PRECOSES EM CRIANÇAS COM TRIAGEM  
POSITIVA PARA FIBROSE CÍSTICA NA BAHIA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR - BA**

**2022**

**MARIA LUIZA BARRETO TEODOSIO**

**INVESTIGAÇÃO DOS ÓBITOS PRECOSES EM CRIANÇAS COM TRIAGEM  
POSITIVA PARA FIBROSE CÍSTICA NA BAHIA**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Carolina de Godoy Almeida.

**SALVADOR**

**2022**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, com muito amor, à minha mãe, que sempre esteve ao meu lado, me apoiando e me dando suporte em todas as etapas.

Ao meu pai por sempre acreditar no meu potencial e me colocar para cima em todos os momentos de angústia.

À minha irmã por todo amor, cuidado e zelo ao me perguntar como foi meu dia na faculdade assim que abro a porta de casa e sempre ser meu alicerce em todos os momentos.

À minha orientadora, Dra. Carolina Godoy, que, desde o primeiro contato, no segundo ano de curso, me acolheu e me apresentou à pesquisa científica. Agradeço a senhora por ser um exemplo de profissional, se tornando uma referência para mim durante esses 2 anos. Além disso, por sempre me acolher e escutar todas as minhas dúvidas e angústias. Muito obrigada pela confiança e apoio.

À minha professora de metodologia da pesquisa, Dra. Hermila Guedes, que sempre esteve presente quando surgia dúvidas e questionamentos durante o processo de construção do trabalho.

À Dra. Tatiana Amorim, pediatra da APAE, por sempre conseguir um tempo para me ajudar na construção do trabalho entre seus atendimentos. Além disso, por toda paciência e acolhimento.

Aos meus amigos, agradeço por sempre me incentivarem, vibrarem com as minhas conquistas e me ajudarem a reconhecer erros e saber meus limites. Além disso, agradeço por tornarem esse período mais tranquilo, leve e sendo um suporte fundamental para mim.

Por fim, agradeço à toda APAE, por me acolherem tão bem e serem sempre solícitos comigo durante a pesquisa. Guardarei cada um de vocês no meu coração.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A triagem neonatal (TN) para Fibrose Cística (FC), bem como os avanços no diagnóstico e no tratamento, têm contribuído para prevenção de óbitos por essa doença. No Brasil, as mortes antes do 1º ano de vida, correspondem a 90% dos óbitos em menores de 5 anos, sendo os óbitos pós-neonatais responsáveis por aproximadamente 44% desses. Entre as crianças com TN positiva para FC, continuam a ocorrer óbitos antes da conclusão da investigação diagnóstica. Estudar as causas desses óbitos pode possibilitar a adoção de medidas para evitar esse desfecho fatal.

**OBJETIVOS:** Analisar as causas de óbitos em crianças com TN alterada para FC, sem conclusão do diagnóstico, em um estado do Nordeste do Brasil. **MATERIAL E**

**MÉTODOS:** Trata-se de uma série de casos, com dados secundários obtidos do serviço de referência em triagem neonatal do estado e do banco de informação de óbitos. Incluiu-se todos os lactentes que obtiveram, pelo menos, um teste de tripsinogênio imunorreativo (TIR) positivo na TN para FC entre 2013 e 2017 e que evoluíram para óbito antes de finalizar todas as etapas da investigação para a doença.

**RESULTADOS:** Incluídas 138 crianças, das quais, 93 (67,4%) tiveram elevação da primeira dosagem da TIR (TIR1) e faleceram antes de serem submetidas à segunda TIR (TIR2). Quarenta e cinco (32,6%) crianças foram submetidas aos dois exames (TIR1 e TIR2), 34/45 (75,6%) com TIR2 elevada. Quatro RN foram submetidos a um teste do suor, com o exame alterado em um deles. Obteve-se a idade do óbito em 96 (69,6%) casos, mediana (IIQ) de idade de 34,5 (17,8 – 58,0) dias, sendo que 57 (59,5) casos ocorreram entre 28 dias e 364 dias. Entre os 138 lactentes que tiveram a TIR1 elevada, 24 (5,8%) tiveram alteração em outros testes da TN: 12 com alterações no perfil de aminoácidos, 5 com alteração na eletroforese de hemoglobinas, 5 alterações na 17-hidroxi-progesterona e 1 na dosagem do TSH. Obteve-se as declarações de óbitos de 21 (61,7%) crianças dentre as 34 crianças com TIR1 e TIR2 elevadas. A mediana (IIQ) da idade do óbito foi 42 (30 - 55) dias, com mediana (IIQ) do tempo entre o resultado do TIR2 e o óbito de 10 (4 – 28 dias) dias. Todos os 21 óbitos ocorreram em ambiente hospitalar. Observou-se que as principais causas de óbito foram quadros infecciosos (47%), más-formações congênicas (19%) e cardiopatias (15%). Entre as causas infecciosas a septicemia esteve presente em 44% desses quadros, seguido por pneumonia (13%). **CONCLUSÃO:** O presente estudo demonstrou as dificuldades na conclusão do protocolo da TN para FC nessa população. Houve elevada frequência de doenças infecciosas entre as causas dos óbitos. A TN positiva para FC deve alertar os profissionais de saúde para a possibilidade real de uma doença metabólica de difícil manejo, objetivando otimizar o diagnóstico definitivo, o que pode evitar principalmente a ocorrência de óbitos pós-neonatais.

**Palavras-chaves:** Fibrose Cística. Óbitos neonatais precoces. Triagem neonatal

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Advances in diagnosis and treatment of Cystic Fibrosis (CF), as well as newborn screening, have all helped to reduce the number of deaths caused by this disease. In Brazil, deaths before the age of one year account for 90% of fatalities in children under the age of five, with post-neonatal deaths accounting for about 44% of these. Until the diagnostic investigation is over, deaths among children with positive CF NBS continue to occur. The adoption of measures to prevent this deadly failure may be made possible by researching the causes of these obituaries. **OBJECTIVES:** Examining the causes of deaths in children with NBS who had been switched to CF, but without a diagnosis, in a state in the northeast of Brazil. **METHODS AND MATERIALS:** It involves a case series with secondary data from the state's neonatal referral service and the death information database. Included were all child who received at least one positive immunoreactive triypsinogen (IRT) test in the CF NBS between 2013 and 2017 and who passed away prior to the completion of all phases of the disease's research. **RESULTS:** Met the inclusion criteria 138 children, of whom 93 (67.4%) had elevated first IRT dosage (IRT1) and died before being subjected to second IRT (IRT2). Forty and five (32,6 %) children were subjected to the two exams (IRT1 and IRT2), with 34/45 (75,6 %) having elevated IRT2. Four newborns were conducted to gather information of their suor, with one of them having the exam altered. In 96 (69.6%) cases, the age of the death was obtained; the median age (IQR) was 34.5 (17,8-58,0) days, with 57 (59%) data remains between 28 and 364 days. Twenty and four (5,8%) of the 138 newborns who had elevated IRT1 had alterations in other NBS tests, including: 12 with modifications to the amino acid profile, 5 with modifications to the hemoglobin electrophoresis, and 5 with modifications to the 17-hydroxy-progesterone and 1 in the TSH dosage. Obtained death certificates for 21 (61,7%) of the 34 children with elevated IRT1 and IRT2. The median (IIQ) of the obituary's age was 42 (30 - 55) days, with a median (IQR) of 10 (4 - 28 days) between the IRT2 result and the obituary. All 21 deaths occurred in a hospital setting. The most common causes of death were infections (47 %), congenital maformation (19 %), and cardiopathies (15 %). Septicemia was present in 44 % of these subgroups as an infectious cause, followed by pneumonia (13 %). **CONCLUSION:** The current study demonstrated the difficulties in completing the NBS procedure for CF in this population. There was a high frequency of infectious diseases among the causes of death. A positive CF NBS should alarm healthcare professionals to the genuine possibility of a metabolic disease with difficult management, with the goal of minimizing the final diagnosis, which can help to avoid newborn deaths.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, Neonatal Mortality, Newborn screening

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	7
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	9
2.1 Objetivo geral.....	9
2.2 Objetivos específicos.....	9
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	10
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	19
4.1 Desenho de estudo.....	19
4.2 Amostra a ser estudada.....	19
4.3 Critérios de elegibilidade.....	19
4.4 Instrumentos de coleta de dados.....	19
4.5 Variáveis.....	20
4.6 Análise dos dados.....	20
<b>5 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	21
<b>6 RESULTADOS</b> .....	22
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36
<b>APÊNDICE</b> .....	39
<b>ANEXOS</b> .....	41

## 1 INTRODUÇÃO

A taxa de mortalidade infantil está diminuindo em várias regiões do mundo, principalmente no que tange doenças infecciosas. Entretanto, atualmente, observa-se que os índices de óbitos no período neonatal ainda permanecem altos, associados, principalmente, a complicações relacionadas à prematuridade, malformações congênitas, infecções e sepse.<sup>1,2</sup>

A triagem neonatal, conhecida como teste do pezinho, tem como função diagnosticar as doenças neonatais e infecciosas comuns nesse período, a fim de permitir uma intervenção precoce, melhora na qualidade de vida e estabelecimento do melhor tratamento para prevenir sequelas.<sup>1-3</sup>

O diagnóstico da fibrose cística (FC) é realizado em duas dosagens, sendo a primeira em até 5 dias de vida e a segunda em até um mês de vida.<sup>3</sup> Assim, quando ambos os testes apresentam resultados elevados, pode-se suspeitar da doença, sendo necessário o encaminhamento da criança para a realização do teste do suor ou análise do DNA.<sup>4</sup> O diagnóstico da FC pode ser alcançado através das manifestações clínicas, juntamente com o histórico familiar, entretanto a triagem neonatal para fibrose cística (TNFC) possibilita que isso ocorra mais precocemente.<sup>5,6</sup>

No passado, a Fibrose Cística estava altamente relacionada com a mortalidade nos primeiros anos de vida das crianças, porém, devido aos avanços no seu tratamento e diagnóstico precoce, essa ocorrência vem se tornando cada vez menos comum. Ademais, segundo estudo da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, doenças do aparelho respiratório, com insuficiências respiratórias, sepse e doenças infecciosas e parasitárias são as principais causas associadas nas declarações de óbito onde a FC foi identificada como causa básica. Porém, vale ressaltar que, existem situações que não há a possibilidade de realizar o diagnóstico para FC a tempo, devido ao falecimento precoce dessas crianças.<sup>7</sup>



Dessa maneira, em estudo publicado conduzido no estado da Bahia acerca da TNFC, observou-se um contingente de recém-nascidos que foram triados positivamente para FC.<sup>3</sup> Entretanto, esses indivíduos foram a óbito antes de terem seu diagnóstico confirmado ou excluído. Sendo assim, investigar as causas desses óbitos é de extrema importância para esclarecer se porventura estão ou não associadas à doença e se poderiam ter sido óbitos evitáveis.<sup>7, 8, 9</sup>

## **2 OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL:**

Analisar as causas de morte precoce das crianças com triagem neonatal positiva para fibrose cística na Bahia.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Investigar, através dos atestados de óbitos, uma possível relação entre a etiologia da morte dos recém-nascidos e doenças triadas pela Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) principalmente FC.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

