

Milene Ribeiro

**Avaliação do Programa de Triagem
Neonatal em São José do Rio Preto no
período de 2005 a 2007**

São José do Rio Preto

2009

Milene Ribeiro

**Avaliação do Programa de Triagem
Neonatal em São José do Rio Preto no
período de 2005 a 2007**

**Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de
São José do Rio Preto para
obtenção do Título de Mestre
no Curso de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde, Eixo
Temático: Medicina e
Ciências Correlatas.**

Orientador: Prof. Dr. Raphael Del Roio Liberatore Jr.

São José do Rio Preto – SP

2009

Ribeiro, Milene

Avaliação do Programa de Triagem Neonatal de São José do Rio Preto no período de 2005 a 2007 / Milene Ribeiro
São José do Rio Preto, 2009

74 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Raphael Del Roio Liberatore Júnior

1.Triagem Neonatal; 2.Recém-nascido; 3.Planos e Programas de Saúde.

MILENE RIBEIRO

**Avaliação do Programa de Triagem
Neonatal em São José do Rio Preto no
período de 2005 a 2007**

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Raphael Del
Roio Liberatore Jr.

2º Examinador: Profa. Dra. Cláudia R. B.
Domingos

3º Examinador: Profa. Dra. Lílian Beani

Suplentes: Prof. Dr. João Batista Salomão Jr.
Profa. Dra. Regina Ap. Garcia de
Lima

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas.....	vii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	viii
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
1 Introdução.....	1
1.1 Hipotireoidismo Congênito.....	10
1.2 Fenilcetonúria.....	14
1.3 Anemia Falciforme e outras hemoglobinopatias.....	16
1.4 Objetivos.....	19
2 Casuística e Método.....	21
2,1 Casuística.....	22
2,2 Método.....	22
2.2.1 Local.....	22
2.2.2 Procedimento.....	22
2.2.3 Análise estatística.....	24
3 Resultados	25
3.1 Caracterização da população.....	26
3.2 Cobertura da triagem neonatal (Teste do pezinho).....	27
3.3 Análise do fluxo da triagem neonatal.....	32
3.4 Incidência das patologias observadas e predominância do sexo entre as doenças triadas.....	39
3.5 Análise comparativa entre as crianças nascidas e testadas em São José do Rio Preto e região de acordo com os bancos de dados utilizados.....	43
4 Discussão.....	47
5 Conclusões.....	55

6 Referências.....	57
7 Apêndice.....	67
8 Anexo.....	69

Ao meu esposo *Antonio Lopes Alcaide Júnior* por sua compreensão, incentivo e apoio irrestritos.

Ao meu filho, *Gustavo Lopes Alcaide*, meu maior estímulo, assim como pelos momentos em que estive ausente dele.

Aos meus pais, pelo exemplo de trabalho, amor e confiança com que me ensinaram a caminhar pela vida.

As minhas irmãs, cunhados, sobrinhos e sobrinhas pelo carinho que sempre me demonstraram.

Ao meu orientador *Prof. Dr. Raphael Del Roio Liberatore Júnior* pela oportunidade, paciência e principalmente pela confiança que em mim depositou. Meu respeito e admiração serão eternos.

À Faculdade de Medicina e ao Hospital de Base de São José do Rio Preto, nas pessoas de seus diretores, pela oportunidade que tive para a realização deste trabalho.

À Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, na pessoa de seu coordenador e demais colaboradores.

À *Profa. Dra. Sônia Hadachi*, da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo pela atenção e importantes orientações durante a elaboração deste trabalho.

A todas as mães e filhos com os quais trabalhei durante toda minha vida profissional.

Aos pediatras, enfermeiros e demais colaboradores das instituições pesquisadas que me auxiliaram com suas informações e sugestões que tanto contribuíram neste estudo; em especial enfermeira *Márcia Kfourí*.

A *Profa. Dra. Adriana Barbosa Santos* pela valiosa análise estatística dos dados.

À minha grande auxiliadora, *Jaine Ap. Padilla*, que esteve presente nos momentos mais difíceis do trabalho e que teve muita paciência em minhas dificuldades, o meu muito obrigada.

À minha grande amiga *Márcia Cristina Viana*, por todos os momentos que cuidou do meu filho durante minha ausência; minha eterna gratidão.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram na realização desta investigação.

“Se pude ver mais longe que os outros,
foi por estar apoiado sobre os ombros de gigantes.”

(Issac Newton)

Figura 1	Distribuição percentual do sexo das crianças avaliadas de acordo com o ano de nascimentos – 2005, 2006 e 2007...	27
Figura 2	Evolução do número de crianças nascidas vivas e testadas ao longo dos anos de 2005 a 2007.....	28
Figura 3	<i>Box-plot</i> da distribuição das nascidas vivas e testadas de acordo com os anos de 2005, 2006 e 2007.....	30
Figura 4	Percentual de crianças nascidas vivas e testadas em São José do Rio Preto ao longo dos meses para os anos de 2005, 2006 e 2007.....	31
Figura 5	<i>Box-plot</i> das diferenças entre testes realizados e nascidos vivos em São José do Rio Preto nos anos 2005 a 2007.....	32
Figura 6	Painel evolutivo dos tempos médios de coleta de acordo com os meses dos anos estudados.....	34
Figura 7	Distribuições percentuais em relação à idade de referência para o tempo de coleta de acordo com os anos.....	35
Figura 8	Painel evolutivo dos tempos médios até o recebimento da amostra de acordo com os meses dos anos estudados.....	35
Figura 9	Painel evolutivo dos tempos médios de processamento da amostra de acordo com os meses dos anos estudados.....	36
Figura 10	Painel evolutivo dos tempos médios totais de acordo com os meses dos anos estudados.....	37

Figura 11	Distribuições percentuais em relação à idade de referência para o tempo total de acordo com os anos.....	38
Figura 12	Distribuição percentual geral do panorama de triagem neonatal entre o período de 2005 e 2007.....	40
Figura 13	Distribuição numérica e percentual das doenças encontradas de acordo com cada período estudado.....	42
Figura 14	Distribuição numérica das doenças encontradas de acordo com o sexo.....	43
Figura 15	Evolução percentual das crianças testadas residentes em Rio Preto e residentes na região de acordo com o período estudado.....	46

Tabela 1	Número e percentual de crianças nascidas vivas e testadas de acordo com o mês de nascimento e ano.....	29
Tabela 2	Estatísticas descritivas relativas às diferenças entre número de crianças testadas e nascidas vivas de acordo com o ano.....	32
Tabela 3	Estatísticas descritivas das variáveis da análise do fluxo de triagem neonatal de acordo com os anos analisados.....	33
Tabela 4	Distribuição percentual do tempo de coleta em relação à idade de referência de acordo com os anos analisados.....	34
Tabela 5	Distribuição percentual do tempo total em relação à idade de referência de acordo com os anos avaliados.....	38
Tabela 6	Distribuição de freqüências e percentual dos resultados obtidos na triagem neonatal das hemoglobinopatias segundo o tipo. Relativo ao total de 17494 crianças testadas.....	41
Tabela 7	Diferença percentual entre os dados coletados (analisados) obtidos na APAE-SP e os dados observados nos registros da Vigilância Epidemiológica.....	44
Tabela 8	Distribuição percentual das crianças testadas residentes em São José do Rio Preto e residentes na região.....	45

%	Porcentagem
≥	Maior igual
<	Menor
>	Maior
B-globin	Beta-globina
β-talassemia	Beta-talassemia
μg	Micrograma
μmol	Micromol
μm	Micrômetro
6-R	Isômero
AAP	Academy American of Pediatrics
ACF	Gene de hemoglobina C
AFA2	Padrão de normalidade para hemoglobinas humanas na fase neonatal
AFS, ASF, AS,	Traço falciforme
FAS	
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
BH4	Tetrahydrobiopterina
BIA	Inibição bacteriana de Guthrie
CCI	<i>Conference on Preventive Aspects of Chronic Disease ou</i> Conferência sobre Aspectos Preventivos de Doenças Crônicas

dL	Decilitro
EUA	Estados Unidos da América
FAC	Hemoglobinopatia C
FAD	Hemoglobinopatia D
FAIND	Hemoglobina indeterminada
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FC	Fibrose Cística
g	Gramma
GAT → GTT	Timina por adenina
GM	Gabinete Ministerial
h	Horas
Hb	Hemoglobina
Hb C	Hemoglobina C
Hb E	Hemoglobina E
Hb FS	Hemoglobina falciforme
Hb S	Hemoglobina S
Hb SC	Hemoglobina SC ou Doença falciforme
Hb SS	Homoziгоze para hemoglobina S
HC	Hipotireoidismo Congênito
HPA	Hiperfenilalanina leve
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
IMEs	Erros Inatos do Metabolismo
INCL5	Inconclusivo 5
INCL6	Inconclusivo 6

kg	Quilograma
L	Litro
L-T4	Levotiroxina
m	Metro
mL	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
ng	Nanograma
Nº	Número
PAH	Hidroxilase fenilalanina
Phe	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonúria
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
QI	Coeficiente de inteligência
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
SRTN	Serviços de Referências em Triagem Neonatal
T4	Tiroxina
TSH	Hormônio estimulante da tireóide

Introdução: Triagem neonatal é um método de rastreamento específica para uma população com idade entre 0-30 dias de vida, que permite o diagnóstico precoce de doenças como o Hipotireoidismo Congênito, a Fenilcetonúria, a Anemia Falciforme e outras hemoglobinopatias, tem como objetivo a ação preventiva com tratamento específico para diminuição ou eliminação das seqüelas associadas a estas doenças. **Objetivo:** Avaliar o perfil do Programa de Triagem Neonatal em São José do Rio Preto – SP. **Casística e Métodos:** Estudo retrospectivo baseado no banco de dados da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP); tendo como princípio todos os exames coletados nos nascidos vivos no período de janeiro de 2005 à dezembro 2007. Os dados relativos ao perfil referente à caracterização da amostra, cobertura do programa, fluxo dos exames e número estimado de nascidos vivos foram obtidos junto ao Laboratório da APAE-SP. Os dados da análise comparativa foram obtidos junto aos hospitais de coleta e a Secretaria de Saúde da referida cidade. **Resultados:** De um total de 17494 crianças 51,5% eram do sexo feminino e 48,4% do sexo masculino. As coletas foram realizadas após 7 dias de vida em 62,5% da amostra. O tempo médio para recebimento dos resultados foi de 28,2 dias. Da amostra estudada, 435 resultados se mostraram alterados sendo, 5 casos (0,03%) de Hipotireoidismo Congênito (incidência de 1:3499), 2 casos (0,01%) de Fenilcetonúria (incidência de 1:8747) e 428 casos (2,45%) de Hemoglobinopatias (incidência de 1:40.874) com um único caso (0,006%) de Anemia Falciforme (incidência de

1:17494). **Conclusão:** Apesar de o estudo demonstrar-se dentro do período preconizado como adequado para o processo de coleta, envio de amostras e entrega de resultados, mostra-se necessário o desenvolvimento de estratégias de melhoria na estrutura, na divulgação do Programa Nacional de Triagem Neonatal, orientação aos pais da importância do “teste do pezinho” e maior envolvimento dos gestores de saúde.

