

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA:
ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**



Cíntia Wyzykowski

**A TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO
DO RS E SEUS INDICADORES DE
QUALIDADE**

UFCSPA
**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre
2023

Cíntia Wyzykowski

A Triagem Neonatal no Estado do RS e seus Indicadores de Qualidade

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Dra. Cristiane Kopacek
Coorientadora: Dra. Simone Martins de Castro

Porto Alegre
2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo na Publicação

Wyzykowski, Cíntia

A Triagem Neonatal no Estado do RS e seus Indicadores de Qualidade / Cíntia Wyzykowski. -- 2023.
103 f. : 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pediatria, 2023.

Orientador(a): Dra. Cristiane Kopacek ;
coorientador(a): Dra. Simone Martins de Castro.

1. COVID-19. 2. Triagem Neonatal. 3. Fluxos de Atendimento. 4. Serviço de Referência. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Foram quatro de anos de desafios diários. Enfrentamos uma pandemia, nos reinventamos e assim estamos concretizando esse trabalho. E nesse momento só posso agradecer imensamente àqueles que estiveram ao meu lado sempre.

A DEUS, por me dar forças e sabedoria para enfrentar os momentos mais difíceis e todos os desafios, seguindo firme em busca da realização dos meus sonhos.

Agradeço à minha família, por entender todo esse momento e estar ao meu lado dando força, quando tudo parecia impossível. Meu esposo Carlos Alberto, minhas filhas Isadora e Helena, meus pais e minha irmã.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Cristiane Kopacek, que me apresentou ao mundo do teste do pezinho. Agradeço por nunca ter desistido de mim, mesmo quando os meus impulsos eram difíceis. Agradeço pela paciência, pelos ensinamentos, disponibilidade e pelo apoio.

Agradeço à minha co-orientadora, Dra. Simone Martins de Castro, por segurar na minha mão, por me ajudar em muitos momentos difíceis e por toda disponibilidade e contribuições para a construção deste trabalho.

Ao Dr. André Portella, que como relator desse trabalho, contribuiu para sua construção e qualificação do mesmo. Muito Obrigada!

A Vivian Spode (atual coordenadora do serviço de referência em Triagem Neonatal do RS) e a seu esposo, que me auxiliaram e contribuíram muito para a construção do trabalho, na escrita e nas tabelas de excel.

Aos colegas de mestrado e doutorado que conheci durante esse percurso. Obrigada pela parceria e troca de experiências.

Aos mestres da UFCSPA, que são incansáveis na nobre missão que é ENSINAR.

RESUMO

Essa tese apresenta-se com um manuscrito e um artigo já publicado.

OBJETIVO: Avaliar os fluxos de atendimentos num serviço de triagem neonatal no período de 2016 a 2020 no estado do Rio Grande do Sul (RS), sul do Brasil e ainda avaliar o impacto das medidas adotadas na triagem neonatal durante pandemia da COVID-19.

MÉTODO: Este foi um estudo realizado no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do estado do Rio Grande do Sul (SRTN-RS). Foi utilizado o banco de dados do SRTN-RS e revisão de prontuários. Para o artigo já publicado, estudo transversal serial de base populacional. O impacto foi estimado mediante a comparação de indicadores de atendimento de setembro de 2019 a maio de 2020. Já o manuscrito foi um estudo ecológico. **AMOSTRA:** Foram analisados os dados de todos os RN que coletaram amostras na rede pública do estado do RS, no período de 2016 a 2020. **RESULTADO:** Obteve-se um total de 523.002 amostras de sangue de RN. No período estudado, o menor percentual de cobertura foi encontrado em 2017 e o maior em 2020, com variações entre as diferentes regiões do estado. O tempo de transporte foi significativamente maior no ano de 2020, quando comparado aos anos de 2017 a 2019. O maior percentual de coleta no tempo ideal foi observado no ano de 2016 e o menor em 2020, coincidindo com o período da pandemia da Covid19. A idade da primeira consulta ao longo do período estudado foi respectivamente menor para hipotireoidismo congênito (HC) e hiperplasia adrenal congênita e maior para fibrose cística e deficiência de biotinidase. Na comparação do período setembro 2019 e maio de 2020, o número de consultas, de reconvocados e de desfechos foi muito semelhante para as seis doenças triadas nos períodos pré e pós-adoção das medidas de enfrentamento à pandemia, à exceção do HC. O hipotireoidismo representa, ao longo de todo o período estudado, a doença de maior incidência, seguido das hemoglobinopatias.

CONCLUSÕES: Os resultados deste trabalho, mostram a complexidade inerente ao cuidado da saúde do RN no contexto de um programa de saúde pública populacional. A análise dos fluxos de atendimentos num serviço de triagem neonatal reforça a importância de permanente vigilância em programas de saúde pública, tão significativos como esse, e seu cuidado com a saúde da criança. O sucesso desse programa, que visa o diagnóstico e a intervenção precoces, depende dos resultados de seus indicadores de qualidade. No enfrentamento à pandemia Covid19, ajustes de fluxo foram imprescindíveis para assegurar a qualidade do programa. Por sua importância na saúde pública, a triagem neonatal tem, portanto, potencial para constituir um crucial indicador de saúde da criança e, assim, poder contribuir para melhorar a assistência e as políticas públicas de saúde na infância.

Descritores: COVID-19; Triagem Neonatal; Fluxos de Atendimento; Serviço de Referência.

ABSTRACT

This thesis is presented with a manuscript and an article already published.

OBJECTIVE: To evaluate the flow of care at a neonatal screening service from 2016 to 2020 in the state of Rio Grande do Sul (RS), southern Brazil, and also to evaluate the impact of measures adopted in neonatal screening during the COVID-19 pandemic. **METHOD:** This was a study carried out at the Neonatal Screening Reference Service in the state of Rio Grande do Sul (SRTN-RS). The SRTN-RS database and review of medical records were used. For the article already published, a population-based serial cross-sectional study. The impact was estimated by comparing service indicators from September 2019 to May 2020. The manuscript was an ecological study. **SAMPLE:** Data from all NB who collected samples in the public network of the state of RS, from 2016 to 2020, were analyzed. **RESULT:** A total of 523,002 NB blood samples were obtained. In the period studied, the lowest percentage of coverage was found in 2017 and the highest in 2020, with variations between the different regions of the state. Transport time was significantly longer in the year 2020, when compared to the years 2017 to 2019. The highest percentage of collection at the ideal time was observed in the year 2016 and the lowest in 2020, coinciding with the period of the Covid19 pandemic. Age at first consultation over the study period was respectively lower for congenital hypothyroidism (CH) and congenital adrenal hyperplasia and higher for cystic fibrosis and biotinidase deficiency. Comparing September 2019 and May 2020, the number of consultations, recalls and outcomes was very similar for the six diseases screened in the pre- and post-adoption periods of measures to combat the pandemic, with the exception of HC. Hypothyroidism represents, throughout the study period, the disease with the highest incidence, followed by hemoglobinopathies. **CONCLUSIONS:** The results of this study show the inherent complexity of NB health care in the context of a public population health program. The analysis of attendance flows in a neonatal screening service reinforces the importance of permanent surveillance in public health programs, as significant as this one, and their care for the child's health. The success of this program, which aims at early diagnosis and intervention, depends on the results of its quality indicators. In facing the Covid19 pandemic, flow adjustments were essential to ensure the quality of the program. Due to its importance in public health, neonatal screening has, therefore, the potential to be a crucial indicator of children's health and, thus, be able to contribute to improving assistance and public health policies in childhood.

Descriptors: COVID-19; Neonatal screening; Service Flows; Referral Service.

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

17OHP	17 alfa hidroxiprogesterona
21-OH	21 hidroxilase
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CRS	Coordenadoria Regional de Saúde
CVF	Capacidade Vital Forçada
DB	Deficiência de Biotinidase
DF	Doença Falciforme
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EUA	Estados Unidos da América
FC	Fibrose Cística
G6PD	Glicose-6-Fosfato Desidrogenase
HAC	Hiperplasia Adrenal Congênita
HbC	Hemoglobina C
HbS	Hemoglobina S
HC	Hipotireoidismo Congênito
HMIPV	Hospital Municipal Infantil Presidente Vargas
HPA	Hiperfenilalaninemia
IDCG	Imunodeficiência Combinada Grave
INTA	Instituto de Nutrição e Tecnologia de Alimentos
MENA	Oriente Médio e Norte da África
MS	Ministério da Saúde
MS/MS	Espectrometria de Massas em Tandem
NPT	Nutrição Parenteral Total
OMS	Organização das Nações Unidas
ONG-n	Organização não Governamental
Phe	Fenilalanina
PIM	Primeira Infância Melhor
PKU	Fenilcetonúria
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal

PTN	Programa de Triagem Neonatal
QV	Qualidade de Vida
RN	Recém-nascido
RS	Rio Grande do Sul
SES-RS	Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SIVISA	Sistema de Informações em Vigilância Sanitária
SNC	Sistema Nervoso Central
SRTN	Serviço de Referência em Triagem Neonatal
SUS	Sistema Único de Saúde
STA	Síndrome Torácica Aguda
TNB	Triagem Neonatal Biológica
TN	Triagem Neonatal
TP	Teste do Pezinho
TS	Teste do Suor
TSH	Hormônio Estimulador da Tireoide
Unicef	Fundo das Nações Unidas para Infância

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.2 TRIAGEM NEONATAL BIOLÓGICA.....	14
2.3 ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA.....	15
2.4 ORIENTE MÉDIO E NORTE DA ÁFRICA.....	17
2.5 CHINA.....	18
2.6 TESTE DO PEZINHO NA AMÉRICA LATINA.....	18
2.7 DOENÇAS TRIADAS.....	22
2.7.1. Fenilcetonúria.....	22
2.7.2 Hipotireoidismo Congênito.....	24
2.7.3 Hemoglobinopatias.....	26
2.7.4 Fibrose Cística.....	28
2.7.5 Hiperplasia Adrenal Congênita.....	31
2.7.6 Deficiência de Biotinidase.....	34
3 JUSTIFICATIVA.....	35
4 OBJETIVO GERAL.....	35
4.1 Objetivo específico.....	36
5 MÉTODO.....	37
6 REFERÊNCIAS.....	37
7 MANUSCRITO: NÃO PUBLICADO.....	44
8 ARTIGO CIENTÍFICO.....	78
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	92

1 INTRODUÇÃO

O termo “triagem neonatal” se refere a testes que podem ser realizados nas primeiras horas de vida de um recém-nascido (RN) e que, se feitos corretamente, permitem evitar consequências catastróficas ao seu desenvolvimento, incluindo a morte¹.