A maior parte dos óbitos na infância ocorrem no primeiro ano de vida, principalmente no primeiro mês (óbitos neonatais). Uma das principais causas perinatais é a prematuridade, o que comprova a importância dos fatores ligados à gestação, parto e pós-parto, os quais, na maioria das vezes, podem ser evitáveis por meio de uma assistência à saúde de qualidade.<sup>2</sup>

A mortalidade infantil está diminuindo em diversas regiões do mundo, principalmente em relação às causas infecciosas, entretanto os casos de óbitos devido a mal formações congênitas estão aumentando.<sup>1</sup> Houve um avanço, no Brasil, no que tange a cobertura de atenção pré-natal e o desafio atual é assegurar um cuidado de qualidade para a gestante e seu filho. Além disso, deve-se permitir o diagnóstico e intervenção precoce para prevenção da prematuridade e infecções durante a gestação, já que essas duas são uma das principais causas de mortalidade infantil.<sup>2</sup>

Cerca de 80% das mortes neonatais são devidas a três causas: Prematuridade e baixo peso ao nascer, complicações neonatais e asfixia e sepse e infecções neonatais. A prematuridade é a causa de óbito mais significativa dessas. A OMS define essa como o nascimento antes das 37 semanas completas e pode ser classificada em pré-termo (32 a < 37 semanas), muito prematuro (28 a < 32 semanas) e extremamente prematuro (< 28 semanas). Apesar de apresentar uma definição concreta, determinar a prematuridade na prática clínica é desafiador, pois requer uma idade gestacional precisa. Já o peso é fácil de ser obtido e quando o RN apresenta menos que 2,5 Kg pode ser classificado como baixo peso ao nascer (BP), de modo geral, os prematuros são BP, mas pode existir bebês a termo com esse peso. Há uma estimativa que 15 milhões de bebês nascem prematuros a cada ano e esse número vem aumentando. Já a sepse é uma condição evitável e potencialmente fatal, reconhecida como prioridade pela OMS. Ela pode ser dividida em sepse de início precoce (SIP), podendo ocorrer nas primeiras 72 horas de vida, e sepse tardia (SIT), a qual ocorre entre 72 horas e 28 dias, essa pode ser adquirida tanto no hospital quanto na comunidade. Estima-se que a sepse neonatal afeta de 1,3 a 3,9 milhões de recém-nascidos e pode

ser responsável por 400.000 a 900.000 óbitos anuais. A maior incidência de sepse neonatal é em prematuros com BP.<sup>10</sup>

No final da década de 1950, o pesquisador Robert Guthrie estudava maneiras de detectar fenilcetonúria antes dos sintomas se desenvolverem em bebês, a fim de prevenir o déficit intelectual causado pela doença. Dessa maneira, desenvolveu com sucesso um exame de sangue utilizando papel filtro para rastrear a doença e na década de 1960 foi implementado nos Estados Unidos. No Brasil, a triagem neonatal foi instalada em 1976 pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) na cidade de São Paulo e, em 1992, foi implantada ao SUS, determinando obrigatoriedade em todos os recém-nascidos vivos para a avaliação de Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito.<sup>11</sup>

Em 1979, Jeanette R. Crossley demonstrou que o TIR se encontrava na triagem de manchas de sangue seco em recém-nascidos eventualmente diagnosticados com FC.<sup>3</sup> Entretanto, apenas em 6 de junho de 2001, o PNTN incluiu a detecção precoce de doenças congênitas como, doenças falciformes, hemoglobinopatias e, por fim, a Fibrose Cística. O PNTN pode atuar como promoção, prevenção ou cura e, dessa maneira, pode envolver órgãos de esfera federal, estadual e municipal.<sup>11,12</sup>

Devido a sua fisiopatologia, a FC pode ser identificada através da quantidade de cloro e sódio na saliva e no suor, indução da secreção de cloro pelo CFTR em biópsias retais e estudo genético da mutação do gene nos alelos, anormalidades bioelétricas no epitélio nasal. Pelo mesmo mecanismo, pode-se realizar a triagem neonatal da FC (TNFC) através da tripsina imunorreativa (TIR).<sup>4-6</sup> O TIR é um indicador indireto da FC, pois avalia a integridade pancreática, e, em lactentes com FC e disfunção pancreática, a liberação das enzimas do pâncreas é dificultada e a TIR não é removida da corrente sanguínea para sua conversão da forma ativa. Dessa maneira, pacientes com FC apresentam níveis sanguíneos elevados dessa enzima – mesmo em casos com suficiência pancreática. Esse aumento acontece devido à lesão pancreática que

ocorre no período intrauterino, levando a um refluxo das enzimas pancreáticas para a corrente sanguínea.<sup>13,14</sup>

O TNFC é realizado em 2 dosagens de TIR, sendo a primeira realizada preferencialmente em até 5 dias de vida e a segunda em até 30 dias de vida. O valor de referência para a população normal é 70 ng/ml. Como a elevação do tripsinogênio diminui após o primeiro mês de vida, caso a criança não consiga realizar o exame nos dias preferenciais, o momento da primeira coleta não é tão crítico, entretanto a segunda não deve ocorrer antes de 10 dias e não pode passar de 30 dias. Já nos casos em que a criança passa desse período é recomendado a realização do teste do suor.<sup>4-6</sup> Quando ambos os testes apresentam resultado elevado, pode-se suspeitar da doença, porém o TNFC não confirma o diagnóstico, pois o índice falso-positivo é bastante alto, por isso é necessário encaminhar o paciente para realização do teste do suor ou análise do DNA, a fim de confirmar ou excluir o diagnóstico da doença.<sup>11</sup>

Frente as duas dosagens elevadas de TIR, faz-se o teste do suor para confirmação ou exclusão do diagnóstico.<sup>5</sup> O TNFC pode levar tanto a falso positivos quanto a falso negativo, os falsos negativos ocorrem mais frequentemente em RN com Íleo meconial ou quando as amostras de sangue são colhidas após 30 dias de vida ou são pequenas ou insuficientes.<sup>11</sup> Os níveis de TIR podem ser aumentados em pacientes com uma diminuição da taxa de filtração glomerular e esse aumento é evidente mesmo em pacientes com insuficiência renal leve. Nesses casos, deve ser realizado o exame padrão-ouro: Teste de suor.<sup>15,16</sup>

A TNFC foi implantada, na Bahia, através da portaria, judicialmente, em 2013, e é realizada pelo PNTN, uma vez que a amostra de sangue seco é obtida na maioria dos recém-nascidos para testagem de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e hemoglobinopatias, fibrose cística (FC) e, mais recentemente, hiperplasia adrenal congênita.<sup>4</sup> Contudo, esse teste é bastante questionado, já que muitos acreditam que faltam evidências para que um diagnóstico possa melhorar o resultado do paciente e outros creem que quanto mais cedo forem diagnosticados com a

doença, ou seja, a priori do início do acometimento pulmonar clínico, apresentam um prognóstico melhor do que aqueles pacientes que foram diagnosticados depois. Isso está intimamente ligado ao déficit nutricional, o qual leva a uma disfunção pulmonar precoce. Por isso é necessário realizar o diagnóstico o mais breve possível.<sup>5,7</sup>

O teste do suor é realizado pela coleta de suor com iontoforese de pilocarpina e pela determinação química da concentração de cloreto. Os pacientes submetidos a esse teste são aqueles RN com resultados positivos de triagem neonatal, lactentes com sintomas de FC, crianças e adultos com sinais sugestivos de FC, por exemplo infertilidade masculina, infecções respiratórias ou sinusite crônica, e irmãos de um paciente com FC confirmada. A interpretação desse teste pode ser dada de três maneiras: Normal, quando o cloreto no suor é menor ou igual a 29 mmol/L, o que pode ser suficiente para descartar FC, exceto em paciente com a clínica muito característica, os quais é realizado outro exame; Duvidoso, a quantidade de cloreto fica entre 30 mmol/L e 59 mmol/L, e sugere possível diagnóstico de FC devendo realizar outro teste e um acompanhamento mais cuidadoso; e Alterado, o qual o resultado é acima de 60 mmol/L e, em duas amostras, é suficiente para diagnosticar fibrose cística no paciente. É considerado o padrão ouro para diagnóstico da doença.<sup>17</sup>

Como a FC é uma doença genética foi levantada a possibilidade de se utilizar análises das variantes gênicas, teste de DNA, para maior precisão e possível substituição do teste do suor em determinadas circunstâncias. Como tem-se conhecimento de algumas variantes patológicas relacionadas a FC, em cada alelo, pode-se chegar ao diagnóstico da doença. A confirmação do diagnóstico da FC pelo teste de DNA é extremamente específica, entretanto não é sensível. Os kits comerciais atuais identificam cerca de 80 a 85% dos alelos de pacientes com a doença. A maioria dos pacientes com sintomas sugestivos de FC e identificação de duas variantes patogênicas conhecidas de FC, em laboratório credenciado, confirma diagnóstico. Já a não detecção dessas variantes, ou detecção de variantes não patogênicas, ou desconhecidas não afasta o diagnóstico. Ademais, na maioria dos casos, deverá ser feito o teste do suor para confirmação da doença e não a identificação de duas variantes genéticas pelo teste de DNA.<sup>18</sup>

Descrita na literatura médica pela primeira vez em 1930, a fibrose cística (FC) é uma doença genética de caráter autossômico recessivo e multissistêmica, ou seja, pode afetar diversos sistemas, sendo o respiratório e o digestivo os mais atingidos. Ocorrem variantes no gene que se localiza no braço longo do cromossomo 7, locus q 31, éxon 10, o gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR).<sup>7</sup> Esse codifica a proteína CFTR, a qual é um canal de cloreto e bicarbonato localizado na membrana plasmática apical das células epiteliais do organismo. Dessa forma, a doença é caracterizada principalmente por infecções recorrentes no trato respiratório inferior, podendo resultar numa doença pulmonar supurativa crônica, além disso manifestações gastrointestinais são usuais, sendo a insuficiência pancreática a mais prevalente.<sup>8</sup>

Sua gravidade depende tanto de fatores ambientais quanto de fatores genéticos, dessa maneira as mutações do gene CFTR podem ser divididas em 6 classes: I, II, III, IV, V e VI. Sendo que a gravidade diminui ao passo que aumenta a sua classificação, dessa maneira as 3 primeiras classes apresentam maior gravidade em comparação as 3 últimas, já que envolvem variantes no início da cadeia, como por exemplo um defeito no RNAm, que é o caso da classe I.<sup>4</sup> A variante F508del, classe II, é a mais estudada e conhecida, isso porque ela está presente em 70% da população caucasiana com FC. Ademais, é considerada o genótipo mais grave da doença, sendo resultado de uma deleção de 3 nucleotídeos sequenciais, uma citosina e duas timinas, que regulam a produção de um aminoácido da fenilalanina na posição 508 da proteína. Como dito anteriormente, o principal fenótipo da doença caracterizado por: Teste de suor de suor com cloreto elevado, insuficiência pancreática e atraso no crescimento.<sup>9,19</sup>

