



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

BRUNNA RAFAELA DO AMARAL AZEVEDO

**A IMPORTÂNCIA CLÍNICA DO TESTE DO PEZINHO COMO TRIAGEM INICIAL
PARA OS ERROS INATOS DO METABOLISMO EM FASE PRÉ-SINTOMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado em forma de artigo ao curso de
Biomedicina do UniCEUB sob orientação da
Profa. Ms. Tania Cristina Santos Andrade.

BRASÍLIA

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Profa. Ms. Tania Cristina Santos Andrade, por abraçar minha ideia para o projeto de maneira tão calorosa e me acolher durante estes meses de intensa pesquisa e momentos de sufoco, sendo extremamente compreensiva e paciente com os resultados. Gostaria de expressar meu reconhecimento e admiração pela sua competência como grande profissional que é, me inspirando a melhorar cada dia mais.

Aos meus pais, Isabel Cristina Teixeira do Amaral Azevedo e Ronan Pinto de Azevedo, agradeço por me apoiarem nessa caminhada acadêmica para o ramo profissional e por sempre me estimularem a realizar a prática do estudo constante.

Às minhas companheiras de curso, obrigada por todos os momentos, pelas risadas, pelos dias de estudo e dias de conversa. Definitivamente, esta jornada se tornou mais divertida e inesquecível por causa de vocês.

Aos meus amigos de outros estados, que mesmo estando longe, sempre me apoiaram nas minhas decisões e acompanharam de perto todo o processo para escrever este trabalho, sempre me motivando e me ajudando com os mínimos detalhes.

Ao meu grande amigo, Bruno Rezende, que esteve comigo em diversos momentos de dúvidas e incertezas e que me conduziu a realizar escolhas mais sensatas e que sempre me incentivou a correr atrás dos meus sonhos. Obrigada pela paciência e por sempre torcer pelo meu sucesso, seja profissional quanto pessoal.

Também gostaria de agradecer à equipe do Hospital de Apoio que me acolheu durante os seis meses de estágio. Para as meninas da citogenética, obrigada por este período de aprendizagem, companheirismo e muitos desenhos de cromossomos. Demonstro gratidão principalmente pela Sinara, que me ensinou muito e sempre me ajudou para o prosseguimento do meu trabalho, abrindo diversas portas. Por fim, meu último agradecimento vai para a doutora Juliana, que tornou tudo possível ao acreditar no meu trabalho que eu entrasse também na contribuição da coleta de dados para produzir um artigo.

Obrigada a todos que, mesmo não estando citados aqui, contribuíram para a conclusão desta etapa e para a Brunna que sou hoje.

A importância clínica do teste do pezinho como triagem inicial para erros inatos do metabolismo em fase pré-sintomática

Brunna Rafaela do Amaral Azevedo¹

Tania Cristina dos Santos Andrade²

RESUMO

Dentre as diversas patologias que acometem de maneira agressiva pacientes recém-nascidos, os erros inatos do metabolismo contabilizam uma grande porção destes infortúnios. Desde o início dos anos 60, o diagnóstico rápido e prático proporcionado pelo teste do pezinho garantiu a qualidade e o prolongamento da vida dos neonatos que carregam estas mutações em seus códigos genéticos. No Brasil, a maior incidência dos casos se volta principalmente para quatro doenças, sendo estas: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, deficiência de biotinidase e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Palavras-chave: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, deficiência, glicose-6-fosfato desidrogenase, biotinidase.

The clinical importance of *teste do pezinho* as an initial screening for inborn errors of metabolism in the pre-symptomatic phase

ABSTRACT

Among the various pathologies that aggressively affect newborn patients, the inborn errors of metabolism account for a large portion of these misfortunes. Since the early 1960s, the rapid and practical diagnosis provided by the Guthrie test has guaranteed the quality and prolonged life of newborns who carry these mutations in their genetic codes. In Brazil, the highest incidence of cases is mainly related to four diseases, namely: phenylketonuria, congenital hypothyroidism, biotinidase deficiency and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

Keywords: phenylketonuria, congenital hypothyroidism, glucose-6-phosphatase dehydrogenase, deficiency, biotinidase.

¹ Aluna do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

² Professora mestre do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

1. INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são um conjunto de patologias que são frequentes na infância e que demandam de um diagnóstico precoce para que não haja complicações futuras, sejam sintomas clássicos ou que afetem o desenvolvimento do portador da doença (LEÃO; AGUIAR, 2008). Na literatura, há descrição de mais de 500 tipos deste tipo de comprometimentos de origem monogênica que geram uma interrupção em determinada via metabólica, onde são divididos em dois grandes grupos heterogêneos: de **Categoria I**, que afeta principalmente um único órgão ou sistema e de **Categoria II**, com comprometimento de uma via metabólica que é associada a diversos órgãos (RIEDO; ALIBIERTI, 2008; SHARMA et al., 2018; WATERS et al., 2018). A Categoria II apresenta ainda diversas subcategorias fenotípicas, assim apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação fenotípica da Categoria II dos erros inatos do metabolismo.

Grupos	Características	Doenças associadas
Grupo I, envolve defeito no catabolismo de moléculas grandes	Apresenta sintomas permanentes, como neurodegeneração e dismorfias	Mucopolissacaridoses e esfingolipidoses
Grupo II, envolve defeitos no catabolismo intermediário do corpo	Intimamente interligado com a dieta, apresenta intervalo sintomático	Aminoacidopatias, intolerância à glicose, defeitos do ciclo da uréia e ácidos orgânicos
Grupo III, envolve o metabolismo intermediário de fígado, músculo e cérebro	Sintoma é decorrente do abastecimento energético	Defeitos na oxidação de ácidos graxos, glicogenoses e hiperlactemias congênitas

FONTE: EL HUSNY; FERNANDES-CALDATO, 2006.

São distúrbios raros, apresentando em sua maioria caráter recessivo, podendo também haver ligação ao cromossomo X. Os heterozigotos ainda apresentam 50% de capacidade de produção enzimática, o necessário para sua sobrevivência. Para que haja um erro do metabolismo, deve apresentar um bloqueio ou ausência total na via metabólica em qualquer fase apresentada do catabolismo, derivados principalmente dos mecanismos com redução enzimática, como: mutação no gene estrutural, podendo gerar ausência total ou produção anormal; mutação no gene regulador, perda de atividade enzimática de um dos genes que codificam a síntese ou a degradação acelerada do produto (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013).

As consequências patológicas destes erros são inúmeras, derivando desde o atraso psicomotor, convulsões e algum nível de deficiência cognitiva até a formação de urina malcheirosa, derivada da não quebra essencial da fenilalanina na fenilcetonúria, por exemplo (ARAÚJO, 2004; SIMONS et al., 2016). Devido a mutação no gene, as alterações podem ser geradas a partir da ausência do produto final ou acúmulo de substrato. Após o parto, as crianças que possuem alguma destas alterações são aparentemente normais, onde os sintomas começam a prevalecer algumas semanas após o nascimento que, se não diagnosticadas rapidamente, podem levar o recém-nascido à óbito (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013; WILCKEN et al., 2003).

