

Evolução e funcionamento do Programa Nacional de Triagem Neonatal no Rio Grande do Sul de 2001 a 2015

Development and functioning of the National Neonatal Screening Program in the state of Rio Grande do Sul from 2001 to 2015

Cristiane Kopacek¹, Simone Martins Castro², Marta Chapper³, Luciana Beltrão Amorim⁴,
Candida Lüdtke⁵, Paula Vargas⁶

RESUMO

Em 2001, o Ministério da Saúde publicou a portaria que criava o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Com sua implantação, o Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV), em Porto Alegre, passou a ser o Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Rio Grande do Sul. Antes do Programa, a cobertura estadual era inferior a 40%, passando para 83% ao término de 2014. Desde maio de 2014 o SRTN está na fase IV do PNTN, com a inclusão da triagem de hiperplasia adrenal congênita (HAC) e deficiência de biotinidase. No HMIPV é realizado o acompanhamento multidisciplinar de 102 pacientes com fenilcetonúria, 886 com hipotireoidismo congênito, 164 com anemia falciforme, 25 com fibrose cística, 7 com HAC e 2 com deficiência de biotinidase. Também são realizadas em torno de 150 consultas mensais para aconselhamento genético de famílias de crianças portadoras de hemoglobinas variantes. De 2007 a 2014, aumentou-se de 36% para 83% os bebês que realizaram a coleta da triagem neonatal na primeira semana de vida. A média de tempo para chegada das amostras de papel filtro ao laboratório é de 4 dias, a da emissão de resultados laboratoriais de 2 dias e a média de retorno dos pacientes reconvidados de 18 dias. Desse modo, o Programa de Triagem Neonatal no âmbito do SUS no RS tem apresentado evolução positiva ao longo dos 14 anos de sua existência, tanto na abrangência de bebês triados como no tempo de coleta, de obtenção de resultados e de suporte aos casos confirmados.

Descritores: Triagem neonatal, fenilcetonúrias, hipotireoidismo congênito, fibrose cística, hiperplasia suprarrenal congênita, deficiência de biotinidase.

ABSTRACT

In 2001, the Brazilian Ministry of Health determined the creation of the National Neonatal Screening Program. As part of the implementation, in Porto Alegre, Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV) became the referral center for neonatal screening in the state of Rio Grande do Sul. Before the program, the state coverage was < 40%, and at the end of 2014 it reached 83%. As of May 2014, the referral center started phase IV of the program, including screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH) and biotinidase deficiency. A total of 102 patients with phenylketonuria, 886 with congenital hypothyroidism, 164 with sickle cell anemia, 25 with cystic fibrosis, 7 with CAH and 2 with biotinidase deficiency are currently being followed using a multidisciplinary approach. Moreover, around 150 medical appointments are held monthly for genetic counseling of families of children with hemoglobin variants. From 2007 to 2014, an increase from 36 to 83% was observed in the number of babies who had their first blood samples for the purpose of neonatal screening collected in the first week of life. Mean time for the arrival of filter paper blood samples to the laboratory was 4 days; mean time for the release of laboratory results was 2 days; and 18 days was the mean time elapsed until recall appointments. These findings show that, in the state of Rio Grande do Sul, the National Neonatal Screening Program has shown positive results over 14 years of operation, in terms of number of babies screened, time of sample collection, release of laboratory results, and support to cases identified.

Keywords: Neonatal screening, phenylketonuria, congenital hypothyroidism, cystic fibrosis, congenital adrenal hyperplasia, biotinidase deficiency.

1. Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Endocrinologista Pediátrica do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre, RS.
2. Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela UFRGS, Coordenadora do Laboratório de Triagem Neonatal HMIPV, Porto Alegre, RS.
3. Graduação em Enfermagem, Laboratório de Triagem Neonatal HMIPV, Porto Alegre, RS.
4. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.
5. Médica Residente de Pediatria do HMIPV, Porto Alegre, RS.
6. Mestre em Endocrinologia pela Universidade Paulista de Medicina; Coordenadora do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do HMIPV, Porto Alegre, RS.

Como citar este artigo: 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.