O déficit da proteína CFTR diminui a permeabilidade da membrana celular ao cloreto, fazendo com que, conseqüentemente, ocorra uma dificuldade no transporte e secreção desse íon. Com isso, ocorre uma elevação da concentração de cloreto na membrana apical das células. Como conseqüência desse aumento do cloreto, ocorre uma disfunção em diferentes partes do organismo, como pulmões, pâncreas,

intestino, glândulas sudoríparas e vasos deferentes, e essa diferença varia de acordo com a sensibilidade de cada um a esse déficit. Um tecido que é bastante sensível ao déficit são as glândulas sudoríparas e como consequência ocorre o acúmulo do íon no suor, por isso é comum as queixas de “suor salgado”. Uma das formas de diagnóstico da fibrose cística é justamente o teste do suor, o qual detecta o desequilíbrio de cloreto numa amostra. Vale ressaltar, entretanto, que a perda de líquidos e eletrólitos em excesso pode provocar manifestações clínicas sérias ao doente, principalmente em cenários de calor, onde pode ocorrer sudorese excessiva, acarretando perdas maciças de sódio, levando a uma desidratação grave, hiponatremia e hipocloremia podendo evoluir para um choque ou coma.<sup>9</sup>

Outra manifestação clínica que pode estar presente nos quadros de FC, seria a insuficiência pancreática, o comprometimento do pâncreas exócrino. O CFTR é imprescindível para que ocorra a passagem de ânions e água para o lúmen dos ductos pancreáticos e, dessa maneira, ao chegar no lúmen, os cloretos são trocados por bicarbonatos. Com o comprometimento dessa proteína de membrana, ocorre uma redução do conteúdo hídrico nos ductos e maior acidez. Logo, essas alterações continuam para a obstrução dos ductos e autólise e fibrose do pâncreas. Essa lesão pode começar na própria vida uterina e continuar após o nascimento, dessa forma não é incomum a presença de um recém-nascido com manifestações clássicas de síndrome disabsortiva, como esteatorreia, que é caracterizada como fezes volumosas, oleosas e de odor forte, e dificuldade de ganho de peso ponderal.<sup>9</sup>

Além disso, alguns pacientes podem evoluir essa insuficiência exócrina para uma insuficiência endócrina, manifestando diabetes relacionada a FC (DRFC). Seu mecanismo é singular e pode apresentar tanto características de diabetes insulino dependente como de resistência periférica à insulina. O diabetes relacionado a fibrose cística se apresenta com maior frequência em crianças com insuficiência pancreática exócrina, homozigotas para F508del e do sexo feminino.<sup>9</sup>



As manifestações clínicas mais comuns em recém-nascidos e lactentes jovens são: Íleo meconial, peritonite meconial, atresia ileal, retardo na eliminação do mecônio, desidratação hiponatrêmica, pseudo-síndrome de Barter – hiponatremia sem natriúria -, distúrbios de coagulação por fatores K-dependentes, icterícia prolongada e atelectasia e hiperinsuflação.<sup>9</sup>

Já no intestino, o déficit do CFTR compromete a secreção de cloreto para o seu lúmen. Dessa maneira, a água, que deveria se movimentar para essa região diluindo o material fecal, não acompanha essa movimentação, fazendo com que o conteúdo fecal fique mais espesso, favorecendo o aparecimento de síndromes obstrutivas intestinais, como íleo meconial, por exemplo. Esse, como dito anteriormente, é uma das formas de apresentação clínica mais precoce e, associado a ele, o recém-nascido não elimina o mecônio, o qual é a matéria fecal produzida pelo intestino antes do nascimento, apresentando um quadro de distensão abdominal e vômitos biliosos.<sup>9</sup>

A perda ponderal isolada é comum nos recém-nascidos devido a diversos fatores, como ingesta calórica inadequada, alergia alimentar ou DRGE, por isso é importante pensar na FC como diagnóstico diferencial, principalmente em casos que ocorra esse déficit com ingesta alimentar adequada. Essa perda de peso nessa doença genética acontece devido ao balanço energético negativo, resultado da baixa absorção dos nutrientes devido à insuficiência pancreática exócrina, doença respiratória crônica e aumento da taxa do metabolismo basal. Outra consequência dessa insuficiência pancreática é a síndrome de edema e hipoproteinemia – vale ressaltar que, em lactentes menores de 6 meses, essas são as primeiras manifestações clínicas.<sup>9</sup>

Existe uma estreita relação entre o estado nutricional e a função pulmonar. Um bom estado nutricional é imprescindível para que o quadro do paciente com FC seja adequado, já que mantém a integridade do sistema respiratório. A desnutrição pode modificar o parênquima pulmonar, a resposta imunológica pulmonar e a função respiratória. Os distúrbios minerais, energéticos e eletrolíticos, em nível muscular, são responsáveis pela redução da contratilidade da musculatura respiratória acessória e

do diafragma. Dessa forma, existe uma relação entre o estado nutricional, IMC para idade (IMC/I), e mais recentemente altura para idade (A/I) e o volume expiratório forçado no primeiro minuto (FEV1), a qual quando IMC/I ou A/I for menor que o percentil 50 ocorre a diminuição do FEV1 do paciente com FC – muitas vezes de forma irreversível. Por isso, é de extrema importância a realização da triagem neonatal, para que evite a desnutrição e/ou nanismo e futura disfunção pulmonar precoce.<sup>20</sup>

No entanto, apesar de apresentar diversas manifestações no organismo, a principal causa de morbidade do paciente portador de FC é a doença pulmonar. Ao nascimento, os pulmões são considerados normais, porém, com o tempo, ocorre um ciclo de obstrução, infecção e inflamação o que acarreta danos para o RN. Em indivíduos saudáveis, o sódio atravessa do lúmen para o meio intracelular através do canal apical de sódio das células epiteliais e, logo em seguida, ocorre o transporte desse íon para o interstício através da bomba de ATP. Simultaneamente a essa entrada de sódio da região apical da célula, ocorre a entrada sódio, cloreto e potássio na membrana basal das células. Após essa entrada de cloreto, ocorre um acúmulo desse no interior da célula e é transportado para o lúmen, junto com a água, através da CFTR na membrana apical. Dessa forma, em indivíduos portadores de FC, ocorre uma disfunção desse canal, tornando a membrana apical impermeável ao cloro, dificultando sua saída. Como consequência desse bloqueio, a água também não é transportada para o lúmen fazendo com que o muco do trato respiratório fique mais espesso. Com o espessamento do muco pode ocorrer obstrução das vias aéreas e, dessa forma, compromete a homeostase do corpo e mecanismo de defesa, facilitando a incidência de infecções.<sup>9</sup>

A respeito do tratamento dessa doença, a intervenção em período pré-sintomático é mais indicada para os pacientes e apresenta diversos objetivos a fim de melhorar a qualidade de vida do paciente, como adiar as infecções pulmonares e controlar as deficiências enzimáticas. O tratamento pode incluir medicamentos, como antibióticos, broncodilatadores ou mucolíticos, como procedimentos, tais como: fisioterapia respiratória e terapia gênica. Por apresentar caráter crônico com vários graus de manifestação e requerer continuidade no uso dos medicamentos, o tratamento

apresenta um custo bastante elevado. Dessa forma, independente da renda, os portadores dessa doença têm o direito de receber assistência do governo, através do SUS, no que tange a realização do diagnóstico, como a triagem neonatal, até o tratamento com o fornecimento adequado de medicamentos.<sup>21</sup>

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 DESENHO DE ESTUDO**

Trata-se de uma série de casos, com coleta de dados secundários obtidos na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE/ Salvador) e no Sistema de Informação de óbitos da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB).

### **4.2 AMOSTRA A SER ESTUDADA**

Recém-nascidos com óbito precoce e com triagem neonatal pelo SUS positiva para fibrose cística (1 ou 2 testes de tripsina imunorreativa positivo)

Período: 2013 a 2017

### **4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

Pacientes com triagem neonatal pelo SUS positiva para fibrose cística que morreram precocemente.

### **4.4 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS**

Foi realizada a revisão dos atestados de óbitos, através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e de Declarações de Óbito (DO) no DATASUS/TABNET e na SESAB; além de dados da TNFC no banco de dados, SMART, da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE).

Dados secundários de pesquisa realizada em 2020 sobre avaliação da TNFC no Estado da Bahia, também foram utilizados. <sup>3</sup>

Com tais informações, foi criado um banco de dados no programa Microsoft Excel® Versão 2021.

#### **4.5 VARIÁVEIS**

As variáveis de interesse são:

- Sexo
- Naturalidade
- Idade
- Data de nascimento
- Data de óbito
- Data dos testes
- Resultado dos testes
- Data resultado 1ª coleta
- Data resultado 2ª coleta
- Valor dos testes
- Local do óbito
- Causa básica óbito
- Causa intermediária óbito
- Causa imediata óbito
- Outras condições que contribuíram para o óbito

#### **4.6 ANÁLISE DOS DADOS:**

Foram utilizados os softwares SPSS 21® e o programa Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO (Versão 2205 Build 16.0.15225.20172) 64 bits, para tabulação e análise dos dados.

As variáveis numéricas foram avaliadas por meio da estatística descritiva e do teste Kolmogorov-Smirnov. Já as variáveis contínuas de distribuição normal foram expressas por meio das médias e de seus desvios de padrões e as de distribuição

não-normal foram expressas por meio de medianas e dos seus intervalos interquartílicos.

## **5 ASPECTOS ÉTICOS**

Esse trabalho de pesquisa faz parte do projeto de Dra. Carolina de Godoy Almeida, o qual obedeceu aos princípios de ética em pesquisa estabelecidos pela Declaração de Helsinque e está de acordo com a Resolução nº196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), parecer 3.319.191, de 21 de novembro de 2017; no qual já constava os objetivos do presente trabalho.

As informações colhidas estão armazenadas em local seguro, sob responsabilidade do pesquisador principal. Os achados da pesquisa serão divulgados salvaguardando a intimidade e privacidade dos pacientes, de maneira consolidada e sem possibilidade de identificação dos sujeitos.