No Brasil, mais conhecido como “Teste Do Pezinho” (TP), essa metodologia vem sendo utilizada há décadas com sucesso e é importante ressaltar que o exame é totalmente financiado pelo Sistema único de Saúde (SUS). A rede privada possui parcela de realização de exames do TP. Ao final da década de 1950, nos Estados Unidos, iniciaram-se os estudos para identificação de um grupo de doenças, com auxílio do médico Robert Guthrie, em virtude de sua experiência como pai de um menino portador de deficiência mental. A partir de então, dedicou-se ao estudo das doenças que provocavam aquela alteração, quando descobriu um erro inato do metabolismo que provoca déficit mental, a Fenilcetonúria².

Os primeiros programas populacionais de triagem neonatal no mundo tiveram início na década de 1960, com a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), em especial nos países em desenvolvimento.

No Brasil, a primeira iniciativa de regulamentação federal foi estabelecida pelo Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei n.º 8.069/90), tornando obrigatória a realização de exames visando diagnóstico e terapêutico de anormalidades do metabolismo.

É, portanto, um direito da criança ter acesso ao diagnóstico precoce, acompanhamento e tratamento das doenças congênitas. O programa viabiliza gratuitamente o teste pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em todos os estados da federação. Com a criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), recursos públicos foram destinados garantindo desde a triagem até os exames confirmatórios e tardios, assim como o tratamento e acompanhamento multiprofissional desses pacientes em Serviços de Referência de Triagem Neonatal (SRTN)².

A saúde da criança no Brasil, nas últimas duas décadas, apresenta notáveis avanços, com destaque para a redução da mortalidade na infância (<5 anos), passando de 62 óbitos, em 1990, a 14 óbitos, em 2012, para cada 1.000 nascidos vivos. Uma redução de 77% na mortalidade infantil, uma das maiores do mundo,

segundo o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), o que permitiu ao país o cumprimento do Objetivo de Desenvolvimento do Milênio nº 4, com três anos de antecedência. Entretanto, a meta de garantir a toda criança brasileira o direito à vida e à saúde ainda não foi alcançada^{3,4}.

Em 2001, o Ministério da Saúde (MS) lançou o Programa Nacional de Triagem Neonatal, considerado um programa de grande importância nacional e de sucesso por contemplar os princípios e diretrizes fundamentais do SUS⁵. No Rio Grande do Sul, desde 2001, o Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV) é o Serviço de Referência em Triagem Neonatal do estado (SRTN-RS), sendo responsável atualmente pela triagem de 6 doenças, entre elas: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase. Mensalmente, são realizadas mais de 60 mil análises laboratoriais provenientes de amostras de mais de 10 mil RN nascidos nos 497 municípios do estado. No ano de 2001, a cobertura do TP compreendia apenas 35% dos RN nascidos vivos RS, já no ano de 2015 a cobertura do TP no estado foi de 91%, demonstrando a crescente importância e conhecimento populacional deste serviço⁶.

A estratégia da triagem neonatal prevê que o diagnóstico e o início do tratamento ocorram antes do aparecimento da manifestação dos sintomas, reduzindo, desta forma, a morbimortalidade infantil e as sequelas específicas de cada doença^{7,8}. O período ideal de coleta da primeira amostra é entre o 3º e o 5º dia de vida do bebê, devido às especificidades das doenças diagnosticadas. O ideal é que a coleta não aconteça antes de 48 horas de vida do RN, para permitir o adequado diagnóstico de patologias metabólicas, evitando resultados falso positivos ou falso negativos. O PNTN ressalta ainda a importância do gerenciamento dos casos positivos por meio de monitoramento e acompanhamento da criança durante o processo de confirmação diagnóstica e tratamento⁵.

Rodrigues et al.⁹ enfatizam que a terapêutica utilizada para as doenças triadas pelo TP têm apresentado resultados satisfatórios, entretanto, quando não diagnosticadas e tratadas rapidamente, podem acarretar deficiência intelectual ou, até mesmo, levar ao óbito. Portanto, o diagnóstico precoce interfere diretamente no prognóstico e na qualidade de vida dos infantes afetados.

Ressalta-se ainda, que um PTN bem sucedido requer a implementação de um sistema que envolva uma diversidade de atividades, tanto políticas, como de

financiamento, testagem, busca ativa de casos suspeitos cujas amostras foram inadequadas, confirmação diagnóstica, tratamento e monitoramento. Ainda, tem-se diferentes sujeitos envolvidos como administradores, enfermagem, técnicos, médicos, nutricionistas, crianças e famílias, parte gerencial e financeira. Esses componentes precisam interagir com um contexto e nunca estão sob controle de uma única organização ou indivíduo, fazendo com que o desenvolvimento de um sistema que ofereça alta qualidade apresente grandes desafios, de forma a permitir intervenções que possam produzir melhorias quando necessário¹⁰.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 HISTÓRIA

Na saúde pública, a expressão *triar* tem como significado a seleção ou separação de um grupo. Representa identificar, em um público assintomático, pessoas que possam estar sob risco de progredir para alguma doença, e que se beneficiariam com investigações suplementares e medidas preventivas ou terapêuticas imediatas. A triagem neonatal biológica caracteriza exames realizados no período neonatal, que objetivam detectar distúrbios e doenças do recém-nascido (RN), possibilitando o breve início do tratamento, evitando sequelas no desenvolvimento do infante e reduzindo a morbimortalidade infantil^{11, 12, 13}.

A história do PTN iniciou com o médico pesquisador Robert Guthrie, que criou um modo de coletar amostras de sangue em papel-filtro, em Nova York, no ano de 1961, quando pesquisava sobre a Fenilcetonúria em pacientes pediátricos de dois hospitais, dos quais as amostras de sangue coletadas eram encaminhadas para o laboratório da Escola Estadual Newark¹².

No Brasil, em 1976, o médico Benjamin José Schmidt introduziu os primeiros exames no laboratório da APAE, em São Paulo, para o estudo da Fenilcetonúria, e em 1980 incorporou-se também a pesquisa para hipotireoidismo congênito. A TN, ou denominada TP, tornou-se obrigatória em todo o território brasileiro no ano de 1992.

O Ministério da Saúde (MS) criou, em 2001, o PNTN, objetivando a cobertura universal em todo território brasileiro, com a inclusão de todas as etapas, desde a coleta até o tratamento completo dos casos afetados, com posterior acompanhamento dessas crianças^{14, 12}.

Conforme Santos et al.¹², considerando a desigualdade na implementação e cobertura da TN entre os estados brasileiros, foi instituído que o PNTN deve ser organizado por fases, de modo que a evolução para as etapas seguintes só ocorre quando todos os requisitos da anterior estiverem concluídos.

Os estados, portanto, são credenciados introduzindo progressivamente as doenças-alvo, até que estejam habilitados para a execução de todas as fases do programa. O PNTN constitui-se até o momento de quatro fases consolidadas: a Fase I inclui a fenilcetonúria (PKU) e o hipotireoidismo congênito (HC); na Fase II são

realizados testes para doença falciforme (DF) e hemoglobinopatias; a Fase III compreende a pesquisa de fibrose cística (FC); e por fim, os da Fase IV analisam a ocorrência de hiperplasia adrenal congênita (HAC) e deficiência de biotinidase (DB)^{11, 14}.

2.2 TRIAGEM NEONATAL BIOLÓGICA

A triagem neonatal biológica trata-se de um exame com finalidade preventiva, responsável por identificar pacientes com doenças metabólicas, genéticas, enzimáticas ou endócrinas. Ao interferir precocemente, possibilita-se o tratamento breve e a diminuição das taxas de morbimortalidade infantil¹³.

A coleta deve ser realizada entre o 3º e o 5º dia de vida do recém-nascido (RN), podendo ser estendido por um prazo máximo de até 30 dias após o nascimento. Todavia, o teste não deve ser efetuado antes de 48 horas, visto que este inclui o diagnóstico de patologias metabólicas. Para ser efetiva e de acordo com as metodologias de análise utilizadas em nosso meio, a coleta deve ser realizada com tempo adequado para que ocorra o acúmulo dos metabólitos analisados na amostra sanguínea, o que somente acontece após o recebimento de um aporte proteico. Também, é indicado que não exceda o tempo máximo de 30 dias de coleta, evitando o início tardio da terapêutica, que pode resultar em graves consequências para a criança^{11, 15}.

Em alguns casos especiais, necessita-se de uma 2ª coleta, como para os RNs prematuros, com baixo peso ou em estados graves, pois podem ter resultados falsos negativos no teste para HC, sendo recomendada a coleta de nova amostra entre sete e quatorze dias. Ainda, em casos de transfusões sanguíneas, o programa de triagem sugere refazer o exame em um período de noventa dias. Os casos que apresentam alguma alteração são encaminhados para iniciarem tratamento específico ou efetuar novas investigações nos serviços de referência¹¹.

Para a triagem, são colhidas amostras de sangue por meio de punção, com lancetas específicas, no calcanhar do neonato. O sangue coletado deve ser gotejado em cartões de papel-filtro adequados, com identificação correta, que precisam ser secos em temperatura ambiente antes de serem enviados para o laboratório de referência. É primordial que os cartões fiquem armazenados em local apropriado, sem que a amostra de sangue do cartão tenha contato com qualquer outro objeto ou

com o papel-filtro de outro paciente, evitando posteriores resultados incorretos^{11, 14}. Portanto, o diagnóstico precoce interfere diretamente no prognóstico e na qualidade de vida dos infantes afetados.

Conforme o manual técnico de triagem neonatal biológica do Ministério da Saúde, existem alguns fatores que podem prejudicar a análise dos resultados do teste. No que se refere às condições maternas, ressalta-se o hipotireoidismo, uso de drogas esteroides (prednisona, betametasona, dexametasona), esteatose hepática durante a gestação, mãe com história de PKU e HAC, carência de vitamina B12, nutrição parenteral ou transfusão de hemácias.

Com relação às condições do neonato que podem afetar no resultado, destacam-se a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise ou das enzimas hepáticas, hipotireoidismo, nutrição parenteral total (NPT), transfusão de hemácias, hipóxia, prematuridade ou utilização de dopamina ou esteroides⁵.

No Brasil, mais de 80% dos nascidos fazem o Teste do Pezinho. O SUS faz 2,4 milhões de exames por ano em mais de 28 mil locais, entre maternidades e Unidades Básicas de Saúde⁴.

2.3 ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

A triagem neonatal tem sido um pilar fundamental na melhoria e no avanço da saúde pública em pacientes pediátricos nos EUA há décadas. Os primeiros programas de triagem neonatal começaram no nível estadual com uma técnica para detectar Fenilcetonúria (PKU) no final da década de 1950, e acabaram evoluindo e expandindo-se para um sistema mais amplo, com componentes-chave nos níveis estadual e federal¹⁶.

A Lei de Triagem para Recém-nascidos, de 2007, foi aprovada pelo Congresso e sancionada em 2008. Posteriormente, sete colaboradores regionais de serviço de triagem genética de RNs e um Centro Nacional de Coordenação para Colaboradores foram estabelecidos com vista a facilitar melhorias na educação, treinamentos, tecnologias de triagem e estratégias de acompanhamento. Essa lei também estabeleceu programas para melhoria da TN, priorizando a garantia da qualidade^{17, 18}.

