

Aspectos Gerais da Triagem Neonatal no Brasil: Uma Revisão

General Aspects of the Neonatal Screening in Brazil: A Review

Isadora Cristina Mendes¹; Denise da Silva Pinheiro²; Ana Cristina Silva Rebelo²; Lilian Carla Carneiro³; Rosália Santos Amorim Jesuino².

RESUMO

A triagem neonatal engloba as triagens auditiva, ocular, cardíaca e sanguínea. Esta última, conhecida popularmente como Teste do Pezinho, pode ser definida como um conjunto de exames laboratoriais realizados por meio da análise de amostras de sangue coletadas do calcanhar do bebê. Tem a finalidade de detectar, de forma precoce, doenças com o potencial de causar lesões irreversíveis no mesmo. Em 2001, foi criado no Brasil o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), que aumentou o número das doenças triadas até então (Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito) e ampliou o processo, passando a envolver além da realização do exame laboratorial, a confirmação, o tratamento e acompanhamento dos pacientes. O PNTN aconteceu por meio de quatro fases, sendo que a última envolve a triagem de seis doenças pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) de cada estado são responsáveis por realizar o teste. Nesta revisão, serão abordados os aspectos gerais da Triagem Neonatal sanguínea no Brasil e as seis doenças que são triadas atualmente quando esta é realizada pelo SUS.

Palavras-chave: Saúde Pública; Sistema Único de Saúde; Doenças do Recém-Nascido; Pediatria.

¹ Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina - Goiânia - GO - Brasil.

² Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas - Goiânia - GO - Brasil.

³ Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - GOIÂNIA - GO - Brasil

Instituição:

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina - GOIÂNIA - GO - Brasil.

* Autor Correspondente:

Isadora Cristina Mendes

E-mail: isabiomedufg@gmail.com

Recebido em: 25/07/2019.

Aprovado em: 08/12/2019.

ABSTRACT

Neonatal screening includes hearing, ocular, cardiac and blood screening. The latter, popularly known as the Feet Test, can be defined as a set of laboratory tests performed by analyzing blood samples collected from the baby's heel. It has the purpose of early detection of diseases with the potential to cause irreversible damage to it. In 2001, the National Program for Neonatal Screening (PNTN) was created in Brazil, which increased the number of screened diseases so far (Phenylketonuria and Congenital Hypothyroidism) and expanded the process to include, besides the laboratory examination, confirmation, treatment and follow-up of patients. The PNTN happened through four phases, the last one involving the screening of six diseases by the Unified Health System (SUS). Neonatal Screening Reference Services (SRTN) in each state are responsible for conducting the test. This review will address the general aspects of neonatal blood screening in Brazil and the six diseases that are currently screened when performed by the SUS.

Keywords: Infant; Newborn; Diseases; Health Physics; Health Systems; Pediatric Assistants.

INTRODUÇÃO

O termo triagem originou-se do vocábulo francês *triage*, que significa separação, seleção. O mesmo termo, em saúde pública, refere-se à detecção, por meio de testes, de um grupo de indivíduos com probabilidade elevada de apresentarem determinadas patologias.¹ A Sociedade Brasileira de Triage Neonatal define como sendo uma ação preventiva que permite fazer o diagnóstico de diversas doenças congênitas ou infecciosas, assintomáticas no período neonatal. Assim, torna-se possível intervir precocemente no curso da doença, permitindo, desta forma, o tratamento precoce específico e a diminuição ou eliminação das sequelas associadas a cada doença.²

A triagem neonatal feita pela análise de plasma sanguíneo surgiu nos Estados Unidos, como resultado de pesquisas feitas pelo microbiologista Robert Guthrie (1916 – 1995). Em 1963, ele direcionou seus estudos para a prevenção da doença mental causada pela fenilcetonúria. O pesquisador desenvolveu um método diagnóstico para essa doença, simples e de baixo custo.^{1,3} Guthrie tinha como objetivo identificar indivíduos com fenilcetonúria em fase pré-sintomática para realizar o tratamento mais precocemente.⁴

Desde a década de 60, a Organização Mundial de Saúde (OMS) constatou a necessidade de serem criados programas de triagem neonatal, para a prevenção de doenças que agravem a saúde do recém-nascido, uma vez que se estima que 10% da população brasileira sejam portadoras de alguma deficiência. No Brasil, a triagem neonatal sanguínea, conhecida popularmente como Teste do Pezinho, foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da publicação da portaria GM/MS n.º 22, de 15 de janeiro de 1992, fazendo valer a obrigatoriedade da realização do teste em todos os recém-nascidos vivos, analisando a fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito.⁵