Palavras-chave: 1.Triagem Neonatal; 2.Recém-nascido; 3.Planos e Programas de Saúde.

Introduction: The neonatal screening is methodology populational specific screening if year old age from 0 to 30 days the of life that allow the early diagnostic of diseases like Congenital Hypothyroidism, Phenylketonuria, Sickle Cell Anaemia and others haemoglobinopathies as a preventive action and specific treatment to reduce or elimination of disorders associated to these diseases. **Objective:** To evaluate the profile of the Neonatal Screening Program in Sao José do Rio Preto - SP. **Methods:** Retrospective study based on Association of the Parents and Friends of the Handicapped from Sao Paulo (APAE-SP) database, based on the principle of all the collected exams in live births from January 2005 to December 2007. Data for the profile related to sample characteristics, program coverage, exams numbers and estimated number of live births were obtained from the APAE-SP Laboratory, the data from the comparative analysis were obtained from hospitals collecting and Health Department of that city in the period. **Results:** Of a total of 17,494 children 51.5% were female and 48.4% were male. Samples were collected after 7 days of life in 62.5% of the sample. The average time to recievement of results was 28.2 days. In the sample studied, 435 showed altered results, and 5 cases (0.03%) of Congenital Hypothyroidism (incidence of 1:3,499), 2 cases (0.01%) of Phenylketonuria (incidence of 1:8747) and 428 cases of Hemoglobinopathies (incidence of 1:40,874) with a single case (0.006%) of sickle cell disease (incidence 1:17,494). **Conclusion:** Although the study demonstrate that within the period recommended as suitable for the collection

process, shipment of samples and delivery of results, it's necessary to develop strategies to improving the structure, the dissemination of the neonatal program, orientation the parents of the importance of "foot test" and greater involvement of health managers.

Key words: 1. Neonatal Screening; 2.Newborn; 3. Health Programs and Plans.

1 INTRODUÇÃO

A triagem neonatal representa um método de rastreamento específica para uma população com idade entre 0-30 dias de vida. Trata-se de ação preventiva, que permite fazer o diagnóstico precoce de doenças hereditárias ou infecciosas, assintomáticas, possibilitando a interferência no curso destas doenças e instituindo tratamento específico para diminuição ou eliminação das seqüelas associadas à doença.^(1,2) Triagem origina-se do vocábulo francês “*triage*” que significa seleção, separação de um grupo, ou mesmo, escolha entre inúmeros.⁽³⁾

Em 1951, durante a *Conference on Preventive Aspects of Chronic Disease* (CCI) ou Conferência sobre Aspectos Preventivos de Doenças Crônicas, definiu-se triagem como “uma provável identificação de doença ou defeito não reconhecido pelas aplicações de testes, exames ou outros procedimentos. Teste de triagem separam aparentemente bem, pessoas que têm a doença, daquelas que provavelmente não as tem. Não se pretende que o teste de triagem, seja um diagnóstico. Pessoas com achados positivos ou suspeitos são encaminhadas para seus médicos para o diagnóstico definitivo e tratamento necessário”.⁽⁴⁾

Os Programas de Triagem Neonatal originaram dos esforços de Robert Guthrie, cientista que designou muitos ensaios para triagem de doença metabólica e, que desenvolveu métodos de inibição bacteriana para fenilalanina (1962-1963).^(5,6)

Dhondt⁽⁶⁾ relata que Robert Guthrie reconhece o quanto foi importante o estudo da fenilalanina para o desenvolvimento da triagem neonatal, considerando a espécime de sangue no papel filtro como sendo sua contribuição mais importante.

No final da década de 50 nos Estados Unidos da América (EUA), Guthrie (1916-1955) dirigiu estudos para prevenção de doença mental e adaptando o método de inibição da bactéria *Bacillus subtilis*, identificou erros inatos do metabolismo, por meio da análise da presença de níveis elevados do aminoácido fenilalanina no sangue dos recém-nascidos, coletados em papel filtro definindo o diagnóstico precoce de Fenilcetonúria(PKU).^(6,7)

Por volta de 1960, a taxa de mortalidade infantil nos EUA caiu para menos de 3%, em relação há 50 anos atrás, que era acima de 10%. Esse declínio foi devido ao uso de antibióticos, desenvolvimento das vacinas Sabin e Salk, melhorias na nutrição, educação e práticas sanitárias. À medida que as taxas de mortalidade caíram, a atenção voltou-se para a etiologia das doenças raras. Em 1962, com a mudança do foco, o Presidente Kennedy anunciou a pesquisa por parte do governo federal, das deficiências mentais, até então ignoradas.⁽⁸⁾

Crowe⁽⁸⁾ ainda relata que em 1934, Asbjorn Folling descobriu a PKU após observar que alguns de seus pacientes com deficiências mentais tinham ácido fenilpirúvico em suas urinas, indicando a deficiência da enzima que convertia fenilalanina para tirosina, um componente necessário para síntese protéica. E quando isso não ocorria, o acúmulo de fenilalanina no sangue se tornava tóxico ao desenvolvimento do cérebro, causando retardo mental.

Em 1960, Guthrie desenvolveu o teste para detectar PKU antes dos sintomas clínicos por meio da cultura do *Bacillus subtilis* e da B2-thienilalanina. O teste não foi perfeito. Estudos futuros ocorreram para elucidar esses achados e a triagem neonatal para doenças genéticas raras é, desde então, permanente na Saúde Infantil nos EUA.^(8,9)

Em 1968, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publica os Princípios e Práticas de Triagem para Doença Crônica, também conhecido como Princípios de Wilson-Jungner, pela sua relevância e valor moral.⁽⁴⁾ Durante muitos anos tais princípios foram aplicados nos programas de triagem nos EUA. São eles:

- 1 - A condição pesquisada deve ser considerada prioritária;
- 2 - Deve haver tratamento para doenças reconhecidas;
- 3 - Devem estar disponíveis diagnóstico e tratamento com facilidade;
- 4 - Deve haver um estágio sintomático precoce ou latente reconhecível;
- 5 - Deve haver teste ou exame adequado;
- 6 - O teste deve ser aceito entre a população;
- 7 - Deve haver um entendimento da história natural da doença latente ou declarada;
- 8 - Deve haver um consenso sobre quem tratar;
- 9 - Deve haver um equilíbrio na checagem dos custos incluindo, diagnóstico e tratamento dos pacientes diagnosticados;
- 10 - Os casos encontrados devem fazer parte de um processo continuado e não de um projeto definitivo.⁽⁶⁾

Atualmente nos EUA cada estado escolhe o teste de triagem a ser usado dentro de sua jurisdição e escolhe a cobertura da triagem. É responsável por assegurar que todo RN tenha a oportunidade de ser triado e cada estado paga a maioria dos custos do processo.⁽¹⁰⁾

No Reino Unido, o Programa Nacional de Triagem para PKU, iniciou em 1969 e para Hipotireoidismo Congênito (HC) em 1981. Em 2002, cerca de 90% dos nascidos foram testados, e aproximadamente, à cada ano, cerca de 250 bebês são identificados com PKU ou HC por meio do teste; permitindo o início do tratamento efetivo antes da deficiência neurológica ser irreversível.⁽¹¹⁾

Ainda segundo do Departamento de Saúde do Reino Unido, o programa preconiza que todos os bebês sejam testados; os pais têm o direito de escolher que seus bebês sejam ou não testados, isso inclui o direito de aceitar algumas condições e declinar de outras; os pais têm o direito de informações com qualidade; as orientações e as decisões devem ser registradas pela maternidade de origem; nenhuma assinatura é requerida; no terceiro trimestre de gestação deve ser oferecido um *folder* de orientações sobre o teste de triagem neonatal; as enfermeiras devem orientar quanto: as condições do teste, para que serve, a técnica utilizada e que os resultados são 100% precisos.⁽¹¹⁾

Já América Latina, a Triagem Neonatal iniciou-se por volta de 1970. Muitos anos se passaram até atingir uma integração do sistema de saúde pública, e ainda os países se apresentam com níveis de organização variados. Sobre este aspecto pode-se citar países com desempenho ideal (Cuba, Costa Rica, Chile e Uruguai); países que expandiu a cobertura rapidamente (Brasil, México e Argentina); países com atividades mínimas, isoladas e não

organizadas (Guatemala, República Dominicana, Bolívia, Panamá, Equador e Colômbia); países sem qualquer atividade de triagem neonatal (El Salvador, Honduras e Haiti).⁽¹²⁾

Existiram duas iniciativas que definiram o direcionamento do sistema de prevenção na América Latina. A primeira tentativa ocorreu no México em 1973, quando Antonio Velásquez, após treinamento com Guthrie, iniciou um projeto de detecção de PKU e outras aminoacidopatias.⁽¹³⁾

A segunda tentativa ocorreu no Brasil, quase simultaneamente com o México, quando Benjamin Schimidt, Dr. Stanislau Krinsky e Dr. Aron Diamant iniciaram um projeto chamado de Plano Nacional para Estudo e Detecção de Erros Inatos do Metabolismo (IEMs), abordando desordens que conduziam ao retardo mental. Em 1976, esse projeto direcionou a criação do laboratório, por Schimidt, para detecção de PKU e outros IEMs, originando assim o Primeiro Programa de Triagem Neonatal para IEMs na América Latina.^(14,15) A partir de então, o programa expandiu e incluiu a triagem para HC em 1986.⁽¹⁴⁾