Nos dias atuais, todos os estados dos EUA têm um programa de TN. É importante ressaltar que os Departamentos Públicos, controlados pelo Estado,

gerenciam a implementação dos programas de TN, tal como os laboratórios usados para processar as amostras de sangue da TN¹⁶.

Ainda, a Lei de Triagem para Recém-nascidos Salva Vidas também proporcionou ao Comitê Consultivo para Distúrbios Hereditários em RNs e Crianças a autoridade para fornecer recomendações sobre possíveis doenças que deveriam ser adicionadas à triagem neonatal. O pedido de indicação de uma patologia é submetido ao comitê por médicos, pesquisadores ou grupos de defesa. Até o momento, o comitê aprovou recomendações para a adição de triagem para doença de armazenamento de glicogênio tipo II (Doença de Pompe), imunodeficiências combinadas graves e deficiências de linfócitos relacionados às células-T^{16, 17}.

Contudo, apesar do Comitê Consultivo poder fazer recomendações de patologias que poderiam ser adicionadas à TN, a decisão final cabe a cada estado individualmente, pois esta determinação é influenciada por diferenças populacionais, competência tecnológica, carga financeira e ambiente político, que variam de estado para estado^{16, 17}.

Até o momento, vinte e nove condições são triadas, incluindo três hemoglobinopatias, seis aminoácidos, cinco distúrbios de oxidação de ácidos graxos, nove acidúrias orgânicas e seis outras condições (hipotireoidismo congênito, deficiência de biotinidase, hiperplasia adrenal congênita, galactosemia clássica, perda auditiva e fibrose cística). Nos alvos secundários incluem-se 25 distúrbios, a maioria dos quais pode ser detectada através dos mesmos analitos usados para distúrbios do núcleo primário. A TN deve ser realizada entre 24 e 48 horas após o nascimento, pois a obtenção de uma triagem neonatal antes das 24 horas de vida pode diminuir a sensibilidade dos testes^{17, 18}.

No momento da coleta, os pais devem preencher as informações de contato para acompanhar o resultado do teste do RN, assim como indicar informações de contato com o pediatra da criança, pois, em muitos estados, os resultados anormais são comunicados ao pediatra listado no cadastro do RN, e o mesmo fica responsável por ligar para a família e providenciar o acompanhamento, envolvendo especialistas locais, se necessário. Alguns estados designaram centros de acompanhamento, onde pessoal altamente treinado informa à família os resultados e organiza diretamente o prosseguimento do tratamento¹⁹.

O papel-filtro contendo a amostra de sangue deve ser transportado ou enviado pelo correio ao laboratório estadual ou regional, o que significa que a distância entre

o hospital e o laboratório estadual pode influenciar quando a amostra da TN do RN é recebida. Uma vez no laboratório estadual, o exame do RN deve ser processado¹⁹.

2.4 ORIENTE MÉDIO E NORTE DA ÁFRICA

A região do Oriente Médio e Norte da África (MENA) é composta por 21 países, com uma população de cerca de 440 milhões e 11 milhões de nascimentos anuais. Nessas regiões, existem altas taxas de consanguinidade e casamento entre primos em primeiro grau, o que aumenta a predisposição para os distúrbios genéticos, tornando-os relativamente comuns nesse local, o que torna importante a TN. Na última década, uma redução da taxa de mortalidade infantil levou a um reconhecimento crescente da importância da TN, havendo várias colaborações e esforços educacionais visando sua introdução e expansão no MENA²⁰.

Em 2007, observou-se que apenas 4 países da região MENA tinham programas em andamento da TN, o que levou os participantes da Primeira Conferência Regional da TN da MENA a criarem a Declaração de Marrakech, que comprometeu todos os países da região a estabelecerem uma infraestrutura de TN e a implementar a triagem de, pelo menos, uma doença²⁰.

As experiências bem-sucedidas de triagem em toda a região forneceram uma base para considerar a expansão interna e incentivar atividades de triagem nas jurisdições vizinhas. Da mesma forma, modelos de TN bem-sucedidos no Líbano e no Catar demonstraram a viabilidade de usar laboratórios de triagem em outros países, para fornecer serviços de TN²⁰.

Por isso, atualmente, programas nacionais da TN com ampla cobertura de triagem estão atualmente presentes no Bahrein, Egito, Irã, Israel, Kuwait, Omã, Catar (somente para catarianos), Estado da Palestina, Arábia Saudita e Emirados Árabes Unidos. Existem programas de triagem piloto na Líbia, Marrocos (a partir de 2015), Síria, Iêmen e Argélia. Projetos piloto de triagem foram concluídos na Jordânia, Líbano e Tunísia, com expansão para a implementação nacional atualmente em andamento. Além disso, desde 1º de outubro de 2015, Israel incorporou à TN a detecção para Imunodeficiência Combinada Grave (IDCG), pois este agravo é bastante comum, devido, principalmente, à consanguinidade dessa população, demonstrando incidência de 18,3:100.000 nascidos vivos^{21, 22, 20}.

O programa da triagem neonatal na Arábia Saudita é um dos programas mais progressistas da região, tendo incluído triagem para 16 condições por vários anos. Uma análise recente dos dados de 775.000 amostras de sangue em papel-filtro foi usada para calcular as incidências nacionais e, com isso, observou-se que a condição metabólica mais prevalente foi a acidemia propiônica (1:14000). Já a incidência de HC e HAC foram, respectivamente, de 1:7175 e 1:7908²³.

2.5 CHINA

A cobertura de triagem na China excede 90% dos nascimentos em mais de 95% dos distritos/condados em todo o país, com um mandato universal para rastrear HC e PKU. O programa nacional de triagem neonatal da China é administrado centralmente pela Comissão Nacional de Saúde e Planejamento Familiar, que planeja, faz políticas e define padrões técnicos para a realização da TN²³.

Os centros locais de TN, autorizados e administrados pelos departamentos provinciais de saúde, são responsáveis pela triagem e acompanhamento do diagnóstico. Estudos chineses recentes estão examinando a viabilidade da TN para a deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD), uma doença hereditária recessiva ligada ao cromossomo X que, frequentemente, desencadeia uma anemia hemolítica²³.

2.6 TESTE DO PEZINHO NA AMÉRICA LATINA

A América Latina é uma região composta por vinte países: México, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicarágua, Panamá, Cuba, República Dominicana, Haiti, Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Equador, Paraguai, Peru, Uruguai e Venezuela, que apresentam vasta diversidade em relação à geografia, população, economia, idioma, experiências históricas e culturais. Desse modo, também demonstram diferenças na maneira como o PTN é aplicado, exprimindo dessemelhanças significativas no grau de cobertura e número de doenças rastreadas em cada país²⁴.

Os PTN foram introduzidos inicialmente no México há cerca de 45 anos, seguida pela implementação no Brasil, em 1976, com a triagem de PKU. Em 1986 foi criado o primeiro PNTN em Cuba e, posteriormente, foi instituído na Costa Rica

(1990), Chile (1992), Uruguai (1994) e México (1995). Anualmente, nascem aproximadamente 11,2 milhões de crianças na América Latina e, ainda em 2005, 49% dessas já haviam sido submetidas à TN. Até 2014, dezesseis países da região haviam instituído algum grau de TN, exceto a República Dominicana, El Salvador, Haiti e Honduras, mas, a maioria dos países onde PTN foram implementados, apresentam cobertura superior a 80%, especialmente aqueles que iniciaram seus programas há mais tempo²⁴.

Nesse sentido, segundo Botler et al.¹¹, é possível agrupar os países da América Latina em seis categorias, conforme o grau de implementação e cobertura dos PTN, sendo: o primeiro grupo composto por Cuba, Costa Rica, Chile e Uruguai, países que apresentam programas mais organizados, com cobertura em torno de 100%, abrangendo todas as etapas da TN, inclusive o tratamento e acompanhamento completo das crianças diagnosticadas com algum dos agravos triados.

O segundo grupo, composto por Brasil, México e Argentina, encontram-se países com sistemas de saúde mais complexos, onde por muitos anos a saúde privada foi a grande responsável pela execução e financiamento da TN, alcançando coberturas entre 60 a 80% no ano de 2005. O Brasil recebeu destaque em relação aos demais após a implementação do PNTN, quando o governo assumiu nacionalmente o controle da TN. Além disso, também pode-se encaixar nesse grupo o Equador, que, apesar de efetivar o PTN apenas em 2011, apresentou cobertura de 70% até 2013^{25, 11}.

Botler et al.¹¹ prosseguem, explicando que o terceiro grupo abrange Colômbia, Paraguai e Venezuela, locais onde a efetivação de PTN é mais recente, iniciando em 1999, com coberturas inferiores aos grupos supracitados; O grupo quatro, com Nicarágua e Peru, dispõe de PTN há pouco tempo, e suas coberturas estão entre 4% e 6%; O quinto grupo é composto por Guatemala, República Dominicana, Bolívia e Panamá, onde não existe qualquer iniciativa a nível nacional. As atividades de triagem são mínimas, e são efetuadas principalmente pelo setor privado, apresentando cobertura de 1%; por fim, no sexto grupo encontram-se El Salvador, Honduras e Haiti, onde as atividades de TN são praticamente inexistentes.

Em conjunto a isso, Céspedes et al.²⁶ explicam, que na Colômbia, não se tem de fato consciência sobre o assunto da TN, o que leva a falta de clareza com relação às políticas públicas de saúde para sua efetivação e gestão. Cifuentes²⁷ relata que a

única anormalidade detectada é o HC por meio do teste de Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH) ao nascimento, exame que foi aprovado em 2000 como atividade de demanda induzida de cumprimento obrigatório.

Além disso, os testes bioquímicos e as ferramentas analíticas que são usadas na Colômbia para a TN não têm sensibilidade e especificidades adequadas quando comparadas à Espectrometria de Massas em Tandem (MS/MS), que oferece algumas vantagens, especialmente na triagem de Erros Inatos do Metabolismo (PKU, DB, Doença de Pompe), como sensibilidade analítica, seletividade e precisão, com a possibilidade de medir vários analitos em uma única análise, tal como apresenta taxas relativamente baixas de interferências²⁶.

Nessa perspectiva cabe salientar, que o acesso às ferramentas de diagnósticos mais modernas varia dentre os países da América Latina. Por exemplo, o equipamento para o teste de cloreto no suor, exame diagnóstico para Fibrose Cística (FC), não estão universalmente disponíveis, sendo utilizado com maior frequência o teste de Gibson e Cooke, ainda considerado padrão ouro para FC. Contudo, este apresenta uma eficácia inferior, além de ser mais complexo, o que pode resultar em falso-negativo ou falso-positivo, o que diminui sua eficácia^{28, 29}.