Em 2001, com a criação do Programa Nacional de Triage Neonatal (PNTN), houve um aumento do número das doenças triadas e o processo foi então ampliado, passando a envolver além da realização do exame laboratorial, a confirmação, o tratamento e acompanhamento dos pacientes.¹

Uma vez que a identificação pré-sintomática e o tratamento precoce de doenças metabólicas podem evitar manifestações graves e irreversíveis dos afetados, é fundamental que se divulgue e se oriente cada vez mais a população sobre a importância da triagem neonatal, e que se faça pública a existência desses programas que tornam obrigatória a realização dos testes, e que estes são gratuitos.

O objetivo desse artigo foi realizar uma revisão da literatura sobre os aspectos gerais na triagem neonatal sanguínea no Brasil, de modo a descrever sua definição, como ela funciona, além de abordar as seis doenças triadas e quais metodologias podem ser usadas, quando o exame é realizado pelo SUS.

ASPECTOS GERAIS DA TRIAGEM NEONATAL

A triagem neonatal engloba as triagens auditiva, ocular, cardíaca e sanguínea. Esta última permite triar, diagnosticar, tratar e acompanhar precocemente indivíduos com distúrbios metabólicos e hematológicos. Esses distúrbios são assintomáticos ao nascimento, e a detecção e tratamento de forma precoce podem evitar sequelas e aumentar a qualidade de vida da criança.⁵

A triagem neonatal sanguínea pode ser definida como um conjunto de exames laboratoriais realizados por meio da análise de amostras de sangue coletadas do calcanhar do bebê. Tem a finalidade de detectar, de forma precoce, doenças com o potencial de causar lesões irreversíveis no mesmo. No Brasil, esta triagem é obrigatória para as doenças

abrangidas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do Ministério da Saúde.¹

O exame compreende testes qualitativos, semi-quantitativos e quantitativos, por meio de uma primeira amostra coletada no papel de filtro. Caso os resultados apresentem alguma alteração, estes precisam ser confirmados por testes mais específicos, geralmente quantitativos, e com uma segunda amostra de sangue. A precisão dos testes depende de vários fatores como: qualidade da amostra coletada; idade da criança, quando a amostra foi coletada; idade gestacional ao nascimento; tipo de alimentação do bebê; histórico de transfusão; uso de medicamentos; presença de doenças coexistentes ou condições do bebê que requerem cuidados médicos, entre outros.⁶

A idade da criança no momento da coleta é um fator restritivo, como no caso da fenilcetonúria, pois crianças com menos de 48 horas de vida ainda não ingeriram proteína suficiente para serem detectadas de forma confiável na triagem dessa doença. Dessa forma, a coleta ideal deve ocorrer entre o 3º e o 5º dia de vida do recém-nascido.⁷

Quando realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a amostra é coletada nos chamados Postos de Coleta. Estes locais são cadastrados para realizar a coleta das amostras de sangue dos recém-nascidos e encaminhá-las para o SRTN de cada estado. Em 2017, esses postos totalizaram 22.353 serviços cadastrados.⁷

Na maioria dos estados brasileiros, a coleta acontece nos Postos de Coleta da Atenção Básica em Saúde. Em alguns estados esta coleta também é realizada em maternidades, casas de parto, comunidades indígenas entre outros locais.⁷ O profissional designado como responsável pela coleta em cada Posto é a pessoa que será acionada pelo SRTN toda vez que o contato com a família se fizer necessário. Geralmente é um profissional de enfermagem (enfermeiro, técnico de enfermagem ou auxiliar de enfermagem), cuja atividade é regulamentada por legislação específica.¹

O protocolo de coleta inclui a realização da assepsia do calcanhar do bebê com algodão ou gaze levemente umedecida com álcool 70% e massagem no local. Na sequência, a punção deve ser executada em uma das laterais da região plantar do calcanhar, locais com pouca possibilidade de se atingir o osso.¹

O profissional então encosta o papel de filtro na gota que se forma, na região demarcada para a coleta, fazendo movimentos circulares com o papel, até o preenchimento desse espaço. As amostras devem ser colocadas em uma prateleira para que sequem corretamente.¹

É importante que a coleta seja feita de forma adequada, uma vez que erros de coletas impactam negativamente na realização do exame, uma vez que atrasam todo o processo. Além disso, os reconvocados para uma nova coleta passam por um desconforto desnecessário aos mesmos e à família. O mais grave nesse processo, é o comprometimento do tempo ideal de coleta (3º ao 5º dia de vida), que geralmente é extrapolado, impactando nos resultados e atrasando o tratamento daqueles que necessitam.⁷

