



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JESSICA GOMES DOS SANTOS BATISTA

**A TRIAGEM NEONATAL AMPLIADA COMO MEDIDA PREVENTIVA
DE SAÚDE PÚBLICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Bruno da Silva Milagres.

Brasília

2016

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar àquele que merece toda honra e toda glória. À Deus, que me sustentou, me deu forças, me encheu de Tua maravilhosa presença e inundou meu ser da paz que transcende todo entendimento!

À minha família, que tem sido a base, o suporte e o amor necessários para enfrentar as dificuldades, os medos e angústias!

Mãe, o seu apoio me trouxe até aqui, o seu amor incondicional me impulsionou, o seu colo me fortaleceu! Obrigada por sempre acreditar em mim! Te amo!

Vó e vó, obrigada por acolherem minha família com tanto amor e dedicação. Obrigada por não medirem esforços em todos os momentos!

Ao meu marido, Felipe, por apesar de tantos problemas, sempre me olhar com tanta admiração! Sua visão de mim me faz querer ser sempre melhor! Amo você!

Minha princesa, Fernanda, você transformou minha vida, me faz querer alcançar o meu máximo todos os dias! Você é a razão de tudo! Obrigada por me fazer a mãe mais feliz desse mundo! Amo cada pedacinho seu!

Aos professores Bruno Milagres e Fernanda Vinhaes, pela orientação, paciência e palavras de incentivo!

À querida Doutora Maria Teresa por ter aberto seu projeto e me incluído nele. Obrigada por toda a disponibilidade e carinho!

À melhor parte da minha graduação, meus amigos, por enxugarem as lágrimas, rirem comigo e dividirem dias especiais e difíceis!

Ao meu grupo de amor, Ana Paula, Amanda e Brenda, pelo companheirismo, risadas e tantas lindas lembranças que construímos!

Às minhas parceiras de almoços, estudos e danças, Hannah e Bárbara, pela ajuda, formatações, carinho e preocupação!

Ao melhor presente de 2016, Andressa, meu porto e minha serenidade! Essa graduação não poderia ter acabado de melhor forma! Não dá para agradecer o suficiente! Esse TCC não ia ter saído sem sua cama quentinha, carinho e altruísmo!

A triagem neonatal ampliada como medida preventiva de saúde pública

JESSICA GOMES DOS SANTOS BATISTA *

BRUNO SILVA MILAGRES **

Resumo

A triagem neonatal, mais conhecida como teste do pezinho, é um exame laboratorial simples, sendo a maior ação de saúde pública quanto à prevenção do agravo das doenças. A intenção é interferir no curso de diversas doenças de origem genética ou infecciosa, através do diagnóstico precoce. O objetivo desse trabalho é mostrar o impacto e as implicações de se ampliar o número de doenças triadas pelo programa através da técnica de Espectometria de Massas in Tandem. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na implementação dessa modalidade em outros países, assim como no Distrito Federal. As análises indicam uma otimização no diagnóstico de erros inatos do metabolismo, o que possibilita intervenções e tratamentos precoces, diminuindo índices relevantes para saúde pública, como morbidade, letalidade e custos relativos. A ampliação nacional da triagem neonatal é o desafio atual do Brasil e deve ser analisado quanto ao custo-benefício a longo prazo.

Palavras-chave: Triagem Neonatal. Espectometria de Massas in Tandem. Triagem neonatal Ampliada. Diagnóstico Neonatal. Erros Inatos.

The expanded newborn screening as a preventive public health measure

Abstract

Newborn screening, more known as ‘teste do pezinho’, it’s a simple laboratory exam that is the greatest public health action on the prevention of injury diseases. The intention is to influence the course of various diseases of genetic or infectious origin, through early diagnosis. The aim of this work is to show the impact and implications of increasing the number of diseases screened by the program through Tandem Mass Spectrometry. This is a literature review based on the implementation of this modality in other countries as well as in the Distrito Federal. Analyses indicate an optimization in the diagnosis of inborn errors of metabolism, which allows early treatment and interventions, decreasing rates relevant to public health such as morbidity, mortality and costs. The national expansion of newborn screening is the current challenge of Brazil and should be analyzed for the long-term cost - benefit.

Keywords: Newborn screening. Tandem Mass Spectrometry. Expanded newborn screening. Newborn diagnosis. Inborn errors.

* Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

** Biólogo, MBA em Política e Gestão em Sistema de Saúde-FGV, professor de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1. Introdução

A triagem neonatal é uma iniciativa de prevenção que tem como objetivo fazer o diagnóstico de diversas doenças de origem genética ou infecciosa, ainda assintomáticas. A intenção é que seja possível interferir no curso da doença, implementando tratamento precoce e impedindo sequelas mais graves e ou irreversíveis associadas à cada doença (SCHWARTZ *et al.*, 2000).

Conhecido popularmente como teste do pezinho, devido ao protocolo de coleta mais difundido ser a retirada de algumas gotas de sangue do calcanhar do bebê, o exame é realizado em papel filtro, sendo a 1ª amostra no período entre o 3º e o 7º dia de vida do recém-nascido, preferencialmente. Caso haja alteração, uma 2ª amostra é coletada. Após mais um resultado positivo o paciente é encaminhado para atendimento específico, onde serão realizados exames confirmatórios com amostras de sangue ou urina. Após o diagnóstico será iniciada a terapia específica (SOUZA; SCHWARTZ; GIUGLIANI, 2002).