Introdução

A triagem neonatal, também conhecida como “Teste do Pezinho”, é uma ação preventiva para o diagnóstico de diversas doenças congênitas ou infecciosas assintomáticas no período neonatal, visando interferir precocemente e modificar o curso da doença e instituir um tratamento específico que diminua ou elimine as sequelas clínicas a ela associadas. Para um defeito metabólico ser triado, alguns critérios devem ser levados em consideração: (1) não apresentar características clínicas precoces; (2) a detecção do defeito deve ser fácil; (3) ter disponível um teste confiável; (4) o programa ser economicamente viável e permitir acompanhamento até o diagnóstico final; (5) estar associado a uma doença cujos sintomas clínicos possam ser reduzidos ou eliminados através de tratamento; (6) ter estabelecido um programa de acompanhamento com quesitos mínimos necessários ao sucesso do tratamento. Foi na década de 1960 que em diversos países surgiram os programas de triagem neonatal. No Brasil, um esboço disso se deu em 1976, na cidade de São Paulo. Nessa época, apenas a fenilcetonúria era triada. Porém, a partir de 1980, incorporou-se a detecção do hipotireoidismo congênito. Os testes tornaram-se obrigatórios em todo o território nacional na década de 1990. Em 2001, o Ministério da Saúde fez o lançamento do Programa Nacional de Triagem Neonatal, com o objetivo de ampliar a triagem existente e incluir a detecção precoce de outras doenças congênitas. Após as doenças iniciais triadas na Fase I, que eram fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, foram incluídas, na Fase II, doença falciforme e hemoglobinopatias; na Fase III, fibrose cística; e, na Fase IV, hiperplasia adrenal congênita (HAC) e deficiência de biotinidase. Em Porto Alegre, o Hospital

Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV) passa a ser o Serviço de Referência em Triagem Neonatal do RS, iniciando na Fase II em 2001 e hoje compreendendo a Fase IV¹.

Para a triagem neonatal, são colhidas amostras de sangue por punção no calcanhar do recém-nascido em papel filtro, preferencialmente, entre o 3º e o 5º dias de vida (1ª amostra). Os resultados alterados são confirmados através de testes mais específicos, realizados em amostras de soro, sangue total ou urina (2ª amostra). Para situações específicas da triagem da HAC são solicitadas também segundas amostras em papel filtro. Os casos confirmados são encaminhados para tratamento específico e/ou investigações adicionais em serviços de referência². Embora a cobertura da triagem neonatal pelo Sistema Único de Saúde (SUS) seja em torno de 80% no RS, estima-se que a triagem nos laboratórios privados, que não informam seus dados para as estatísticas oficiais, também absorvam uma boa parte da demanda remanescente³.

Diante desses conceitos e desses dados, o objetivo deste estudo foi descrever a experiência do Serviço de Referência em Triagem Neonatal no Rio Grande do Sul (SRTN-RS) desde a sua implantação em 2001 no HMIPV até o primeiro trimestre de 2015.

Metodologia

A coleta do Teste do Pezinho é realizada em 1.307 postos do Estado do RS e enviada para o SRTN, onde se realizam mais de 60 mil análises laboratoriais mensais, servindo 497 municípios do Estado. Os resultados positivos desencadeiam uma busca ativa dos casos selecionados e todas as crianças suspeitas recebem agendamento imediato para consulta

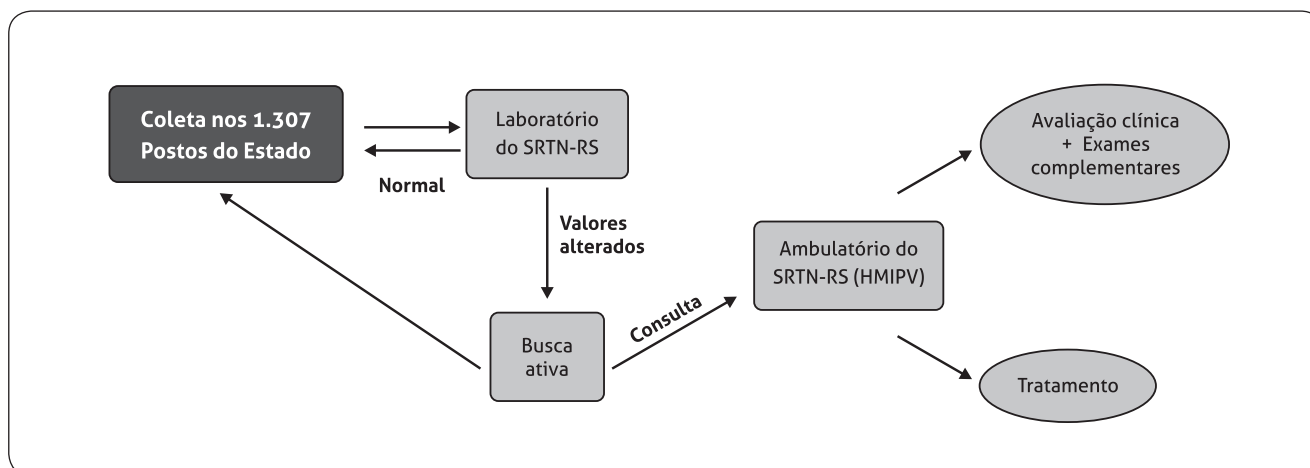


Figura 1 - Organização da triagem neonatal

no SRTN-RS (Figura 1). Os dados deste trabalho foram coletados no período de 2001 a 2014 através da análise dos bancos de dados do Laboratório do SRTN e dos prontuários dos pacientes atendidos no Ambulatório do SRTN.