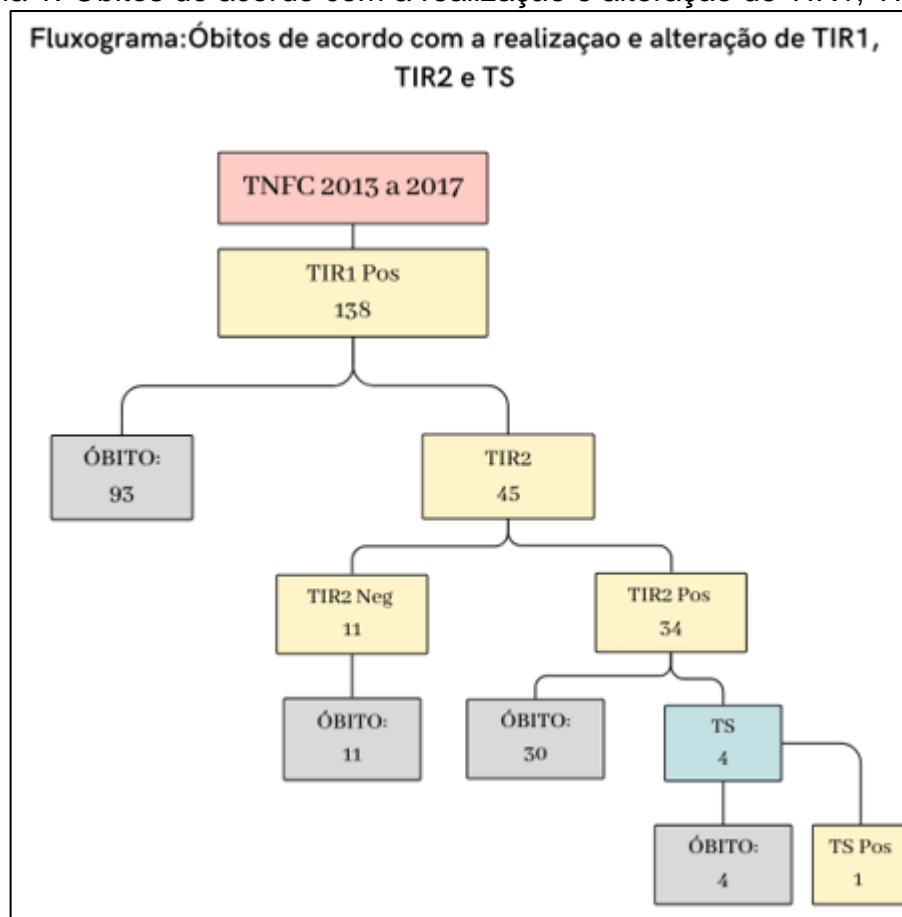
Por se tratar de um estudo com dados retrospectivos obtidos de prontuários médicos, não foi aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com os pacientes, sendo a dispensa prevista pela Resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## 6 RESULTADOS

### 6.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

O presente estudo incluiu 138 prontuários de pacientes que obtiveram, pelo menos, um teste TIR positivo durante a triagem neonatal realizada na Associação de Pais e Amigos Especiais – APAE e evoluíram para óbito no período de 2013 a 2017. Destes 45 (32,6%) tinham realizado TIR1 e TIR2, sendo 34 (75,5%) apresentaram um segundo teste de TIR positivo. Desse quantitativo 4 foram submetidos à teste do suor, com 1 resultado positivo (Fluxograma 1).

Fluxograma 1: Óbitos de acordo com a realização e alteração de TIR1, TIR2 e TS



**LEGENDA:** TNFC: Triagem Neonatal Fibrose Cística / TIR1: 1º Teste Tripsina Imunorreativa / TIR2: 2º Teste Tripsina Imunorreativa / TS: Teste do Suor / Pos: Positivo / Neg: Negativo  
**FONTE:** Autor.

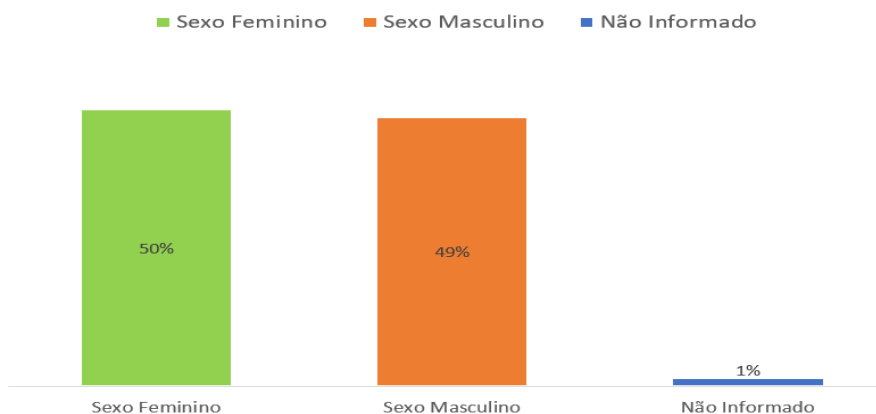
Do quantitativo total (138), 69 (50%) eram do sexo feminino, 67 (49%) do masculino e 2 (1%) não informado (Gráfico 1). A maioria (43%) dos RNs era natural de Salvador

(Gráfico 2). Em relação a idade do óbito da amostra, apenas 65,22% (90/138) tinham esse dado disponível no prontuário, dessa forma a mediana (IIQ) dos dias de vida dos recém-nascidos foi de 33 (17-56,5) dias. (Tabela 1)

Além disso, a mediana (IIQ) da idade (dias) dos recém-nascidos à coleta do primeiro exame de Tripsina Imunorreativa foi de 9 (6 – 15) dias, sendo que um recém-nascido não apresentava data de coleta (N=137). Já no segundo exame, como já dito, 45 RN foram avaliados, com mediana (IIQ) da idade (dias) de coleta do segundo exame de Tripsina Imunorreativa sendo de 25 (20 – 34) dias. (Tabela 1)

No que tange ao resultado dos exames, o TIR1 apresentou como valor mediano (IIQ) de 118 (86,1 - 197) mg/dL. O resultado do TIR2 teve como mediana (IIQ) 118 (72 - 174) mg/dL. Acerca do tempo, em dias, entre a data do resultado TIR1 até o óbito dos RNs, obtivemos um tempo mediano (IIQ) de 7( -5 – 24) dias. O valor negativo representa que o recém-nascido faleceu antes do resultado do teste. Seguindo a mesma linha, dos 45 pacientes que realizaram o TIR2, apenas 30 (66,7%) apresentaram a data de óbito no prontuário, assim o tempo, em dias, entre a data do resultado TIR2 até o óbito dos RNs teve como mediana (IIQ) 6( -2,5 – 35) dias. (Tabela 1)

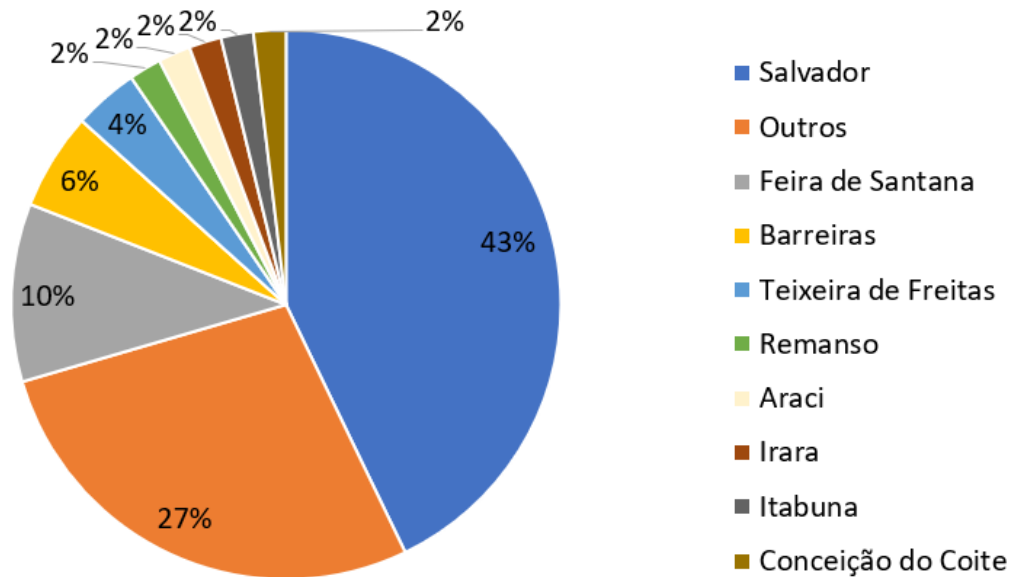
Gráfico 1: Distribuição dos RNs que vieram a óbito com triagem positiva para fibrose cística conforme o sexo (N=138)



**FONTE:** Autor.



Gráfico 2: Naturalidade dos RNs que vieram a óbito com triagem positiva para fibrose cística conforme município (N=105)



**LEGENDA:** \* Listados no apêndice

**FONTE:** Autor

Tabela 1: Média, mediana, mínimo e máximo das variáveis de interesse relacionadas ao TIR1 e TIR2

IRT1 (N=138)	Média (DP)	Mín - máx	Mediana (p15-p75)
Idade óbito (N=90*)	60,1 (87,4)	3 - 510	33 (17-56,5)
Idade Coleta IRT1 (N=137*)	12,9 (14,1)	0 - 132	9 (6 - 15)
Tempo resultado e óbito (N=90*)	32,2 (83,6)	-37 - 479	7 (-5 a 24)
Valor TIR1	153,7 (96,3)	7,6 - 599	118 (86,1 - 197)
IRT2 (N=45)	Média (DP)	Mín - máx	Mediana (p15-p75)
Idade coleta IRT2	30,9 (17,2)	9 - 75	25 (20 - 34)
Tempo resultado e óbito (N=30*)	40,9 (95,1)	-6 - 473	6 (-2,5 a 35,5)
Valor TIR2	145 (120,5)	16,6 - 671	118 (72 - 174)

**LEGENDA:** TIR1:Tripsinogênio imunorreativo 1ª amostra / TIR2:Tripsinogênio imunorreativo 2ª amostra/ DP: Desvio padrão/ p15: percentil 15/ p75: percentil 75

\*48 recém-nascidos sem data de óbito no prontuário, dessa maneira a idade foi calculada com N=90

\*\*1 Recém-nascido sem data de teste TIR1, por isso N=137

\*\*\*Dos 45 recém-nascidos que realizaram o TIR2, apenas 30 apresentaram a data de óbito no prontuário, dessa maneira N=30.

Negativo: Resultado do teste saiu após o óbito

**FONTE:** Autor.

Entre os 138 lactentes que tiveram a TIR1 elevada, 24 (5,8%) tiveram alteração em outros testes da TN: 12 com alterações no perfil aminoácidos, 5 com alteração na eletroforese de hemoglobinas, 5 alterações na 17-hidroxi-progesterona e 1 na dosagem de TSH.

Dos 45 recém-nascidos que realizaram o TIR2, apenas 34 apresentaram um resultado positivo ( $> 70$  mg/dL). Desses 34 positivos, só foi possível obter os dados sobre o óbito de 21 (68%) indivíduos da amostra.