Borrajo⁽¹⁵⁾ relata que a tentativa de progredir no mesmo nível dos países desenvolvidos foi dificultada por alguns problemas sócio-econômicos típicos da América Latina. Apenas em meados de 1980 foi possível vencer os entraves para iniciar a Triagem Neonatal na América Latina, sendo Cuba o primeiro a iniciar o programa nacional em massa seis anos mais tarde, em 1986. Os demais países começaram em seguida, divididos em 6 categorias de acordo com o ano de implementação, características e modalidade do programa em execução e sua cobertura, sendo o Grupo 1: Costa Rica, Cuba, Chile e Uruguai, considerado o grupo mais desenvolvido, com cobertura cerca de

100% em todos os casos e tratamento e acompanhamento dos casos detectados; Grupo 2 : Brasil, México e Argentina, historicamente considerados por possuírem sistemas de saúde complexos e divididos em inúmeros subsistemas. Por muitos anos o setor privado foi o maior responsável pela execução das atividades da triagem neonatal, com uma cobertura de 60-80% em 2005. Nos últimos anos o Brasil estabeleceu uma clara diferença entre o México e a Argentina devido à organização do programa nacional em 2001, em que o Governo Federal teve papel fundamental; Grupo 3: Colômbia, Paraguai e Venezuela, nestes três países a implementação dos programas de triagem neonatal em nível nacional se iniciou à partir de 1999, com índices de cobertura menores que os países do grupo 1 e 2; Grupo 4: Nicarágua e Peru, em que a implementação do programa com nível de organização e regionalização determinado, iniciou somente há 1 ou 2 anos, com cobertura estimada entre 4% e 6%; Grupo 5: Guatemala, República Dominicana, Bolívia, Panamá e Equador, países que ainda não possuem um programa nacional, em que as atividades da triagem neonatal são mínimas, e sustentadas pelo setor privado, e a taxa de cobertura normalmente abaixo de 1%; Grupo 6: El Salvador, Honduras e Haiti, onde as atividades são inexistentes.⁽¹⁵⁾

Neste contexto, o Brasil classificado na categoria 2, se destacou pela organização do Programa Nacional em 2001, de forma centralizada, estabelecido pelo governo, com legislação própria e tratamento regionalizado e centralizado, com cobertura de 80,2%. A perspectiva futura para a triagem neonatal no sistema de saúde pública foi criada à partir da Portaria GM/MS nº 822 em 2001(anexo),⁽¹⁶⁾ com sugestão de detecção para quatro doenças,

sendo elas: Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias e Fibrose Cística (FC). Estabeleceu-se que o programa seria articulado pelo Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais de Saúde, por meio da criação de uma Rede Estadual de Triagem. Os Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) seriam os ordenadores e orientadores em toda rede local de triagem, bem como os responsáveis pela operacionalização, execução e controle do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), na sua área de abrangência.^(12,16)

Dessa forma o programa foi implantado em fases devido à variação percentual da cobertura em diversos Estados e pelas próprias características populacionais, sendo assim organizado em: Fase I: triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento para PKU e HC estando habilitados os Estados do Acre, Amazonas, Pará, Rondônia, Mato Grosso, Tocantins, Distrito Federal, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Alagoas e Sergipe; Fase II: triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento para PKU, HC, Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias com habilitação os Estados do Maranhão, Pernambuco, Bahia, Goiás, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Mato Grosso do Sul, São Paulo e Rio Grande do Sul; Fase III: triagem, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento para PKU, HC, Doença falciforme e outras hemoglobinopatias e FC sendo habilitados somente os Estados do Paraná e Santa Catarina.⁽¹⁶⁾

Definiu-se que toda criança nascida em território nacional têm o direito à triagem neonatal (teste do pezinho) e que a coleta não pode ser em tempo inferior às 48h de alimentação protéica (amamentação) e nunca superior a 30

dias. O período ideal da coleta da amostra é preconizado entre o 3º e 7º dias de vida.

A Portaria GM/MS 822⁽¹⁶⁾ garante que todos os Estados brasileiros tenham pelo menos um SRTN e postos de coletas, em diversos municípios, com equipe devidamente treinada, assegurando à todos o direito e a acessibilidade ao teste de triagem neonatal. Os pais ao comparecerem a um posto de coleta, fazem uma ficha cadastral com dados de identificação (claramente registrado) para nada interferir no processo de uma possível busca ativa de casos suspeitos. O material utilizado é todo descartável; a punção é feita no calcâneo de forma que o sangue preencha todas as áreas circulares do papel filtro, mantendo o mesmo em temperatura ambiente até a secagem (pelo menos 2 horas) e após, acondicionado conforme orientação e enviado ao laboratório (SRTN ou particulares), onde serão processados com a maior rapidez.

Mais especificamente o processo de triagem consiste em coleta das amostras sanguíneas em papel filtro na Rede (hospitais, maternidades e postos de saúde); exames de triagem em laboratórios dos SRTN credenciados; busca ativa dos casos suspeitos para realização de exames confirmatórios; busca ativa dos pacientes para consulta de orientação, atendimento, acompanhamento nos SRTNs credenciados, com equipe multidisciplinar (pediatra, endocrinologistas, nutricionistas, psicólogas, enfermeiras e assistentes sociais), seguindo o protocolo de Diretrizes Terapêuticas do MS. Além disso, está também normatizado o fornecimento de fórmula de

aminoácidos, levotiroxina, hidroxíúreia e enzimas pancreáticas (medicamentos excepcionais).⁽²⁾

As doenças triadas pelo PNTN, como também no presente estudo para a cidade de São José do Rio Preto (SP) são: HC, PKU, Anemia Falciforme e outras hemoglobinopatias.

1.1 Hipotireoidismo Congênito

HC é uma desordem metabólica sistêmica, caracterizada pela deficiência da produção de hormônios tireoideanos^(17,18), e representa uma das causas mais comuns de retardo mental passível de prevenção^(19,20). Maior prevalência no sexo feminino do que no sexo masculino (2:1).⁽²¹⁻²⁴⁾

Os hormônios tireoideanos são fundamentais na organogênese do sistema nervoso central até os dois anos de vida, contribuindo para a formação do córtex cerebral, auditivo, hipocampo e cerebelo. O feto fica protegido pelos hormônios maternos até o nascimento. Após os dois anos os recém-nascidos não detectados na Triagem Neonatal, apresentarão deficiência física e mental.^(17,23,25)

O HC pode ser uma desordem permanente resultante de anormalidades do desenvolvimento da glândula tireóide. Disgenesia, agenesia e defeito da hormonogênese da tireóide, transitória causada por bloqueio de anticorpos maternos, excesso ou deficiência endêmica de iodo e absorção de medicamentos por via transplacentária são outras causas.^(19,26) Pode também

ser decorrente de anormalidades pituitária ou hipotalâmica (central ou secundário/hipotireoidismo terciário).⁽¹⁹⁾

Disgenesias da glândula correspondem a 75% a 80% dos casos de HC;⁽²⁴⁾ agenesias a cerca de 22% a 42% dos casos, ectopias entre 35% e 42% dos casos,^(22,26) hipoplasia em 24% a 36%, 15% a 20% são devido à defeito na biossíntese do hormônio tireoideano⁽²²⁾ e 44% devido à dishormonogênese.⁽²⁶⁾

A incidência do HC é entre 1:3000 a 4000 crianças caucasóides^(15,22,24,27) incluindo-se casos de hipotireoidismo transitório.^(21,23) Segundo La Franchi⁽²¹⁾ apresenta incidência de 1:2000 crianças hispânicas e 1:32.000 crianças negras corroborando com Kaye⁽²³⁾ que refere acometer mais comumente hispânicos, índios americanos e nativos do Alaska, sendo incomum em pessoas negras.

Os sinais clínicos são inespecíficos e aparentemente todos os bebês são normais. A sintomatologia é mais evidente em torno dos três meses de vida, quando os danos neurológicos já podem estar estabelecidos.^(17,21) Observa-se icterícia neonatal prolongada (devido à imaturidade das enzimas hepáticas), hérnia umbilical, constipação, macroglossia,^(23,24,28) pele mosqueada,^(23,24) sucção débil, letargia, hipotonia, choro rouco,^(23,28) distensão abdominal, reflexos lentos.⁽²³⁾

Segundo La Franchi⁽²¹⁾ existem diferentes estratégias usadas para o diagnóstico de HC. A triagem mais comum, no Canadá e EUA, é a dosagem inicial de tiroxina (T4) com confirmação de hormônio estimulante da tireóide (TSH). O Japão utiliza dosagem primária de TSH seguida pela confirmação de T4. De acordo com a *American Academy of Pediatrics* (AAP)⁽¹⁹⁾ duas estratégias são utilizadas na detecção de HC, sendo a dosagem primária de

TSH com *backup* de T4 e dosagem primária de T4 com *backup* de TSH. Podem ser usadas as dosagens concomitantes de T4 e TSH determinadas pela coleta de sangue em papel filtro, em crianças a termo e, em casos de história familiar de HC e uso de medicação materna, a coleta é feita pelo sangue do cordão umbilical.

A dosagem concomitante de T4 e TSH é a medida mais sensível porém, de alto custo. Esta utiliza valores anormais de T4 $<6,5\mu\text{g/dl}$ e TSH $>20\text{m}\mu\text{/L}$ que devem ser confirmados por sangue venoso. Crianças comprovadamente com HC apresentam TSH $> 50\text{m}\mu\text{/L}$ em 90% dos casos e T4 $<6,5\mu\text{g/dl}$ em 75% dos casos. Atualmente, estas estratégias são usadas na Europa Ocidental, América do Norte, Japão, Austrália, Leste Europeu, Ásia, América do Sul e Central.⁽²⁴⁾

O diagnóstico no Brasil para HC é feito por meio de duas estratégias: uma recomendada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, que utiliza a dosagem primária de TSH no cordão umbilical, em decorrência da alta precoce de nossos RNs; reservando a dosagem de T4 na mesma amostra para exame confirmatório;⁽²⁹⁾ e a outra recomendada pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), cuja a coleta se dá por punção de calcanhar na alta do RN, com dosagem primária de T4 seguida de TSH na mesma amostra como segundo exame.⁽¹⁷⁾ Ainda não existe um consenso quanto a melhor estratégia, porém o Ministério da Saúde referencia na Portaria GM/MS nº 822, o método da APAE.