Resultados

A média de tempo para chegada das amostras de papel filtro ao laboratório no período avaliado foi de 4 dias, para emissão de resultados laboratoriais de 2 dias, e de retorno dos pacientes reconvocados de 18 dias.

No período avaliado, realizou-se no HMIPV o acompanhamento multidisciplinar de 102 pacientes com Fenilcetonúria e 886 com hipotireoidismo congênito desde 2001; 164 com anemia falciforme desde 2005; 25 com fibrose cística desde 2012; 7 com hiperplasia adrenal congênita e 2 com deficiência de biotinidase desde 2014. Além disso, são realizadas em torno de 150 consultas mensais para aconselhamento genético de famílias de crianças portadoras de hemoglobinas variantes. Os casos diagnosticados e confirmados até o 1º trimestre de 2015 estão representados na Figura 2.

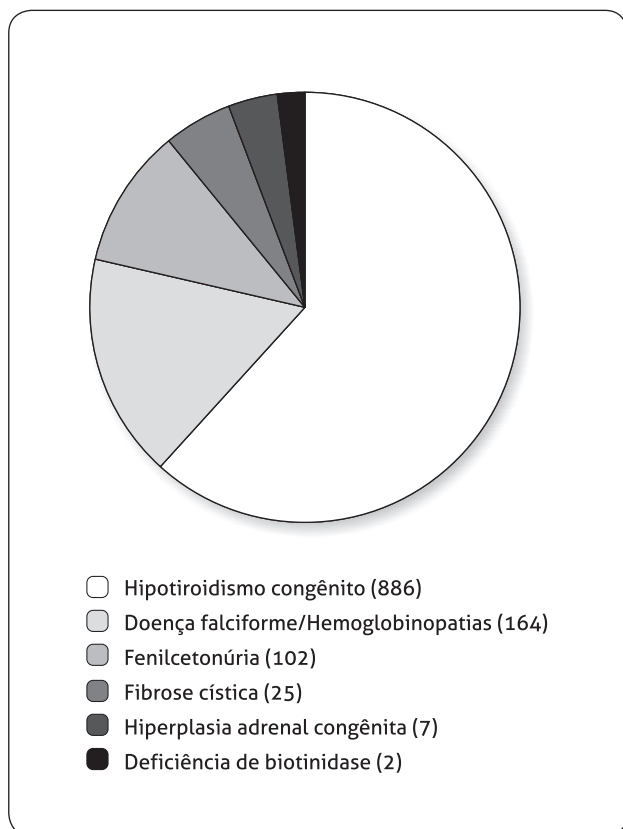


Figura 2 - Casos identificados pela triagem neonatal e confirmados até o 1º trimestre de 2015, SRTN-RS, HMIPV

De 2007 a 2014, aumentaram-se de 36% para 83% os bebês que realizaram a coleta da triagem neonatal na primeira semana de vida (Figura 3).

Discussão

ORS, como a maioria dos Estados Brasileiros, encontra-se na fase IV da triagem neonatal do SUS. As doenças triadas envolvem erros inatos do metabolismo, endocrinopatias e doenças de herança genética. O conhecimento das mesmas é de suma importância para o Pediatra.

Foram identificados 25 casos de fenilcetonúria - erro inato do metabolismo cujo defeito metabólico leva ao acúmulo de fenilalanina no sangue. Sem diagnóstico e tratamento precoces, há atraso global do DNPM, deficiência mental, comportamento autista, convulsões e alterações eletroencefalográficas. Na triagem é realizada a dosagem quantitativa da fenilalanina sanguínea através do papel filtro. A ingesta proteica é fundamental para a realização do exame. O tratamento inclui dieta com baixo teor de fenilalanina, porém com níveis suficientes deste aminoácido para promover crescimento e desenvolvimento adequados⁴.