Por serem distúrbios classificados como raros, a incidência mundial é restrita. No Brasil, alguns estudos publicados em estados isolados demonstram uma epidemiologia mais específica, tanto que muitos profissionais da saúde desconhecem várias das doenças classificadas como erros inatos do metabolismo (ROMÃO et al., 2017). Entretanto, um estudo publicado pela Universidade do Rio Grande do Sul, fez um levantamento da incidência desses acometimentos durante o período de outubro de 2001 a julho de 2010, adquirindo 165 diagnósticos positivos para EIM, onde 20% representavam acidemias orgânicas, 19,3% de aminoacidopatias e 18,1% para metabolismo lisossômico. Além disso, obtiveram um resultado indicando consanguinidade em 18,7% dos casos, indicando um forte fator associado com defeitos monogênicos (NALIN et al., 2010).

Dentre as síndromes metabólicas que possuem uma prevalência considerável no Brasil, destaca-se a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, com mais de 150 mil casos por ano no país (BRASIL, 2014), deficiência de biotinidase com prevalência diferenciada para 1:15.000 em casos mais leves e 1:75.000 em casos mais graves (BRASIL, 2018), hipotireoidismo congênito (SBP, 2018), com decorrência de 1:1.500 - 1:4000 nascidos vivos. E por fim, a fenilcetonúria (PKU), sendo o distúrbio mais clássico dentre os EIM, com incidência de 1/8.690 a 1/33.068, dependendo do estado com enfoque do estudo epidemiológico, com destaque principalmente em Sergipe, Santa Catarina e Mato Grosso (MARQUI, 2017; RAMALHO, et al., 2014).

Para um tratamento adequado que evite sequelas drásticas normalmente associadas a estes erros inatos, que possuem muitos indícios de altos níveis de mortalidade e morbidade, um diagnóstico precoce e preciso é de extrema necessidade para garantir uma melhor qualidade de vida para o neonato. Com isso, o método diagnóstico mais aplicado mundialmente é a triagem neonatal por espectrometria de massa em tandem, conhecido também como teste do pezinho (SHARMA et al., 2019). O teste possui diversas categorias, entre elas: completo, expandido, plus, master, ampliado e o básico (BORRAJO, 2016; DLE, 2018; LEÃO; AGUIAR, 2008).

No Brasil, há atuação apenas de testes básicos e ampliados. Oferecido pelo Sistema único de Saúde, podemos observar o teste básico, que abrange seis doenças (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, deficiência de biotinidase, anemia falciforme, hiperplasia adrenal congênita e fibrose cística) e o teste Mais ou ampliado, que detecta quatro doenças a mais, juntamente com as seis do básico (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, galactosemia, leucinose e toxoplasmose congênita). O teste expandido é disponibilizado apenas na rede privada, podendo detectar até 48 doenças (BRASIL, 2016).

Atualmente, os dados epidemiológicos acerca destas patologias estão desatualizados ou apresentam apenas estudos isolados em determinados estados ao longo do Brasil, onde a falta de conteúdo acaba sendo um fator importante em sua negligência no meio científico, apesar de contribuir com grande impacto na mortalidade infantil. Com isto, este trabalho de conclusão de curso tem por objetivo demonstrar a necessidade de associar um diagnóstico rápido na triagem neonatal com um tratamento precoce e adequado para os erros inatos do metabolismo.

2. METODOLOGIA

Este projeto se caracteriza como uma revisão narrativa ou tradicional da literatura, no qual se empregou material previamente publicado por outros autores, como artigos científicos, teses e livros. Este tipo de revisão é ampla, sendo uma análise de literatura de livros, artigos e revistas impressas, sendo fundamental para a sociedade a garantir um modo em que o leitor possa se atualizar em temáticas específicas em um pequeno espaço de tempo, sendo completamente vantajosa (ROTHER, 2007).

As bases de dados utilizadas foram PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO e o site de pesquisa do Google Acadêmico. Isto fora realizado utilizando-se as seguintes palavras-chave na pesquisa dos dados: “erros inatos do metabolismo”, “teste do pezinho”, “deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase”, “fenilcetonúria”, “hipotireoidismo congênito” e “deficiência de biotinidase”. Os idiomas dos artigos que foram selecionados foram português e inglês, com enfoque principalmente no período de publicação entre 2008 à 2020.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. O teste do pezinho

Desenvolvido primeiramente no início dos anos 60, o princípio inicial do teste do pezinho fora idealizado por Robert Guthrie, um médico microbiologista norte-americano, que assumiu a vanguarda para a pesquisa de fenilcetonúria pré-sintomática em recém-nascidos, sendo chamado primeiramente de “Teste de Guthrie” (ZHU, 2017).

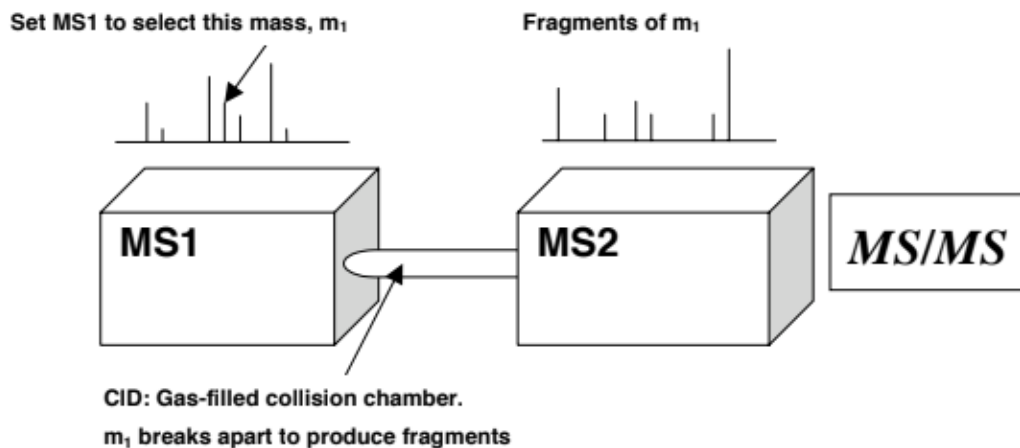
O método proposto pelo doutor era da coleta de sangue proveniente do calcanhar do bebê, sendo depositado em um papel filtro para que se pudesse realizar uma inibição bacteriana para averiguar concentrações de fenilalanina, um dos aminoácidos essenciais do organismo que não são produzidos de maneira autóloga, caracterizando um diagnóstico precoce para a enfermidade (LEÃO; AGUIAR, 2008; RGO, 2019).