Amostras são rejeitadas pelos laboratórios por serem insuficientes, precoces ou estarem inadequadas. É considerada uma amostra insuficiente quando esta não preenche completamente o círculo do papel filtro, ou quando o sangue não é absorvido pelo outro lado do papel. As amostras precoces são aquelas cujas coletas foram realizadas antes de 48 horas, podendo assim interferir no resultado para PKU e

Hipotireoidismo Congênito. Entre as amostras consideradas inadequadas, estão aquelas que se apresentam amassadas, arranhadas ou raspadas; as que ainda estão molhadas quando são enviadas; as amostras concentradas, com excesso de sangue; as que estão diluídas, possivelmente por entrar em contato com outras substâncias além do sangue; amostras com sangue hemolisado; amostras com coágulo; amostras contaminadas; e amostras com sangue que não pode ser extraído no momento da realização dos testes, por estarem velhas ou por terem sido secadas de forma forçada no sol ou calor.¹

PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL

Em 2001, com a finalidade de regulamentar a triagem neonatal no Brasil, o Ministério da Saúde criou uma comissão de assessoria técnica com membros da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal. O levantamento inicial sobre a cobertura populacional indicou que a mesma era insuficiente e irregular, com grandes diferenças nas diversas regiões do país. Sendo assim, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), regulamentado pela Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001. Esse programa ampliou o rastreio existente até então (restrito à fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito). Além disso, lançou fundamentos para uma abordagem ampla da questão, envolvendo a detecção precoce, e a confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento adequado, ampliação da cobertura populacional e busca ativa dos pacientes.⁸

Inicialmente, o PNTN foi implantado em três fases, de acordo com o nível de organização e a cobertura de cada estado, e possibilitou o rastreio para quatro doenças. A Fase I contemplou o diagnóstico de fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito; a Fase II incluiu o diagnóstico de hemoglobinopatias aos testes da Fase I; e a Fase III, que contemplou o diagnóstico de fibrose cística aos demais testes preconizados no programa. Em novembro de 2013, foi incorporada a triagem da hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase, compondo a Fase IV do programa.⁹

Um dos indicadores utilizados para avaliar o desempenho do PNTN é a cobertura. De acordo com o Ministério da Saúde, o indicador cobertura refere-se ao percentual de recém-nascidos que realizaram os exames da triagem neonatal, em 1ª amostra, em relação ao número de nascidos vivos informados na fonte de dados especificada para o cálculo, em determinado espaço geográfico, no ano/ período considerado. Permite a avaliação do acesso ao programa.⁷

Após a criação do PNTN, as coberturas nos estados brasileiros, bem como a cobertura nacional, tiveram um aumento. A cobertura nacional passou de 74,98% em 2004 para 85,8% em 2017.⁷ No Rio Grande do Sul, antes do Programa, a cobertura estadual era inferior a 40%, passando para 83% ao término de 2014.¹⁰ No Piauí, a cobertura passou de 36,97% em 2005 para 77,14% em 2009.¹¹ Porém, no decorrer dos anos essa cobertura voltou a cair em alguns estados, como em Goiás, por exemplo, passando de 79,38% em 2012 para 73,84% em 2016.¹² Esses dados mostram que a cobertura é muito heterogênea entre os estados.

SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL

O PNTN é financiado pelo SUS e desenvolvido em todos os Estados do Brasil por meio dos laboratórios credenciados pelo Ministério da Saúde. Esses laboratórios

são denominados de Serviços de Referência em Triage Neonatal (SRTN), totalizando 31 no país.⁷

No fluxo de atendimento do SRTN, os pacientes que apresentam resultados alterados na primeira amostra são notificados. Então uma segunda amostra é coletada em papel de filtro, soro, sangue total ou urina, a depender do caso, para que testes mais específicos, em sua maioria quantitativos, sejam realizados. Uma vez identificado o paciente e confirmado o diagnóstico da patologia detectada, ele será imediatamente encaminhado ao Ambulatório Especializado do SRTN. Neste serviço é realizada uma completa avaliação do paciente por uma equipe multidisciplinar, com aconselhamento genético e orientações sobre evolução e tratamento da doença. O seguimento clínico e terapêutico global dos pacientes será sempre realizado por esta equipe. Além disso, o serviço conta com uma rede assistencial complementar que atua no suporte ao tratamento, e realizando investigações diagnósticas quando o SRTN não dispuser de capacidade instalada suficiente para tais atividades.¹