Dentre os países que recebem destaque na instituição do PNTN, o Chile, que iniciou com o PNTN em 1992 para PKU, fornece cobertura de 99% para os RN. Os neonatos diagnosticados com PKU, independentemente do grau, entram em um programa de acompanhamento para Hiperfenilalaninemia (HPA) no Instituto de Nutrição e Tecnologia de Alimentos (INTA), centro nacional de referência da Universidade do Chile³¹.

O programa de acompanhamento para crianças com PKU inclui a realização periódica dos níveis de Fenilalanina (Phe) e tirosina, assim como recebem avaliações especializadas por uma equipe multidisciplinar de pediatras, nutricionistas, neurologistas e psicólogos. Do diagnóstico à idade adulta, vários recursos são utilizados na educação do paciente, desde oficinas em grupo, materiais escritos, sessões de educação individual/familiar, aplicativos, entre outros³¹.

Além disso, o PNTN do Chile concede cobertura para HC a 100% dos nascidos vivos em todo o território nacional, visando prevenir a incapacidade cognitiva que causa esta doença caso não seja detectada precocemente e tratada ainda no período neonatal. De 1992 até 2012, foram realizados milhões de TN, e confirmado o diagnóstico de mais de 1.300 crianças portadoras de HC. A partir

dessas conquistas, após 28 anos da implementação da TN no Chile, o programa pode ser considerado consolidado em todo o país em termos de organização, cobertura e controle de qualidade laboratorial³¹.

O Brasil também merece notoriedade no que diz respeito à TN, iniciando com a detecção de PKU na cidade de São Paulo em 1976, implementado localmente pelo Dr. Benjamin Schmidt, com a ajuda de um grupo de apoio aos pais, Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE). Em 1990 foi aprovada a Lei 8069/90 que dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente, e em seu Artigo nº 10 declara que os hospitais e outros estabelecimentos de saúde para gestantes tem a obrigatoriedade de realizar exames para a detecção e tratamento de anormalidades no metabolismo do RN, assim como devem orientar os pais^{32, 24}.

Passou-se mais de quinze anos desde a efetivação do PNTN pelo Ministério da Saúde (MS) no Brasil. Em 2001, o programa nacional foi estabelecido coordenado e financiado centralmente pelo MS, sendo realizada a TN para seis patologias, incluindo, DB, HAC, FC, HC, PKU, DF. Ainda, o programa de triagem garante testes confirmatórios, encaminhamentos para tratamento e acompanhamento, quando necessário, a um centro de referência de TN, sem custos diretos cobrados ao usuário²⁴.

Conforme Howson et al.²⁴, a América Latina ainda não alcançou níveis mais elevados de cobertura, pois grande parte dos países possuem rastreamento de número limitado de doenças na TN. Sabe-se que países com grandes áreas geográficas demonstraram maiores dificuldades para implementar programas de TN, especialmente no que se refere a organização, financiamento e logística. Devido a isso, países de pequeno porte como Uruguai e Costa Rica alcançaram quase 100% de cobertura, enquanto países com áreas geográficas maiores, como Brasil, Colômbia e México, a cobertura estimada é de cerca de 80%, demonstrando poucas melhorias na última década.

Ainda, Ibarra-González et al.³³ destacam, que na América Latina, apenas a Costa Rica, Paraguai e Uruguai implementaram a TN obrigatória em nível nacional para FC, e no México, a triagem para FC está disponível apenas em alguns programas regionais de TN ou em caráter particular. Portanto, a prevalência de nascimentos de FC nessa região ainda é pouco caracterizada.

Mesmo com o progresso dos programas de triagem, eles não estão implementados em todos os lugares da América Latina, sendo necessário mais

esforços para garantia de acesso universal à TN, o que abrange também o desenvolvimento de políticas de saúde mais adequadas, visando o bem-estar das crianças e reduzindo o número de morbimortalidade por doenças preveníveis e tratáveis.

2.7 DOENÇAS TRIADAS

Botler et al.¹¹ e Mendes et al.⁷, explicam que as doenças diagnosticadas apresentam grande potencial mórbido e incapacitante, responsável por diversas sequelas. Atualmente no estado do RS, as patologias triadas no TP são: HC, PKU, DF, FC, HAC e DB, que serão abordadas a seguir.

2.7.1. Fenilcetonúria

Inicialmente, a PKU era triada com o denominado “teste da fralda”, a partir de uma pesquisa que adicionava ácido férrico à urina cujo objetivo era verificar a existência de ácido fenilpirúvico (metabólito final da fenilalanina, que tornava a urina com odor similar ao da urina do rato). Todavia, esse exame não era fidedigno, sendo necessário criar outro método para diagnosticar a doença. Foi então que surgiu, em 1976, a triagem neonatal biológica, que triava especificamente a PKU¹¹.

A PKU se caracteriza por uma desordem metabólica autossômica recessiva, resultante de uma mutação no gene situado no cromossomo 12q22-41.1, ocasionada pela deficiência ou ausência da enzima do metabolismo do aminoácido essencial chamado fenilalanina. Tal patologia é relacionada com a diminuição do intelecto, hiperatividade, tremor, microcefalia, problemas no crescimento, comportamento eufórico e autista, transtornos de conduta e crise convulsiva^{13, 7}.

Botler¹¹ explica que, fenilalanina trata-se de um aminoácido essencial existente em todas as proteínas da dieta alimentar, incluindo o leite materno. O termo hiperfenilalaninemia significa concentrações de fenilalanina acima dos valores adequados no sangue. Refere-se a distúrbios da hidroxilação da Phe consequente da deficiência na enzima fenilalanina-hidroxilase ou do cofator tetrahidrobiopterina (BH₄), que gera o aumento da concentração deste aminoácido no sangue, podendo gerar danos ao sistema nervoso.

No TP é realizada a dosagem de PKU no sangue por meio da amostra coletada no papel-filtro. Todavia, deve-se ressaltar a importância da ingestão proteica antes da realização do exame, sendo indicado que a coleta seja feita 48 horas após o início da amamentação ou ingestão proteica, diminuindo a possibilidade de resultados falso negativos^{14, 9}.

Nos pacientes que nunca trataram a doença, surgem sintomas como crises convulsivas, retardo mental profundo, déficit neurológico, alterações cutâneas, odontológicas e oculares, assim como distúrbios do crescimento e do comportamento. Ainda, podem ocorrer alterações parecidas com a esclerodermia nas vísceras, provavelmente decorrente da anormalidade do metabolismo do triptofano¹¹.

Rodrigues et al.⁹ destacam que a utilização de Nutrição Parenteral Total pode promover o aumento de diversos aminoácidos, comprometendo o resultado fidedigno de TP para fenilcetonúria. Além disso, a prematuridade também pode prejudicar na TN para essa patologia, podendo ser necessário uma segunda coleta para descartar resultados falso negativo.

A terapêutica para PKU baseia-se na utilização da fórmula metabólica e dieta restritiva. A fórmula, que é fornecida pelas Secretarias Estaduais de Saúde, é um composto livre de PHe, mas repleto de aminoácidos essenciais, primordial no tratamento da doença. A introdução deste composto deve iniciar logo no primeiro mês de vida, objetivando manter os níveis sanguíneos de PHe dentro do recomendado para fenilcetonúricos, evitando as manifestações clínicas da enfermidade.

O tratamento é contínuo, devendo ser mantido durante toda a vida, levando em consideração que o aumento nos níveis de PHe pode causar alterações cognitivas e provocar hiperatividade e instabilidade emocional³⁴.

Conforme Jaks et al.¹³, as características físicas de grande parte das crianças com fenilcetonúria são: olhos azuis, pele clara e cabelos louros. Tais particularidades podem justificar-se devido à baixa produção de melanina, o que causa a diminuição da pigmentação do indivíduo.

Além de ser necessário tratar o infante com diagnóstico de PKU, deve-se ter atenção especial a gestantes ou mulheres em idade fértil com história de fenilcetonúria, realizando controle minucioso dos níveis séricos de PHe, evitando precocemente a síndrome da PKU materna, que pode vir a ocasionar anomalias

fetais, retardo no crescimento do feto, microcefalia, cardiopatias congênitas, atraso neurológico, baixo peso ao nascer ou natimorto. Portanto, para mulheres fenilcetonúricas que desejam engravidar, é essencial manter controle dietético adequado e comunicar seu médico para receber as devidas orientações^{11, 34}.

Marqui³⁴ ressalta, ainda, que apesar de altos níveis de PHe, não há problemas em amamentar neonatos fenilcetonúricos com o leite materno, não sendo contraindicada a amamentação para PKU. Ainda, pacientes com a doença podem vir a apresentar deficiências de cálcio como consequência da baixa ingestão de alimentos ricos em cálcio e pela baixa disponibilidade nutricional proporcionada pela dieta. Sugere-se a consulta ao nutricionista, que pode contribuir significativamente na elaboração de receitas apropriadas para fenilcetonúricos, tornando a dieta mais atrativa e saborosa.

2.7.2 Hipotireoidismo Congênito

O HC refere-se a um distúrbio metabólico sistêmico, devido a uma deficiência de hormônios tireoidianos que acarreta a diminuição dos processos metabólicos. Trata-se de uma patologia, que pode comprometer o crescimento e desenvolvimento intelectual. Além disso, é considerada uma das principais causas evitáveis de atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental^{13, 7}.

Os hormônios da tireoide são de grande importância para o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) durante o período fetal e no decorrer dos primeiros anos de vida. Ainda, os processos de vascularização do SNC, formação de sinapses, migração neuronal, arborização dendrítica, mielinização, diferenciação das células e expressão genética, dependem desses hormônios para acontecer de forma adequada³⁵.

A prevalência de HC no Brasil antes da introdução do PNTN era, em média, 1:6.500 nascidos vivos. Todavia, logo após o início do programa, as taxas aumentaram para 1:3.000 a 1:4.000 nascidos vivos. Essa elevação na incidência de HC pode estar associada ao aumento da sobrevivência de RNs prematuros e, também, à diminuição dos valores de corte do hormônio TSH nos programas de triagem^{36, 37}.

Segundo Christensen-Adad et al.³⁶, inicialmente era considerado HC a partir de valores de corte mais altos, justificando-se que as formas mais brandas da doença não trariam consequências para o desenvolvimento neurológico, evitando

reconvocações de pacientes e gastos excessivos. Entretanto, visando a detecção de todos os casos dessa patologia primariamente e, levando em consideração que tal hipótese não era comprovada, diversos serviços de TN optaram por reduzir o valor de corte para aumentar a sensibilidade do ensaio, cuja finalidade é diminuir o número de casos de HC não diagnosticado.

No exame de triagem neonatal do SUS, testa-se apenas o HC primário, por meio de dosagem de TSH com a amostra de sangue fixada no papel-filtro, tendo como ponto de corte 10,0mUI/L. O distúrbio confirma-se quando o resultado apresenta níveis de TSH superiores a 20mUI/L. No Rio Grande do Sul, o ponto de corte atualmente utilizado é de 6,0mUI/L desde 2018 e, anteriormente, utilizava-se o valor de 9,0mUI/L. Além disso, níveis baixos de T4 total, T3 e T4 livre, evidenciam o diagnóstico de defeito primário na glândula da tireoide¹⁴.