Crianças com HC, com ou sem bócio, devem ser tratadas imediatamente com a reposição do hormônio tireoideano. Resultados cognitivos dependem de

uma terapia adequada, instituída em tempo ideal no período pós-natal, especialmente em casos de HC graves.⁽¹⁹⁾ A levotiroxina sódica é ainda o tratamento mais confiável para o HC. Tem o objetivo de normalizar T4 dentro de 2 semanas e TSH em 1 mês, sendo a dose inicial de 10-15ug/kg/dia sob forma de comprimidos e não suspensão, podendo ser trituradas ou misturadas com outros líquidos (leite) para facilitar a ingestão pelas crianças. Deve-se evitar o uso concomitante com soja, fibra e ferro. Em casos de HC grave (T4<5ug/dl) deve ser utilizada a dosagem de levotiroxina 15ug/kg/dia. As doses de levotiroxina (L-T4) devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica da criança e das concentrações séricas de tiroxina livre e de TSH.^(19,24,25)

O tratamento para o HC deve manter T4 aproximadamente entre 10-16ug/dl ou o T4 livre em 1.4-2.3ng/dl, com TSH mantido dentro do normal (< 10mI/L). O monitoramento frequente do T4 sérico ou T4 livre e TSH assegura uma terapia ideal.^(24,25) Segundo a AAP, o monitoramento deve ser realizado a cada 2-4 semanas após o início do tratamento; de 1-2 meses durante os primeiros seis meses de vida; de 3-4 meses até os três anos de idade e de 6-12 meses até o crescimento completo. Intervalos mais frequentes, devem ocorrer na vigência de complicações, de valores anormais obtidos ou alterações de dosagem. Neste caso, o T4 livre e o TSH devem ser repetidos quatro semanas após a mudança da dose.^(19,25)

Excelentes resultados são encontrados em crianças com HC tratadas precocemente. Já o prognóstico mental e neurológicos normais não são tão certos em crianças com HC não detectados precocemente.⁽¹⁹⁾ Defeitos residuais incluem a falha no processo de percepção visual, memória seletiva e

defeitos sensório-motores. Mais de 80% das crianças com reposição hormonal antes dos três meses de vida apresentam coeficiente de inteligência (QI) maior que 85%. Contudo, apresentam sinais de danos cerebrais mínimos incluindo defeitos das habilidades aritméticas e de fala, e coordenação motora fina. Quando o tratamento é iniciado entre 3 a 6 meses de vida o QI é de 71% e, com tratamento iniciado após os 6 meses o QI cai para 54%.⁽²⁴⁾

1.2 Fenilcetonúria

Outra doença triada no “teste do pezinho” é a PKU, identificada há mais de 50 anos^(30,31) e definida como uma desordem metabólica rara, de herança autossômica recessiva, que resulta da deficiência de uma enzima, a hidroxilase fenilalanina (PAH). A deficiência dessa enzima acarreta a níveis elevados, no sangue e em outros tecidos, do aminoácido fenilalanina (Phe),⁽³²⁻³⁷⁾ que é um aminoácido essencial, sintetizado em tirosina, no fígado e cérebro, pela enzima PAH dependente do co-fator tetrahydrobiopterina (BH4).^(33-35,37,38)

A PKU é diferenciada em três grupos: hiperfenilalaninemia leve (HPA), com níveis sangüíneos menor que 600 μ mol/L; fenilcetonúria leve com níveis sangüíneos entre 600 e 1200 μ mol/L e fenilcetonúria clássica com níveis acima de 1200 μ mol/L.^(37,39)

As principais formas de PKU e HPA, são causadas por mutações no gene da PAH, localizado no cromossomo 12q23.2. Mais de 500 mutações diferentes no gene são identificadas.^(7,35,36)

O não tratamento da PKU caracteriza retardo mental,^(31,32,38,40) hipopigmentação da pele, grave atraso no desenvolvimento geral e intelectual,⁽³⁸⁾ microcefalia, atraso na fala, epilepsia, eczema e anormalidades comportamentais.^(31,21,40) Aproximadamente 1:15.000⁽³²⁾ e 1:13500 a 1:19000 crianças⁽³¹⁾ nascem nos EUA com PKU, sendo alta a incidência em brancos e nativos americanos e baixa em negros, hispânicos e asiáticos e, 1:48.000 crianças nascem com hiperfenilalaninemia.^(31,32)

Os meios para diagnosticar PKU, são: método de inibição bacteriana de Guthrie (BIA),⁽⁷⁾ análises fluorimétricas⁽⁴¹⁾ e espectrometria de massa em tandem;^(5,35) porém, BIA é o método mais acessível, simples e confiável.⁽³²⁾

O tratamento usual para PKU clássica e leve, envolve o uso de dieta restrita em Phe suplementada por uma mistura de aminoácido Phe-livre.^(31,42) Zurflüh *et al.*⁽³⁷⁾ referem que desde 1999 estudos descrevem pacientes que responderam à administração oral de BH-4 com diminuição dos níveis de Phe sanguíneo e, documentam grupos de pacientes com hiperfenilalaninemia que obtiveram sucesso com tratamento de BH-4 a longo prazo, associado a tratamento dietético alternativo. Recentemente, Sanford e Keating⁽⁴³⁾ relatam o uso da formulação sintética do dicloridrato de sapropterina que ativa o isômero 6-R do BH-4, aprovado nos EUA para tratamento das HPA em crianças com idade ≥ 4 anos e em doentes com as desordens genéticas de PKU ou deficiência em BH4.

Contudo, existe consenso da AAP para que a escolha da terapêutica considere fatores inerentes ao controle metabólico, como gênero, idade, *status*

gestacional e desenvolvimento cognitivo e comportamental de cada paciente.⁽³²⁾

1.3 Anemia Falciforme e outras hemoglobinopatias

O termo “Doença Falciforme” refere-se ao grupo de afecções genéticas autossômicas recessivas, caracterizadas pelo predomínio da variante da hemoglobina (Hb) S mutante do gene Beta-globina (β -globin) localizado no braço curto do cromossomo 11.⁽⁴⁴⁾ Existem mais 700 variantes estruturais da hemoglobina identificadas; porém, somente três ocorrem com maior frequência, a hemoglobina S (Hb S), a hemoglobina C (Hb C) e a hemoglobina E (Hb E).^(45,46)

Indivíduos que apresentam anemia falciforme tem duas cópias do gene β S, sendo a hemoglobina presente nas células vermelhas do sangue, a hemoglobina S (Hb S). Outros indivíduos podem apresentar doença falciforme, com componentes heterozigóticos como a doença da hemoglobina SC (Hb SC), associação com Hb E, com Beta-talassemia (Hb β -talassemia), dentre outras.^(44,45,47)

Anemia Falciforme (AF) e outras hemoglobinopatias, também são triadas no “exame do pezinho”. Apesar dos grandes avanços no entendimento da biologia molecular, da fisiopatologia, do controle e gerenciamento das doenças hereditárias da hemoglobina; milhares de crianças morrem por falta de cuidados médicos apropriados e diagnóstico adequado.⁽⁴⁵⁾

Estima-se que cerca de 7% da população mundial carrega doença hereditária da hemoglobina e 300.000 à 400.000 bebês nascem à cada ano com formas graves dessa doença,^(45,48) embora isso ocorra, com maior freqüência em regiões tropicais⁽⁴⁹⁾ e devido à intensa migração e miscigenação.⁽⁴⁶⁾ Watanabe *et al.*⁽⁵⁰⁾ relatam que doenças falciformes foram introduzidos no continente americano, à partir de século XVI, principalmente pelo comércio de escravos africanos. É uma desordem mais freqüente em descendentes africanos. Além do Caribe, Oriente Médio, Mediterrâneo, Sul da Europa,^(47,51) América do Sul e Central,⁽⁴⁴⁾ populações do sudoeste asiático, hispânicos, indianos e negros com incidência de 1:6600 crianças nascidas vivas.⁽⁵²⁾

As anemias hereditárias são as doenças genéticas mais comuns, e conseqüentes da dispersão dos genes anormais que determinam a ocorrência de hemoglobinopatias e talassemias. A AF é a mais comum das hemoblobinopatias e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade.^(50,53,54)

Na Hb S, no gene β S ocorre a substituição de uma base nitrogenada, timina por adenina (GAT \rightarrow GTT) no códon que codifica o sexto aminoácido da cadeia, originando a hemoglobina variante. Essa simples troca na cadeia β S faz surgir uma estrutura hemoglobínica nova (Hb S, s = *sickle* = foice). A hemoglobina mutante (Hb S) possui propriedades físico-químicas bastante diferentes da hemoglobina normal, devido à perda de duas cargas elétricas por molécula (por causa da perda do ácido glutâmico); apresenta ainda solubilidade e estabilidade diferentes, com forte tendência a formar polímeros,

quando na sua forma desoxigenada. A Hb cristalizada leva a série de alterações físico-químicas na estrutura da hemácia, ocasionando deformação e o enrijecimento de sua membrana celular. A partir desse processo pode ocorrer o fenômeno de vasoclusão; responsável, por alterações estruturais e funcionais nos mais diversos órgãos e sistemas do paciente acometido.^(49,55-57)

Os sinais e sintomas presentes nos pacientes com AF são: crises algícas, úlceras de pernas, síndrome torácica aguda, priapismo, retinopatia,^(47,51,53,56,58,59) infecção de trato urinário,^(53,58) acidente vascular cerebral,^(47,51,53,59) seqüestro esplênico, insuficiência renal crônica, crise de vaso-oclusão,^(51,53,59) hepatites, síndrome nefrótica,⁽⁵³⁾ necrose asséptica de fêmur,^(53,54) osteomielites, meningites e pneumonias.^(53,60)