Dessa amostra 14 (66,7%) eram do sexo feminino, 6 (28,6%) do masculino e 1 (4,7%) não informado (Gráfico 3). A maioria (38%) dos recém-nascidos era natural de Salvador (Gráfico 4). Em relação a idade do óbito da amostra, a média (DP) dos dias de vida dos recém-nascidos foi de 54 ( $\pm 34$ ) dias e a mediana (IIQ) de 42 (30-55) dias. (Tabela 2)

Em relação aos resultados dos exames, o TIR1 apresentou como mediana (IIQ) 128 (75 – 205) mg/dL. O resultado do TIR2 teve como mediana (IIQ) valor de 153 (113 - 282) mg/dL. Acerca do tempo, em dias, entre a data do resultado TIR1 até o óbito dos RNs, observou uma mediana (IIQ) de 22 (12 – 33) dias. Seguindo o mesmo raciocínio, o tempo, em dias, entre a data do resultado TIR2 até o óbito dos RNs teve como mediana (IIQ) 10 (4 – 28) dias. (Tabela 2)

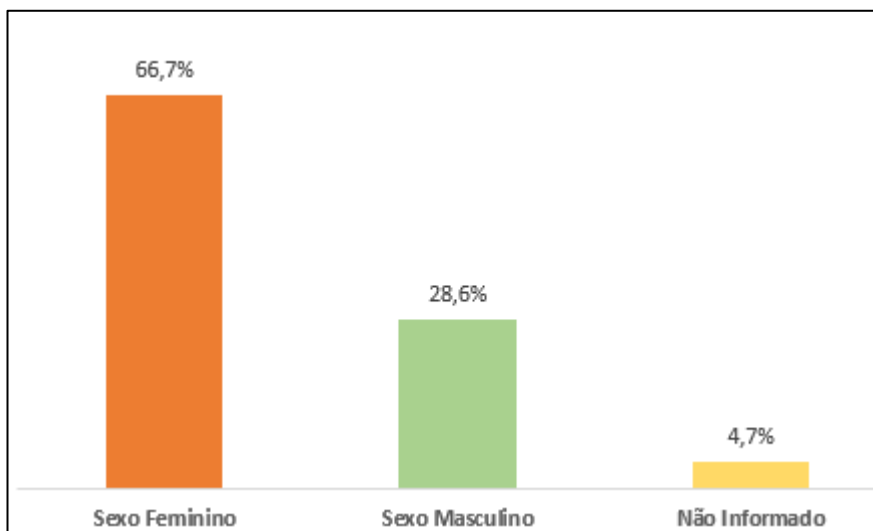
Além disso, a média da idade (dias) desses recém-nascidos na coleta do primeiro exame de Tripsina Imunorreativa foi de 9,2 ( $\pm 3,9$ ) dias e a mediana (IIQ) de 9 (7 – 12) dias. Do mesmo modo, no segundo exame, a média da idade (dias) de coleta dos recém-nascidos do segundo exame de Tripsina Imunorreativa foi de 35,1 ( $\pm 12,6$ ) dias e a mediana (IIQ) de 23 (18 – 26) dias (Tabela 2). Entre esses RNs, 3 (14%) coletaram a TIR2 acima de 30 dias.

Todos os 21 pacientes vieram a óbito em ambiente hospitalar. Em relação às causas básicas de morte dessa amostra, as doenças infecciosas apresentam destaque sendo responsável por 10 (47%) das condições bases para o óbito desses lactentes, seguida de más formações gastrointestinais em 4 (19%) dos casos (Gráfico 5). No que tange às outras causas de óbito (Linha A, B, C e D), as doenças infecciosas continuaram sendo a patologia que mais acometeram os recém-nascidos, representando 46% dos casos associados às causas que conduziram ao óbito, seguido pelas doenças respiratórias não infecciosas em 16% dos casos (Gráfico 6).

Com relação as comorbidades secundárias dos pacientes com TIR2 positivos (Linha II), as mais frequentes foram a categoria “Outros” em 7 (33%) seguida de Más Formações Gastrointestinais em 5 (24%) (Gráfico 7).

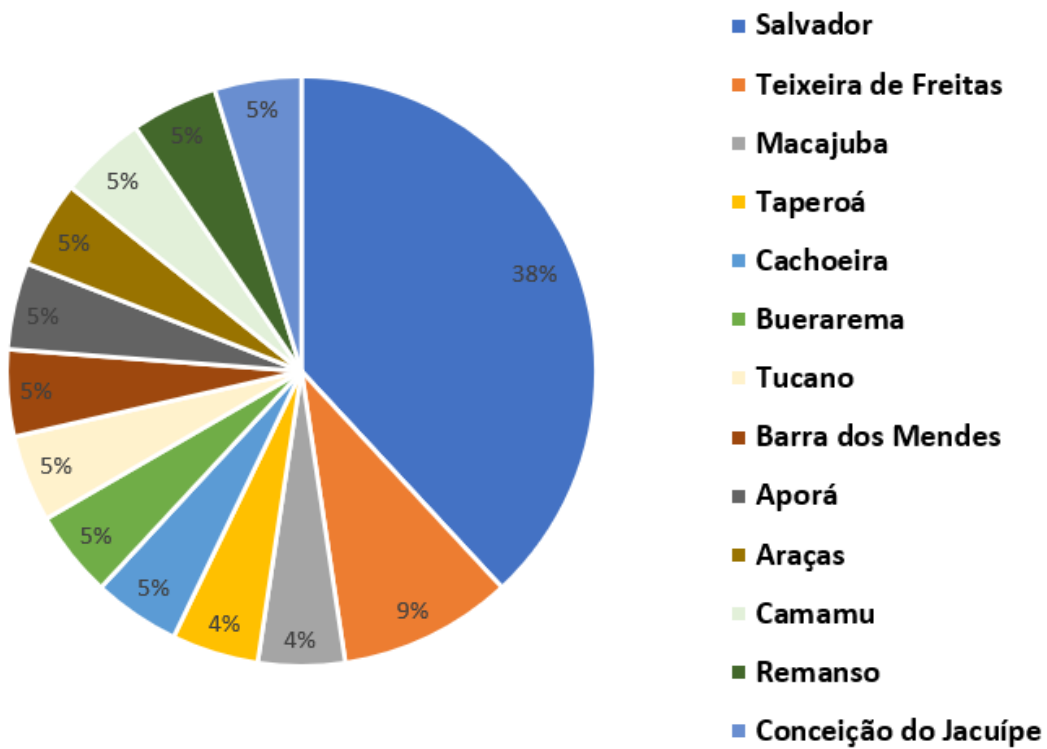
Pela alta frequência das doenças infecciosas relacionadas ao óbito, ao detalharmos as etiologias, observa-se que a Septicemia não especificada ocorreu em 8 (29%) dos casos, seguida por pneumonia não especificada, presente em 4 (15%) dos casos (Gráfico 8).

Gráfico 3: Distribuição dos RN com TIR2 positivo conforme o sexo (N=21)



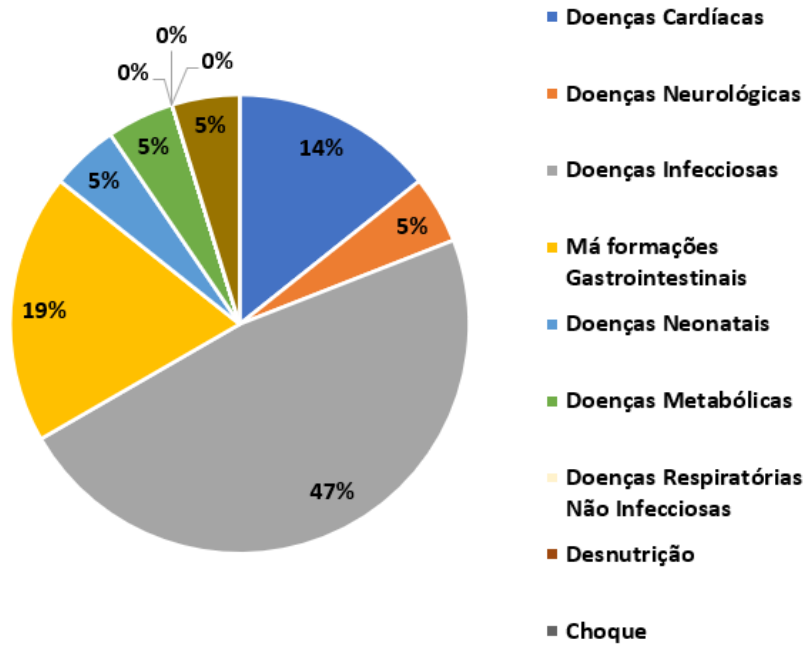
FONTE: Autor.

Gráfico 4: Naturalidade dos recém-nascidos com TIR2 positivo conforme município (N=21)



FONTE: Autor.

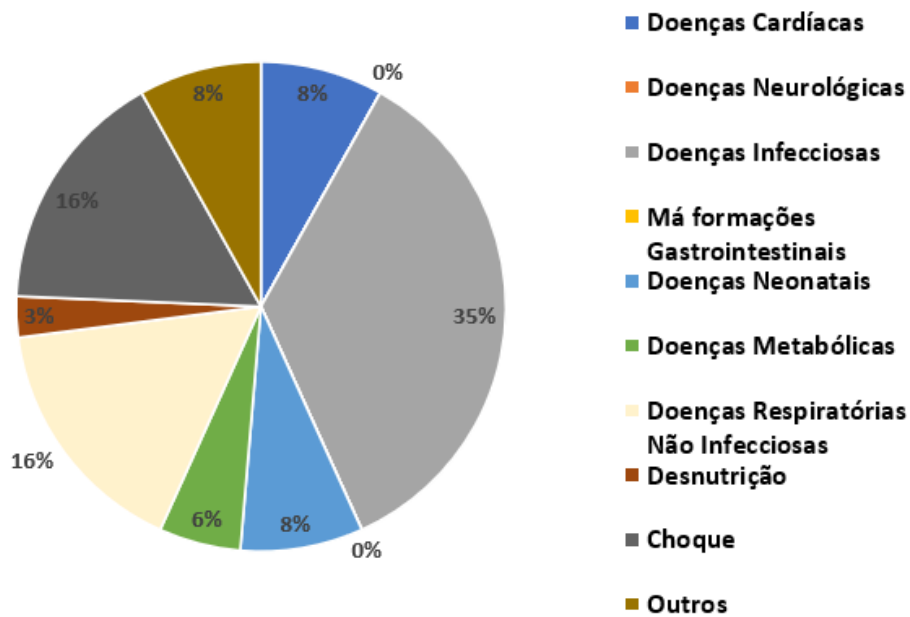
Gráfico 5: Distribuição das Causas Básicas de óbito dos pacientes com TIR2 positivo (N=21)