DOENÇAS TRIADAS PELO TESTE DO PEZINHO DE FASE IV

FENILCETONÚRIA

A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo de etiologia autossômica recessiva. Ela é causada por uma mutação no gene que codifica a enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), ativada no fígado e responsável pela hidroxilação da fenilalanina, convertendo-a em tirosina, que é imprescindível para a produção de neurotransmissores. Uma diminuição da conversão enzimática da fenilalanina em tirosina pode ser causada por mutações no gene PAH, bem como por defeitos na síntese ou reciclagem das bipterinas, uma vez que a reação necessita simultaneamente da enzima PAH e do cofator tetrahydrobiopterina (BH4).¹³

Sendo assim, a formação de melanina, serotonina, catecolaminas e outros neurotransmissores fica prejudicada. Pacientes com PKU possuem concentração plasmática de fenilalanina aumentada (hiperfenilalaninemia), que se acumula nos tecidos, principalmente no sistema nervoso central. Além disso, a fenilalanina pode ser convertida em outros compostos, como o ácido fenilpirúvico, presente em grandes quantidades na urina, deixando-a com um cheiro muito forte.¹

A triagem é realizada a partir da dosagem quantitativa da fenilalanina sanguínea em amostras colhidas em papel filtro. Recomenda-se que a coleta seja feita somente após 48 horas do nascimento, pois, para que o aumento da fenilalanina possa ser detectado, é fundamental que a criança tenha ingerido uma quantidade adequada de proteína. Mesmo as crianças de risco, que ainda não tiveram contato com leite materno, podem ter o sangue colhido, desde que estejam sob dieta parenteral (rica em aminoácidos essenciais).¹⁰ O rastreamento da PKU é efetuado com base na detecção de hiperfenilalaninemia. A concentração de fenilalanina nos recém-nascidos com PKU é normal ao nascer, mas aumenta rapidamente nos primeiros dias de vida após a ingestão de leite.¹

Os métodos laboratoriais utilizados para avaliar a PKU são espectrometria de massa em tandem, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia gasosa e testes enzimáticos e fluorimétricos.¹

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

O Hipotireoidismo Congênito é uma das causas mais comuns de deficiência mental passível de prevenção. Ocorre devido a deficiência dos hormônios tireoidianos, T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), relacionados com o funcionamento de vários tecidos. Esses hormônios possuem um papel primordial no crescimento, na maturação e na organogênese do sistema nervoso central (SNC).¹⁴

A doença pode se apresentar de forma permanente ou transitória. A causa mais frequente de Hipotireoidismo Congênito permanente resulta de defeitos na formação glandular durante a embriogênese, denominados disgenesias tireoidianas, e representa 85% dos casos. As disgenesias incluem a ectopia, a agenesia e a hipoplasia tireoidianas, que representam 30-45%, 35-45% e 5% dos casos, respectivamente. As disgenesias são eventos comumente esporádicos e apenas 3% dos casos devem-se a causas genéticas.¹⁵

Outras etiologias de Hipotireoidismo Congênito permanente são os defeitos na produção hormonal, denominados de disormonogênese, e representam em torno de 15% dos casos. Eles são defeitos autossômicos recessivos e incluem mutações em genes que codificam o transportador de iodo-sódio (NIS), a tireoperoxidase (TPO), a geração de peróxido de hidrogênio, a tireoglobulina (Tg) e a iodotirosina deiodinase.¹⁶

Outras causas, menos comuns, de Hipotireoidismo Congênito permanente incluem defeitos no transporte de hormônio tireoidiano, a resistência à ação do hormônio tireoidiano (síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano), a resistência ao hormônio estimulante da tireoide (TSH) e o hipotireoidismo central. Este último ocorre da deficiência isolada de TSH, da resistência ao hormônio liberador de tireotrofina (TSH), ou mais comumente, do hipopituitarismo resultando na deficiência de diversos hormônios da adeno-hipófise.¹⁷

Também pode ocorrer o Hipotireoidismo Congênito transitório, que pode resultar de diversas causas, como ingestão excessiva ou deficiente de iodo pela mãe, ingestão de drogas antitireoidianas por mães portadoras de hipertireoidismo, e passagem placentária de anticorpos maternos bloqueadores do receptor de TSH. Nesse último caso citado, o diagnóstico deve ser considerado quando houver relato de mais de um filho com hipotireoidismo transitório detectado pela triagem neonatal (perdura 1 a 3 meses até que os anticorpos desapareçam da circulação). Recomenda-se a reavaliação aos 3 anos para definir se houve a permanência ou não da doença.¹⁸