As técnicas utilizadas para a pesquisa de hemoglobinopatias são a eletroforese de hemoglobina por focalização isoelétrica em gel de agarose,⁽⁶¹⁾ em ágar-citrato ou acetato de celulose; a cromatografia líquida de alta performance (HPLC)^(44,62) e, a espectrometria de massa em tandem.⁽⁶²⁾

O tratamento apropriado para AF requer o envolvimento de uma equipe multiprofissional especializada, profilaxia com uso de penicilina ou eritromicina em crianças alérgicas, imunizações incluindo vacinas pneumocócicas (7 valente e 23 valente)⁽⁴⁷⁾ e, o uso de hidroxiuréia na redução de episódios de vasoclusão.^(45,53)

A transfusão sanguínea é indicada na prevenção e tratamento de complicações crônicas como falências cardíacas, crises aplásticas, crises agudas de sequestro esplênico,^(47,53) nos transtornos fisiológicos como hipotensão postural, dispnéia, angina, disfunção cerebral, crises agudas de

sequestro hepático, hipoplasia e aplasia.⁽⁵³⁾ O transplante de medula óssea é relatado em estudos europeus como causa de redução da morbidade e mortalidade desses pacientes. Contudo, deve ser considerado o risco-benefício em crianças em que a gravidade da doença é menor que o risco do procedimento.⁽⁵³⁾

A prevalência das anemias hereditárias na população é variável e está intimamente ligada ao processo de formação étnica de cada região. Diante disso, os casos de anemia devem ser habitualmente pesquisados com ou sem alteração no eritograma, uma vez que o diagnóstico precoce, acompanhamento médico e orientação genética diminuem a morbidade, a mortalidade e a transmissão gênica.^(54,63)

1.4 Objetivos

Geral

Avaliar o perfil do Programa Triagem Neonatal em São José do Rio Preto, considerando a importância na prevenção das consequências graves e irreversíveis, ocasionadas pelas doenças avaliadas.

Específicos

- Caracterizar a população estudada;
- Verificar a cobertura do programa de triagem neonatal em São José do Rio Preto;

- Analisar o fluxo da triagem (tempo de coleta, tempo entre coleta e recebimento do resultado; tempo de processamento da amostra e o tempo total) e idade das crianças na coleta do exame (em dias);
- Definir a incidência das doenças triadas para a cidade;
- Descrever a distribuição por sexo nas doenças triadas.

2 CASUÍSTICA E MÉTODO

2 CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1 CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo retrospectivo baseado no banco de dados da APAE-SP; tendo como princípio todos os exames coletados em nascidos vivos no período de janeiro de 2005 à dezembro 2007.

2.2 MÉTODO

2.2.1 Local

Os dados relativos ao perfil do Programa de Triagem Neonatal da cidade de São José do Rio Preto, cidade do interior do Estado de São Paulo, com aproximadamente 516.000 habitantes, referentes à caracterização da amostra, cobertura do programa, fluxo dos exames e número estimado de nascidos vivos foram obtidos junto ao Laboratório da APAE-SP. Os dados da análise comparativa foram obtidos junto aos hospitais de coleta (postos de coletas) e a Secretaria de Saúde (Vigilância Epidemiológica) da referida cidade, no período.

2.2.2 Procedimento

A coleta do exame de triagem neonatal “teste do pezinho”, é agendada no hospital de nascimento (realizado de forma verbal aos pais, no momento da

alta hospitalar, que ocorre cerca de 24h após o nascimento); para em torno de 7 dias de vida; os dados da coleta são registrados em livro ata, manualmente, constando, a identificação completa. A coleta é feita em papel-filtro e enviada à Unidade Básica de Saúde (UBS) Central; que separa em malotes de 30 exames aproximadamente, identificados com o código da cidade e novamente registra manualmente os dados dos testes. As amostras são finalmente enviadas para APAE-SP, em veículo da Prefeitura do município, onde serão realizadas as análises laboratoriais.

Na APAE-SP, todo exame passa por um cadastro informatizado, gerando um número em código de barras. Grande parte do processo de análise sangüínea é automatizado e os resultados registrados em base de dados próprio, que não é interligado com a Unidade Central de São José do Rio Preto. Portanto, os resultados oficiais são impressos e levado pelo condutor do veículo do município à UBS Central. Os exames alterados são direcionados para o setor de “busca ativa”, que tem a responsabilidade de comunicar, o mais rápido possível, a UBS Central, a necessidade de segunda coleta ou convocação. Confirmada a alteração, faz-se novamente a busca dos pais com o objetivo de iniciar o processo terapêutico o mais breve possível.

A necessidade de recorrer à base de dados do laboratório APAE-SP ocorreu em virtude dos registros realizados nos postos de coletas e na unidade central de convergências de todos os exames; serem realizados por diferentes profissionais, manualmente e em livro ata; dificultando o processo de análise dos dados. Estas divergências podem ser observadas na análise comparativa entre os bancos de dados utilizados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) Parecer nº 015/2006 (apêndice) e, por se tratar de estudo epidemiológico dispensou o uso do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”.

2.2.3 Análise estatística

A análise univariada dos dados do estudo envolveu cálculos de estatísticas descritivas, distribuições percentuais, gráficos de coluna, gráficos de setores e tabelas cruzadas para análises bidimensionais utilizando-se o programa MINITAB Release versão 15.

Dentre as variáveis analisadas, destacam-se: número de crianças nascidas vivas no período em estudo; número de crianças testadas, ou seja, submetidas à triagem neonatal; presença ou não de doenças; tempo de coleta da amostra (tempo compreendido entre o nascimento da criança e a coleta da amostra para realização do teste do pezinho); tempo entre a coleta e o recebimento pelo laboratório responsável pela análise clínica; tempo de processamento da amostra (tempo compreendido entre o recebimento da amostra pelo laboratório e a liberação do laudo médico relatando o resultado do exame); e por fim, tempo total (compreendido entre o tempo de coleta até o fechamento do laudo clínico).

3 RESULTADOS

São José do Rio Preto encontra-se na fase II do Programa Nacional de Triagem Neonatal; os resultados das análises estão baseados em um estudo populacional composto de crianças nascidas vivas e testadas no período de 2005 a 2007.

3.1 Caracterização da população

De um total de 17494 crianças nascidas no período citado, 9012 (51,51%) são do sexo feminino; 8470 (48,42%) do sexo masculino. O sexo não informado em 12 (0,07%) casos.

Na figura 1 verifica-se a distribuição por sexo das crianças quando analisadas de acordo com os anos de 2005, 2006 e 2007.

A existência de gemelares também foi uma das variáveis analisadas no estudo. De um total de 17494 nascimentos, 17137 (97,96%) não apresentaram gemelaridade. Em contrapartida, foram relatados 176 casos (1,01%) de primeiro gemelar, 175 (1%) de segundo gemelar e 6 casos (0,03%) de terceiro gemelar.

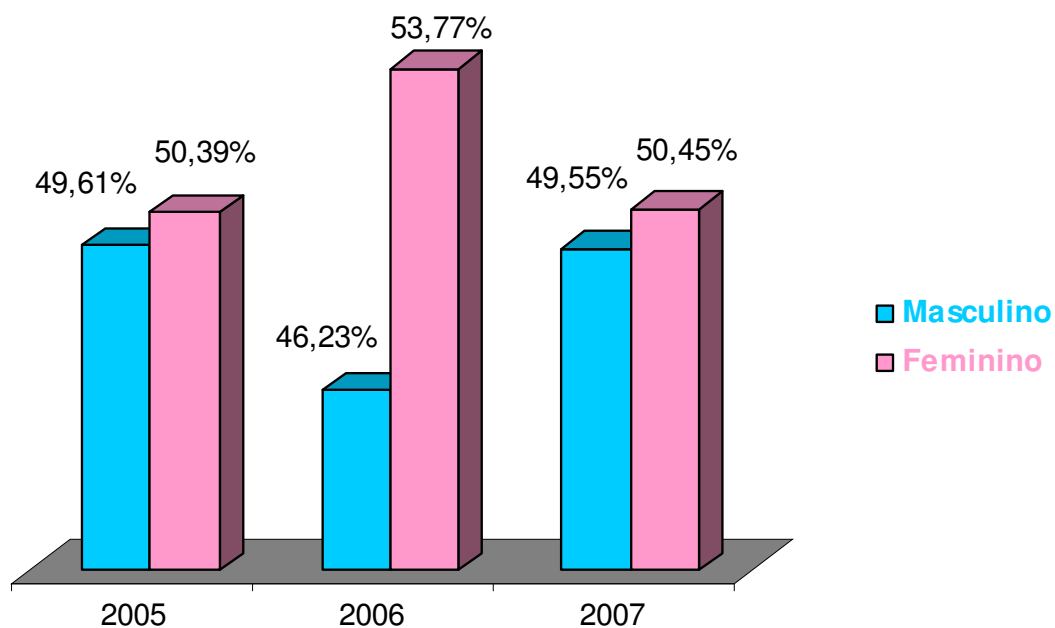


Figura1 - Distribuição percentual do sexo das crianças avaliadas de acordo com o ano de nascimentos – 2005, 2006 e 2007

3.2 Cobertura da triagem neonatal (“Teste do Pezinho”)

A cobertura do teste do pezinho foi avaliada à partir dos dados referentes ao número de nascimentos (nascidos vivos) e número de testes realizados (testadas). A Figura 2 mostra a evolução da quantidade de nascidas vivas e testadas ao longo dos anos de 2005, 2006 e 2007.