**LEGENDA:** Listados no apêndice

**FONTE:** Autor.

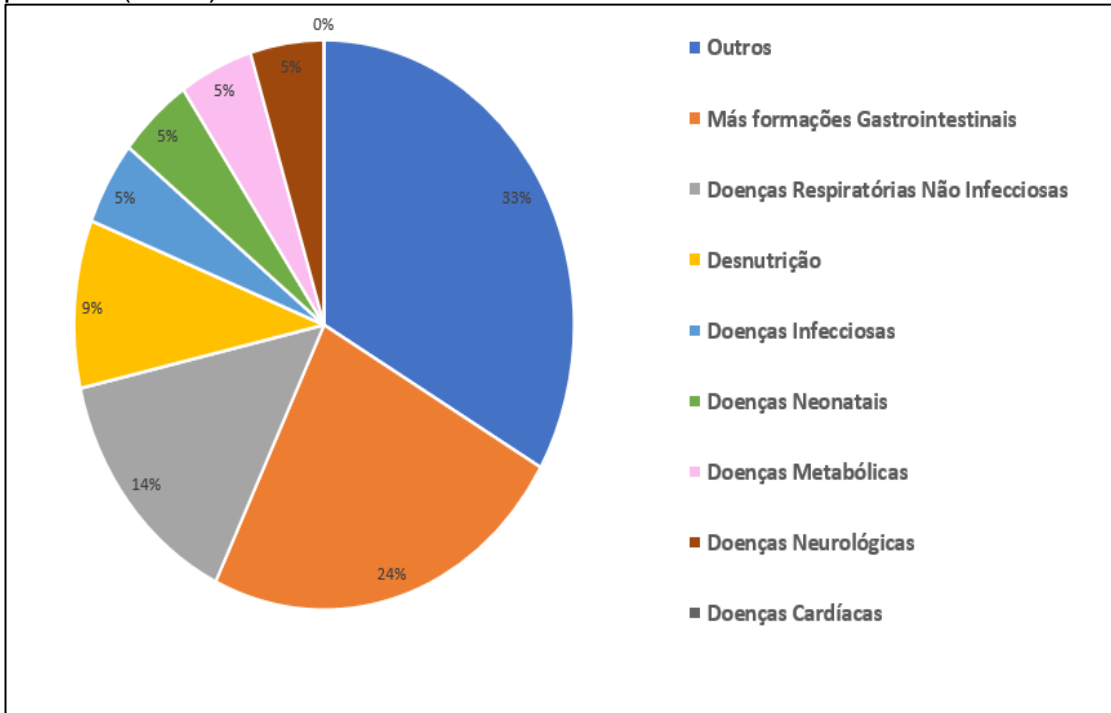
Gráfico 6: Distribuição das outras causas de óbito dos pacientes com TIR2 positivo (N=21)



**LEGENDA:** Listados no apêndice

**FONTE:** Autor.

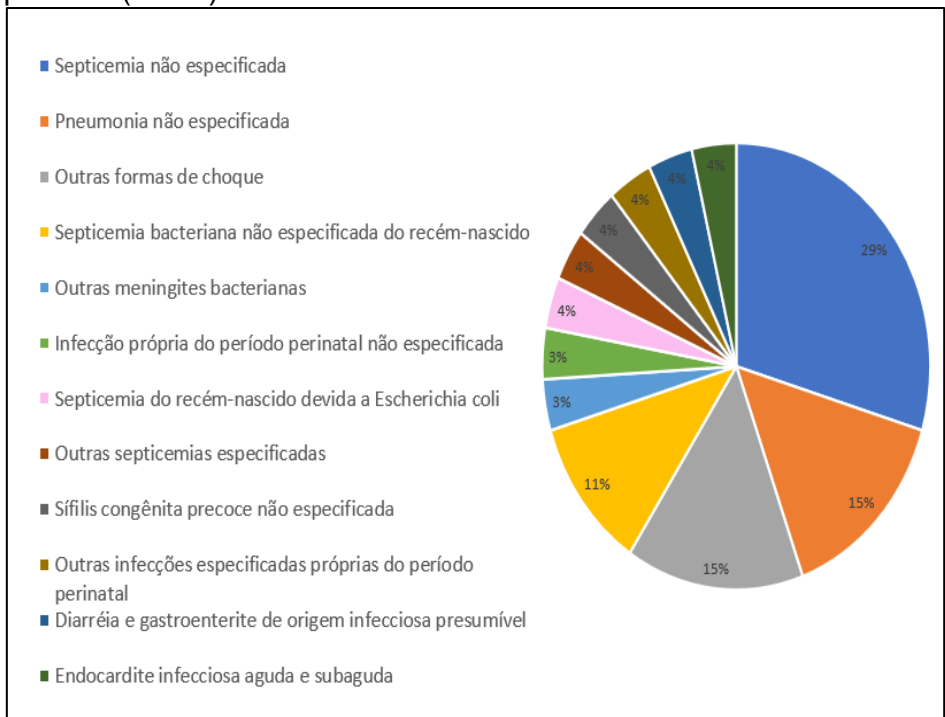
Gráfico 7: Distribuição das comorbidades secundárias dos pacientes com TIR2 positivo (N=21)



LEGENDA: \* Listados no apêndice

FONTE: Autor.

Gráfico 8: Distribuição das causas de óbito por infecção dos pacientes com TIR2 positivo (N=21)



LEGENDA: Listados no apêndice

FONTE: Autor.

Tabela 2: Média, mediana, mínimo e máximo das variáveis de interesse relacionadas ao TIR1 e TIR2 dos recém-nascidos com Triagem neonatal para fibrose cística positiva que evoluíram a óbito

<b>IRT1 (N=21)</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>Mín - máx</b>	<b>Mediana (p15-p75)</b>
Idade óbito	54 (34)	26 -152	42 (30 -55)
Idade Coleta IRT1	9,2 (3,9)	2 - 17	9 (7 - 12)
Tempo resultado e óbito	35,1 (34,2)	5 - 128	22 (12 a 33)
Valor TIR1	165,5 (125,5)	7,6 - 451	128 (75 - 205)
<b>IRT2 (N=21)</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>Mín - máx</b>	<b>Mediana (p15-p75)</b>
Idade coleta IRT2	35,1 (12,6)	11 - 68	23 (18 - 26)
Tempo resultado e óbito	19,9 (29,8)	-6 - 118	10 (4 a 28)
Valor TIR2	199 (138,5)	72 - 671	153 (113 - 282)

**LEGENDA:** TIR1:Tripsinogênio imunorreativo 1ª amostra / TIR2:Tripsinogênio imunorreativo 2ª amostra/ DP: Desvio padrão/ p15: percentil 15/ p75: percentil 75

**FONTE:** Autor.

No mesmo período foi observado pelos dados do DATASUS/ SIM que ocorreram 26 óbitos secundários aos CID P75 e P76, respectivamente, “íleo meconial” e “Outras obstruções intestinais do recém-nascido” que são detalhados na Tabela 3 de acordo com o local de ocorrência.

Tabela 3: Óbitos da Faixa etária 1 (< 1 ano) secundários aos CID P75 e P76, “íleo meconial” e “Outras obstruções intestinais do recém-nascido”, na Bahia de 2013 a 2017

<b>Município</b>	<b>0 a 6 dias</b>	<b>7 a 27 dias</b>	<b>28 a 364 dias</b>	<b>Total</b>
CAIRU	-	1	-	1
CAMPO ALEGRE DE LOURDES	1	-	-	1
FEIRA DE SANTANA	1	-	-	1
GUANAMBI	-	2	-	2
GUARATINGA	1	-	-	1
ILHEUS	1	-	-	1
ITABUNA	-	-	1	1
JEQUIE	1	1	1	3
JQUIRICA	1	-	-	1
PAULO AFONSO	6	-	1	7
SALVADOR	1	-	3	4
SANTO ANTONIO DE JESUS	-	1	-	1
TEIXEIRA DE FREITAS	-	1	-	1
VITORIA DA CONQUISTA	-	1	-	1
Total	13	7	6	26

**FONTE:** DATASUS / SIM.

## 7 DISCUSSÃO

O presente estudo buscou estabelecer as causas de óbito precoce em paciente que obtiveram, pelo menos, um teste de TIR positivo durante a triagem neonatal realizada na Associação de Pais e Amigos Especiais - APAE no período de 2013 a 2017. As principais causas de óbitos entre os lactentes que tiveram os 2 testes de TIR positivos foram as doenças infecciosas seguida de malformações gastrointestinais, afecções essas que podem ser observadas tanto em pacientes com diagnóstico de FC quanto em mortes neonatais gerais. Entre as causas infecciosas observou-se um grande percentual de septicemia, somando-se 51% dos 10 lactentes que tiveram como causa básica de óbito quadro infeccioso. Nessa mesma amostra, 2 (15%) foram a óbito devido a quadro agudo de pneumonia. Outro dado que chamou a atenção foi a mediana (IIQ) do tempo entre o resultado do TIR2 e a ocorrência do óbito que foi de 6 (-2,5 – 35,5) dias. Esses dados demonstram que em muitos desses casos existiu tempo hábil, senão de melhor investigação diagnóstica, pelo menos de ampliar o tratamento se baseando na possibilidade do RN ter FC.

Em relação a distribuição por sexo nos pacientes com pelo menos um teste de TIR positivo, no presente estudo, foi encontrado 50% do sexo feminino e 49% do sexo masculino, já na população com os 2 testes de TIR alterado o sexo feminino representou 66,7% da população estudada e o masculino 28,6%. Resultado esse que se mostra próximo ao estudo de Reis et *al.* que avalia a sobrevida de 111 pacientes com FC e 56,7% eram do sexo masculino, logo houve mais óbitos do sexo feminino, e ao estudo A. Hasiak et *al.* que nos mostra que, no período de 1999 até 2017, houve 2.854 mortes relacionadas à FC no Brasil e 51,4% foram do sexo feminino e 48,6% do masculino.<sup>7,22</sup> Outro estudo de sobrevida conduzido na Itália de 1970 a 2011 também observou uma percentagem maior de óbito entre as meninas, fato ainda sem uma razão conhecida.<sup>23</sup>

Com relação a idade do óbito da amostra, a mediana (IIQ) foi de 42 (30-55) dias. O estudo A. Hasiak et *al.* Que não usa mesma metodologia e não é sobre TN, em seu resultado observou que apenas 20% da sua amostra morreu com menos de 1 ano de vida.<sup>7</sup>



Dos pacientes com pelo menos um teste TIR positivo, 43% eram naturais de Salvador-Bahia e esse padrão também se repetiu quando a amostra estudada era com os pacientes, com os 2 testes de TIR positivo, que vieram a óbito – 38% eram naturais da capital. O resultado encontrado corrobora com a densidade populacional da capital em relação a outros lugares do estado, dessa maneira, além de comportar mais pessoas, a capital apresenta maior acesso da população para a realização da triagem neonatal e, no interior do estado, as notificações das mortes são menos frequentes, o que leva a refletir sobre as questões sobre óbitos domiciliares e hospitalares não notificados, ou incorretamente notificados, o que pode explicar não ter sido possível encontrar todas as DOs dos pacientes a que havia sido proposto inicialmente (34 RNs). Nessa linha de raciocínio em artigo multicêntrico publicado em 2021, observa-se que existe realmente um percentual de óbitos domiciliares subnotificados, nesse estudo, observou-se que o percentual de óbitos com essas características no Brasil se encontra em torno de 20%, sendo um dos melhores entre os países em desenvolvimento.<sup>24</sup>

Ainda sobre as DO, existem vários estudos mostrando que por si só esse instrumento não se mostra uma boa ferramenta investigativa para esclarecimento de causas de óbito, já que seu mal preenchimento é recorrente.<sup>25</sup> Entretanto, não foi possível com esse estudo a investigação dos prontuários, o que validaria melhor os dados obtidos, o que sem dúvida é um ponto a ser considerado.<sup>26</sup>