Durante os primeiros três meses de vida da criança com hipotireoidismo, podem surgir sintomas sugestivos dessa alteração metabólica como sonolência, prostração, hipotonia, icterícia prolongada, edema, hipotermia, distensão abdominal, bócio, macroglossia, choro rouco, obstrução nasal, dificuldade para mamar e para respirar, constipação intestinal, pele pálida, fria e seca, descamativa e hérnia umbilical. Após os três meses do bebê, os sintomas tornam-se mais perceptíveis, podendo observar o retardo no crescimento e no desenvolvimento neuropsicomotor³⁵.

Conforme o protocolo clínico e terapêutico do Ministério da saúde de 2021, o tratamento do HC é feito com levotiroxina. Com boa absorção por via oral e com meia-vida de aproximadamente sete dias, a levotiroxina é administrada em dose única diária. Devem sempre ser utilizados comprimidos de levotiroxina, uma vez que não existem soluções líquidas do hormônio aprovadas no Brasil. Impõe-se que o tratamento seja iniciado o mais precocemente possível, idealmente nos primeiros 14 dias de vida, após a coleta de sangue para os exames diagnósticos confirmatórios, e com doses elevadas de levotiroxina.

2.7.3 Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias englobam mais de 100 patologias hereditárias, sendo a maioria delas autossômicas recessivas, com mais de 1000 alelos mutantes diferentes, caracterizados em nível molecular, responsáveis por modificações na

estrutura ou síntese da molécula de hemoglobina. São representadas especialmente pelas hemoglobinas C e S (HbC e HbS) e, também, pela alfa e beta talassemias³⁸.

A forma homozigótica da HbS, denominada anemia falciforme, é a enfermidade genética mais frequente no Brasil e, dentro do grupo de hemoglobinopatias, é considerada a mais grave, de caráter epidemiológico mais impactante e de morbimortalidade mais frequente nos países em desenvolvimento. Estima-se que 3.500 crianças nascem com DF por ano no país, apresentando uma incidência de 1-3:1.000 nascidos vivos com essa patologia. Qualquer pessoa pode nascer com DF, que é hereditária, desde que os pais possuam o gene HbS, sendo mais prevalente em negros e pardos^{39, 40, 41}.

A DF é ocasionada devido a uma mutação decorrente de uma modificação de bases nitrogenadas na sexta cadeia beta, originando uma hemoglobina anormal, intitulada HbS, levando a uma deformação das hemácias, que adquirem formato de foice. Essa enfermidade é considerada como um problema de saúde pública, apresentando uma ampla variedade de manifestações clínicas que surgem no decorrer da vida dos indivíduos acometidos, ocasionados por hemólise crônica e vaso-oclusão^{14, 42, 40}.

Os sintomas da doença surgem entre o quarto e o sexto mês de vida, e incluem choro intenso e contínuo, irritabilidade, inapetência, edema de mãos e pés, artralgia, rigidez nas articulações, além de crises dolorosas iniciadas posteriormente, que acontecem de forma inesperada, lesionando diversos órgãos e tecidos, gerando quadros de grande intensidade de dor, que interferem diretamente na qualidade de vida do paciente^{7, 40}.

Conforme Mendes et al.⁷, as crianças com DF podem apresentar retardo no crescimento, baixo peso, retinopatia, deformidades esqueléticas, úlceras de pele, acidente vascular encefálico (AVE), assim como maior suscetibilidade a infecções. Além do AVE, as complicações neurológicas podem ser desencadeadas por ataques isquêmicos transitórios (AIT) ou infartos cerebrais silenciosos. Ainda, Rodrigues et al.⁹ explicam que o AVE é uma das adversidades mais graves da doença, sendo responsável por 20% da mortalidade dos acometidos.

Vieira et al.³⁹ referem que a DF leva a prejuízos multissistêmicos, sendo o acometimento dos pulmões uma significativa causa de morbimortalidade. Do mesmo modo, a asma é um problema respiratório que deve ser levada em consideração, visto que interfere no curso da doença, aumentando o número de crises vaso-

oclusivas e síndrome torácica aguda (STA). Foi evidenciado que alterações nos testes de função pulmonar são indícios objetivos e prematuros de desenvolvimento da doença pulmonar crônica da DF.

Ademais, infantes com anemia falciforme demonstram maior risco de desenvolverem deficiências nutricionais decorrentes da redução do apetite, da pobre ingestão de nutrientes e das intercorrências infecciosas. É relevante avaliar com cautela os níveis de vitamina D, em razão das elevadas concentrações de melanina na pele, da carência de ingestão alimentar e dos baixos níveis de atividades físicas, que dificultam sua absorção. A insuficiência dessa vitamina ocasiona aumento de infecções respiratórias, fraqueza muscular, maior risco de queda e de microlesões. Em conjunto a isso, é igualmente primordial manter o controle do cálcio, visto que sua escassez leva à redução do pico de massa óssea necessária para o crescimento adequado das crianças com DF que, em consequência da doença, são mais afetadas por osteoporose, infartos e osteonecrose⁴².

O diagnóstico é realizado por meio de exames laboratoriais, pela detecção da HbS, assim como de sua associação com frações quantitativas de outras hemoglobinas. É indicada a detecção e início das terapêuticas antes dos quatro meses de idade, objetivando a adequada prevenção das infecções e outras complicações^{14, 43}.

Diante dessa complexidade de manifestações clínicas e adversidades decorrentes da anemia falciforme, é imprescindível que a família procure atendimento imediato nos serviços de atenção à saúde, com intuito de avaliar a situação e prevenir maiores problemas para a criança. Todavia, quando a dor se exacerbar, faz-se necessário a procura por serviços de urgências e emergências para tratamento hospitalar, que podem implicar em internações frequentes e consecutivas. Dessa maneira, é primordial que tanto as famílias quanto os profissionais de saúde conheçam a doença, sua sintomatologia e implicações, e que estejam inseridos no processo do cuidar, com o propósito de prestar uma melhor assistência a esses infantes⁴⁰.

2.7.4 Fibrose Cística

A FC é uma doença genética crônica, autossômica recessiva (transmitida por ambos os pais), de caráter multissistêmico e progressivo, que afeta principalmente

populações descendentes de caucasianos, de ambos os sexos. Ela compromete o desempenho de diversos órgãos, sendo ocasionada pela alteração no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (CFTR), que tem função de codificar a proteína reguladora de condutância transmembrana de cloro^{44, 45, 46}.

A FC afeta especialmente os pulmões e pâncreas, sendo caracterizada pela disfunção das glândulas exócrinas, onde acontecem processos obstrutivos devido ao aumento da viscosidade do muco, desencadeado por alterações no transporte de íons nas membranas celulares. Está relacionada com a ocorrência de doença pulmonar progressiva, insuficiência do pâncreas e desnutrição. Também, é caracterizada por infecções respiratórias crônicas que progridem para o desenvolvimento de bronquiectasias, distúrbios intestinais, insuficiência pancreática exócrina, disfunção das glândulas sudoríparas e do sistema geniturinário. Além disso, nas fases finais da patologia, os distúrbios endócrinos do pâncreas dão início ao Diabetes Mellitus (DM)^{47, 13, 14, 7}.

A incidência da doença é de 1:1.850 até 1:9.600 nascidos vivos, com valores mais elevados na região Sul do Brasil, sendo em sua maioria, indivíduos de origem caucasiana. Foi estimado que a doença afeta, em média, 70.000 pessoas em todo o mundo. Recentemente, a sobrevida dos acometidos por essa patologia aumentou significativamente, com média atual de 38 anos nos países americanos e europeus, sendo que quase 50% dos pacientes nos Estados Unidos são adultos^{48, 44, 45}.

Entretanto, no Brasil, somente 25% dos portadores de FC tem dezoito anos ou mais. Os avanços nos estudos referentes a fisiopatologia e tratamento da doença, assim como a melhor abordagem com os problemas pulmonares e nutricionais, foram os principais responsáveis pelo aumento na qualidade de vida (QV) e da sobrevida dessas pessoas⁴⁹.

Conforme Araújo, Silva e Neto⁴⁴, existem mais de 1.800 mutações relacionadas à FC, que são capazes de provocar ausência ou mau funcionamento da CFTR. A fibrose manifesta-se principalmente no quadro de má absorção, alterações eletrolíticas no suor e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Silva et al.⁵⁰, explicam que as disfunções respiratórias decorrentes da doença consistem em pneumotórax, hemoptise, pólipos nasais e DPOC, sendo a progressão desta última a maior causa de morbimortalidade desses indivíduos. O modo de progressão dessas alterações define-se pelo predomínio de distúrbios ventilatórios obstrutivos com diminuição precoce dos fluxos relativos às pequenas vias aéreas,

além de dano tardio da capacidade vital forçada (CVF), sendo que a capacidade pulmonar total (CPT) comumente encontra-se discretamente aumentada, normal ou reduzida.

Segundo Ongaratto et al.⁴⁷, baixos níveis de vitamina D são comuns nos quadros de FC, dando como provável resultado de diversos fatores, como a má absorção de nutrientes, metabolismo alterado e baixa exposição ao sol. Essa hipovitaminose D nesta patologia foi relacionada com maior propensão a doenças ósseas e ao comprometimento da função pulmonar. Igualmente, essa vitamina tem sido associada ao maior risco de infecções respiratórias, edema pulmonar e inflamação sistêmica.

O diagnóstico é basicamente clínico, sendo comumente diagnosticada durante a infância pelos PNTN ou através do teste de suor (TS). O método de TN para FC utilizado no Brasil, baseia-se na quantificação das taxas de tripsinogênio imunorreativo (TIR) em duas amostras, sendo que a segunda amostra é realizada em até trinta dias de vida do bebê. Se obtiver dois resultados positivos, é feito o teste do suor para determinar a existência, ou não, da doença. A dosagem $\geq 60\text{mmol/l}$ de cloreto no suor, estabelecida por meio de métodos quantitativos em dois exames confirmam o diagnóstico^{44, 45}.

Todavia, Rodrigues et al.⁹ salientam que alguns fatores estão associados ao aumento dos níveis de TIR como o baixo peso ao nascer, hipóxia e parto prematuro, que podem contribuir para o alto índice de falsos positivos no exame de FC.

Considerando que se trata de uma patologia incurável, as abordagens terapêuticas têm como finalidade diminuir os sintomas e impedir a sua progressão, proporcionando a melhora na QV dos enfermos. Mesmo com grande progresso no diagnóstico e tratamento da doença, crianças com FC apresentam inúmeras complicações na saúde ao longo da vida, o que dificulta ainda mais a realização de exercícios físicos. Mesmo assim, se realizada adequadamente, a atividade física melhora significativamente as condições de vida desses pacientes⁴⁴.