Ao nascer a maioria dos bebês apresenta-se sem sinais e sintomas. Isso acontece porque o feto hipotireoideo recebe uma proteção parcial pela transferência placentária de hormônio tireoidiano materno (T4) para a circulação fetal. Além disso, há um aumento das concentrações cerebrais de tiroxina desidrodase, responsável por converter o T4 em T3. Isso faz com que a produção de T3 cerebral fique próxima do normal, em detrimento de outras estruturas, como o esqueleto, o que determina atraso na maturação óssea.¹⁷

O quadro clínico estabelece lentamente em semanas ou meses, porém a maior parte das manifestações é inespecífica. As crianças afetadas, tipicamente, apresentam peso e estatura dentro da faixa de normalidade. Um dos primeiros sinais observados é a icterícia neonatal prolongada. As demais manifestações clínicas são: hipotonia muscular,

dificuldade respiratória, cianose, hipotermia, bradicardia, anemia, sonolência excessiva, sopro cardíaco, macroglossia, dificuldade na alimentação, deficiente crescimento ponderoestatural, atraso na dentição, retardo na maturação óssea, pele seca e sem elasticidade, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental.¹

Assim como para a PKU, a coleta da primeira amostra de sangue precisa ser após as 48 horas de vida. No caso do Hipotireoidismo Congênito, esse tempo é necessário para possibilitar a diminuição do pico pós-natal de elevação fisiológica do TSH. A rotina recomendada para a triagem neonatal da doença é a dosagem de TSH por imunofluorimetria em amostra de sangue em papel filtro.¹

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é uma doença de caráter autossômico recessivo. Ela é caracterizada por um defeito enzimático, que resulta na alteração da produção de aldosterona, cortisol ou andrógenos. A doença é associada a defeitos em cinco enzimas, a 21-hidroxilase (21 OH), 11 β hidroxilase (11β OH), 17 α hidroxilase (17α OH), 3 β hidroxisteroide desidrogenase (3β e DOH) e StAR (proteína reguladora da esteroidogênese aguda). Cerca de 95% dos casos estão associados a defeitos na 21-hidroxilase, que é responsável pela conversão da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-desoxicortisol, um precursor do cortisol e da progesterona em desoxicortisona, um precursor da aldosterona.¹⁹

A HAC pode ser classificada em dois tipos: clássica e não clássica. A primeira é subdividida em forma perdedora de sal e forma virilizante simples. Na forma perdedora de sal, os doentes são incapazes de sintetizar aldosterona suficiente para manter o balanço de sódio. A forma virilizante cursa com sinais de virilização pré-natal dos genitais externos no sexo feminino e por hipocortisolismo e pseudo-puberdade precoce em ambos os sexos. Pode manifestar-se por aceleração do crescimento e da maturação esquelética, crescimento do pênis nos rapazes e clitoromegalia nas meninas.²⁰

A forma não clássica manifesta-se por sinais de hiperandrogenismo numa fase mais tardia. Na infância pode manifestar-se por aparecimento de pêlo púbico, acne e aceleração da idade óssea; na adolescência por acne, hirsutismo e irregularidades menstruais. No sexo masculino pode ser assintomática.²¹

As deficiências enzimáticas, na síntese do cortisol e da aldosterona, levam ao acúmulo de metabólitos precursores, dentre os quais 17-OHP. Sendo assim, o diagnóstico da HAC se baseia na dosagem desse metabólito, em amostra de sangue coletada em papel filtro. Os testes disponíveis para realização da triagem neonatal para HAC incluem o radioimunoensaio, fluorimetria e espectrometria de massa em tandem. A avaliação dos níveis de eletrólitos (sódio e potássio) também é importante para identificação da forma perdedora de sal.¹

DEFICIÊNCIA DA BIOTINIDASE

A biotina, também conhecida como vitamina B7 ou vitamina H, é uma vitamina hidrossolúvel, fundamental para a efetivação de processos metabólicos orgânicos como a síntese de ácidos graxos, catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e gliconeogênese. Além disso, atua como coenzima das carboxilases humanas. Ela pode ser obtida pela ingestão de alimentos como fígado, leite, gema de ovo e carnes. Essa vitamina somente é absorvida pelo intestino na forma livre, obtida, em sua maior parte, pela ação da

biotinidase, enzima que também participa na reciclagem orgânica da vitamina.²²

Nos alimentos, a biotina pode ser encontrada na forma livre ou ligada a proteínas, especificamente ao aminoácido lisina, sendo o complexo biotina-lisina chamado de biocitina. A biotinidase, enzima liberada pelo pâncreas e pela mucosa intestinal, tem fundamental importância no ciclo da biotina. Sua função é liberar a biotina, ligada covalentemente à proteína ou aos peptídeos biotinilados, da dieta ou da biocitina endógena.²³