Em relação às causas básicas de morte dos pacientes com IRT1 e IRT2 alterados na triagem neonatal, observa-se como causa principal as doenças infecciosas, sendo a septicemia a mais relevante. Resultado esse que se assemelha a estudos que analisam causas de óbitos de lactente com o diagnóstico de FC já estabelecido, onde quadros pulmonares e infecciosos também estão presentes, porém os quadros respiratórios se apresentam como uma causa mais comum, presente em alguns estudos em até 77% dos casos.<sup>7,23,27,28</sup> Esse resultado é esperado devido a fisiopatologia da doença no aparelho respiratório, ocorrendo extensas alterações das

vias aéreas, como bronquiectasias, fibrose e alterações vasculares, levando ao maior número de óbito devido a vulnerabilidade desse sistema para doenças respiratórias e infecciosas.<sup>9</sup>

Entretanto, ressaltamos, que os pacientes analisados no presente estudo não chegaram a ter seu diagnóstico para Fibrose Cística confirmado ou descartado, por isso é imprescindível analisar seus resultados em relação aos óbitos neonatais gerais. No estudo Gonçalves et *al.*, em 2012, afecções no período perinatal apresentaram 81,9% das causas de óbitos dos RNs, seguidas de malformações congênitas. Como três causas específicas mais comuns no período neonatal, o estudo traz: Transtorno relacionados a prematuridade e ao baixo peso ao nascer (15,9%), seguido de infecções do período neonatal (13,2%) e hipóxia intra-uterina/ asfixia ao nascer (8,4%).<sup>29</sup> Já o estudo de Morais et *al.*, ano 2019, observa-se que as causas mais frequentes são prematuridade/prematuridade extrema (74%), seguido de Síndrome do conforto respiratório/ Insuficiência respiratória (36%) e Infecção Neonatal/Sepse (26,7%).<sup>30</sup> As duas primeiras causas estariam ligadas às falhas do manejo obstétrico e reanimação neonatal no Brasil. No estudo de Lansky et *al.*, 2014, é relatado que as regiões Nordeste e Norte apresentam maior proporção de óbitos secundário a quadro infeccioso, com 26,9% e 20,7% respectivamente.<sup>31</sup>

Dentre as limitações do presente estudo, pode-se pontuar seu caráter retrospectivo, baseando-se, portanto, na análise de prontuários, e principalmente da declaração de óbito, que como dito não é um bom instrumento de pesquisa, pois muitas vezes encontram-se incompletos e/ou mal redigidos, o que acaba por limitar o estudo. A amostra, dependente dos dados disponibilizados, e por isso com um pequeno número de participantes também foi um fator limitante já que tornou o estudo vulnerável, impedindo que os achados pudessem ser comparados ou inferidos a outras populações com características semelhantes.

Ao analisarmos as causas de óbito de pacientes diagnosticados com FC e de recém-nascidos em geral, observa-se a existência de uma estreita relação do estudo com as

duas categorias. Apesar da FC gerar alterações da fisiopatologia respiratória, além da modificação da resposta imunológica, podendo levar a obstrução, infecção e inflamação, e, conseqüentemente, ao óbito por futuras doenças infecciosas, como Septicemia não especificada e Pneumonia não especificada, essas causas também estão presentes nos óbitos neonatais gerais, o que, somente pelo estudo do atestado do óbito, restringe qualquer inferência a que se deseje fazer.

Para associar a causa do óbito do lactente à presença da doença genética, obviamente, seria necessário ter-se completado a TNFC, com o teste do suor e/ou o teste de DNA. Sabidamente é reconhecido que a TNFC pelo método TIR/TIR apresenta de baixa sensibilidade, apesar de boa especificidade, entretanto para atingir os melhores índices desses parâmetros de acurácia a TNFC deve ser completa.<sup>14</sup> Sabe-se da mesma forma que a presença de 2 testes de TIR positivo aumenta bastante a especificidade do teste, diminuindo sobremaneira a quantidade de falso-positivo.<sup>32</sup>

Apenas o teste TIR alterado não é suficiente para diagnosticar FC e estabelecer associação com as causas de óbitos, afinal a tripsina imunorreativa pode se elevar devido a diversos fatores, como em RN prematuros, estresse ocasionado por quadros infecciosos, alterações metabólicas que alterem o pâncreas, resultando na liberação de tripsinogênio no sangue, um sistema ductal imaturo, alterações cromossômicas, como trissomias, insuficiência renal etc.<sup>33,34</sup> Uma das causas de aumento do tripsinogênio é a dificuldade respiratória, além de anormalidades congênitas graves, duas características observadas nas causas de óbitos dos RN da amostra, por isso pode-se associar a alteração na triagem neonatal a essas características e não a FC.<sup>35</sup> Vale ressaltar que, como nenhum outro teste foi realizado, não se deve afirmar ou negar a existência de FC.

Em alguns RN foi observado alteração em outros testes da triagem neonatal, como alterações no perfil aminoácidos, isoleucinas/leucinas e tirosinas, além de alterações na 17-hidroxiprogesterona, alterações essas sugestivas de Leucinoses, Tirosinemias

e Hiperplasia adrenal congênitas, podendo alterar o metabolismo desses RNs, alterando o TIR e tornando mais propícios para futuras infecções por exemplo.

Por se tratar de um estudo observacional de coleta retrospectiva, não teríamos como pesquisar outras causas e realizar testes necessários para aproximar ou afastar as causas de óbitos com a FC. Um estudo interessante para estabelecer tal relação seria uma coorte, a fim de acompanhar a evolução do paciente, observar manifestações clínicas e realizar os testes necessários durante um determinado período. Contudo, é de extrema relevância clínica os achados do presente estudo para entender o perfil dos pacientes que tiveram pelo menos um teste alterado de TIR e suas causas de óbitos, a fim de alertar os profissionais de saúde quanto ao manejo e tratamento de futuros pacientes, além de poder impedir mortes neonatais evitáveis.

## **8 CONCLUSÃO**

O presente estudo demonstrou as dificuldades na conclusão do protocolo da TN para FC nessa população. Houve elevada frequência de doenças infecciosas entre as causas dos óbitos e, principalmente, septicemia não especificada e pneumonia não especificada, entretanto é necessário a realização de estudo e outros testes para associar essas causas a FC, pois essas podem ser a causa de óbito dos pacientes sem a doença genética. A TN positiva para FC deve alertar os profissionais de saúde para a possibilidade real de uma doença metabólica de difícil manejo, objetivando otimizar o diagnóstico definitivo, o que pode evitar principalmente a ocorrência de óbitos pós-neonatais.

## REFERÊNCIAS

1. De Bitencourt FH, Schwartz I V.D., Vianna FSL. Infant mortality in Brazil attributable to inborn errors of metabolism associated with sudden death: A time-series study (2002-2014). *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1–8.
2. França EB, Lansky S, Rego MAS, Malta DC, França JS, Teixeira R, et al. Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: Estimates from the Global Burden of Disease study. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20:46–60.
3. Godoy C, Paixão DC, Boa-Sorte NCA, Amorim T, Silva Filho LVRF da, Souza EL. Five-year performance analysis of a cystic fibrosis newborn screening program in northeastern Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2022;000(xxx).
4. Arivabeni C, Correia DA, Augusto F, Marson DL, Ribeiro AF, Ribeiro JD, et al. Mutações no gene CFTR em um centro de referência para fibrose cística. 2013;39(5):555–61.
5. Athanazio RA, da Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219–45.
6. Farrell PM, White TB, Derichs N, Castellani C, Rosenstein BJ. Cystic Fibrosis Diagnostic Challenges over 4 Decades: Historical Perspectives and Lessons Learned. *J Pediatr.* 2017;181:S16–26.
7. Hasiak A, Vicente L, Ferreira R. Tendências de mortalidade relacionada à fibrose cística no Brasil no período de 1999 a 2017 : um estudo de causas múltiplas de morte. *J Bras Pneumol* 2021;47(2)e20200166. 2021;47(2):1–8.
8. Wildhagen MF. Screening for cystic fibrosis and its evaluation. *Br Med Bull.* 1998;54(4):857–75.
9. Firmida MDC. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto.* 2011;10(4).
10. Rosa-Mangeret F, Benski AC, Golaz A, Zala PZ, Kyokan M, Wagner N, et al. 2.5 Million Annual Deaths—Are Neonates in Low-and Middle-Income Countries Too Small to Be Seen? A Bottom-Up Overview on Neonatal Morbi-Mortality. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(5):1–21.
11. Ministério da Saúde. Triagem Neonatal [Internet]. *Diário da República* n.º 29/2011, Série I de 2011-02-10. 2011. 716–723 p. Available from: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/280268/details/normal?q=decreto-lei+22%2F2011>
12. Estrella JFGL, Wiley VC, Simmons D. Immunoreactive trypsinogen and free carnitine changes on newborn screening after birth in patients who develop type 1 diabetes. *Nutrients.* 2021;13(10):4–9.
13. Wagener JS, Sontag MK, Sagel SD, Accurso FJ. Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10(6):500–4.
14. Caggana M. Newborn screening for cystic fibrosis: can one algorithm fit all?

- Expert Rev Mol Diagn [Internet]. 2017;17(3):205–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737159.2017.1288100>
15. Oosterveld MJS, Schilperoort J V., Lilien MR, Arets HGM. Positive neonatal screening for cystic fibrosis in neonates with renal failure. *Thorax*. 2010;65(7):652–3.
  16. Doull I, Course CW, Hanks RE, Southern KW, Forton JT, Thia LP, et al. Cystic fibrosis newborn screening: The importance of bloodspot sample quality. *Arch Dis Child*. 2021;106(3):253–7.
  17. Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(3):240–4.
  18. Reis FJC, Damaceno N. Fibrose cística Cystic fibrosis. 1998;74:76–94.
  19. Murieli K, Lima S De. Características genéticas e fenotípicas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do Brasil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(6):498–504.
  20. Chaves CRM de M, Britto JAA de, Oliveira CQ de, Gomes MM, Cunha ALP da. Associação entre medidas do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com fibrose cística. 2009;34(12):128–39.
  21. Rosa FR, Dias FG, Nobre LN, Morais HA. Fibrose cística: Uma abordagem clínica e nutricional. *Rev Nutr*. 2008;21(6):725–37.
  22. Reis JCF, Camargos PAM, De Rocha SF. Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais State, Brazil. *J Trop Pediatr*. 1998;44(6):329–31.
  23. Alicandro G, Frova L, Di G, Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2015;14(2):267–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.07.010>
  24. Adair T. Who dies where? Estimating the percentage of deaths that occur at home. *BMJ Glob Heal*. 2021;6(9):1–10.
  25. Carvalho LIA, Pedrosa DEO. Avaliação da qualidade das informações oficiais sobre óbitos neonatais precoces em Maceió - Alagoas Avaliação da qualidade das informações oficiais sobre óbitos neonatais precoces em Maceió - Alagoas. 2005;
  26. Pará B, Antônio J, Nagai V, Paulo J, Oliveira S De, Kleber R, et al. Declaração de óbito, compromisso no preenchimento. Avaliação em Belém – Pará, em 2010. 2013;9(4):335–40.
  27. Regamey N, Jeffery PK, Alton EFWF, Bush A, Davies JC. Airway remodelling and its relationship to inflammation in cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66(7):624–9.
  28. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hesselm G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: Clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5):371–9.
  29. Gonçalves AC, Costa M da CN, Barreto FR, Paim JS, Nascimento EMR, da Paixão ES, et al. Neonatal mortality trends in the city of Salvador (Bahia-