A história da Triagem Neonatal se inicia nos Estados Unidos (EUA), na década de 60, quando um biólogo, Dr Robert Guthrie, desenvolveu uma técnica de inibição de proliferação bacteriana em sangue em papel filtro, possibilitando a dosagem dos níveis de fenilalanina no plasma, sendo possível identificar pacientes que poderiam ter fenilcetonúria. O teste foi difundido em larga escala pelo país e diversos diagnósticos foram realizados. Anos mais tarde, na década de 60, o mundo começou a conhecer os Programas de Triagem Neonatal (SILVA; LACERDA, 2003).

Em 1968, James Wilson e Gunnar Jugner estabeleceram os critérios de inclusão de doenças na triagem neonatal pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Os critérios são: a doença deve ser um importante problema de saúde pública, a história natural da doença deve ser adequadamente compreendida, pode ser identificada em estágio precoce e ter um período assintomático, o tratamento precoce deve proporcionar maiores benefícios que em estágios tardios, deve existir teste ou exame adequado para identificar a doença, e o mesmo deve ser aceito pela população, os intervalos de repetição do teste devem ser determinados, o tratamento deve ser aceitável pela população e deve haver facilidade de diagnóstico e tratamento aos pacientes, programa de quem e como tratar os pacientes com alteração identificada e os riscos, os custos e os benefícios devem ser avaliados (LEÃO; AGUIAR, 2008).

No Brasil, em 1976, um médico pediatra Doutor Benjamin Schmidt foi o pioneiro na triagem neonatal quando criou um laboratório para implementação da pesquisa de fenilcetonúria na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP).

Somente em 1990 o exame se tornava obrigatório em todo o território nacional a partir da Lei 8069/1990 da Estatuto da Criança e do Adolescente. Em 1992, o Ministério da Saúde incluiu o Hipotireoidismo Congênito na avaliação obrigatória e esses exames foram, enfim, incorporados na tabela do SUS – Sistema Único de Saúde (SILVA; LACERDA, 2003).

Em 2001 o Ministério da Saúde cria o PNTN (Programa Nacional Triagem Neonatal), quando o rastreamento passa a ser obrigatório para quatro doenças: fenilcetonúria (PKU), hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e fibrose cística (BRASIL, 2002). Em 2008, além das quatro doenças anteriores, foram adicionadas ao TTN (Teste de Triagem Neonatal) as seguintes doenças: Toxoplasmose Congênita, Deficiência de Biotinidase, Hiperplasia Congênita da Supra-Renal (BRASIL, 2008).

No Distrito Federal, a lei Distrital 8190 de 06 de agosto de 2008 instituiu a Triagem Neonatal Ampliada. Além das doenças acima citadas, a triagem neonatal do Distrito federal inclui a deficiência da enzima G6PD, toxoplasmose e vários erros inatos do metabolismo (acidemias orgânicas, aminoacidopatias, defeitos de ciclo da ureia e defeitos de beta-oxidação), detectados pela espectrometria de massas (BRASIL, 2008).

O Programa de Triagem Neonatal (PTN) do Distrito Federal (DF) é destaque em todo o Brasil. Supera a média nacional de 82,86% de recém-nascidos triados com o número de 95,6%, e supera ainda o tempo médio de diagnóstico de 30 dias com apenas 10 dias após a coleta, maior parte dos casos. Além disso, o SUS do DF é o único no Brasil que faz a triagem neonatal ampliada, permitindo o diagnóstico de 21 doenças, enquanto o Ministério da Saúde prioriza apenas seis (BRASIL, 2008).

A espectrometria de massas in tandem (MS/MS) é o sistema que permite esses diagnósticos. O princípio da técnica é a utilização de dois espectrômetros de massa que detectam e quantificam compostos nos fluidos corporais. Os espectrômetros são instrumentos analíticos usados para separar e quantificar os íons moleculares baseados em sua massa e ou carga (LEÃO; AGUIAR, 2008; ROUSSEAU, 2012). O processo é automatizado, permitindo analisar cerca de 600 amostras em 24 horas, com um preço muito razoável por paciente (POUFARZAM; ZADHOUSH, 2013).

Essa tecnologia é amplamente utilizada na triagem neonatal nos Estados Unidos (EUA) e Europa, seu emprego permite a avaliação de um grande volume de amostras concomitantemente e, portanto, diagnóstico de várias doenças extras com apenas uma amostra, o que não é possível de ser realizado com a tecnologia convencional (LEÃO; AGUIAR, 2008).

Entre as vantagens da MS/MS está a precisão dessa técnica, sua alta sensibilidade diminui de forma considerável possíveis resultados falsos-negativos. A técnica conta também com agilidade, aumentando drasticamente a rapidez em que os resultados são liberados, cerca de um minuto e meio (POUFARZAM; ZADHOUSH, 2013).

Entre as limitações que ainda são discutidas estão a benignidade de alguns distúrbios detectados, questões éticas de como lidar com alterações de significado clínico indeterminado, o alto número de falsos-positivos devido à imaturidade dos recém-nascidos e a necessidade de exames confirmatórios (BRASIL, 2012).

Tendo em vista que a triagem neonatal ampliada é uma importante medida de saúde pública já bem estabelecida internacionalmente, o presente estudo visa mostrar as perspectivas de uma possível ampliação do teste de triagem neonatal nessa modalidade nos outros estados brasileiros, por meio da implantação da técnica de espectrometria de massas, a fim de otimizar o diagnóstico de erros inatos do metabolismo, evitando assim aumento nas intervenções hospitalares e índices de mortalidade.