No interior das células, a biotina se liga às apocarboxilases, formando as holocarboxilases e por meio da proteólise forma a biocitina. A biotinidase degrada a biocitina formando novamente a biotina, que é liberada para novas reações de carboxilação.²⁴

A Deficiência da Biotinidase é um EIM de caráter autossômico recessivo, hereditária, com expressão fenotípica variada, que resulta no defeito do metabolismo da biotina. Também é conhecida como deficiência múltipla de carboxilases.^{23,25}

A doença pode ser classificada em Deficiência da Biotinidase Profunda (DBP) e Deficiência da Biotinidase Parcial (DBPa). Na primeira, a atividade sérica da enzima encontra-se inferior a 10% da atividade média normal. A DBP manifesta-se, geralmente, a partir da sétima semana de vida com distúrbios neurológicos e cutâneos como crises epilépticas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, microcefalia, ceratoconjuntivite, alopecia e dermatite eczematóide. As sequelas neurológicas em pacientes não tratados precocemente são distúrbios auditivos, visuais, assim como atraso motor e de linguagem. Já na DBPa, a atividade da enzima encontra-se entre 10 e 30% da atividade média normal. As crianças podem permanecer assintomáticas ou apresentarem sintomas de forma discreta e inespecífica, como hipotonia e dermatite em face.^{1,23}

A triagem é realizada por meio de um método colorimétrico, que determina a atividade qualitativa ou semiquantitativa da biotinidase, a depender do SRTN. Na amostra de sangue seco, verifica-se a capacidade de liberação do substrato artificial N-biotinil p-aminobenzoato (BPABA). Outros métodos usam como substrato natural a biocitina e/ou a biotina-6-amidoquinolina, os quais podem também ser utilizados.¹

FIBROSE CÍSTICA

A Fibrose Cística é uma doença autossômica recessiva, causada por uma mutação de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7, no locus q31. Esse gene codifica um RNAm que transcreve uma proteína transmembrana, reguladora de transporte iônico, conhecida como *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Essa proteína é um canal de cloro (Cl) que se localiza na membrana apical das células. A CFTR é essencial para o transporte de íons por meio da membrana celular, e está envolvida na regulação do fluxo de Cl, sódio (Na) e água.²⁶

Por ser uma doença de caráter recessivo, quando há mutações nos dois alelos da proteína CFTR há ausência de atividade, ou funcionamento parcial da mesma. Isso gera um quadro de redução na excreção do cloro e aumento da eletronegatividade intracelular, resultando em maior fluxo de sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente, de água para a célula por ação osmótica. Com isso, há a desidratação das secreções mucosas e

aumento da viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos, reação inflamatória e posterior processo de fibrose. Essa produção de muco espesso resulta, principalmente, na má absorção, perda de eletrólitos no suor e alteração nas secreções pulmonares.²⁸

Os pacientes com Fibrose Cística podem apresentar diferentes manifestações clínicas, variando de leve a grave. A apresentação clássica da patologia é a doença pulmonar crônica (infecções pulmonares recorrentes), insuficiência pancreática exócrina (diarreia e desnutrição), perda de sal e síndrome da azoospermia obstrutiva.²⁶ Sintomas como esteatorreia, dificuldade de ganho de peso, problemas respiratórios, perda de sal pelo suor, dor abdominal recorrente, icterícia prolongada, edema hipoproteínico, pancreatite recorrente, cirrose biliar e retardo no desenvolvimento somático também podem ser observados.¹

A triagem baseia-se na quantificação, por meio de amostra de sangue coletada em papel filtro, das concentrações de tripsinogênio imunorreativo (IRT) em duas dosagens. A metodologia utilizada é o fluoroimunoensaio. Preconiza-se que a segunda coleta seja feita em até 30 dias de vida, pois após este período o IRT tende a baixar sua concentração e normalizar sua referência no sangue. Portanto, fora dessa faixa etária, o teste não deve mais ser utilizado como exame para triagem, mesmo com a suspeita do paciente ser portador de FC.¹