Quanto à identificação de hipotireoidismo congênito, foram 886 casos. Nessa doença há produção inadequada de hormônios tireoidianos pelo paciente, resultando numa redução generalizada dos processos metabólicos. A patologia pode ser primária, secundária, terciária ou por resistência periférica à ação dos hormônios tireoideos. Na triagem neonatal do SUS, rastreia-se apenas o hipotireoidismo congênito primário através da dosagem do TSH no papel filtro, com o ponto de corte local de 9,0 mUI/L. Confirma-se a alteração com exames sérios e níveis de TSH acima de 20 mUI/L, níveis reduzidos de T4 total, T3 e T4 livre confirmam o diagnóstico de defeito primário na glândula tireoide. Em regiões onde a deficiência de iodo não é endêmica, a causa mais comum da doença consiste em glândula tireoide ausente ou ectópica, de etiologia esporádica. Mais raramente, pode ser uma patologia herdada recessivamente, levando a uma falha na biossíntese do hormônio tireoideo, mesmo com glândula tireoideana tópica. Em pacientes sem diagnóstico e tratamento, há grave comprometimento do crescimento e do desenvolvimento mental. O hipotireoidismo congênito é a principal causa de retardo mental prevenível. O tratamento consiste na reposição precoce de levotiroxina nas doses de 5 a 10 mcg/Kg/dia, normalmente 50 mcg/dia em bebês a termo⁵.

Nota-se também expressiva identificação de casos de doença falciforme, de herança autossômica recessiva, que é causada por um defeito estrutural da cadeia beta da he-

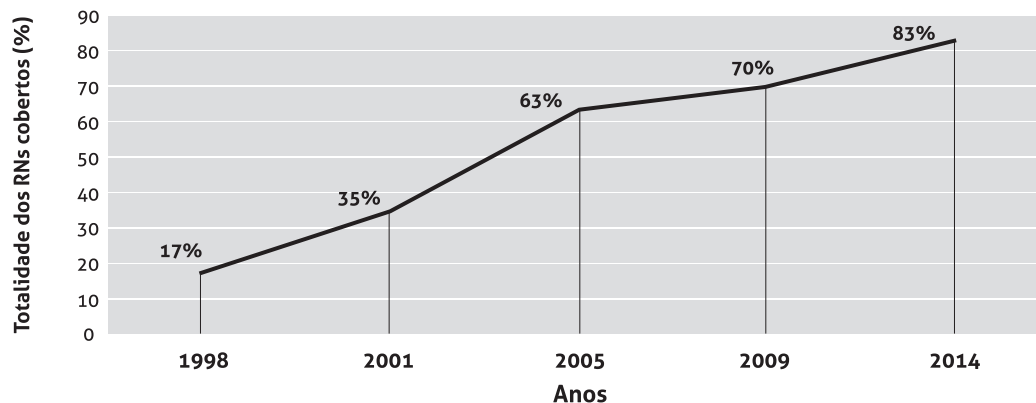


Figura 3 - Evolução da cobertura da triagem neonatal pública no RS

moglobina, levando a uma deformação das hemácias em forma de foice. Os tipos de hemoglobinopatias que ocorrem mais frequentemente são a anemia falciforme (HbSS), a S-beta talassemia e as duplas heterozigoses HbSC e HbSD. É recomendada a detecção e início de tratamento antes de 4 meses de vida para a adequada prevenção das infecções e outras complicações que frequentemente podem levar à morte da criança⁶.

A fibrose cística é doença hereditária autossômica recessiva que afeta especialmente pulmões e pâncreas, num processo obstrutivo por aumento da viscosidade do muco devido a alteração no transporte de íons nas membranas celulares. Ao nascimento pode haver íleo meconial. A triagem se dá pela dosagem de tripsina imuno reativa e o teste do suor confirma a doença⁷. No SRTN-RS também encaminha-se material para pesquisa de mutações relacionadas à doença, incluindo a mais frequente, a mutação delta-F508. O tratamento inclui suporte dietético, utilização de enzimas pancreáticas, suplementação de vitaminas lipossolúveis, fisioterapia respiratória, antibioticoterapia quando necessário e imunização para pneumococos e hemófilos. A inclusão recente dessa doença no teste justifica os poucos casos encontrados.

Na deficiência de biotinidase, enzima responsável pela absorção e regeneração orgânica da biotina, uma vitamina (vitamina H, vitamina B7 ou vitamina B8) existente nos alimentos que compõem a dieta normal. A biotina é indispensável para a atividade de diversas enzimas. A deficiência de biotinidase provoca, nos quadros mais severos, alterações

do SNC, como convulsões, hipotonia, microcefalia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, e alterações cutâneas, incluindo dermatite eczematóide, candidíase e alopecia⁸. O tratamento é simples, e consiste na administração, por via oral, de uma dose diária suplementar de biotina 20 mg/d.