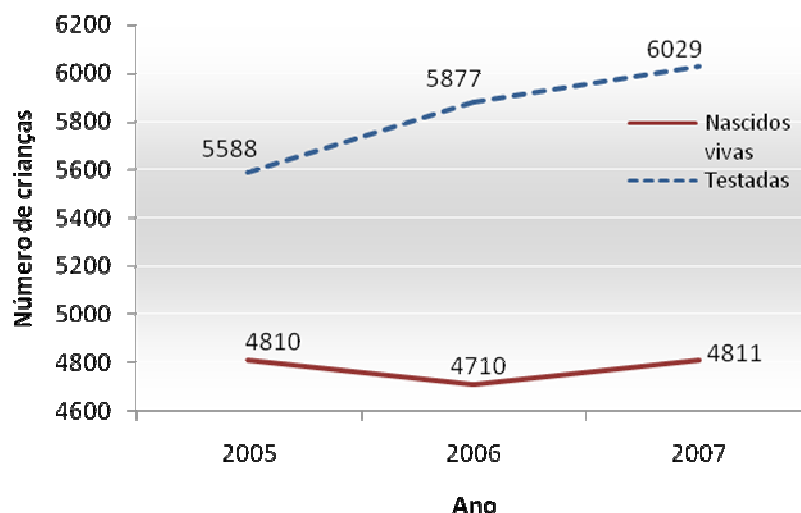


Figura 2 - Evolução do número de crianças nascidas vivas e testadas ao longo dos anos de 2005 a 2007.

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos para as crianças nascidas vivas e para as crianças que fizeram o teste do pezinho de acordo com os anos avaliados. A cobertura em cada ano também é apresentada.

De acordo com os resultados da Tabela 1, verifica-se que no ano de 2005, o maior percentual de nascidas vivas (9,67%) e de testadas (9,45%) é referente ao mês de março. Os menores percentuais, para esse ano, são observados no mês de setembro para nascidas vivas (7,61%) e no mês de novembro para testadas (7,48%). A cobertura estimada para o ano de 2005 foi de 116,17%. Com relação ao ano de 2006, o maior percentual de nascidas vivas e de testadas é observado no mês de abril (9,17%) e março (9,38%), respectivamente. Os menores percentuais para ambos os casos são relatados nos meses de novembro, sendo 7,03% e 7,08% respectivamente. A cobertura estimada para o ano de 2006 foi de 124,78% e marca um aumento de 8,67%

em relação a 2005. Os maiores percentuais de nascidas vivas e de testadas em 2007 são constatados no mês de março (9,75% e 9,45% respectivamente). Em contrapartida, os menores percentuais são verificados no mês de novembro (7,23% para nascidas vivas e 7,35% para testadas). No último ano do período analisado, a cobertura estimada, indica um aumento de 0,54% em relação a 2006, chegando a 125,32%.

Tabela 1 – Número e percentual de crianças nascidas vivas e testadas de acordo com o mês de nascimento e ano.

Mês do nascimento	Ano					
	2005		2006		2007	
	Nascidas vivas	Testadas	Nascidas vivas	Testadas	Nascidas vivas	Testadas
Janeiro	404 (8,40%)	468 (8,38%)	398 (8,45%)	467 (7,95%)	400 (8,31%)	506 (8,39%)
Fevereiro	371 (7,71%)	471 (8,43%)	347 (7,37%)	501 (8,52%)	426 (8,85%)	512 (8,49%)
Março	465 (9,67%)	528 (9,45%)	429 (9,11%)	551 (9,38%)	469 (9,75%)	570 (9,45%)
Abril	455 (9,46%)	523 (9,36%)	432 (9,17%)	541 (9,21%)	455 (9,46%)	549 (9,11%)
Maio	457 (9,50%)	515 (9,22%)	416 (8,83%)	525 (8,93%)	433 (9,00%)	552 (9,16%)
Junho	410 (8,52%)	466 (8,34%)	425 (9,02%)	529 (9,00%)	361 (7,50%)	461 (7,65%)
Julho	368 (7,65%)	449 (8,04%)	389 (8,26%)	486 (8,27%)	371 (7,71%)	468 (7,76%)
Agosto	368 (7,65%)	432 (7,73%)	418 (8,87%)	504 (8,58%)	400 (8,31%)	505 (8,38%)
Setembro	366 (7,61%)	450 (8,05%)	401 (8,51%)	477 (8,12%)	390 (8,11%)	514 (8,53%)
Outubro	390 (8,11%)	432 (7,73%)	366 (7,77%)	424 (7,21%)	359 (7,46%)	461 (7,65%)
Novembro	373 (7,75%)	418 (7,48%)	331 (7,03%)	416 (7,08%)	348 (7,23%)	443 (7,35%)
Dezembro	383 (7,96%)	436 (7,80%)	358 (7,60%)	456 (7,76%)	399 (8,29%)	488 (8,09%)
Total	4810 (100%)	5588 (100%)	4710 (100%)	5877 (100%)	4811 (100%)	6029 (100%)
Cobertura	116,17%		124,78%		125,32%	

A Figura 3 traz diagramas tipo *box-plot* representando o número de crianças nascidas vivas e testadas em cada ano.

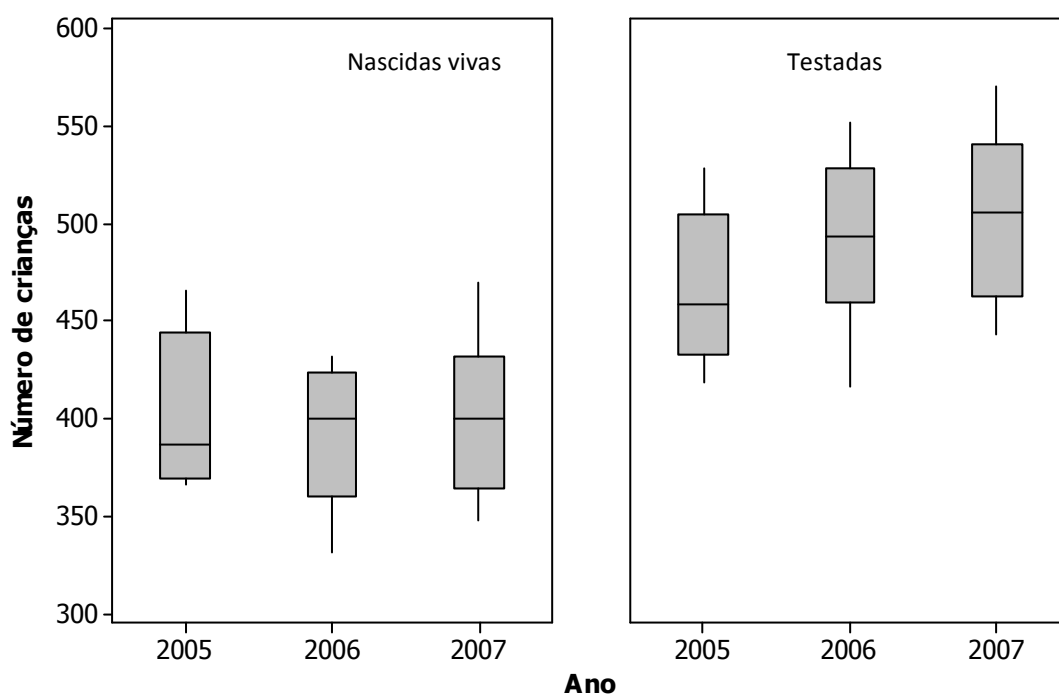


Figura 3 – *Box-plot* da distribuição das nascidas vivas e testadas de acordo com os anos de 2005, 2006 e 2007.

A Figura 4 mostra a porcentagem de crianças nascidas vivas e testadas nos anos de 2005, 2006 e 2007 ao longo dos meses de cada ano. A Tabela 1 mostra as estatísticas descritivas da diferença entre o número de crianças testadas e nascidas vivas de acordo com o período avaliado.

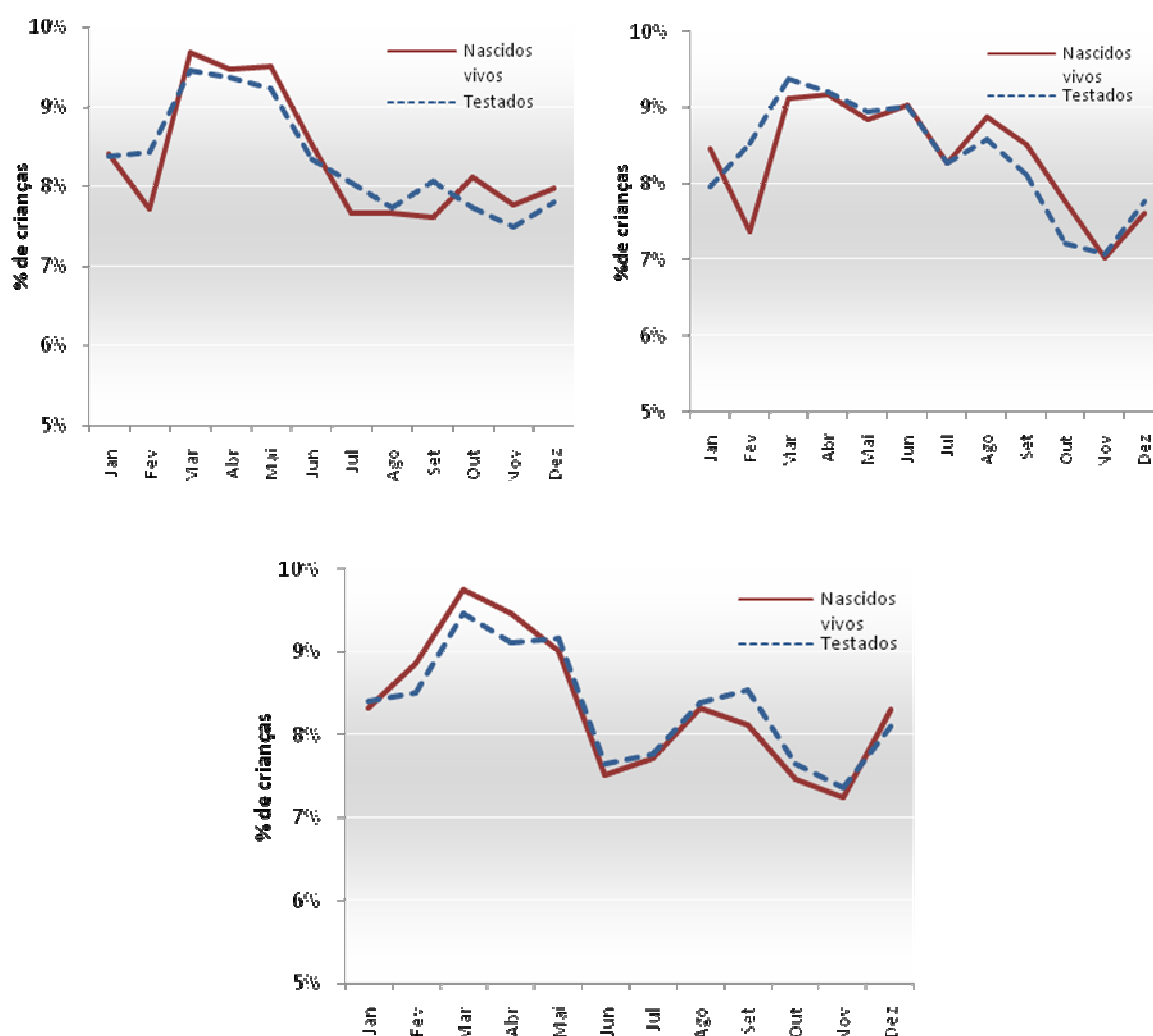


Figura 4 – Percentual de crianças nascidas vivas e testadas em São José do Rio Preto ao longo dos meses para os anos de 2005, 2006 e 2007.