Havendo dois resultados alterados em duas amostras diferentes, a confirmação diagnóstica deve ser feita por meio do Teste do Suor. O único procedimento aceitável é o da dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtidos pelo método da iontoforese por pilocarpina.²⁶ O Teste do Suor consiste na estimulação da produção do suor pela pilocarpina, que é colocada sobre a pele ou diretamente nas glândulas sudoríparas, usando-se um gradiente de potencial (iontoforese) e análise da concentração dos íons sódio e cloro. O Teste do Suor normal não exclui o diagnóstico da Fibrose Cística, sendo os casos duvidosos confirmados por meio do estudo molecular.¹

HEMOGLOBINOPATIAS

As hemoglobinopatias estão entre as doenças genéticas com maior incidência no mundo. Incluem um grupo complexo de formas hereditárias de anemia que estão correlacionadas com morbidade significativa, e se manifestam em diferentes graus de gravidade, desde assintomáticas até letais. Constituem um grupo de doenças com alteração da parte globínica da hemoglobina. Elas são causadas por mutações que afetam genes que coordenam a síntese das cadeias globínicas da Hb, resultando na ausência ou redução da síntese (talassemias e persistência hereditária da hemoglobina fetal) ou alterações estruturais (hemoglobinopatias S, C, D e E, entre outras).²⁹

A mutação que desencadeia a formação da hemoglobina S (HbS) é a mais frequente de todas. É causada pela substituição do ácido glutâmico por uma valina na posição 6 do segmento A da cadeia polipeptídica beta. Sendo assim, a HbS é formada por duas cadeias alfas, cujos genes são normais, e duas cadeias betas, cujos genes são do tipo beta S. Esse tipo de Hb se polimeriza em condições de baixa tensão de oxigênio, como nos capilares, formando estruturas filamentosas chamadas de polímeros de desoxi-hemoglobinas. Esses filamentos modificam a morfologia das hemácias, assemelhando a foices, daí o nome da doença

gerada por esse quadro ser anemia falciforme. A falcização das hemácias acontece porque a HbS libera o oxigênio mais facilmente que a HbA.^{29,30}

A triagem é feita a partir do fracionamento da molécula de hemoglobina. São utilizadas duas metodologias nas amostras de sangue coletadas em papel filtro: cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) e focalização isoeletrica (IEF). Amostras com resultados duvidosos, padrão de traço de hemoglobina ou padrão de doente deverão ser reavaliadas utilizando as duas metodologias (HPLC e IEF) antes da liberação do resultado. Existem algumas condições em que é necessário repetir o exame para hemoglobinopatias, como por exemplo transfusão sanguínea e padrão de hemoglobina indeterminado. A transfusão sanguínea pode alterar o resultado tanto para falso-positivo quanto para falso-negativo. Nesses casos realiza-se nova coleta de sangue total com ácido etilendiaminotetracético (EDTA) por volta do sexto mês de vida do lactente para confirmação do diagnóstico.¹

COMENTÁRIOS

É necessária uma maior divulgação sobre a Triagem Neonatal, e uma maior orientação para as mães, que recebem alta hospitalar antes das 48h de vida do bebê, ou que estão em maternidades que não são Postos de Coleta. Essa orientação deve visar que as mães vão até um Posto, no período adequado, para que o exame seja realizado.

O programa brasileiro tem cobertura bastante heterogênea entre estados. Para melhorar esses índices, são necessárias campanhas visando maior divulgação da importância da triagem neonatal e a adoção do 3º dia de vida do recém-nascido como sendo o “Dia da Triagem Neonatal”, como já é instituído na França. Além disso, é necessário que haja uma maior orientação das mães ao receberem alta hospitalar antes de 48h do parto. O papel da Estratégia de Saúde da Família é fundamental para auxiliar no monitoramento desse retorno para a coleta.

CONCLUSÃO

É necessário que o Ministério da Saúde faça uma divulgação mais abrangente sobre a Triagem Neonatal, e que os serviços particulares passem a ter obrigatoriedade na alimentação de dados sobre o teste, contribuindo para a análise real da quantidade de nascidos vivos que realmente o fazem em cada estado.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAIE). Manual técnico de triagem neonatal. Triagem neonatal do estado de Goiás. 2a ed. Ministério da Saúde. Secretaria Municipal de Saúde. Goiás, 2017.[acesso em 13 ago 2018]. Disponível em: <https://docs.wixstatic.com/ugd/ba-0784b70951559a2342659605e469749f5e7a.pdf>.
2. Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN). Triagem o que é [Homepage na Internet]. Brasília: 2002 [acesso em mai 2015]. Disponível em: http://www.sbtn.org.br/pg_triagem_oque.htm.
3. Oliveira EF,Souza AP. A importância da realização precoce do teste do pezinho: o papel do enfermeiro na orientação da triagem neonatal. Rev Psic. 2017; 11(35), 361-378.