2. Metodologia

Para atingir o objetivo proposto foi realizado uma revisão bibliográfica narrativa baseada nos relatos da experiência em triagem neonatal ampliada em vários países do mundo. Além disso foi descrita a prática em triagem neonatal ampliada realizada pelo Núcleo de Genética da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (NUGen – SES-DF).

Para o desenvolvimento do texto base foi realizada a busca de artigos, sites e trabalhos científicos publicados e disponíveis nas seguintes bases de dados: PubMed, SciELO, EBSCO, Google Academics, Genereviews e LILACS, a partir da busca pelas palavras-chave “*Triagem Neonatal*”, “*Espectometria de Massas in Tandem*”, “*Triagem neonatal Ampliada no Brasil*”, “*Diagnóstico Neonatal*”, “*Erros Inatos do Metabolismo*” e esses mesmos termos na língua inglesa, em publicações entre os anos 1996 e 2016.

3. Desenvolvimento

3.1. Finalidade da triagem neonatal

Grande parte das doenças diagnosticadas pela triagem neonatal se enquadra no grupo de Erros Inatos do Metabolismo (EIM). São doenças determinadas geneticamente, e podem ser por padrão de herança autossômica recessiva, ligada ao X ou por herança mitocondrial, todas caracterizadas por defeitos enzimáticos e passíveis de triagem a partir da Espectrometria de Massas (POUFARZAM; ZADHOUSH, 2013).

A partir da tecnologia MS/MS, países de primeiro mundo como EUA e Japão passaram a empregar a modalidade de triagem neonatal ampliada, obrigatória para todas as crianças, variando o diagnóstico de 29 até 47 doenças, dependendo da localidade. Frente a esses países, o PNTN no Brasil ainda se mantém deficiente, sendo oferecido em larga escala por laboratórios privados, mas ainda não incluídas na rede pública nacional. O trabalho realizado pela rede particular de saúde se restringe ao diagnóstico das alterações metabólicas e poucas orientações dadas pelo médico pediatra nas consultas de rotina, sem o acompanhamento e o tratamento devidos, além da inacessibilidade da maior parte da população (LEÃO; AGUIAR, 2012).

A incidência isolada de cada uma das doenças metabólicas é pequena, até porque tratam-se de doenças que, em maioria, têm herança autossômica recessiva. No entanto, se forem contabilizados os dados dos cerca de 500 distúrbios conhecidos, a frequência se torna mais expressiva, de aproximadamente 1/5000 nascidos vivos (LEVY, 1998).

Os EIM apesar de serem raros quando analisados individualmente, equivalem a cerca de 10% das doenças genéticas e vêm aumentando proporcionalmente à medida que as doenças infecciosas e nutricionais diminuem sua incidência e letalidade (FERNANDES-CALDATO; EL HUSNY, 2006).

A falta ou baixa atividade de enzimas no organismo dificulta ou impossibilita o correto funcionamento de determinadas vias metabólicas, além de produzir uma série de manifestações clínicas inespecíficas (POUFARZAM; ZADHOUSH, 2013).

As manifestações clínicas dos EIM tendem a ser repentinas e surgem apenas na vida extrauterina devido a perda da função da placenta materna ou a soma de outros fatores ambientais que alteram o equilíbrio no organismo do recém-nascido, podendo trazer danos irreparáveis ao sistema nervoso central da criança devido ao acúmulo de metabólicos potencialmente neurotóxicos (LEVY, 1998).

A importância da triagem neonatal é a detecção de pacientes, dentre um grupo de indivíduos, que apresentem alta probabilidade de desenvolverem determinada patologia (BRASIL, 2002). A intenção é realizar esse pré-diagnóstico de uma grande variedade de desordens genéticas, congênitas e metabólicas de forma precoce, visando a identificação e manejo de recém-nascidos afetados, rapidamente (POUFARZAM; ZADHOUSH, 2013).

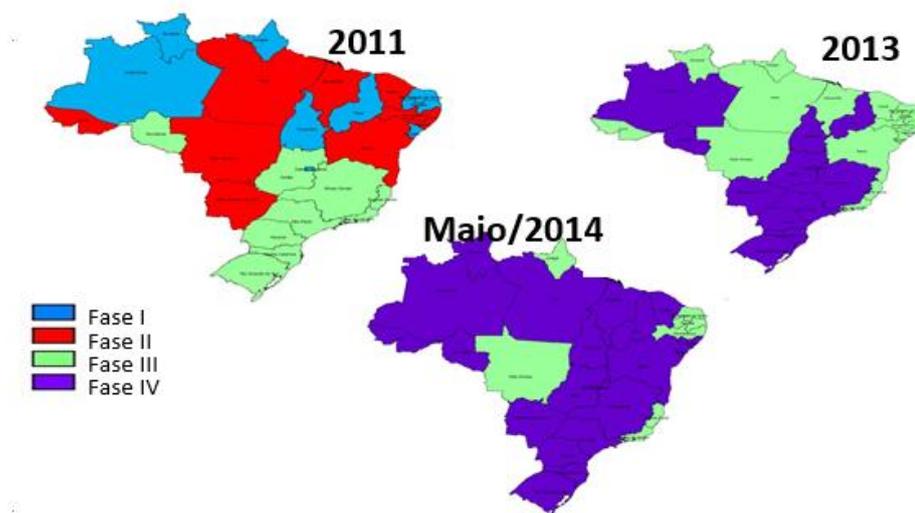
A partir do desenvolvimento socioeconômico e investimento sanitário, doenças infecciosas e nutricionais sofreram redução significativa de suas incidências. Dessa forma, a Organização Mundial de Saúde (OMS) começou a reconhecer a necessidade de focar políticas públicas nos defeitos genéticos com evolução crônica e na modificação do padrão dos serviços de saúde com ênfase nas doenças que necessitam de tratamento integrado (HOROVITZ; LLERENA; MATTOS, 2005).