A HAC é causada por defeitos enzimáticos na esteroidogênese adrenal. Cerca de 90 a 95% dos casos são devidos à deficiência da enzima 21-hidroxilase, ocasionando um aumento da 17-alfa-hidroxiprogesterona (17OHP), menor síntese de cortisol e elevação dos andrógenos⁹. Em meninas, pode ocorrer virilização da genitália e, em ambos os sexos, pode levar à perda acentuada de sal e ao óbito a partir da segunda semana de vida. A triagem é feita pela dosagem de 17OHP ajustada para peso de nascimento¹⁰. Recém-nascidos prematuros e/ou sob estresse perinatal com frequência elevam transitoriamente os níveis de 17OHP e são falso-positivos para a doença. Já nos filhos de mães que fizeram uso de corticoide no final da gestação para maturação pulmonar, o resultado pode estar falsamente baixo e uma nova dosagem de 17OHP é requerida após 15 dias de vida¹¹. Nos casos confirmados de HAC, o tratamento inclui reposição de glicocorticoide e também de mineralocorticoide em 2/3 dos casos⁹.

Em virtude dessas doenças apresentarem desfecho completamente diferente quando há o diagnóstico precoce e o devido tratamento, a HAC também acrescentou urgência no diagnóstico. Por isso, o tempo do processo da triagem é fundamental. Outros aspectos relacionados ao sucesso nas ações incluem a meta de abrangência de 100% dos

nascidos vivos, a busca ativa de pacientes suspeitos, a confirmação diagnóstica, o acompanhamento e o adequado tratamento.

Antes do PNTN, a cobertura estadual era inferior a 40%, atingindo 83% ao término de 2014 (Figura 1), evolução semelhante a do estado do Tocantins¹² e ao divulgado pelo PNTN no ano de 2009¹³, mas menor que de outros estados como Mato Grosso (90%)¹⁴ e Bahia (94,5%)¹⁵. Apesar de ainda não ter sido atingida a cobertura ideal, observa-se notável evolução; a coleta no tempo preconizado, entre o terceiro e o quinto de dias de vida, ainda é um desafio.

Conclusão

O Programa de Triagem Neonatal no âmbito do SUS no RS tem apresentado evolução positiva ao longo dos 14 anos de existência do PNTN, tanto na abrangência de recém-nascidos triados como no tempo de coleta, de obtenção de resultados e de suporte aos casos confirmados. Apesar disso, um grande desafio é ajustar os parâmetros qualitativos dos fluxos de triagem com a finalidade de atingir a cobertura plena no estado e diagnosticar os casos no menor tempo possível, com a meta de contemplar a estratégia da triagem neonatal na sua integralidade, proporcionando diagnósticos precoces e tratamentos assertivos para os recém-nascidos triados.

Referências

1. http://www.sbtn.org.br/pg_soc_historico.htm
2. Schwartz IVD, Neto EC, Giugliani R. Considerações sobre o momento da colheita da triagem neonatal. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:474-5.
3. Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Cien Saude Colet*. 2002;7:129-37.
4. Amorim T, Gatto SPP, Boa-Sorte N, Leite MEQ, Fontes MIMM, Barretto J, et al. Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal da Bahia. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2005;5(4):457-62.
5. Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Magalhães PKR, Nascimento ML, et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3):184-92.
6. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para tratamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
7. Folescu TW, Cohen RWF. Avanços no diagnóstico da fibrose cística - Visão crítica? *Fibrose Cística*. 2011;10(4).
8. Triagem Neonatal para Deficiência de Biotinidase – Recomendações do Grupo de Assessoramento Técnico do Programa de Triagem Neonatal (PNTN) – GAT DBT; 2012.
9. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000;21(3):245-91.
10. Hayashi G, Faure C, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E, et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):632-7.
11. Araújo JPB, Goldbeck AS. Triagem neonatal: hiperplasia adrenal congênita / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 44 p.: il. Editora MS – OS 2015/0241 ISBN 978-85-334-2262-9.
12. Mendes LC, dos Santos TT, Bringel FA. Evolução do programa de triagem neonatal no estado do Tocantins. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(2):112-9.
13. <http://www.unisert.org.br/triagem-neonatal.html>
14. 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):446-52.
15. Almeida AM, Godinho TM, Teles MS, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG, et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2006;6(1):85-91.

Correspondência:
Cristiane Kopacek
E-mail: criskopacek@gmail.com