Athanasio et al.⁴⁵ relatam que os exercícios aeróbicos e anaeróbicos podem ajudar em desfechos funcionais e posturais, assim como têm efeitos benéficos na autoestima. É recomendado realizar atividades físicas de 3 a 5 vezes por semana, com duração em torno de 20 a 30 minutos, observando melhora significativa da função pulmonar e nas atividades cotidianas a partir de 6 semanas de práticas.

Apesar das barreiras para a prática de exercícios devido à baixa função pulmonar, desnutrição e falta de condicionamento cardiorrespiratório, infantes com doenças crônicas como a FC, precisam ser estimuladas a participarem de atividades físicas, visto que é o principal meio de interação social na infância, além de auxiliar na melhora do funcionamento pulmonar e na eliminação de muco das vias aéreas superiores^{45, 14}.

É relevante ressaltar que, em 2011, foi fundado no Brasil o instituto de divulgação da Fibrose Cística, denominado *Unidos pela vida*. Esse instituto é uma Organização Não Governamental (ONG) com a finalidade de divulgar, prestar serviços e conscientizar a população sobre a doença, auxiliando, dessa maneira, a busca por diagnóstico precoce, tratamento apropriado e melhora da qualidade de vida desses enfermos. O instituto realizou diversos projetos abordando a patologia, entre eles o projeto *Equipe de Fibra*, cujo objetivo é conscientizar os doentes com mucoviscidose da importância de praticar exercícios físicos como auxílio na terapêutica da FC⁴⁵.

Ademais, Kopacek et al.¹⁴ explicam que as medidas terapêuticas incluem o suporte dietético, suplementação com vitaminas lipossolúveis, uso de enzimas pancreáticas, fisioterapia respiratória, imunização para pneumococos e hemófilos e antibioticoterapia sempre que necessário.

Por fim, Adde⁴⁸ demonstrou em seu estudo sobre nutrição para pacientes com fibrose cística, que doentes submetidos a reabilitação nutricional agressiva, através de dietas hipercalóricas por sonda nasogástrica ou gastrostomia, obtiveram significativa melhora no estado nutricional e, conseqüentemente, estabilizaram a doença pulmonar. Conforme o escore de Shwachman (Escore de gravidade da fibrose cística), pacientes com menor dano pulmonar manifestaram melhora no estado nutricional. Já aqueles com agravo pulmonar maior, apresentavam-se demasiadamente comprometidos nutricionalmente, o que indica que os cuidados com a nutrição são de extrema relevância, visto que igualmente trazem resultados positivos para a função pulmonar.

2.7.5 Hiperplasia Adrenal Congênita

A HAC refere-se a um grupo de síndromes transmitidas de forma autossômica recessiva, que consistem em diferentes deficiências enzimáticas essenciais à

biossíntese normal dos glicocorticosteróides. A deficiência enzimática, que gera a síndrome deficiente de cortisol, causa elevação da produção de aldosterona, acarretando hipertrofia compensatória do córtex adrenal e aumento da esteroidogênese^{51, 52, 53, 54}.

A HAC mais frequente ocorre devido a mutações no gene *CYP21A2*, levando, na maior parte dos casos, à deficiência de 21-hidroxilase (21-OH) no córtex adrenal, que é fundamental na síntese dos esteroides adrenais, gerando acúmulo dos precursores de androgênio. A 17 alfa hidroxiprogesterona (17 OHP) é o marcador biológico da patologia. Essa doença apresenta-se de três maneiras clínicas: HAC clássica perdedora de sal (PS); a HAC virilizante simples (VS); e a HAC tardia, denominada não clássica (NC). A forma VS pode manifestar-se nos tipos mais raros da doença, ocasionados pela deficiência de 11 β -hidroxilase (11-OH ou *CYP11B1*) ou 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD ou *HSD3B2*)^{53, 14, 55}.

No mundo, segundo dados dos programas de triagem neonatal, a incidência da deficiência 21-OH é de 1:15.000 nascidos vivos, sendo que os pacientes com perda de sódio superam o índice dos HAC VS simples em 3:1, respectivamente. A relação masculino: feminino esperada é de 1:1. As mulheres são diagnosticadas com maior facilidade no nascimento, devido ao desenvolvimento genital anormal. Já os homens, apresentam genitália normal, podendo passar despercebidos no exame clínico. Todavia, a hiperpigmentação da região escrotal pode indicar a existência da doença^{52, 51}. A combinação dessas alterações, que se apresentam a partir do período intrauterino, acarretam o aparecimento de manifestações clínicas na criança, desde o nascimento, dependendo da enzima acometida e do grau de acometimento⁵⁶.

No Brasil⁵⁴, MacDonald e Seshia⁵⁵, descrevem a forma clássica perdedora de sal da deficiência de 21-OH. Nas pacientes do sexo feminino ocorre a virilização da genitália externa e, nos meninos, a diferenciação da genital externa é normal, embora seja possível encontrar, em alguns casos, a macrogenitossomia. Inicialmente, os eletrólitos encontram-se normais no neonato, entretanto, a partir da segunda semana de vida, os níveis de sódio sérico regridem lentamente, enquanto o potássio sérico aumenta. Com isso, os recém-nascidos podem manifestar crise adrenal aguda, sendo caracterizada por depleção de volume, desidratação, hipotensão, hiperpotassemia, hiponatremia, podendo inclusive evoluir para óbito. Ainda, pode ser evidenciada alteração na pressão arterial, que está associada aos bloqueios enzimáticos que resultam em secreção abundante de mineralocorticoides

Conforme MacDonald e Seshia⁵⁵, a virilização na paciente feminina é decorrente da elevação dos androgênios suprarrenais, devido aos defeitos nas enzimas subsequentes à 17-hidroxilação. Tossati-Junior, Souza e Tossati⁵⁷ destacam que, nas meninas, em decorrência do aumento excessivo do clitóris, pode ser difícil diferenciar a genitália feminina da masculina. A uretra e a abertura da genital apresentam-se anteriormente, podendo fundir-se no sino urogenital, assim como, igualmente, pode haver fusão dos grandes lábios, impossibilitando a diferenciação com a bolsa escrotal masculina.

Em crianças do sexo masculino, a virilização não é comumente evidenciada no recém-nascido, podendo ocorrer o diagnóstico do distúrbio anos mais tarde. Os homens podem manifestar, futuramente, alterações sexuais secundárias, crescimento exacerbado e musculatura muito desenvolvida. Além disso, existe falha no desenvolvimento da masculinização, pois esta necessita da produção fetal de testosterona, que acontece de maneira incompleta, sugerindo que os defeitos enzimáticos atinjam a glândula suprarrenal e os testículos⁵⁵.

No tipo virilizante simples, a evidência de virilização em ambos os sexos acontece de forma parecida à descrita na HAC perdedora de sódio. Da mesma forma, é caracterizada por aumento do clitóris e do pênis, maturação óssea precoce, resultando em baixa estatura final. Nessa condição da doença, não há deficiência de mineralocorticoide com efeitos clínicos, ocasionando um diagnóstico tardio, geralmente devido ao hiperandrogenismo⁵⁴.

Conforme o autor supracitado, a HAC não clássica é, em média, 15 vezes mais frequente do que a forma clássica da patologia. Os sinais e sintomas podem surgir durante qualquer período da vida, seja na infância, adolescência ou idade adulta. Nas mulheres, pode-se encontrar aumento discreto do clitóris, início precoce da puberdade, ciclos menstruais irregulares, infertilidade e hirsutismo. Nos homens, por ser oligossintomático, pode ser difícil o diagnóstico⁵⁴.

Os PNTN para essa doença têm como objetivo principal o diagnóstico rápido da forma perdedora de sal, considerada a mais perigosa, assim como da forma virilizante simples, prevenindo morbidez e mortalidade dos pacientes. Por meio da triagem neonatal, pode ser identificado, pela amostra colhida em papel-filtro, o acúmulo do metabólito 17-hidroxiprogesterona (17OHP), que ocorre pela deficiência de 21-OH⁵³.

Todavia, tem-se observado resultados falsos positivos devido a situações de estresse por fatores maternos ou neonatais, parto prematuro, uso de NPT, baixo peso ao nascer e coleta de amostra antes do período preconizado. Os recém-nascidos pré-termo podem manifestar níveis de 17OHP maiores na triagem, pois apresentam concentrações mais elevadas de esteroides conjugados, além da imaturidade do sistema renal, cuja função excretora ainda é insuficiente^{57, 9}.

Ademais, também pode haver resultados falsos negativos em razão do uso de corticosteroides pela mãe no período final da gestação, sendo necessário nova coleta após 15 dias de vida. O teste do pezinho avalia os níveis de 17OHP, sendo bastante sensível à idade gestacional do neonato. Portanto, os recém-nascidos prematuros devem ter os valores normais dessa enzima ajustados conforme o peso, possibilitando a diminuição dos resultados incorretos^{14, 52}.

O diagnóstico da patologia pode ser realizado ainda intraútero através de técnicas moleculares. Se houver confirmação da doença por deficiência de 21-OH, pode ser realizada a análise molecular do gene P450c21 no feto e nos progenitores. Os tratamentos durante o pré-natal para impedir a virilização estão sob análises experimentais⁵⁵.

Contudo, MacDonald e Seshia⁵⁵, explicam que se tem utilizado dexametasona pela mãe durante o primeiro trimestre da gestação, pois este é um fármaco esteroide que ultrapassa a placenta, objetivando suprimir a produção de androgênio pelas glândulas suprarrenais do feto. Se confirmada a presença da doença em um feto feminino, a terapêutica materna com dexametasona é prolongada até o final da gravidez. O manejo e o tratamento com esteroides devem ser monitorados com cautela, visto que as consequências a longo prazo do uso desses medicamentos para a mãe e a criança ainda são desconhecidas.

Nos casos confirmados de HAC após o nascimento do recém-nascido, o tratamento consiste em reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides, repondo déficits de cortisol e reduzindo a secreção de androgênios. Essa terapêutica deve ser avaliada por meio da observação da curva do crescimento, andrarcia e mensuração dos andrógenos antecessores do cortisol, como a 4-androstenediona¹⁴.

O método terapêutico mais utilizado na infância é a hidrocortisona por via oral, entretanto, se já houver fechamento das epífises, pode ser modificado o fármaco, utilizando prednisona ou dexametasona. Para terapia anti-hipertensiva, pode ser usado espironolactona ou amilorida, visando a correção de hipocalcemia e

hipertensão. Caso estes medicamentos forem insuficientes, pode ser modificado o tratamento para nifedipina ou verapamil, ambos bloqueadores dos canais de cálcio⁵⁷.