Os critérios da organização de Wilson-Jungner são o padrão-ouro utilizados para determinar as desordens que precisam ser incluídas no programa de triagem neonatal (LEÃO; AGUIAR, 2008). Esses critérios abordam questões do conhecimento sobre a doença, seu tratamento e os benefícios de uma intervenção pré-sintomática, a validade científica de testes simples e com boa performance e custos associados, além de recursos disponíveis para o seguimento de casos positivos, como exames confirmatórios (POUFARZAM; ZADHOUSH, 2013).

3.2. Principais doenças triadas

Atualmente o Ministério da Saúde preconiza a triagem neonatal para seis doenças: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase. Conforme mostrado na figura 1, a implantação da triagem neonatal nos vários estados brasileiros foi realizada em fases, fase I: fenilcetonúria (PKU) e hipotireoidismo (TSH); fase II: PKU, TSH e hemoglobinopatias (Hb); fase III: PKU, TSH, Hb e fibrose cística (IRT); e a fase IV a partir da divulgação da *PORTARIA n° 2.829, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2012*: PKU, TSH, Hb, IRT, hiperplasia adrenal congênita e biotinidase (BRASIL, 2014).

Figura 1: Fases de implantação do teste de triagem neonatal no Brasil.



Fonte: Brasil (2014)

3.3 Triagem neonatal ampliada no Distrito Federal

O teste do pezinho no DF sofreu a ampliação em 2011 devido a Lei Distrital nº 4190 de 06/08/2008 que determina a realização de triagem neonatal na modalidade ampliada, que inclui as doenças: deficiência de G6PD (enzima glucose-6-fosfato desidrogenase), toxoplasmose, galactosemia e outros erros inatos do metabolismo detectados pela tecnologia de espectrometria de massas (BRASIL, 2008).

A partir do primeiro semestre de 2011 iniciou a triagem de Erros Inatos do Metabolismo (EIM) pela espectrometria de massas in tandem (MS/MS) no Hospital de Apoio de Brasília (HAB) onde funciona o núcleo de triagem e para onde vai o sangue colhido de toda criança nascida viva na Secretaria de Saúde do DF, além do tratamento e acompanhamento periódico dos pacientes e de suas famílias (BRASIL, 2012).

A espectrometria de massas in tandem (MS/MS) é a inovação mais importante desde 1970 (LEVY, 1998). Dentre várias razões desse avanço ser significativo, está a capacidade de detecção de um número maior de desordens metabólicas, incluindo cerca de 30 doenças triadas a partir de uma mesma amostra de sangue, com custo menor do que o de técnicas tradicionais, como: imunofluorescência, cromatografia, ensaio imunoenzimático (YOON, 2015).

3.4 Erros Inatos do Metabolismo diagnosticados pela triagem neonatal ampliada

Os EIM são um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos causados por defeito enzimático que levam à uma disfunção do metabolismo e acúmulo de metabólitos tóxicos intermediários, devido a falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de uma ou mais moléculas no organismo (YOON, 2015).

São considerados doenças metabólicas hereditárias (DMH) que levam ao comprometimento dos processos celulares, que pode ocorrer pela ausência de um produto esperado, pelo acúmulo de um substrato da etapa anterior ou pelo surgimento de uma rota metabólica alternativa. Os EIM, em geral, afetam todo o organismo e podem se manifestar em qualquer faixa etária, sendo que o diagnóstico e tratamento precoces alteram o curso de evolução da doença (FERNANDES-CALDATO; EL HUSNY, 2006).

O Distrito Federal é o único local do Brasil que segue o protocolo internacional de triagem ampliada com a implantação da MS/MS e com cobertura significativa (BRASIL, 2012).

Com a espectrometria de massas é possível diagnosticar vários erros inatos do metabolismo (LEVY, 1998), incluindo defeitos do ciclo da ureia, aminoacidopatias, acidemias orgânicas e defeitos de beta-oxidação (BRASIL, 2004). A sensibilidade desse método diagnóstico pode chegar a ser maior do que 99% (YOON, 2015).

As acidemias orgânicas são distúrbios metabólicos de herança autossômica recessiva causados por uma deficiência enzimática nas diferentes etapas do metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina). Essa falha no metabolismo ocasiona o aumento e o acúmulo de ácidos orgânicos em fluidos biológicos. O excesso desses ácidos é excretado na urina, por isso esse grupo de doenças também podem ser denominadas acidúrias orgânicas (SCHWARTZ, 2008). Mais de 60 tipos de acidemias são conhecidas, porém as variações mais conhecidas são: a acidemia isovalérica, a acidemia metilmalônica, a acidemia propiônica. Elas, juntas, são as doenças metabólicas mais frequentes em crianças com doenças severas e crônicas (WAJNER, 2001). As manifestações clínicas são variáveis dependendo da gravidade do defeito enzimático. Os pacientes apresentam sintomas de intoxicação como recusa alimentar, sucção débil, vômitos, perda de peso, distensão abdominal e sinais de disfunção neurológica. A incidência varia de 1:50.000 a 1:100.000 nascidos vivos (MARTINS, 2006).