A técnica apresentada por Guthrie para uma detecção mais aprimorada de níveis de fenilalanina fora necessária para potencializar a sensibilidade dos testes para o diagnóstico, constituído primeiramente por um mecanismo de inibição bacteriana a partir da β -2-tienilalanina, um antagonista da fenilalanina que causa a impossibilidade de crescimento do *Bacillus subtilis*, uma bactéria Gram-positiva utilizada para controle de doenças em plantas. Com a amostra revestida em gel, poderia chegar a um resultado dependente do crescimento da bactéria ao redor da amostra, apresentado em casos de pacientes com fenilcetonúria quando houvesse um crescimento ao redor do sangue. Assim, fora possível a realização de um diagnóstico precoce para que se pudesse iniciar a dieta restrita como tratamento o mais rápido possível, para que se possa evitar a aparição de sintomas e que gere sintomas futuros, como o surgimento de complicações mentais (LEÃO; AGUIAR, 2008; GUTHRIE; SUSI, 1963; ZHU, 2017).

Com o passar dos anos, o exame sofreu diversas modificações e melhorias para que pudesse ter uma sensibilidade mais alta. Em 1992, o teste de Guthrie, agora conhecido como triagem neonatal, adquiriu uma portaria no Brasil pelo Estatuto da Criança e do Adolescente pela lei 8069/1990, criando o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). No mesmo ano, se tornou uma técnica participante da tabela do Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2001 fora criada a Portaria nº 822, de 06 de junho, do Ministério da Saúde, para que houvesse uma asseguração da amplificação de cobertura para todos os recém-nascidos vivos, abordando fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, inicialmente (BRASIL, 2001; LEÃO; AGUIAR, 2008; REICHERT; PACÍFICO, 2003).

A metodologia atual é constituída de espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS), uma técnica altamente precisa onde se utiliza dois espectrômetros de massa, separados por uma câmara de colisão, onde os fragmentos de íons da amostra de sangue são avaliados e analisados, após serem convertidos em fase gasosa sendo separados de acordo com sua razão de massa (m) sobre carga (z), m/z , como apresentado na Figura 1. Com isto, pode-se identificar mais de 60 doenças e dentre essas, 40 sendo patologias metabólicas (BORRAJO, 2016; DLE, 2018; LEÃO; AGUIAR, 2008).

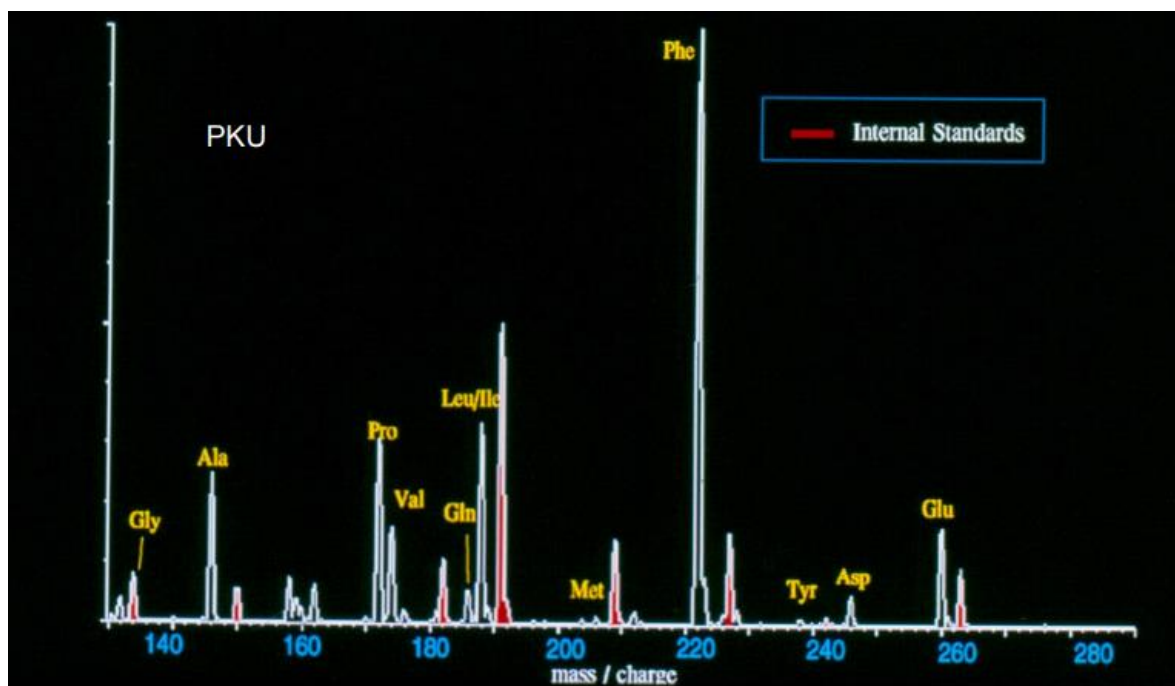
Figura 1. Esquema simplificado de um espectrômetro de massa.



FONTE: JEOL, 2016.

Figura 2. Imagem de um gráfico gerado pelo espectrômetro de massa.

Com esta técnica, pode-se realizar um sequenciamento de peptídeos, tendo uma ionização em apenas alguns segundos, separando de maneira seletiva cada peptídeo para que se possa medir a massa de seus fragmentos de íons, sendo detectado pelo espectro de massa, que é capaz de mostrar a intensidade relativa em qual cada íon aparece, separados pelo campo magnético, como demonstrado na Figura 2. É um exame de alta especificidade e sensibilidade com redução na taxa de falsos negativos e positivos (DANCI 'IK et al., 1999).



FONTE: MILLINGTON, 2016.

A amostra deve ser colhida a partir do calcanhar do recém-nascido em papel filtro, onde a data ideal para realização da coleta é entre o 3º e 5º dia de vida do neonato. Após realizar o procedimento de acordo com o padrão estabelecido pelo posto de coleta, as amostras devem secar em temperatura ambiente por três horas (BRASIL, 2016). Dentre as variáveis que causam raros resultados falso-positivos, pode-se salientar a prematuridade do neonato, uso de antibióticos com ácido píválico e nutrição parenteral. Os falsos-negativos derivam da idade do paciente no período da coleta onde, como em casos de homocistinúria, pode gerar resultados normais (LEÃO; AGUIAR, 2008).

É um exame que deve, por lei, ser aplicado de forma universal e obrigatória, sob a responsabilidade do órgão público representante, como consta na portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. Apresenta riscos comuns, como provocar uma ansiedade nos progenitores na espera de uma resposta com falso-positivos ou de diagnóstico sem possibilidade terapêutica. Porém, seus benefícios são diversos, que inclui: detecção de doenças em fase assintomática e de portadores da doença, onde poderia se aplicar um aconselhamento genético (LEÃO; AGUIAR; JOSÉ, 2008; BRASIL, 2016).