4. Leão LL, Aguiar MJB. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J Pediatr.* 2008;84(4 Suppl):S80-90.
5. Arduini GAO et al. Conhecimento das puérperas sobre o teste do pezinho. *Ver Paul Pediatr.* 2017; 35(2), 151-7.
6. Souza CFM, Schwartz IV, Giugliane R. Triagem Neonatal de Distúrbios Metabólicos. *Ciência & Saúde Col.* 2002; 7(1), 129-137.
7. Brasil. Ministério da Saúde. [Homepage na Internet]. Indicadores da triagem neonatal no Brasil. Programa Nacional de Triagem Neonatal. [acesso em 03 ago 2018]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal-no-brasil>.
8. Silva CA et al. Triagem neonatal de hemoglobinopatias no município de São Carlos, São Paulo, Brasil: análise de uma série de casos. *Rev Paul Pediatr.* 2015; 33 (1), 19-27.
9. Nunes AKC et al. Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 5(57), 360-7.
10. Kopacek C, Castro SM, Chapper M, Amorim LB, Lüdtke C, Vargas P. Evolução e funcionamento do Programa Nacional de Triagem Neonatal no Rio Grande do Sul de 2001 a 2015. *Bol Cient Pediatr.* 2015;04(3):70-4.
11. Santos LRO, Rocha SS da, Gouvêia MTO et al. Teste do pezinho: avaliação de desempenho de um programa de triagem neonatal. *Rev enferm UFPE on line.* 2013; 7(1):773-8.
12. Mendes IC. Prevalência das doenças identificadas pelo Teste do Pezinho em um serviço de referência. Goiânia. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] – Universidade Federal de Goiás; 2019.
13. Vilarinho L et al. Fenilcetonúria revisitada. *Arq Med.* 2006; 20(5), 161-172.
14. Nascimento ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55(8), 528-533.
15. Stranieri I, Takano OA. Avaliação do Serviço de Referência em Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no estado de Mato Grosso, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(4), 446-452.
16. Maciel LMZ et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(3), 184-192.
17. Perone D et al. Aspectos genéticos do hipotireoidismo congênito. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48(1), 62-69.
18. Silva LO et al. Congenital transient hypothyroidism: characteristics of children identified at newborn screening program of the state of Minas Gerais, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(4), 521-8.
19. Herrera-Gomez A. Hiperplasia suprarrenas congênita: origen de transtornos del desarrollo y diferenciación sexual. *Medicas UIS.* 2015; 28(1),125-132.
20. Zhang B, Lu L, Lu Z. Molecular diagnosis of Chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis of genotype-phenotype correlations. *J Int Med Research.* 2017;45(2), 481-492.
21. Moura-Massari VO et al. The presence of cilitoromegaly in the nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency could be partially modulated by the CAG polymorphic tract of the androgen receptor gene. *Plos One.* 2016; 11(2), 1-13.
22. Arantes RR. et al. Deficiência de biotinidase: da triagem neonatal à confirmação diagnóstica e ao tratamento. *Rev Med Minas Gerais.* 2016; 26(1), 48-51.
23. Lara MT. et al. Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. *Rev Med Minas Gerais.* 2014; 24(3), 388-396.
24. Santos SM. Deficiência da Biotinidase [homepage da Internet]. Bahia: Samuel Morais Santos. Mar 2017 – [acesso em 03 out. 2018]. Disponível em: <http://saudecelulhumana.blogspot.com/2017/03/o-que-e-como-ocorre-a-doenca-sera.html>.
25. Porta F et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. *Mol Genetics and Met Rep.* 2017;13(1), 80-2.
26. Del Ciampo IRL et al. Manifestações precoces da fibrose cística em paciente prematuro com íleo meconial complexo ao nascimento. *Rev Paul Pediatr.* 2015; 33(2), 241-5.
27. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr.* 2002; 78(1), S171-S186.
28. Athanzio AB et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2017; 43(3), 219-245.
29. Carlos AM et al. Hemoglobinopathies in newborns in the Southern region of the Triângulo Mineiro, Brazil. *Cross-sectional study. São Paulo Med J.* 2015; 133(5), 439-444.
30. Lorenzi TF. Manual de Hematologia: propedêutica e clínica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.