- Brazil), 1996-2012. *Rev Bras Saude Matern Infant.* 2015;15(3):337–47.
30. Morais AVF de, Pereira AMM. Mortalidade neonatal precoce em um hospital terciário do nordeste brasileiro. *Rev da Soc Bras Enfermeiros Pediatras.* 2020;19(2):89–96.
  31. Lansky S, Friche A de AL, da Silva AAM, Campos D, Bittencourt SD de A, de Carvalho ML, et al. Birth in Brazil survey: Neonatal mortality profile, and maternal and child care. *Cad Saude Publica.* 2014;30(SUPPL1):192–207.
  32. Kharrazi M, Sacramento C, Comeau AM, Hale JE, Caggana M, Kay DM, et al. Missed Cystic Fibrosis Newborn Screening Cases due to Immunoreactive Trypsinogen Levels below Program Cutoffs: A National Survey of Risk Factors. *Int J Neonatal Screen.* 2022;8(4).
  33. Massie J, Curnow L, Tzanakos N, Francis I, Robertson CF. Markedly elevated neonatal immunoreactive trypsinogen levels in the absence of cystic fibrosis gene mutations is not an indication for further testing. *Arch Dis Child.* 2006;91(3):222–5.
  34. Cortés E, Roldán AM, Palazón-Bru A, Rizo-Baeza MM, Manero H, Gil-Guillén VF. Differences in immunoreactive trypsin values between type of feeding and ethnicity in neonatal cystic fibrosis screening: a cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:166.
  35. Arrudi-Moreno M, García-Romero R, Samper-Villagrasa P, Sánchez-Malo MJ, Martín-de-Vicente C. Neonatal cystic fibrosis screening: Analysis and differences in immunoreactive trypsin levels in newborns with a positive screen. *An Pediatr.* 2021;95(1):11–7.

**APÊNCIDE**

Lista dos municípios agrupados na categoria “Outros”:

OUTROS	CAEM - BA INHAMBUPE - BA LAJE -BA MUTUIPE - BA ITABERARA MUTUIPE - BA CORONEL JOÃO AS CAMAMU-BA IACU-BA SEABRA-BA BURITIRAMA - BA SEABRA-BA BIRITINGA - BA MAETINGA-BA SIMÕES FILHO - BA LAGOA REAL - BA BUERAREMA - BA PLANALTINO - BA RIBEIRA DO POMBAL - BA MUNDO NOVO – BA CANDEIAS - BA BARRA - BA BONITO - BA CAMPO ALEGRE DE LOURDES - BA MARACAS - BA SANTO AMARO – BA JUAZEIRO – BA VALENÇA – BA VITÓRIA DA CONQUISTA – BA
--------	--



## Lista das etiologias da causa de morte dos RNs.

Doenças Cardíacas	Malformação não especificada do coração; Síndrome do coração esquerdo hipoplásico; Malformação congênita não especificada das câmaras e das comunicações cardíacas; Arritmia cardíaca não especificada; Insuficiência cardíaca não especificada; Choque cardiogênico;
Doenças Neurológicas	Transtorno não especificado do encéfalo; Paralisia cerebral não especificada;

Doenças Infecciosas	Pneumonia não especificada; Septicemia não especificada; Sífilis congênita precoce não especificada; Diarreia e gastroenterite de origem infecciosa presumível; Septicemia bacteriana não especificada do recém-nascido; Endocardite infecciosa aguda e subaguda; Outras infecções especificadas próprias do período perinatal; Septicemia do recém-nascido devida a <i>Escherichia coli</i> ; Outras meningites bacterianas; Outras formas de choque; Outras septicemias especificadas;
Más Formações Gastrointestinais	Atresia de esôfago, sem fístula; Ausência, atresia e estenose congênita de outras partes especificadas do intestino delgado; Ausência, atresia e estenose congênita do intestino delgado, sem especificação de localização; Malformação congênita não especificada do esôfago; Exonfalia;
Doenças Neonatais	Síndrome de aspiração neonatal não especificada; Imaturidade extrema; Outros recém-nascidos de pré-termo;
Doenças Metabólicas	Distúrbio metabólico não especificado; Hiperpotassemia; Acidose;
Doenças Respiratórias Não Infecciosas	Parada respiratória; Insuficiência respiratória do recém-nascido; Insuficiência respiratória aguda; Outras formas de pneumotórax espontâneo; Hemorragia não especificada das vias respiratórias; Outras hemorragias pulmonares originadas no período perinatal; Outras malformações congênitas do pulmão;
Desnutrição	Desnutrição proteico-calórica não especificada; Outros recém-nascidos de peso baixo; Desnutrição fetal sem menção de peso e comprimento baixos para a idade gestacional;
Outros	Outras afecções especificadas do peritônio; Outros sintomas e sinais gerais especificados; Perfuração do intestino (não-traumática); Insuficiência renal aguda não especificada; Anemia não especificada; Anomalia cromossômica não especificada; Malformações congênitas múltiplas, não classificadas em outra parte; Fibrose cística não especificada; Insuficiência renal congênita; Outros transtornos não-infecciosos, especificados, dos vasos linfáticos e dos gânglios linfáticos; Insuficiência renal não especificada;

## ANEXOS

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Triagem Neonatal para Fibrose Cística no Estado da Bahia: avaliação dos primeiros 5 anos

**Pesquisador:** Edna Souza

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 79495717.1.0000.0049

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio  
Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.389.852

**Apresentação do Projeto:**

A fibrose cística (FC) é uma doença genética de caráter autossômico recessivo, decorrente de mutações no gene que codifica a proteína Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR). A incidência da FC é variável, sendo mais prevalente em indivíduos caucasianos. No Brasil, pelo último relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) em 2104 a incidência foi de 1: 17.947 nascidos vivos. A triagem neonatal trata-se de uma ação preventiva para o diagnóstico de diversas doenças metabólicas, hematológicas, infecciosas ou genéticas assintomáticas no período neonatal, visando interferir precocemente e modificar o curso da doença. No Estado da Bahia a triagem neonatal para FC foi implantada em 2013. O algoritmo de triagem adotado pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) no Estado da Bahia, que é a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador (APAE Salvador), foi a realização de duas dosagens de tripsinogênio imunorreativo (TIR) em momentos distintos durante o período neonatal. Com o objetivo de avaliar o desempenho do programa de triagem neonatal para Fibrose Cística, bem como conhecer o

perfil clínico-laboratorial das crianças triadas positivamente e com diagnóstico confirmado se propôs esse estudo.

Trata-se de um estudo ambiperspectivo, descritivo, composto de duas fases: 1a Fase: A Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador (APAE Salvador), único credenciado pelo Ministério da Saúde (MS) no Estado, é responsável pelo processamento dos exames enviados de

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

**Bairro:** Canela

**CEP:** 40.110-060

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-8043

**Fax:** (71)3283-8140

**E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.389.852

todos os 417 municípios baianos. Os dados da triagem se encontram armazenados no banco SMART Clin®, do Serviço de Referência em Triagem Neonatal(SRTN) no Estado da Bahia. Esses dados, referentes à triagem neonatal para FC, no período de Abril de 2013 a Março de 2018, serão transferidos para o banco de dados do projeto com o objetivo de serem analisados. 2a Fase: Os dados dos prontuários dos pacientes triados do SRTN para o Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Centro de Referência para tratamento de FC (CRTFC), no período de abril de 2013 a março de 2018 serão coletados, sendo utilizado Formulário específico para a obtenção dos dados.

**Objetivo da Pesquisa:**

2.1. PRINCIPAL

Avaliar o desempenho do programa de triagem neonatal para Fibrose Cística, bem como conhecer o perfil clínico-laboratorial das crianças triadas positivamente e com diagnóstico confirmado.

2.2. SECUNDÁRIOS

- Determinar a incidência de FC entre as crianças submetidas a triagem durante o período do estudo;
- Avaliar o fluxo coleta-triagem-busca ativa-acompanhamento;
- Investigar os óbitos neonatais em recém-nascidos (RNs) com pelo menos 1 exame de TIR alterado;
- Estudar clinicamente as crianças triadas positivamente para FC, porém sem confirmação diagnóstica.
- Descrever como as crianças triadas positivamente e com diagnóstico confirmado se comportam em

relação a:

- o Perfil genético
- o Avaliação nutricional à admissão no serviço de referência e anualmente.
- o Perfil de colonização de Vias Aéreas.
- o Presença de Insuficiência Pancreática
- o Complicações clínicas, cirúrgicas, uso de Antibióticos, internações.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos incluirão exposição de dados de registros de atendimento, com compromisso dos

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.389.852

pesquisadores de manter as informações sob sigilo.

**Benefícios:**

Desde a sua implantação no estado da Bahia, a triagem para FC não foi submetida a nenhuma avaliação objetiva, quantitativa do serviço de saúde pública que presta, sendo este um sistema complexo que envolve ações de promoção, prevenção e cura, acionando, para tanto, esferas do âmbito federal, estadual e municipal. Neste contexto, uma avaliação deste programa deve levar em conta as características dinâmicas e multifatoriais do mesmo. Tal análise, por isso mesmo, é de inestimável importância, pois somente a partir destes dados se saberá onde intervir para alcançar um melhor resultado, ajustando e aprimorando o que já se está estabelecido.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide conclusões.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos obrigatórios foram apresentados e estão em conformidade com a Resolução 466/12 do CNS.

**Recomendações:**

Vide conclusões.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O presente projeto está em conformidade com as normas estabelecidas na resolução Nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa em seres humanos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, completamente assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.389.852

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1021009.pdf	31/10/2017 17:47:03		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimento.docx	31/10/2017 17:46:32	Edna Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado.docx	31/10/2017 17:45:34	Edna Souza	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	31/10/2017 17:41:04	Edna Souza	Aceito
Outros	equipe.pdf	30/10/2017 14:07:18	Edna Souza	Aceito
Outros	termdecompromisso.pdf	30/10/2017 14:06:37	Edna Souza	Aceito
Outros	anuenapae.jpeg	30/10/2017 14:04:16	Edna Souza	Aceito
Outros	anuensame.pdf	30/10/2017 14:03:04	Edna Souza	Aceito
Outros	anuenped.pdf	30/10/2017 14:02:23	Edna Souza	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	30/10/2017 14:01:17	Edna Souza	Aceito

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

**Bairro:** Canela

**CEP:** 40.110-060

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-8043

**Fax:** (71)3283-8140

**E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.389.852

Cronograma	cronograma.docx	30/10/2017 14:00:53	Edna Souza	Aceito
Brochura Pesquisa	projebrochu.docx	30/10/2017 14:00:36	Edna Souza	Aceito
Outros	QuestionarioAnual.doc	27/10/2017 16:05:00	Edna Souza	Aceito
Outros	TCLE.docx	27/10/2017 16:04:22	Edna Souza	Aceito
Outros	Encaminhamento.pdf	27/10/2017 16:04:05	Edna Souza	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 21 de Novembro de 2017

---

**Assinado por:**  
**REGINA SANTOS**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com