O teste do pezinho possui caráter obrigatório em todo território nacional desde 2001, se estabelecendo como o diagnóstico padrão ouro para centenas de doenças, devido sua especificidade, sensibilidade e por ser um teste extremamente conveniente e praticamente indolor, realizado logo após o nascimento do neonato, período considerado de extrema importância para obtenção de um diagnóstico preciso, pois é essencial para que se possa realizar o tratamento adequado destas doenças, que possuem um alto índice de sintomas com capacidade de gerar sequelas permanentes e que contribuem até os dias atuais para o aumento da mortalidade infantil (BRASIL, 2016).

3.2. Revisão dos erros inatos do metabolismo

Os EIM são doenças genéticas raras que comprometem diretamente funções enzimáticas do organismo, responsáveis principalmente por grandes taxas de mortalidade infantil. São patologias que apresentam incidências pouco relatadas na literatura. No Brasil, estes dados são obtidos de maneira isolada entre os estados, de maneira que não se pode calcular de maneira objetiva todos os casos que acometem o país (EL-HUSNY; FERNANDES-CALDATO, 2006).

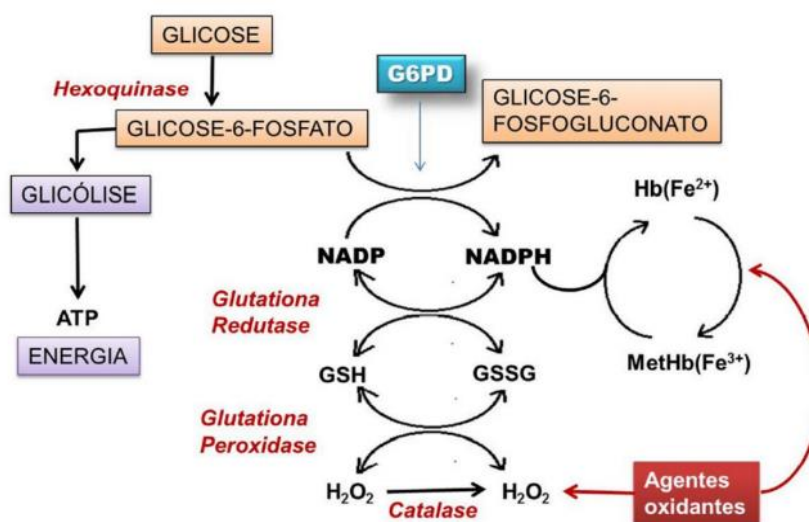
3.2.1. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase

A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima que catalisa fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH) na via das pentoses, uma via alternativa da glicose-6-fosfato, encontrada principalmente no catabolismo da glicose. Sua deficiência

consiste em uma enzimopatia eritrocitária, onde os eritrócitos dependem dessa via para obtenção de energia a partir de seu poder redutor. Com a insuficiência dessa enzima, as células vermelhas estão susceptíveis à lise por estresse oxidativo, podendo gerar uma anemia hemolítica (BRASIL, 2014). É um erro inato cujo gene codificante se encontra no cromossomo X (Xq28), com grande pleomorfismo, alcançando 186 mutações, a maioria sendo pontual, afetando apenas um nucleotídeo (FARIA et al., 2016).

Sua via metabólica tem por objetivo de gerar proteção para o eritrócito, como representada na Figura 3, o protegendo contra os efeitos dos radicais livres e de conservar sua estrutura bicôncava. A energia é obtida a partir da oxidação da glicose de forma anaeróbia, cujo 10% são desviados para os glóbulos vermelhos para a via das pentoses, gerando NADPH, responsável pela manutenção da glutathiona em estado reduzido através da ação da glutathiona redutase, que possui papel crucial na desativação dos radicais e na metabolização da água oxigenada (BRASIL, 2018; BIAGIOTTI, 2016).

Figura 3. Via metabólica simplificada exemplificando a ação da G6PD.



FONTE: LUZZATO et al., 2009.

Em casos com deficiência, como apresentado na Figura 4, os glóbulos vermelhos ficam vulneráveis à hemólise, formando os corpúsculos de Heinz, compostos por hemoglobina desnaturada, causando crises hemolíticas intensas e icterícia neonatal, além de episódios de infecções e acidose diabética, quadro em que os recém-nascidos podem estar submetidos em pelo menos 24 horas após o parto (BRASIL, 2018). A principal complicação apresentada pela doença é a encefalopatia bilirrubínica aguda nos primeiros dias de vida. Com o acúmulo de toxinas no sistema nervoso central, o neonato está sujeito a desenvolver uma paralisia cerebral, seqüela permanente (FARIA et al., 2016).

Figura 4. Via metabólica simplificada exemplificando a ação da deficiência da enzima.

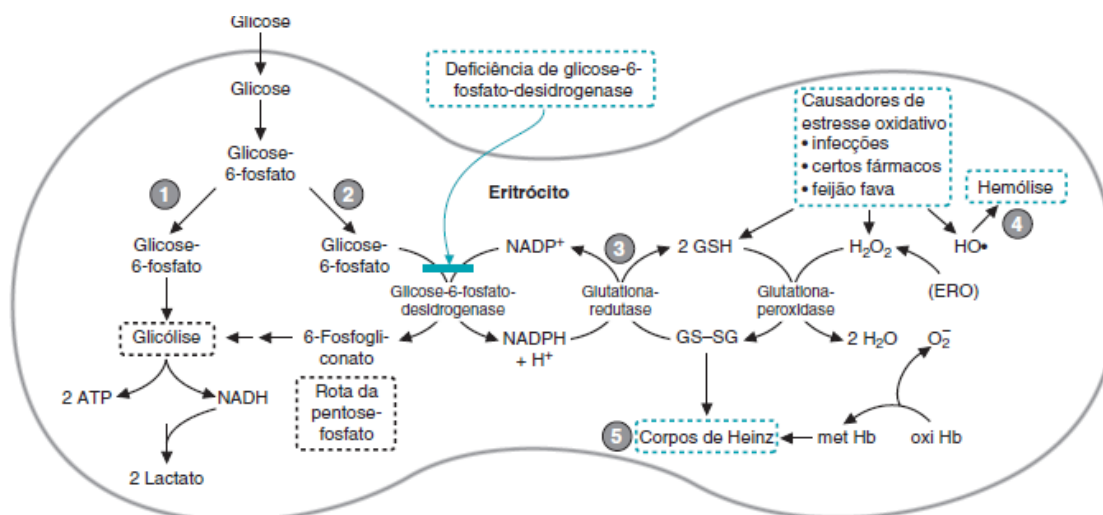


Figura 29.11 Hemólise causada por espécies reativas de oxigênio. 1. A manutenção da integridade da membrana do eritrócito depende de sua habilidade de produzir ATP e NADH a partir da glicólise. 2. O NADPH é produzido pela rota da pentose-fosfato. 3. O NADPH é utilizado para a redução de glutatona oxidada a glutatona reduzida. A glutatona é necessária para a remoção de H_2O_2 e peróxidos de lipídeos produzidos por espécies reativas de oxigênio (ERO). 4. Nos eritrócitos de pessoas saudáveis, a produção contínua de íon superóxido a partir da oxidação não-enzimática da hemoglobina fornece uma fonte de espécies reativas de oxigênio. O sistema de defesa da glutatona está comprometido por deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase, infecções, certos fármacos e glicosídeos púricos do feijão fava. 5. Como consequência, os corpos de Heinz, agregados da reação cruzada da hemoglobina, formam-se nas membranas celulares e sujeitam a célula a estresse mecânico quando ela tenta passar através de pequenos capilares. A ação dos ERO sobre a membrana celular bem como o estresse mecânico da falta da capacidade de se deformar resultam em hemólise.