Tabela 2 - Estatísticas descritivas relativas às diferenças entre número de crianças testadas e nascidas vivas de acordo com o ano.

	Ano	n	$\bar{x} \pm s$	Mediana	Mínimo	Máximo
Diferença	2005	12	64,8±16,6	63,5	42,0	100,0
	2006	12	97,2±25,6	97,5	58,0	154,0
	2007	12	101,5±11, 1	100,5	86,0	124,0

n = meses

O gráfico *box-plot* da Figura 5 reforça o que já foi descrito sobre a Tabela 2.

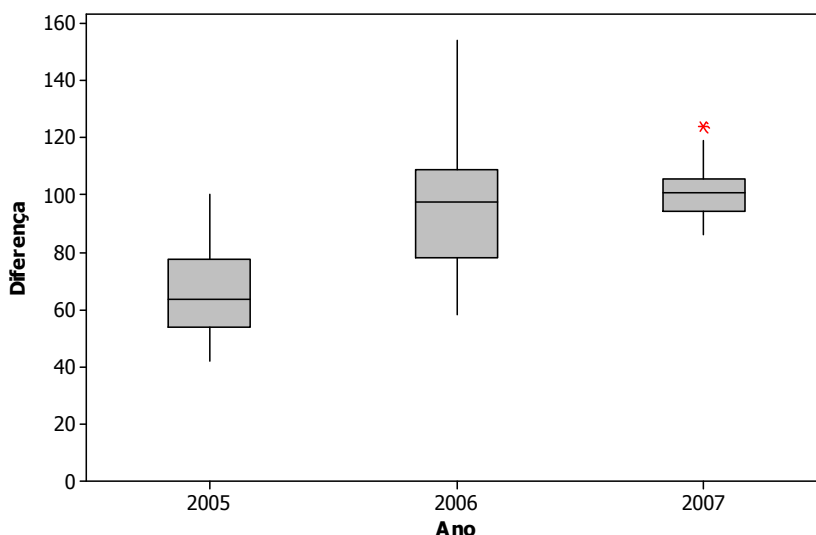


Figura 5 – *Box-plot* das diferenças entre testes realizados e nascidos vivos em São José do Rio Preto nos anos 2005 a 2007.

3.3 Análise do fluxo da triagem neonatal

Consistiu na análise do tempo compreendido entre o nascimento da criança até o fechamento do laudo do teste do pezinho. As variáveis analisadas foram:

- Tempo de coleta: tempo compreendido entre o nascimento da criança e a coleta das amostras de sangue para a realização do teste;

- Tempo entre a coleta e recebimento: tempo compreendido entre a coleta do material até a chegada ao laboratório responsável pela análise clínica;
- Tempo de processamento da amostra: é o tempo compreendido entre a chegada da amostra e a emissão do laudo pelo laboratório;
- Tempo total: caracteriza-se pelo intervalo gasto entre a coleta da amostra até o fechamento do laudo laboratorial e comunicação à família.

A Tabela 3 mostra as estatísticas descritivas de todas as variáveis da análise do fluxo de triagem neonatal.

Tabela 3 - Estatísticas descritivas das variáveis da análise do fluxo de triagem neonatal de acordo com os anos analisados.

Variável	Ano	n	$\bar{x} \pm s$	Mediana	Mínimo	Máximo
Tempo de coleta	2005	5588	9,4±4,9	8,0	0,0	107,0
	2006	5877	9,8±4,4	9,0	2,0	71,0
	2007	6029	9,7±4,3	9,0	2,0	33,0
	2005 a 2007	17494	9,6±4,6	8,0	0,0	107,0
Tempo entre coleta e recebimento da amostra	2005	5588	13,4±8,5	12,0	3,0	65,0
	2006	5877	9,6±5,1	9,0	0,0	51,0
	2007	6029	9,5±2,9	9,0	2,0	76,0
	2005 a 2007	17494	10,8±6,2	9,0	0,0	76,0
Tempo de processamento da amostra	2005	5588	11,4±3,6	13,0	3,0	25,0
	2006	5877	7,1±2,9	6,0	2,0	18,0
	2007	6029	5,0±1,4	5,0	2,0	10,0
	2005 a 2007	17494	7,8±3,8	6,0	2,0	25,0
Tempo total	2005	5588	34,2±10,0	33,0	15,0	135,0
	2006	5877	26,5±7,5	25,0	11,0	85,0
	2007	6029	24,3±5,4	23,0	11,0	91,0
	2005 a 2007	17494	28,2±8,9	27,0	11,0	135,0

n = meses; Mediana, Mínimo e Máximo medido em dias

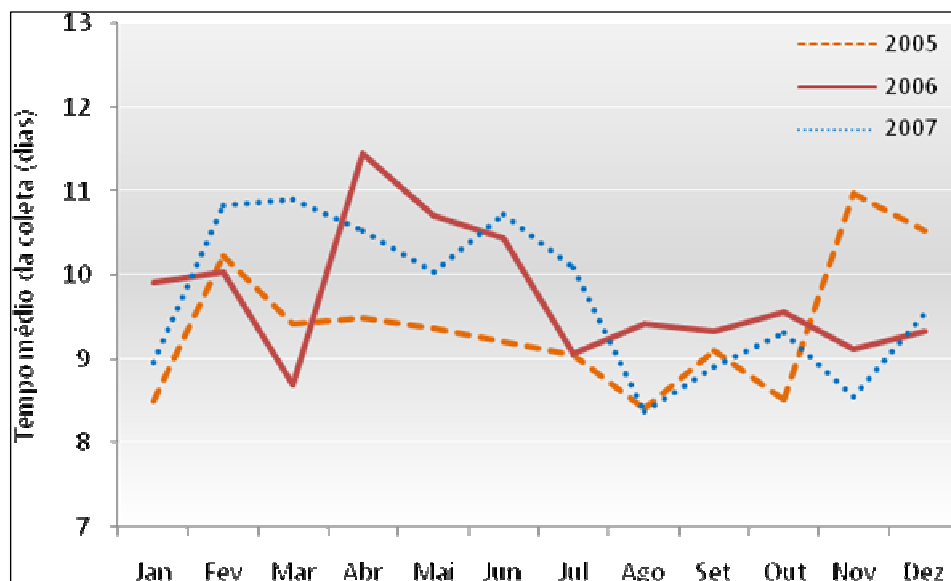


Figura 6 – Painel evolutivo dos tempos médios de coleta de acordo com os meses dos anos estudados.

A categorização da variável **tempo de coleta** foi definida, estabelecendo a idade de referência de no máximo 7 dias de vida como tempo recomendado para coleta da amostra, conforme literatura.

Tabela 4 - Distribuição percentual do tempo de coleta em relação à idade de referência de acordo com os anos analisados.

Tempo de coleta	Ano			Todos
	2005	2006	2007	
Até 7 dias	2288 (40,94%)	2070 (35,22%)	2193 (36,37%)	6551 (37,45%)
Acima de 7 dias	3300 (59,06%)	3807 (64,78%)	3836 (63,63%)	10943 (62,55%)
Total	5588 (100%)	5877 (100%)	6029 (100%)	17494 (100%)

A Figura 7 mostra a distribuição percentual correspondente à Tabela 4 na forma de gráfico.

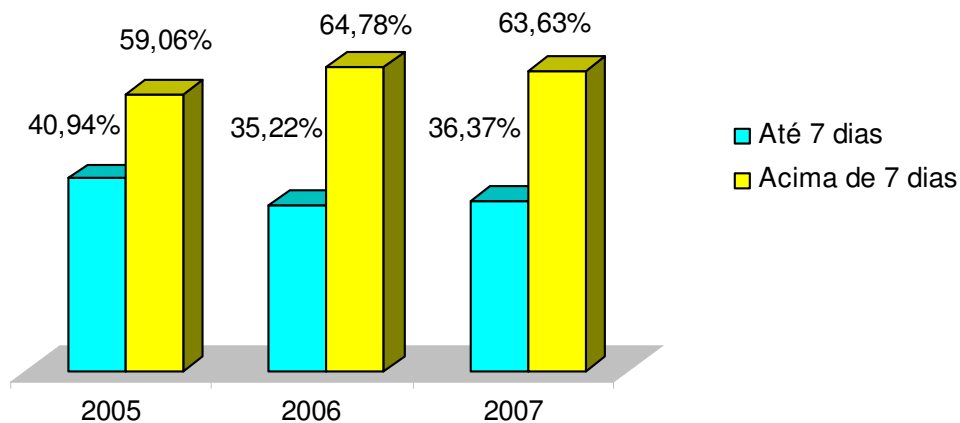


Figura 7 – Distribuições percentuais em relação à idade de referência para o tempo de coleta de acordo com os anos.

A Figura 8 apresenta a variação do **tempo médio entre coleta e recebimento da amostra** entre os meses dos anos de 2005, 2006 e 2007.