Os defeitos do ciclo da ureia (DCU) são distúrbios metabólicos de herança autossômica recessiva ou ligada ao X, em que a deficiência de alguma enzima impede a

formação da ureia responsável pela eliminação do excesso de amônia que, naturalmente, se acumula a partir do metabolismo de aminoácidos e outros compostos nitrogenados (VOCKLEY, 2008). A hiperamonemia (acúmulo de amônia) é uma situação crítica que deve ser rapidamente diagnosticada e tratada, podendo causar sintomas como perda de apetite, vômitos, letargia, alterações de comportamento, irritabilidade, confusão, cefaleia, ataxia e convulsões (WAJNER, 2001). A incidência varia de 1:8.000 a 1:30.000 nascidos vivos (MARTINS, 2006).

As aminoacidopatias compõem outro grupo de EIM, de herança autossômica recessiva em que há deficiência enzimática envolvida no metabolismo dos aminoácidos (VOCKLEY, 2008). O bloqueio na via de metabolização de determinados aminoácidos pode ter consequências clínicas pelo acúmulo do substrato e pela falta do produto, resultando em dano aos órgãos, sendo os principais fígado, cérebro e rins. As principais aminoacidopatias são a fenilcetonúria, leucínose ou doença do xarope de bordo (*maple syrup urine disease*, MSUD) e tirosinemia (SCHWARTZ, 2008).

A fenilcetonúria (PKU) é um dos EIM mais comuns e é uma das doenças da triagem neonatal preconizada pelo Ministério da Saúde. No Distrito Federal é diagnosticada pela técnica MS/MS. É um distúrbio metabólico resultado da ausência ou deficiência quase completa da atividade da enzima hepática fenilalanina hidroxilase, responsável por realizar a conversão de fenilalanina em tirosina (precursora dos hormônios dopamina e noradrenalina). O aumento do nível de fenilalanina plasmática e seus derivados são tóxicos e acarretam lesões no sistema nervoso central, interferindo no neurodesenvolvimento da criança (VOCKLEY, 2008). O quadro clínico pode se apresentar com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, convulsões, comportamento agressivo ou tipo autista e microcefalia. A variação clássica da doença tem uma incidência internacional média de 1 para 11.000 nascidos vivos (MARTINS, 2006).

Os defeitos de β -oxidação de ácidos graxos (DOAG) são deficiências genéticas autossômicas recessivas, que geram incapacidades metabólicas nas quais o organismo tem ausência ou mau funcionamento de uma enzima específica. O paciente se torna incapaz de oxidar os ácidos graxos para produzir energia, caso a glicose (principal fonte energética) se esgote. Se não diagnosticados e não tratados, estes distúrbios podem causar sérias complicações afetando o sistema nervoso central, o fígado, o coração, os músculos esqueléticos, e a retina. É muito ampla a forma de apresentação dos DOAG, as principais deficiências são distúrbios da beta oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa (LCAD),

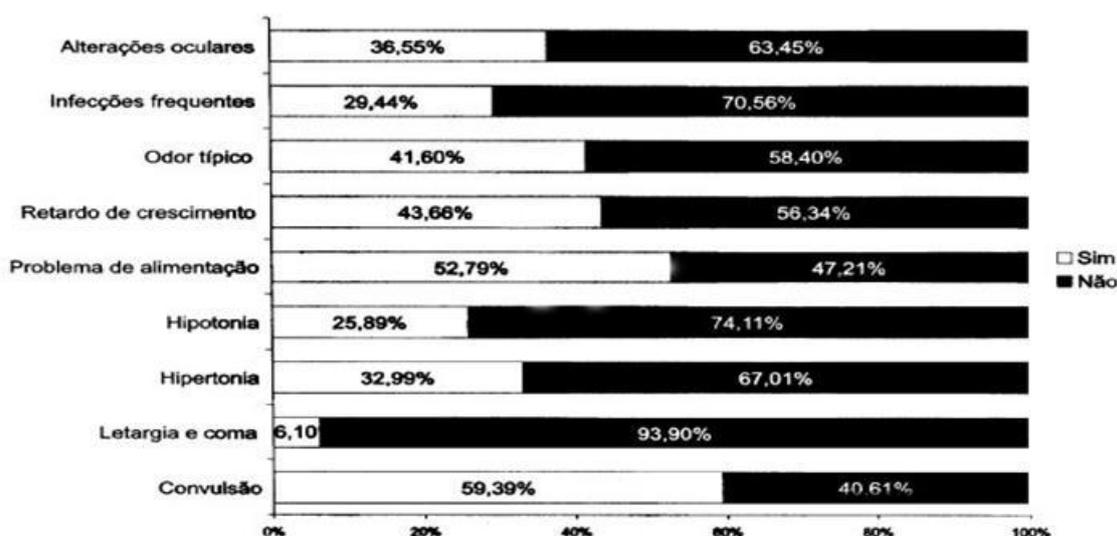
deficiência de Acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD) (FERNANDES, SAUDUBRAY *et al*, 2006).