FONTE: SMITH et al., 2007.

Pacientes diagnosticados com deficiência de glicose-6-fosfatase recebem a orientação para evitar fármacos e alimentos que possam induzir a hemólise, como feijão de fava, que contém a enzima β -glicosídase, que induz a oxidação da G6PD. Entre as drogas que devem ser evitadas, destaca-se: novalgina, furacin, ascarin e nepresol, respectivamente sendo fármacos para febre, antibacteriano, vermífugos e para diabetes. Há também a orientação nutricional adequada, concomitantemente com o acompanhamento médico com frequência para realizar dosagem da enzima, prevenindo, assim, o aparecimento de sintomas (BRASIL, 2013).

3.2.2. Deficiência de biotinidase

A deficiência de biotinidase é um erro que reflete diretamente na porção de vitaminas que o corpo pode absorver por meio dos alimentos devido à ausência total ou parcial da enzima. A biotina é uma vitamina do complexo B, está presente principalmente na gliconeogênese e na síntese de ácidos graxos, cujos valores diários necessários são de 30 μ g, liberada no organismo pela ação da biotinidase (biotin-amido-hidroxilase) (LARA et al., 2014). A doença é uma mutação genética autossômica de caráter recessivo, ocasionando a incapacidade do corpo de realizar o processo de catalisar a biotina

alopecia, atraso no desenvolvimento, dificuldades respiratórias, visuais e auditivas, com grande risco de haver perda permanente destes sentidos se não tratado corretamente (BORSATTO, 2018).

A deficiência de biotinidase fora incorporada para avaliação no teste do pezinho em 1992 pelo SUS. A partir disto, o tratamento orientado é a administração por via oral de biotina exógena, variando de 5 a 20 mg por dia, podendo aumentar a dose com o envelhecimento do paciente. Deve-se realizar um acompanhamento médico frequente para que haja a dosagem constante de biotina no organismo a partir da análise pela urina (WOLF, 2001).

3.2.3. Hipotireoidismo congênito

O hipotireoidismo congênito (HC) é caracterizado pela secreção insuficiente de tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3), sendo um erro metabólico com impacto sistêmico. É classificado como primário, ao atingir a glândula tireóide, secundário ao influenciar na hipófise e terciário quando afeta o hipotálamo (SBP, 2018). Sua origem é geralmente associada com defeitos de formação glandular no período gestacional e disormonogênese, decorrentes de mutações autossômicas recessivas em genes responsáveis pelo transporte de iodo-sódio (NIS), tireoperoxidase (TPO) e iodotirosina deiodinase (MACIEL et al., 2013).

Dentre as etiologias, há diversos mecanismos apresentados. Pacientes com ação modificada no gene NKX2-1, localizado em 14q13.3, que representa uma alteração em fatores transcricionais responsáveis pelo desenvolvimento da glândula tireóide, o TTF-1, cuja região específica participar ativamente no desenvolvimento do pulmão e cérebro, possuem facilidade em desenvolver a sintomatologia de coreoatetose e insuficiência respiratória em neonatos (PARK; CHATTERJEE, 2004).

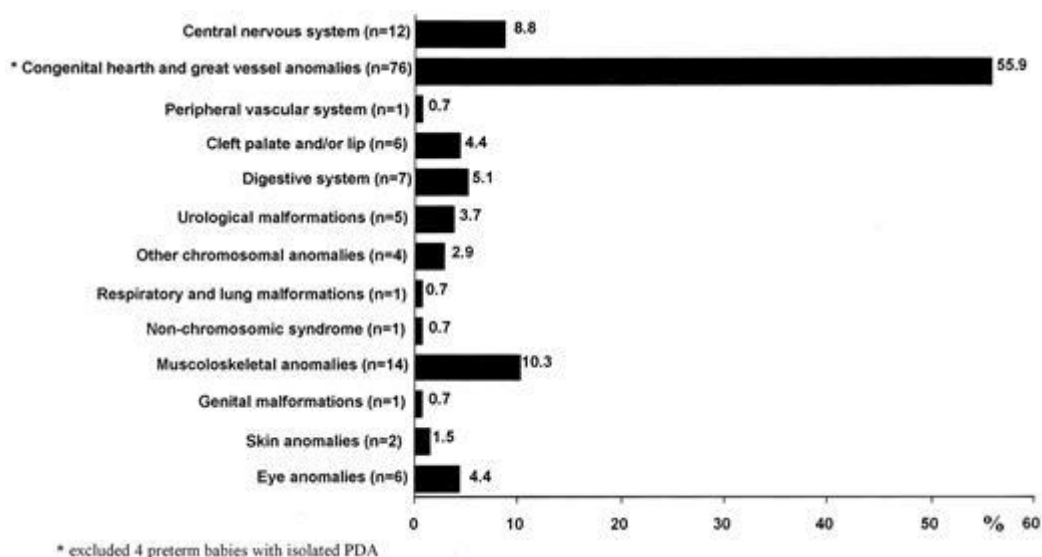
Origens distintas da doença, como disormonogênese, oriunda de uma mutação no gene SLC5A5 e hipotireoidismo central devido à escassez de TSH levam ao quadro clínico mais comum da doença (MACIEL et al., 2013). Sua clínica é apresentada como quase nula após o nascimento, devido ao transporte de T_4 pela barreira transplacentária. Neonatos que apresentam sintomas, geralmente iniciam a clínica com icterícia prolongada por 7 dias e, se não apresentarem um diagnóstico precoce, há apresentação de fenômenos clínicos bem comuns no Brasil, como hérnia umbilical, choro rouco e alguns recém-nascidos podem apresentar bócio palpável (NASCIMENTO et al., 2013).