Considerando os aspectos da doença, é extremamente relevante que se tenha o diagnóstico precoce, pretendendo introduzir métodos terapêuticos imediatos, prevenindo morbimortalidade nos pacientes com a forma perdedora de sal, e preparando psicologicamente os pais na forma virilizante. É importante compreender a ansiedade dos pais do RN com genitália ambígua, pois estes ficam desorientados, manifestando sentimentos de luto perante a perda do filho que foi idealizado. Cabe à enfermagem conhecer a doença e suas formas de apresentação, para poder orientá-los adequadamente e tranquilizá-los, tornando essa etapa menos estressante para o bebê e sua família⁵⁷.

2.7.6 Deficiência de Biotinidase

A biotinidase é uma enzima responsável pela absorção e recuperação orgânica da biotina, uma vitamina encontrada nos alimentos de uma dieta normal. A DB é uma doença genética, autossômica recessiva, que tem como resultado a incapacidade de liberar biotina dos alimentos, com déficit secundário da atividade das enzimas mitocondriais importantes. Desse modo, os indivíduos com essa patologia não conseguem reciclar a biotina endógena, ou usar a biotina ligada às proteínas da dieta, havendo consequente perda de biotina pela urina^{14, 59, 60}.

No Brasil, são poucas as pesquisas sobre a prevalência dessa deficiência, entretanto, estima-se a existência de, em média, 3.200 pacientes com essa doença, sendo a incidência aproxima de 1:60.000^{59, 61}.

A doença se manifesta comumente a partir da sétima semana de vida do RN, provocando, nos quadros mais graves, distúrbios neurológicos e cutâneos, como convulsões, hipotonia, microcefalia, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, alopecia, candidíase e dermatite eczematoide. Nos pacientes cujo diagnóstico é tardio, encontram-se distúrbios visuais e auditivos, assim como atraso no desenvolvimento motor e da fala. Em razão da variedade dos sintomas e sua inespecificidade, existem grandes chances de demora no diagnóstico, caso este não seja evidenciado no PNTN^{59, 61, 14}.

Nos casos de diagnóstico tardio pode ocorrer, em grande parte das vezes, atraso psicomotor e outros sintomas neurológicos, podendo ser irreversíveis e letais.

A abordagem diagnóstica acontece por meio da TN em pacientes assintomáticos, mas sua confirmação acontece mediante exame laboratorial por meio da medida da atividade da biotinidase, realizada no plasma por processo colorimétrico⁵⁹

Os pacientes são classificados em três grupos principais, baseados no nível de atividade da biotinidase, são eles: grupo 1, indivíduos com deficiência profunda, possuem <10% da média de funcionamento normal da enzima; grupo 2, deficiência de biotinidase parcial, apresentando de 10-30% da média atividade sérica da enzima; grupo 3, pacientes que, apesar de manifestarem atividade enzimática normal nos testes realizados, demonstram diminuição da afinidade de biotinidase pela biocitina nos exames com substratos mais específicos⁶¹.

A terapêutica dessa doença é bastante simples e com baixo custo, consistindo na administração oral de biotina, sendo que a dose diária suplementar comumente indicada é de 10mg/dia a 20mg/dia^{14, 61}.

3 JUSTIFICATIVA

A TN é um importante programa de saúde populacional e visa ao diagnóstico precoce de patologias com potencial risco à vida e à saúde da criança. O principal objetivo é o diagnóstico na fase assintomática, diminuindo a morbimortalidade. Quando não diagnosticadas e tratadas rapidamente, as doenças podem acarretar deficiência intelectual ou, até mesmo, levar ao óbito, impactando diretamente no prognóstico e na qualidade de vida dos infantes afetados. É importante, neste contexto, ampliar o conhecimento sobre o funcionamento do programa, desde a fase laboratorial até a confirmação diagnóstica através de uma avaliação do desempenho da TN pública no RS a partir dos seus indicadores de qualidade laboratoriais e assistenciais.

4 OBJETIVO GERAL

Avaliar os fluxos de atendimentos num serviço de triagem neonatal no período de 2016 a 2020 no estado do Rio Grande do Sul, sul do Brasil.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.1.1. Avaliar o percentual de Cobertura da Triagem Neonatal de 2016 a 2020, no Estado do Rio Grande do Sul

4.1.2 Avaliar o percentual de coletas realizadas no tempo ideal de 3 a 5 dias, de 2016 a 2020

4.1.3. Avaliar o tempo de transporte das amostras e de liberação de resultados do teste de 2016 a 2020

4.1.4. Avaliar o número de reconvocações de testes por problemas técnicos e confirmação de resultados alterados de 2016 a 2020

4.1.5. Avaliar o número de casos diagnosticados com as 6 doenças do PNTN, de 2016 a 2020

4.1.6 Avaliar a idade do RN na primeira consulta

4.1.7. Avaliar o fluxo de atendimento num serviço de triagem neonatal nas diferentes coordenadorias do RS no período de 2016 a 2020 e correlacionar a Triagem Neonatal com outros indicadores de Saúde da Criança.

5 MÉTODO

Essa tese foi dividida em duas partes, com um manuscrito, não publicado até o momento, sendo um estudo ecológico que avalia os indicadores de qualidade da triagem neonatal e um artigo já publicado intitulado: Avaliação dos indicadores num serviço de referência em triagem neonatal durante a pandemia por Covid-19, sendo um estudo transversal serial de base populacional.

6 REFERÊNCIAS

- 1 Therrell B. U.S. Newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Gen Metab*. 2001;74:64-74.
- 2 Botler J, et al. Triagem neonatal – o desafio de uma cobertura universal e efetiva. *Ciênc e Saúde Colet*. 2010;15(2). Available from: <https://www.scielo.br/pdf/csc/v15n2/v15n2a26.pdf>. (23 April 2023 date last accessed).
- 3 Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança: orientações para implementação. Brasília, 2018.
- 4 Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança: orientações para implementação / Ministério da Saúde. Brasília, 2018.
- 5 Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico. Brasília, 2016. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf. (28 August 2019 date last accessed).
- 6 Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal: dados de 2014-2016. Brasília, 2021.
- 7 Mendes CA et al. Conhecimento de pais quanto a triagem neonatal, contribuição do website Portal dos Bebês – Teste do Pezinho. *Revista CEFAC*. 2017;19(4).
- 8 Botler J. Avaliação de desempenho do programa de triagem neonatal do estado do Rio de Janeiro. [phd's dissertation]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz; 2010.
- 9 Rodrigues LP et al. Teste do pezinho: condições materno-fetais que podem interferir no exame em recém-nascidos atendidos na unidade de terapia intensiva. *Rev. bras. intens*. 2018;31(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2019005007107&script=sci_arttext. (04 September 2019 date last accessed).
- 10 Webster D. International developments in newborn screening quality assurance. *Southeast Asian Journal Tropical Medicine Public Health*. 2007.
- 11 Botler J et al. Triagem neonatal – o desafio de uma cobertura universal e efetiva. *Cien Saude Colet*. 2010;15(2). Available from: <https://www.scielo.br/pdf/csc/v15n2/v15n2a26.pdf>. (23 April 2023 date last accessed).

- 12 Santos LRO et al. Teste do Pezinho: Avaliação de desempenho de um programa de triagem neonatal. *Rev Enferm UFPE*. 2013; 7(1).
- 13 Jaks CDW et al. Doenças identificadas na triagem neonatal realizada em um município do Sul do Brasil. *Rev Enferm Atenç Saud*. 2018;7(1). Available from: <http://seer.uftm.edu.br/revistaelectronica/index.php/enfer/article/view/2403>. (02 September 2019 date last accessed).
- 14 Kopacek C et al. Evolução e funcionamento do Programa Nacional de Triagem Neonatal no Rio Grande do Sul de 2001 a 2015. *Bolet Cient Pediat*. 2015;4(3). Available from: http://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/160529234127bcped_v4_n3_a5.pdf. (31 August 2019 date last accessed).
- 15 Silva MPC et al. Teste do pezinho: percepção das gestantes nas orientações no pré-natal. *Rev Bras Saud Mat inf*. 2017;17(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151938292017000200291&script=sci_arttext&tlng=pt. (23 August 2019 date last accessed).
- 16 Bronstein MG et al. Leveraging Evidence-Based Public Policy and Advocacy to Advance Newborn Screening in California. *Pediatr*. 2019;143(2). Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1886>. (14 April 2023 date last accessed).
- 17 El-hattab AW, Almannai M, Sutton VR. Newborn Screening – History, current status, and future directions. *Pediatr Clin N*. 2018;65(2). Available from: 10.1016/j.pcl.2017.11.013. (14 April 2023 date last accessed).
- 18 Almannai M, Marom R, Sutton R. Newborn screening: a review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Curr Opin*. 2016;28(6). Available from: 10.1097/MOP.0000000000000414. (14 April 2023 date last accessed).
- 19 Fabie NAV, Pappas KB, Feldman GL. The current state of newborn screening in the United States. *Pediatr Clin N*. 2019;66(2). Available from: 10.1016/j.pcl.2018.12.007. (14 April 2023 date last accessed).
- 20 Therrell BL et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol*. 2015;39(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.002>. (14 April 2023 date last accessed).
- 21 Rechavi E et al. First year of israeli newborn screening for severe combined immunodeficiency – clinical achievements and insights. *Front Immunol*. 2017a.;8(1448). Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01448>. (21 April 2023 date last accessed).
- 22 Rechavi E et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Israel. *Int J Neonatal Screen*. 2017b.;3(2). Available from: https://www.researchgate.net/publication/317685351_Newborn_Screening_for_Severe_Combined_Immunodeficiency_in_Israel. (21 April 2023 date last accessed).

23 Therrel BL, Padilla CD. Newborn screening in the developing countries. *Curr Opin*. 2018;30(6). Available from: [10.1097/MOP.0000000000000683](https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000683). (14 April 2023 date last accessed).

24 Howson CP. Universal newborn screening: a roadmap for action. *Mol Genet Metab*. 2018;124(3). Available from: [10.1016/j.ymgme.2018.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.04.009). (14 August 2023 date last accessed).

25 De Lucca M, Barba C, Casique L. A novel splicing mutation in GALT gene causing Galactosemia in Ecuadorian family. *Clin Chim Acta*. 2017;470. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.04.021](https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.04.021). (14 April 2023 date last accessed).

26 Céspedes N et al. Reference values of amino acids, acylcarnitines and succinylacetone by tandem mass spectrometry for use in newborn screening in south-west Colombia. *Colomb Med*. 2017;48(3). Available from: [http://dx.doi.org/10.25100/cm.v48i3.2180](https://doi.org/10.25100/cm.v48i3.2180). (14 April 2013 date last accessed).

27 Cifuentes RA. Bioética y políticas públicas de tamización neonatal en los Estados Unidos, el Reino Unido y Colombia. *Biomed*. 2019;39. Available from: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3906>. (14 April 2023 date last accessed).

28 Silva-Filho LVRF, Castaños C, Ruiz HH. Cystic fibrosis in Latin America – Improving the awareness. *J Cyst Fibros*. 2016. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.007). (14 August 2023 date last accessed).