A galactosemia, apesar de não ser detectada pelos métodos tradicionais de ensaio imunoenzimático e imunofluorescência, é um erro inato do metabolismo que faz parte da triagem neonatal ampliada do Distrito Federal. É uma doença de herança autossômica recessiva causada pela deficiência de diversas enzimas, sendo a principal delas a galactose 1-fosfato uridiltransferase (GALT), que é responsável pela metabolização da galactose, substância presente em grande quantidade no leite (AGUIAR, 2012). O excesso da galactose e seus derivados no sangue são nocivos e podem causar disfunção hepática, catarata, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e amenorreia nas mulheres. A prevalência pode variar de 1:10.000 a 1:30.000 na forma clássica (MARTINS, 2006).

3.5 Importância do diagnóstico precoce

Os erros inatos do metabolismo devem ser diagnosticados o mais rápido possível para que seja possível impedir o agravamento do quadro e a irreversibilidade dos sintomas, podendo representar a perda do paciente, devido ao diagnóstico tardio. A figura 2 evidencia as diversas e inespecíficas manifestações clínicas (HOROVITZ; LLERENA; MATTOS, 2005).

Figura 2: Manifestações clínicas recorrentes em pacientes com Erros Inatos do Metabolismo.



FONTE: Adaptado de SOUZA, (2007).

O diagnóstico precoce e a intervenção em período ainda assintomático modificam o curso natural da doença, garantem o desenvolvimento neuropsicomotor adequado da criança e

evitam agravos, sequelas e a mortalidade associados à essas doenças (POUFARZAM; ZADHOUSH, 2013).

3.6 Alterações transitórias

Uma anormalidade encontrada no exame de espectrometria de massas pode apontar para diversas desordens metabólicas diferentes. Por essa razão, o exame é seguido de outros exames, denominados confirmatórios (YOON, 2015).

Um número considerável de recém-nascidos tem seu resultado com alterações no exame, porém são diagnosticados no exame confirmatório como falsos-positivos. Os pacientes considerados falsos-positivos são aqueles que tiveram alteração na triagem e, durante acompanhamento laboratorial, normalizaram os valores (MORRIS, 2014). Após dois exames subsequentes com valor compatível ao intervalo de referência os pacientes são classificados com alteração transitória (BRASIL, 2004).

A maioria das crianças nascem saudáveis e recebem alta do centro hospitalar entre um e dois dias após o nascimento. As crianças que nascem com alguma alteração ou prematuras necessitam de períodos mais longos de hospitalização e, frequentemente, recebem tratamento medicamentoso intensivo na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI neonatal) (MORRIS, 2014).

As crianças que apresentam o resultado do exame de triagem com valores superiores dos previstos na referência seguem o protocolo de reconvocação para a coleta de uma nova amostra. Nesta segunda amostra, que é geralmente urina, são realizados os exames confirmatórios (YOON, 2016).

Os exames confirmatórios, descritos no quadro 1, são necessários para evitar que resultados falsos-positivos, comuns da triagem, tenham seguimento errado. O resultado da triagem neonatal, como dado isolado não é informação suficiente para decisão diagnóstica (BRASIL, 2002).

3.6.1 Tratamento

A triagem neonatal é um processo vital que identifica alterações que são facilmente corrigidas com intervenções dietéticas e medicamentosas (YOON, 2015).

Quadro 1: Exames confirmatórios e Defeitos enzimáticos.

Exame confirmatório	Defeito enzimático
Ácidos orgânicos (urina)	Acidemias orgânicas
Ácido orótico (urina)	Defeitos do ciclo da ureia
Succinilacetona (plasma)	Tirosinemia
Galactose 1-P uridiltransferase (GALT)	Galactosemia
Atividade de Biotinidase no plasma	Deficiência de biotinidade
Amônia	DCU's e acidemias orgânicas

Fonte: Adaptado de Yoon (2015).

O objetivo principal da terapia é restabelecer o equilíbrio metabólico a fim de determinar um melhor prognóstico do paciente, diferentes estratégias podem ser utilizadas de forma isolada ou em associação. O importante é que existe uma possibilidade de tratamento eficaz, seja pela suplementação de determinadas vitaminas ou por alterações da dieta alimentar. Em grande parte dos casos o tratamento instituído precocemente pode reverter o quadro clínico e colaborar para sequelas mínimas ou, até mesmo, ausentes (SCHWARTZ, 2008).

A primeira alternativa é a remoção de toxinas a partir da interrupção da ingesta proteica. Esta medida não traz consequências danosas àquelas crianças em que os primeiros exames excluam um EIM, porém é essencial nas crianças confirmadas (MORRIS, 2014).

Em muitos casos não é possível esperar pela redução dos níveis desses compostos tóxicos a partir da dieta, por isso é necessária que a conduta seja sua remoção por diálise ou por medicações que induzem desvio da rota ou promovem rápida excreção urinária, para minimizar os danos neurológicos relacionados (JARDIM, 1996).

A introdução de cofatores é alternativa muito eficaz, justifica-se por serem constituídos de vitaminas sem efeitos colaterais maiores, além de serem capazes de corrigir alguns EIM específicos que são, muitas vezes, aqueles com melhor prognóstico após a terapia (MORRIS, 2014).

O tratamento deve ser mantido por toda a vida, mesmo após estabilização do quadro para que não haja acúmulo de metabólicos tóxicos novamente. A prática tem promovido o desenvolvimento de novos alimentos destinados para o tratamento prolongado de paciente com doenças metabólicas (JARDIM, 1996).

Crianças triadas e confirmadas como sendo portadoras de uma das patologias do programa nacional de triagem neonatal farão seus exames periódicos de acompanhamento,

segundo solicitação da equipe de atendimento. Os exames de controle são hemograma completa, função hepática, função renal, eletrólitos, além da análise ambulatorial (YOON, 2015).