Em casos raros, o hipotireoidismo congênito pode-se manifestar assim que há o nascimento, exigindo que o diagnóstico seja realizado a partir da clínica do paciente. Porém, no geral, o teste do pezinho é o padrão ouro para realizar esta confirmação. Com isto, o tratamento é altamente recomendado a partir da segunda semana de vida do recém-

nascido, a partir da ingestão oral de Levotiroxina acompanhada de visitas frequentes ao hospital para medir os níveis do hormônio, assim como apresentado nas outras patologias. Porém, mesmo com a reposição hormonal, os pacientes podem não prevenir todas as sequelas, pois deficiência hormonal no intra-útero pode ser causadora de pequenos déficits neurológicos (ROVET, 2005).

Crianças com hipotireoidismo apresentam maior chance de estarem associadas à outros doenças. Possuem um risco de 10% em ter desenvolvido malformações durante a gestação, enquanto recém-nascidos hígidos estão dentre a faixa dos 3% (KUMAR et al., 2009). Em um estudo publicado por Olivieri, et al (2002), comprovou-se que dentre uma variável de 1387 neonatos com resultados positivos para hipotireoidismo congênito também apresentava outras patologias, com prevalência em anomalias cardíacas, com defeitos no septo e ventrículo atrial, principalmente, como apresentado na Figura 6.

Figura 6. Tabela representativa dos resultados obtidos para comorbidades em neonatos com HC.



FONTE: OLIVIERI et al., 2002.

3.2.4. Fenilcetonúria

A fenilcetonúria, o erro mais clássico dentre as patologias que acometem o metabolismo, é descrita como uma doença rara de caráter autossômico recessivo, cuja mutação ocorre no gene localizado no cromossomo 12q23.2. Sua fisiopatologia ocorre devido a um defeito na enzima fenilalanina hidroxilase, que converte a fenilalanina em tirosina, um importante fator para produção de neurotransmissores. Com o acúmulo de fenilalanina que não pode ser degradada, há um direcionamento para uma via metabólica

alternativa com o propósito de aliviar o volume no soro, o que gera compostos secundários extremamente neurotóxicos: ácido fenilpirúvico, feniláctico e fenilacético, responsáveis pela caracterização da urina com odor forte, semelhante à gaiola de ratos, sintoma mais clássico da doença (MARQUI, 2017).

Os principais sintomas são detectados apenas quando o neonato inicia a sua alimentação com fontes que contenham fenilalanina, podendo ser proveniente até mesmo do leite materno, caso não haja um diagnóstico precoce, aumentando o risco de sequelas permanentes no recém-nascido. A clínica se agrava a partir do 3º e 4º mês de vida, com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, convulsões, apatia, perda de interesse pelos objetos ao redor, cheiro característico na urina e irritabilidade (BLAU; SPRONSEN; LEVY, 2010).

A maior sequela apresentada é o retardo mental, desenvolvido principalmente pelo acúmulo dos ácidos neurotóxicos provenientes da fenilalanina não convertida. Com isso, há diminuição do quociente de inteligência (QI) da criança, ficando abaixo de 50. Outros sintomas severos também podem ser apresentados, como anormalidade na marcha, problemas de postura, atraso na fala, depressão, epilepsia e tremores (GAMBOL, 2007; KALKANOG˘ LU et al., 2005).

Antes do desenvolvimento deste teste, a fenilcetonúria era detectada a partir da dosagem de cloreto de ferro na urina, onde apresenta fenóis em sua composição. Dentre eles, há o ácido fenilpirúvico, um derivado direto da fenilalanina, cuja presença na urina indica uma falha na digestão da proteína. O teste não era específico e apresenta uma baixa sensibilidade, o que contribuía para a dificuldade do diagnóstico na época, demandando a criação de uma técnica mais fundamentada (ZHU, 2017).

Em pacientes que apresentam resultados confirmatórios para fenilcetonúria, o tratamento eficaz é restringir a dieta para a não ingestão de alimentos que contenham fenilalanina (Phe), melhorando o QI e sintomas neuropsicológicos. Para o aleitamento, é recomendado que as mães utilizem soluções em pó que não contenham Phe. A dieta é complementada com substitutos proteicos com mistura de aminoácidos hidrolisados dos aminoácidos essenciais necessários para um desenvolvimento saudável (BODAMER, 2010).

Com isso, a detecção precoce destas patologias é um fato que inegavelmente contribui diretamente para um bom prognóstico e um acompanhamento terapêutico mais adequado à sintomática apresentada pelo paciente (VALLIAN; BARAHAMI; MOEINI, 2002). O teste do pezinho é o padrão ouro atualmente para a análise de diversas doenças relacionadas com o metabolismo, sendo de caráter obrigatório em todo território nacional (BRASIL, 2016).

3.3. Diagnóstico alternativo

Com os dados apresentados ao decorrer do trabalho e com os diversos dados analisados pela literatura até os dias atuais, podemos perceber que o diagnóstico realizado após o nascimento pelo teste do pezinho é realizado de forma mais segura e com maior sensibilidade para busca destas patologias. Como citado previamente, a Fenilcetonúria era detectada a partir da dosagem laboratorial de cloreto férrico, não sendo muito eficiente para prevenir as maiores sequelas provenientes da doença (ZHU, 2017).

Para a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, outra alternativa de diagnóstico era a realização de um esfregaço a partir do sangue periférico para averiguar a presença de corpúsculos de Heinz e reticulocitose, podendo ser vistas no início do episódio hemolítico. Outro exame realizado, porém sem muita precisão diagnóstica, é a determinação da atividade da enzima, porém apresenta muitos resultados falsos-negativos devido à destruição de eritrócitos antigos, não necessariamente captando em fase de hemólise, necessitando de repetir o exame várias semanas após o episódio hemolítico (BRASIL, 2018).

O diagnóstico além da triagem neonatal para deficiência de biotinidase consiste em realizar medições diretas da quantidade de biotina sérica ou a partir da contagem de leucócitos no sangue periférico, quando não há um diagnóstico realizado pelo padrão ouro anteriormente. O uso de biotina exógena não irá interferir na atividade enzimática, permitindo que a sua dosagem sérica seja de fato um exame preciso, mas, não o melhor entre aqueles disponíveis (WOLF, 2001).

Para detecção de hipotireoidismo congênito, o Brasil adota diversos exames além do teste do pezinho, como: dosagem de TSH, TSH e T₄ simultaneamente e T₄. Estas dosagens são aplicadas principalmente para o exame confirmatório, pois todos os neonatos são submetidos à triagem neonatal, principalmente aqueles prematuros. A sensibilidade do teste do pezinho é próxima de 97% a 100% e sua especificidade de 98% a 100%, sendo o padrão ouro para detecção desta doença, não demandando de outras técnicas (MACIEL et al., 2013).