29 Mastella G. Sweat testing: can the conductivity analysis take the place of the classic Gibson and Cooke technique?. *J Pediatr*. 2010;86(2). Available from: <https://www.scielo.br/pdf/jped/v86n2/v86n2a01.pdf>. (14 August 2023 date last accessed).

30 García MI et al. Treatment adherence during childhood in individuals with phenylketonuria: Early signs of treatment discontinuation. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.04.006). (14 April 2023 date last accessed).

31 Núñez A et al. Alteraciones del neurodesarrollo em pacientes com hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Rev Med Chile*. 2017;145. Available from: [http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017001201579](https://doi.org/10.4067/s0034-98872017001201579). (14 de agosto de 2023 date last accessed).

32 Brasil lei nº 8069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências, Brasília, DF, 1990. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069compilado.htm. (14 April 2023 date last accessed).

33 Ibarra-González I et al. Newborn cystic fibrosis screening in southeastern Mexico: Birth prevalence and novel CFTR gene variants. *J Med Screen*. 2017. Available from: [10.1177/0969141317722808](https://doi.org/10.1177/0969141317722808). (14 August 2023 date last accessed).

34 Marqui ABT. Fenilcetonúria: aspectos genéticos, diagnóstico e tratamento. *Rev Socied Brasil Clin Med*. 2017;15(4). Available from:

<<http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/313>>. (31 August 2019 date last accessed).

35 Anastácio-Pessan FL, Lamônica DAC. Hipotireoidismo congênito: Influência para as habilidades linguísticas e comportamentais: Estudo de revisão. *Rev CEFAC*. 2014;16(6). Available from: <<http://www.scielo.br/pdf/rcefac/v16n6/1982-0216-rcefac-16-06-01990.pdf>>. (04 September 2019 date last accessed).

36 Christensen-Adad FC et al. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10 IU/mL have congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2017;93(6). Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572017000600649>. (25 August 2019 date last accessed).

37 Silvestrin SM, Leone C, Rodrigues-Leone C. Detecting congenital hypothyroidism with newborn screening: the relevance of thyroid-stimulating hormone cutoff values. *J Pediatr*. 2017;93(3).

38 Silva CA et al. Triagem neonatal de hemoglobinopatias no município de São Carlos, São Paulo, Brasil: Uma análise de uma série de casos. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1).

39 Vieira AK et al. Função Pulmonar em crianças e adolescentes com doença falciforme: temos dado atenção adequada a esse problema? *J Bras Pneumol*. 2016;42(6). Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132016000600409&script=sci_abstract&tlng=pt>. (01 September 2019 date last accessed).

40 Custódio LL. O desenhar da dor para as crianças com anemia falciforme: a dor que dói, dói muito. *Rev Dor*. 2017;18(4).

41 Santos IN et al. Food insecurity and social support in families of children with sickle-cell disease. *J Pediatr*. 2019;95(3). Available from: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v95n3/pt_0021-7557-jped-95-03-0306.pdf>. (01 September 2019 date last accessed).

42 Oliveira JF et al. Vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme: uma revisão integrativa. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(3). Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v33n3/0103-0582-rpp-33-03-0349.pdf>>. (01 September 2019 date last accessed).

43 Eller R, Silva DB. Evaluation of a neonatal screening program for sickle-cell disease. *J Pediatr*. 2016;92(4). Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00217557201600050040>. (02 September 2019 date last accessed).

44 Araújo AO et al. Implicações do exercício físico em crianças e adolescentes fibrocísticos: uma revisão sistemática. *Rev Baian Saude Publ*. 2016;40(1). Available from: <<http://rbasp.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/1957>>. (29 August 2019 date last accessed).

45 Anastácio-Pessan FL, Lamônica DACusin. Hipotireoidismo congênito: Influência para as habilidades linguísticas e comportamentais: Estudo de revisão. Rev CEFAC. 2014;16(6). Available from: <<http://www.scielo.br/pdf/rcefac/v16n6/1982-0216-rcefac-16-06-01990.pdf>>. (04 September 2019 date last accessed).

46 Reisinho MCMSRO, Gomes BP. Intervenções de enfermagem no monitoramento de adolescentes com fibrose cística: uma revisão de literatura. Rev Latino-Am Enfermagem. 2016;24(e2845). Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt_0104-1169-rlae-24-02845.pdf>. (30 August 2019 date last accessed).

47 Ongaratto R et al. Associação entre hipovitaminose D e frequência de exacerbações pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose cística. J Einstein. 2018;16(1). Available from: <<https://journal.einstein.br/pt-br/article/associacao-entre-hipovitaminose-d-e-frequencia-de-exacerbacoes-pulmonares-em-criancas-e-adolescentes-com-fibrose-cistica/>>. (30 August 2019 date last accessed).

48 Adde FV. Nutrição em fibrose cística: tão importante quanto o manejo da doença pulmonar. Rev Paul Pediatr. 2015;33(1). Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v33n1/pt_0103-0582-rpp-33-01-00001.pdf>. (04 September 2019 date last accessed).

49 Reis AT et al. Vivências de mães que acompanham filhos com fibrose cística no hospital: subsídios para a enfermagem. Rev Cienc Med. 2016;25(2).

50 Silva CMS et al. Avaliação da força muscular respiratória e capacidade funcional em pacientes com fibrose cística. Rev Acta Fisiatr. 2016;23(4). Available from: <http://www.revistas.usp.br/actafisiatr/article/view/137670>>. (03 September 2019 date last accessed).

51 Cloherty JP et al. Manual de Neonatologia. 7. ed., Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2015.

52 Kopacek C et al. Clinical and molecular profile of newborns with confirmed or suspicious congenital adrenal hyperplasia detected after a public screening program implementation. J Bras Pediatr. 2019;95(3).

53 Witchel SF. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita: além das concentrações de 17-Hidroxiprogesterona. J Pediatr. 2019;95(3).

54 Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal: hiperplasia adrenal congênita. Brasília, DF, ed. 1, 2015a. Available from: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_hiperplasia_adrenal_congenita.pdf>. (04 September 2019 date last accessed).

55 Macdonald MG, Seshia MMK. Avery – Neonatologia: Fisiopatologia e tratamento do recém-nascido. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2018.

56 Telles-Silveira M et al. Hiperplasia adrenal congênita: estudo qualitativo sobre doença e tratamento, dúvidas, angústias e relacionamentos (parte I). Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(9).

57 Tossati-Junior R et al. Hiperplasia supra-renal congênita por deficiência de 11- β -Hidroxilase. Arq Bras Cardiol. 2005;85(6). Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005001900008>. (02 September 2019 date last accessed).

58 Barra CB et al. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita. Rev Assoc Med Bras. 2012;58(4). Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000400017>. (04 September 2019 date last accessed).

59 Brasil Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Biotina para o Tratamento da Deficiência de Biotinidase. Brasília, DF, outubro de 2012. Available from: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Biotina-final.pdf>>. (05 September 2019 date last accessed).

60 Araújo LA, Reis AT. Enfermagem na Prática Materno-Neonatal. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2014.

61 Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal: deficiência de biotinidase. Brasília, DF, ed. 1, 2015b. Available from: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_deficiencia_biotinidase.pdf>. (03 September 2019 date last accessed).

8 ARTIGO CIENTÍFICO

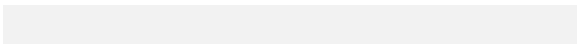
Artigo encaminhado para Revista de Saúde Coletiva.

RECEBIDO EM: 29/10/2021 APROVADO EM: 06/12/2021

PUBLICADO EM: JANEIRO/2022

Acesso:

<https://revistasaudecoletiva.com.br/index.php/saudecoletiva/article/view/2190>



9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa alcançou o seu objetivo de avaliar o desempenho do SRTN do RS. Pode-se ressaltar que os PTN são uma realidade bem consolidada em diversos países do mundo e, particularmente no Brasil, após a implantação do PNTN, sendo uma política de saúde pública fundamental para a garantia da saúde da criança.

A coleta do TP é a primeira de uma série de etapas que fazem parte do processo de TN e, em âmbito nacional, o PNTN foi criado para garantir não apenas o acesso ao teste, mas todas as etapas que vão desde a coleta até o tratamento e o acompanhamento dos casos detectados.

Entre as diversas políticas de saúde da criança, avaliar e qualificar os indicadores da triagem neonatal é fundamental e, neste estudo, ainda se teve o desafio de incluir uma emergência sanitária, que foi a pandemia da Covid -19 e, sendo assim, o estudo demonstrou que a reorganização rápida da rede e mudanças de fluxos impactaram positivamente no Serviço de Triagem Neonatal, evitando diminuição na cobertura estadual e desassistência dos RN, tornando-se estratégias indispensáveis para a saúde integral da criança. Além disso, a implantação da telemedicina estreitou relações com as equipes médicas da Atenção Básica dos municípios para a discussão dos casos suspeitos e em fase de diagnóstico com o intuito de qualificá-los para o atendimento inicial dos bebês.

Neste período, apesar do contingenciamento imposto pela pandemia, houve a participação ativa das Secretarias Municipais de Saúde (SMS), mantendo os fluxos e programas, de forma a visar à saúde integral das crianças. Foram adotadas medidas que, efetivamente, colaboraram para o alcance dos propósitos do programa, reforçando a necessidade de redes de colaboração e tudo isso ocorreu com o trabalho conjunto da equipe de enfermagem e toda equipe multiprofissional. Ainda, ressalta-se que a implantação da telemedicina estreitou relações com as equipes médicas da Atenção Básica dos municípios para a discussão dos casos suspeitos e em fase de diagnóstico com o intuito de qualificá-los para o atendimento inicial desses bebês. Percebe-se a importância da avaliação permanente dos Serviços de Triagem Neonatal, durante todo o período da pandemia, possibilitando que, se necessário, medidas rápidas e eficientes sejam tomadas, evitando qualquer impacto negativo no diagnóstico e na assistência da TN.

Ressalta-se que a redução da mortalidade infantil requer ações de qualificação do pré-natal e estratégias que garantam o parto e nascimento em serviços com infraestrutura adequada e recursos humanos qualificados e neste contexto, a política TN se enquadra, uma vez que a Política Estadual de Saúde da Criança no RS segue as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC), a qual preconiza o monitoramento da mortalidade infantil e orienta ações de prevenção. Assim, percebe-se a importância da realização do TP bem como o cumprimento das suas diretrizes e avaliação periódica de seus indicadores, para o alcance dos seus objetivos.

Para finalizar, é importante salientar que há necessidade de se avaliar o sistema de TN com relação aos aspectos que afetam o acesso ao teste, o momento da coleta e todas as etapas que vão até a confirmação diagnóstica e o início do tratamento, periodicamente e, assim, criar estratégias para que cada vez mais a abrangência desse teste seja maior e que mais crianças sejam impactadas ao se evitar sequelas das doenças triadas através do diagnóstico e tratamento precoce.

Acredita-se que esse estudo possa contribuir de forma significativa para outros estudo sobre o tema, bem como para a prática assistencial às crianças.