3.7 Economia e saúde pública

A triagem neonatal é uma das únicas iniciativas para cuidado com a saúde que além de ser benéfico aos pacientes, também promove diminuição de custos. A longo prazo, expandir e desenvolver programas de triagem neonatal pode atingir bons números quanto aos gastos.

De acordo com os estudos internacionais desenvolvidos pelos autores *Aaron E. Carroll e Stephen M. Downs (2006)*, mesmo em um péssimo cenário, a triagem neonatal tem a sua relação custo-benefício extremamente alta, como será mostrado na figura 3 abaixo.

Figura 3: Comparação internacional custo-benefício entre as técnicas disponíveis para triagem neonatal.

Técnica	Custo médio (dólar)	Diferença de custo (dólar)	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo-benefício	Diferença custo-benefício
MS/MS	\$49,00		77.1957		0.64	Dominante
Convencional	\$52,80	\$3,70	77.19358	-0.00212	0.68	

FONTE: Adaptado de CARROLS; DOWNS, (2006).

Os custos são obtidos a partir da literatura comparando a utilização da espectrometria de massas e as técnicas convencionais como imunofluorescência, cromatografia, ensaio imunoenzimático. Os benefícios (efetividade) são determinados pelas decorrências com e sem tratamento e intervenção precoces da doença. Os resultados dessas análises indicam que a maioria dos programas de triagem neonatal conseguem atingir resultados melhores e reduzem os custos. Além disso, tecnologias como a MS/MS economizam dinheiro devido às suas múltiplas capacidades (WATSON, 2005).

Em 2012, estudos nacionais realizados a partir da Auditoria do SUS do Município de Salvador, encaminhou Relatório nº 99 sobre o Programa de Triagem Neonatal do Município de Salvador, que demandou reuniões com o Ministério Público e foi deliberado pela manutenção da triagem neonatal para fenilcetonúria e outras aminoacidopatias (MSUD e

tirosinemia), recomendando a substituição das técnicas antigas de triagem (ensaio enzimático e cromatografia de aminoácidos) pela MS/MS. O objetivo seria implementar metodologia de maior sensibilidade e especificidade para detecção de maior número de patologias de EIM pelo PTN na Bahia (BRASIL 2014).

Os dados obtidos quanto aos valores e efetividade da implantação da técnica foram excelentes, demonstrando os benefícios da técnica e da possibilidade de aumentar o número de patologias triadas. Apesar da necessidade um investimento, a implantação da espectrometria de massas atingiria uma economia de até 3 vezes o valor do exame por doença diagnosticada.

Figura 4: Comparação nacional custo-benefício entre as técnicas.

Técnica	Custo médio/paciente (reais)	Doenças triadas	Custo por doença	Investimento /por exame	Diferença custo-benefício
MS/MS	R\$48,50	21 doenças	R\$2,30	R\$26,35	Dominante
Convencional	R\$22,15	3 doenças	R\$ 7,38		

FONTE: Baseado em dados do Programa de triagem neonatal da Bahia. BRASIL, (2015).

A triagem neonatal é capaz de prevenir mortalidade, morbidade e deficiências associadas a uma desordem metabólica herdada (POUFARZAM; ZADHOUSH, 2013). E se estabelece quanto a prevenção de danos neurológicos e a diminuição da necessidade de intervenções médicas (HOROVITZ; LLERENA; MATTOS, 2005).

4 Considerações Finais

As análises acerca da triagem neonatal ampliada a partir da MS/MS indicam que tais programas se tornarão o padrão de atendimento e a longo prazo irá promover grandes benefícios à saúde pública. O desenvolvimento de novas medidas de tratamento e seguimento dos erros inatos do metabolismo torna mais importante o diagnóstico precoce, impulsionando a expansão de programas de triagem neonatal, o que possibilita intervenções mais precoces e mais bem-sucedidas.

Os dados de países como Japão, EUA, Canadá e Alemanha, em que a triagem neonatal ampliada já é bem estabelecida evidencia que estas doenças tidas como muito raras são, na verdade, pouco conhecidas e pouco diagnosticadas. Um grande número de crianças com condições potencialmente incapacitantes, que poderiam ir ao óbito sem diagnóstico ou sofrer grande número de intervenções médicas e de suporte ao longo da vida, garantem não só a sua sobrevivência como melhores condições de vida.

Considerando todos os custos, destinados ao dinheiro público, que se somam a cada paciente não diagnosticado e sem tratamento que requer medicamentos, internações e intervenções, o investimento de se expandir a triagem neonatal com a tecnologia de MS/MS deve ser profundamente considerado, assim como a análise na melhoria das condições de vida dos pacientes.

O desafio atual do Brasil é a implementação do programa de triagem neonatal ampliada em âmbito nacional, uma vez que a implantação de uma técnica mais sensível, específica e rentável, somado aos benefícios aos pacientes precocemente diagnosticados e tratados gera um alto custo-benefício ao País.

5 Referências

ASHTON-PROLLA, P.; SCHWARTZ, I.V.D.; BURIN, M.; GIUGLIANI, R. Estratégias de prevenção dos erros inatos do metabolismo. In CARAKACHUNSKI G. **Doenças genéticas em pediatria**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 211-214.

BAILEY, D. B.; GEHTLAND, L. Newborn screening: evolving challenges in era of rapid discovery. **JAMA Pediatrics**, Estados Unidos, v. 313, n. 15, p. 1511-1512, abr. 2015.