3.4. Bom prognóstico

Um bom prognóstico é um conjunto de fatores reconhecidos pelo médico, a partir do diagnóstico oficial de uma determinada patologia, sobre como se dará o seguimento com tratamento e as possibilidades terapêuticas que estão à disposição da instituição e do

paciente que deverá ser tratado. Quanto mais rápido o diagnóstico de determinada doença é realizado, melhor será o encaminhamento terapêutico e há maiores chances de que o paciente possa se prevenir de quadros severos (RIBEIRO; SANTOS, 2015).

Com um resultado positivo proveniente do teste do pezinho, pode-se preparar a família do portador da doença em como lidar com o novo estilo de vida do recém-nascido. Um bom prognóstico é caracterizado pela avaliação médica juntamente da melhor alternativa de tratamento disponibilizada para cada situação única, proporcionando qualidade de vida e ao mesmo tempo, revertendo sintomas que poderiam gerar sequelas totalmente permanentes (SHARMA et al., 2018).

O benefício do uso do teste do pezinho reflete justamente em sua acurácia diagnóstica de maneira muito rápida. Permite um tratamento preciso e também é capaz de identificar a origem do problema, colaborando para o prognóstico médico e aumento da sobrevivência das crianças acometidas por estas doenças, sendo um exame indispensável no combate aos erros inatos do metabolismo (LEÃO; AGUIAR, 2008).

4. CONCLUSÃO

Com isto, de acordo com a literatura utilizada para confecção deste trabalho, pode-se concluir que o teste do pezinho é, de fato, a primeira escolha de pesquisa para os erros inatos do metabolismo devido à sua alta acurácia diagnóstica. É um teste de triagem altamente propagado por todo globo terrestre, essencial para garantir que estas patologias recebam um tratamento e um bom prognóstico, além de acompanhamentos adequados ao longo dos anos, prevenindo sequelas que são, muitas vezes, fatais, promovendo uma melhor qualidade de vida para todos os recém-nascidos que apresentam estas alterações genéticas.

Ainda assim, os erros inatos do metabolismo são doenças que são pouco conhecidas ainda dentro e fora da comunidade científica, mesmo com uma clínica tão devastadora, responsável por dificultar a qualidade de vida de muitas crianças. Seus dados epidemiológicos são pouco divulgados, principalmente no Brasil, o que colabora para confirmar novamente que um diagnóstico precoce é essencial, pois muitas vezes não é de conhecimento da família a gravidade da doença que acomete seus recém-nascidos.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A.P.Q.C. Doenças Metabólicas com manifestações psiquiátricas. **Revista de psiquiatria clínica**. São Paulo, v. 31, no.6, p.285-289, dez. 2004.
- BIAGIOTTI, S. et al. Dexamethasone improves redox state in ataxia telangiectasia cells by promoting an NRF2-mediated antioxidant response. **The FEBS Journal**. Federation of European Biochemical Societies, v. 283, n. 21, p. 3962-3978, nov. 2016.
- BLAU, N; SPRONSEN, F.J.V; LEVY, H.L. Phenylketonuria. **The Lancet**. United Kingdom, v. 376, p. 1417-1427, out. 2010.
- BODAMER, O.A. **Overview of Phenylketonuria**. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-phenylketonuria>>. Acesso em: 21 mar. 2020.
- BORGES-OSÓRIO, M.R; ROBINSON, W.M. **Genética Humana**. Porto Alegre, Artmed. 2013.
- BORRAJO, G.J.C. Newborn Screening for Phenylketonuria: Latin American Consensus Guidelines. **Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening**. Porto Alegre, v.4, p. 1-5, maio 2016.
- BORSATTO, T. **Estudo da associação entre genótipo e fenótipo na deficiência de biotinidase**. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/193645/001072306.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 23 fev. 2020.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html>. Acesso em: 13 ago. 2019.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Triagem Neonatal Biológica. Manual Técnico**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf>. Acesso em: 09 set. 2019.
- BRASIL, **Portaria Conjunta N° 13**, de 4 de Maio de 2018. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da deficiência de biotinidase. Disponível em: <<http://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/maio/24/Protocolo-Clinico-e-Diretrizes-Terapeuticas-da-Deficiencia-de-Biotinidase.pdf>>. Acesso em 26 ago. 2019.
- DANČIČ, V; et al. De novo peptide sequencing via tandem mass spectrometry. **Jornal of computational biology**. v. 6, p. 327-324, 1999.
- DLE, DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS. **Livreto teste do pezinho**. dez. 2018. Disponível em: <<https://dle.com.br/images/DLE/PDF/livretos/livreto-teste-do-pezinho-dle.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2019
- EL HUSNY, A. S; FERNANDES-CALDATO, M.C. Erros inatos do metabolismo: uma revisão da literatura. **Revista Paraense de Medicina**. Pará, v.20, p.101-590, maio 2006.

FARIA, D.C; PINHO, D.L.M; OLIVEIRA, A.R.V; THOMAS, J.V. Manifestações clínicas em crianças portadoras da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD): revisão integrativa. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**. Brasília, v. 5, p. 298-306, set. 2016.

GAMBOL, P.J. Maternal Phenylketonuria Syndrome and Case Management Implications. **Journal of Pediatric Nursing**. Amsterdam, v. 22, p. 129-138, abr. 2007.

GDF, Governo do Distrito Federal. **Protocolo de atenção às crianças com deficiência de Glicose-6-fosfato Desidrogenase (G6PD)**. Disponível em: <<http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/04/1.2-Atencao-as-Criancas-com-Deficiencia-de-Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase.pdf>>. Acesso em: 26 ago. 2019.

GUTHRIE, R. ; SUSI, A. **A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants**. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/f36a/8084ff130a3b5e297c3550f4eb77879df025.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2019

JEOL. **Tandem mass spectrometry**. Disponível em: <https://www.jeolusa.com/DesktopModules/Bring2mind/DMX/API/Entries/Download?EntryId=78&Command=Core_Download&language=en-US&PortalId=2&TabId=337>. Acesso em: 06 jul. 2020.

KALKANOG~ LU, et al. Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. **Acta Paediatrica**. Karolinska, v. 94, p. 1218–1222, set. 2005.

KAYE, C.I. **Introduction to the Newborn Screening Fact Sheets**. Disponível em : <<https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/118/3/1304.full.pdf>>. Acesso em: 22 jan. 2020.

KUMAR, J.; GORDILLO, R.; KASKEL, F.J; DRUSCHEL, C.M; WORONIECKI, R.P. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. **Journal of Pediatric**. New York, v. 154, p. 263-266, fev. 2009.

LARA, M.T; AGUIAR, M.J.B; GIANNETTI, J.G; JANUÁRIO, J.N. Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. **Revista de Medicina de Minas Gerais**. Belo Horizonte, v.24, p. 388-396, ago. 2014.

LEÃO, L.L; AGUIAR, M.J.B. **Newborn screening: what pediatrician should know**. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v84n4s0/en_v84n4s0a12.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2019.

LUZZATTO, L. **Hematology of Infancy and Childhood**. Ed. 7. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.

MACIEL, L.A.Z; KIMURA, E.T; NOGUEIRA, C.R; MAZETO, G.M.F.S; MAGALHÃES, P.K.R; NASCIMENTO, M.L; NESI-FRANÇA, S; VIEIRA, S.E. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, v.3. p-53, abr. 2013.

MARQUI, A.B.T; Fenilcetonúria: aspectos genéticos, diagnóstico e tratamento. **Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. Uberaba, v. 15, n.4, p. 282-288, dez. 2017.

MILLINGTON, D. S. **Tandem mass spectrometry in newborn screening**. Disponível em: < <http://canpku.org/wp-content/uploads/2016/03/Tandem-Mass-Spectrometry-in-Newborn-Screening.pdf>>. Acesso em: 17 jul. 2020.

NALIN, T.; HERBER, S.; DE BARBA, M.L; ANOCIBAR, M.; FERNANDES, M.; NETTO, C.; SANSEVERINO, M.T; REFOSCO, L.; RAFAELLI, C.; GIUGLIANI, R.; SOUZA, C. Análise Epidemiológica dos Pacientes Diagnosticados com Erros Inatos do Metabolismo através do SIEM. In: 30ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2010, Porto Alegre. **Anais da 30ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, 2010.

NASCIMENTO et al. Programa de Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito de Santa Catarina, Brasil: avaliação etiológica no primeiro atendimento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**. São Paulo, v. 56, 2012.

NELSON, D.; COX, M. M. **Lehninger principles of biochemistry**. New York: W.H. Freeman and Company, v. 5, p.1158, 2008.

OLIVIERI, et al. A Population-Based Study on the Frequency of Additional Congenital Malformations in Infants with Congenital Hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Rome, v. 87, p. 557-562, fev. 2002.

OSHIRO, M.; CAÇÃO, V.M;SALZONE, C.M. **Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase na icterícia neonatal: avaliação de 10 anos do Instituto Adolfo Lutz**. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/bial/bial_241/bial_24_1-11.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2019.

PARK, S.M; CHATTERJEE, V.K.K. Genetics of congenital hypothyroidism. **Journal of Medical Genetics**. Cambridge, v. 42, p. 379-389, 2005.

RAMALHO, A.R; et al. Evaluation of effectiveness and outcome of PKU screening and management in the State of Sergipe, Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, v. 58, p. 62-67, fev. 2014.

REICHERT, A.P.S; PACÍFICO, V.C. **Conhecimento das mães quanto à importância do teste do pezinho**. Revista Brasileira de Enfermagem. Brasília, v.56, p.226-229, jun. 2003.

RGO (ROBERT GUTHRIE ORGANIZATION). **Newborn screening**. Disponível em: <<https://www.robertguthriepku.org/>>. Acesso em: 13 ago. 2019.

RIBEIRO, L.S; SANTOS, R.S. **Alterações cromossômicas, prognóstico e diretrizes terapêuticas na leucemia mielóide crônica**. Disponível em: <http://www.faculdadealfredonasser.edu.br/files/Pesquisar_4/16-12-2015-16.24.35.pdf>. Acesso em: 22 maio 2020.

ROMÃO, A; SIMON, P.E.A; GÓES, J.E.C; PINTO, L.L.C; GIUGLIANI, R.; LUCA, G.R; CARVALHO, F.L.C. Apresentação clínica inicial dos erros inatos do metabolismo de um hospital pediátrico de referência: ainda um desafio diagnóstico. **Revista paulista de pediatria**. São Paulo, v. 35, n.3, julho/set. 2017.

ROTHER, E.T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**. São Paulo, v. 20, abri/jun 2007.

ROVET, J.F. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ?. **Pediatrics**, v. 115, p. 52-57, 2005.

SBP, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Hipotireoidismo Congênito: Triagem Neonatal**. Departamento Científico de Endocrinologia, nº5, nov. de 2018.

SEYMOR, C.A et al. **Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review**. Health Technology Assessment. London, v. 1, p. 15-19, dez. 1997.

SHARMA, P; GUPTA, S; KUMAR, P; SHARMA, R; MAHAPATRA, T.K; GUPTA, G. Inborn errors of metabolism screening in neonates. **National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology**. India, v.9, p.196-200, jan. 2019.

SHARMA, P; KUMAR, P; TYAGI, M; SHARMA, R. Prevalence of Inborn Errors of Metabolism in Neonates. **Journal of Clinical and Diagnosis Research**. India, v.12, maio 2018.

SIMONS, A; EYSKENS, F; FLAZEMAKERS, I; WEST, D. Can Psychiatric childhood disorders be due to inborn errors of metabolism?. **European Child & Adolescent Psychiatry**. Belgium, v. 16, p. 143-154, set. 2017.

SMITH, C. et al. **Bioquímica Médica Básica de Marks: Uma Abordagem Clínica**. 2 ed. Porto Alegre. Artmed, 2007.

THERRELL, B. L; et al. **Current status of newborn screening worldwide: 2015**. Disponível em: <<https://canpku.org/wp-content/uploads/2016/05/2015-Current-Status-of-Newborn-Screening-Worldwide.pdf>>. Acesso em: 13 ago. 2019.

TONG, L. Structure and Function of Biotin-Dependent Carboxylases. **Cellular and molecular life sciences**. New York, v. 70, p. 863-891, mar 2013.

VALLIAN, S.; BARAHIMI, E.; MOEINI, H. Phenylketonuria in Iranian population: a study in institutions for mentally retarded in Isfahan. **Elsevier**. Isfahan, v. 526, p. 45-52, 2003.

WATERS, D.; ADELOYE, D.; WOOLHAM, D.; WASTNEDGE, E.; PATEL, D.; RUDAN; R. **Global Birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence**. Dec. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237105/pdf/jogh-08-021102.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2019.

WILCKEN, B; WILEY, V; HAMMOND, J; CARPENTER, K. Screening Newborns for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry. **The New England Journal of Medicine**. Sydney, v. 23, p. 2304-2312, jun. 2003.

WOLF, B. Disorders of biotin metabolism. **The metabolic & molecular bases of inherited disease**. Boston, v. 8, p. 3935-3962, 2001.

WOLF, B. Successful outcomes of older adolescents and adults with profound biotinidase deficiency identified by newborn screening. **Genetics in medicine**. Michigan, v. 14, p. 396-402, abri. 2017.

ZANETTI, B; ALIBIERTI, M. **Erros inatos do metabolismo: conceitos e diagnóstico laboratorial**. 2008. Monografia (título de aprimorando) em Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2008.

ZHU, M. **The Guthrie test for early diagnosis of Phenylketonuria**. Embryo Project Encyclopedia, 2017. Disponível em: <<https://embryo.asu.edu/pages/guthrie-test-early-diagnosis-phenylketonuria>>. Acesso em: 13 ago. 2019.