BRASIL. Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico. **Unidade de Triagem Neonatal da Associação de pais e amigos dos excepcionais de Campo Grande**. 2012. Disponível em: <<http://www.ipedapae.org.br/unidade-de-triagem-neonatal>>. Acesso em: 10 abr 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. 2ª ed. Brasília. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 822**, de 06 de junho de 2001. Diário oficial da União. Disponível em: <bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2011>. Acesso em: 25 abril 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Implantação das fases da triagem neonatal no Brasil**. 2014. Disponível em: <http://altacomplexidade.org/wp-content/uploads/Ana-Estela-Audiencia-Publica_24_10_13-5.jpg>.

BRASIL. Secretaria de Direitos Humanos. **Atenção à saúde**. Programa nacional de triagem neonatal. Disponível em: <<http://www.sdh.gov.br/assuntos/pessoa-comdeficiencia/observatorio/atencao-a-saude/programa-nacional-de-triagem-neonatal/>>. Acesso em: 15 maio 2016.

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde. **Protocolo da triagem neonatal**. Fase IV, São Paulo, nov. 2013. Disponível em: <<http://www.citogem.com.br/arquivos/triagemneonatal.pdf>>. Acesso em: 20 out 2015.

BRASIL. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia – SESAB. Superintendência de Atenção Integral à Saúde – SAIS. **Programa de triagem neonatal na Bahia**. Salvador. 2014.

BROSCO, P. P.; GROSSE, S. D.; ROSS, L. F. Universal state newborn screening programs can reduce health disparities. **JAMA Pediatrics**, Estados Unidos, v. 169, n. 1, p. 7-8, jan. 2015.

CARROLL, A. E.; DOWNS, S. M. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. **Pediatrics**, Indiana, v. 117, n. Supplement, p. S287-S295, maio 2006.

EL HUSNY, A. S.; FERNANDES-CALDATO, M. C. Inborn errors of metabolism: literature review. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v. 20, n. 2, p. 41-45, abr. 2006.

HOROVITZ, D.; LLERENA, J.; MATTOS, R. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 1055-1064, jul. 2005.

JARDIM L. B.; ASHTON-PROLLA P. Erros inatos do metabolismo em crianças agudamente enfermas: guia para o seu diagnóstico e manejo. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 72, n. 2, p. 63-70, 1996.

LEÃO, L. L.; DE AGUIAR, M. J. B. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 80-90, ago. 2008.

LEVY, L. H. Newborn screening by tandem mass spectrometry: a new era. **Clinical Chemistry**, Boston, v. 44, n. 12, p. 2401-2402, dez. 2008.

LINDNET et al. Efficacy and outcome of expanded of screening of metabolic diseases-Report of 10 years from South-West Germany. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, Alemanha, v. 6, n. 44, p. 01-10, jun. 2011.

MARTINS, A. M. et al. **Protocolo brasileiro de dietas: erros inatos do metabolismo**, São Paulo: Segmento Farma, 2006.

MORRIS, M. et al. Reduction of newborn screening metabolic false-positive results following a new collection protocol. **American College of Medical Genetics and Genomics**, California, v. 16, n. 6, p. 477-483, jun. 2014.

POUFARZAM, M.; ZADHOUSH, F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders: new and views. **Journal of Research in Medical Sciences**, Iran, v. 18, n. 9, p. 801-808, set. 2013.

ROUSSEAU, F. et al. Newborn screening by tandem mass spectrometry: impacts, implications and perspectives. **Journal of Mass Spectrometry**, Canada, v. 30 n. 1, p. 769-794, fev. 2012.

SAUDUBRAY, J. M.; CHARPENTIER, C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In SCRIVER, C. R. et al. **The metabolic and molecular bases of Inherited Disease**. 7^a ed. New York: McGraw-Hill, 1995. p. 327-400.

SCHULZE et al. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry: Outcome and Implications. **Pediatrics**, Illinois, v. 111, n.6, p.1399-1406, jun. 2003.

SCHWARTZ, I. V.; SOUZA, C. F. M.; GIUGLIANI, R. Tratamento de erros inatos do metabolismo. **Jornal de pediatria**, Porto Alegre, vol.84, n. 4, p. S8-S19, ago. 2008.

SOUZA, C. F. M.; SCHWARTZ, I. V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciência saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 129-137, jan. 2002.

SOUZA, I. C. N. et al. Triagem urinária para erros inatos do metabolismo em crianças com atraso no desenvolvimento. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v. 21, n. 2, p. 23-28, jun. 2007.

UNISERT. **Programa de triagem neonatal**. São Paulo. 2015.
Disponível em: <<http://www.unisert.org.br/>>. Acesso em: 27 set. 2015.

VOCKLEY, J. Metabolism as a complex genetic trait, a systems biology approach: Implications for inborn errors of metabolism and clinical diseases. **National Institutes of Health**, Lisbon, v.31, n.5, p. 619-629, out. 2008.

WAJNER, M. et al. Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no Brasil. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p. 401-406, mar. 2001.

WATSON, M. S. et al. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System—Executive Summary. **Pediatrics**, Illinois, v. 117, n. 5, p. S296-S307, maio 2006.

YOON, H. R. Screening newborn for metabolic disorders based on targeted metabolomics using tandem mass spectrometry. **Annals of Pediatric Endocrinology e Metabolism**, Seoul, v. 20, p. 119-124, set. 2015.