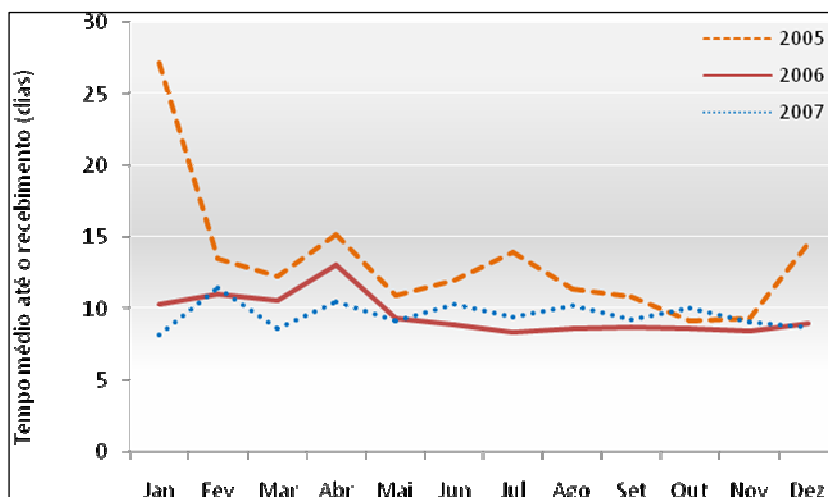


Figura 8 – Painel evolutivo dos tempos médios até o recebimento da amostra de acordo com os meses dos anos estudados.

Analisando a estatística descritiva de todos os anos apresentada na Tabela 3, constata-se que o tempo médio entre a coleta e o recebimento da amostra foi de 10,8 dias com desvio padrão de 6,2 dias; a mediana foi de 9,0 dias e revela que metade das crianças tinham 9 dias de vida quando a amostra foi recebida. O menor tempo de recebimento foi 0,0 dias, isto é, recebido no dia da coleta, e o maior com 76,0 dias decorridos da coleta da amostra.

Na mesma Tabela 3, o **tempo de processamento da amostra** em 2005 variou de 3 a 25 dias, com média de 11,4 dias e desvio padrão de 3,6 dias com metade das amostras processadas em 11 dias. Em 2006, 50% das amostras foram processadas em 6 dias variando entre 2 e 18 dias, com média de 7,1 dias e desvio padrão de 2,9 dias. E em 2007, atingiu o tempo máximo de 10 dias sendo a média e a mediana de 5 dias.

A Figura 9 mostra a variação do tempo médio de processamento da amostra ao longo dos meses dos anos de 2005, 2006 e 2007.

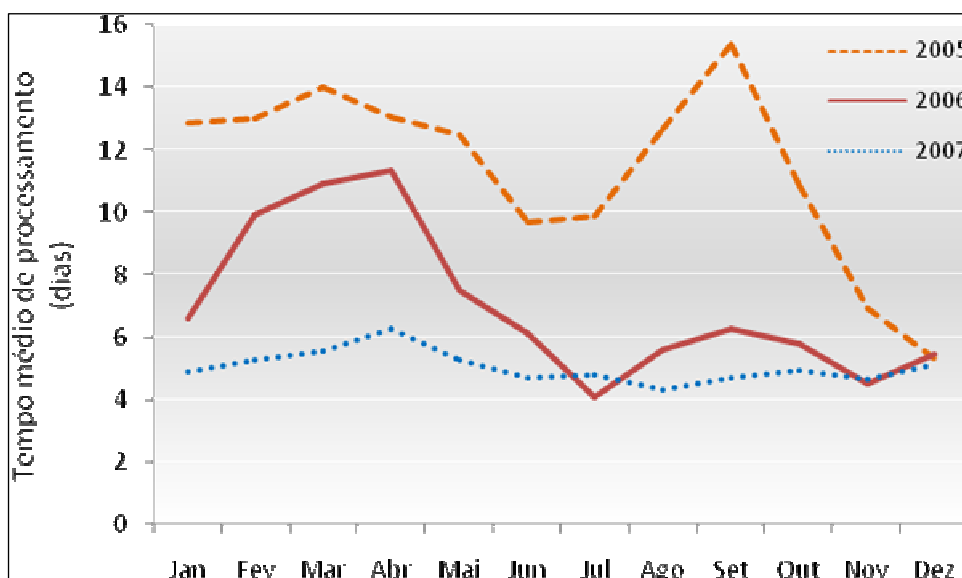


Figura 9 – Painel evolutivo dos tempos médios de processamento da amostra de acordo com os meses dos anos estudados.

Analisando o conjunto das estatísticas anuais, verifica-se que o tempo médio de processamento da amostra foi de 7,8 dias com desvio padrão de 3,8 dias. A distribuição apresentou mediana igual a 6,0 dias com mínimo de 2,0 dias e máximo de 25,0 dias.

Para análise estatística não foi considerado o tempo compreendido entre o fechamento do laudo e o encaminhamento do resultado da amostra para o responsável como parte do tempo total. Portanto, **o tempo total** é o tempo desde a coleta até o diagnóstico e comunicação aos pais.

À partir do gráfico da Figura 10 é possível observar a evolução dos tempos médios totais de acordo com os meses dos anos estudados. Para análise conjunta anual, observa-se que o tempo total médio foi de 28,2 dias com desvio padrão de 8,9 dias. A mediana foi de 27,0 dias com valor mínimo de 11,0 dias, observados nos anos de 2006 e 2007; e o máximo de 135,0 dias, observado em 2005.

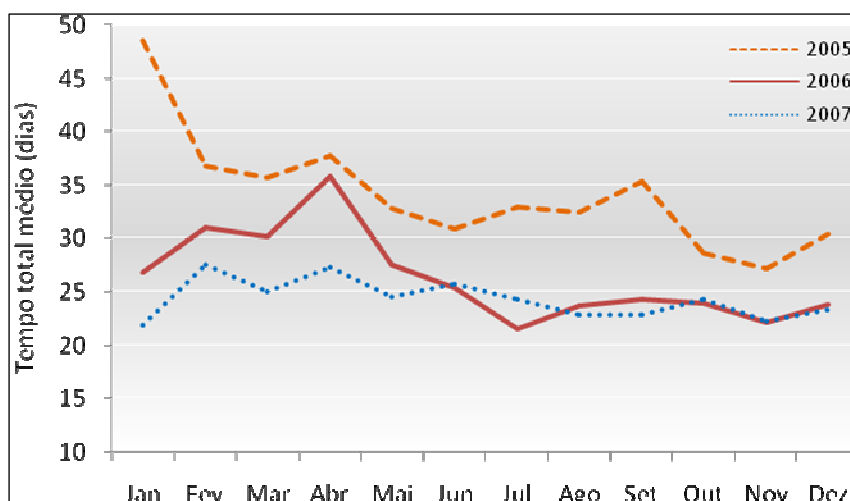


Figura 10 – Painel evolutivo dos tempos médios totais de acordo com os meses dos anos estudados.

Considerando que o tempo máximo de referência para divulgação do resultado do exame ao responsável seja de 30 dias ou menos; caracterizou-se o recebimento do resultado pelos responsáveis dentro da idade de referência. Os resultados estão apresentados na Tabela 5 e a distribuição percentual em forma de gráfico na Figura 11.

Tabela 5 - Distribuição percentual do tempo total em relação à idade de referência de acordo com os anos avaliados.

Tempo total	Ano			Todos
	2005	2006	2007	
Até 30 dias	2213 (39,60%)	4571 (77,78%)	5235 (86,83%)	12019 (68,70%)
Superior a 30 dias	3375 (60,40%)	1306 (22,22%)	794 (13,17%)	5475 (31,30%)
Total	5588 (100%)	5877 (100%)	6029 (100%)	17494 (100%)

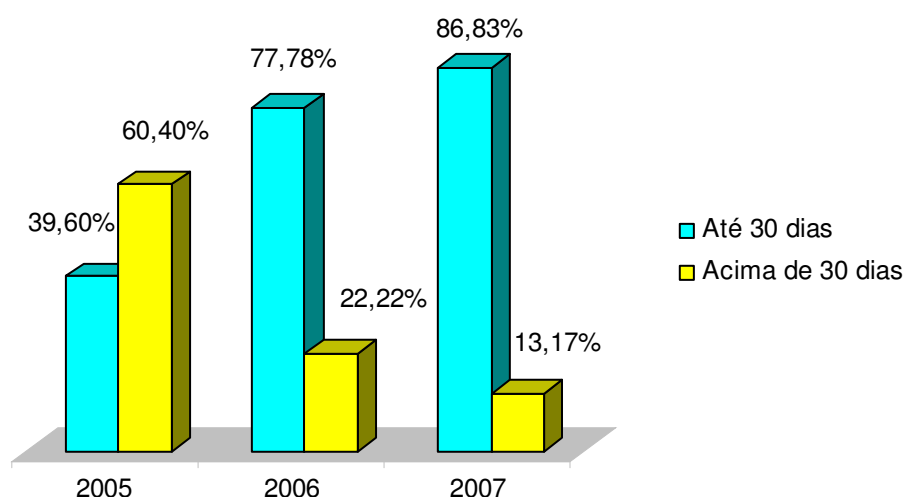


Figura 11 - Distribuições percentuais em relação à idade de referência para o tempo total de acordo com os anos.

A Figura 11 possibilita melhor visualização do aumento de 96,4% de 2005 para 2006 no número de laudos emitidos em até 30 dias e de 11,6% de 2006 para 2007.

3.4 Incidência das doenças observadas e predominância do sexo entre as doenças triadas

O **estudo das doenças** envolvidas objetivou verificar a frequência de casos que podem ser diagnosticados por meio do teste de triagem neonatal. Das doenças estudadas, o teste abrange o diagnóstico de HC, PKU e diversas hemoglobinopatias como a AF. Na interpretação para hemoglobinopatias, pode-se encontrar as seguintes nomenclaturas: diagnóstico dentro do padrão de normalidade sendo FA, AF, AFA2; o traço falciforme é definido como AFS, ASF e AS; a Hb FAS* é considerada um padrão duvidoso entre o traço falciforme ou a doença falciforme, estes casos são encaminhados para análise com o hematologista que farão acompanhamento e definirão um diagnóstico; a Hb FAIND é considerada traço de hemoglobina indeterminada ou heterozigoto, esta hemoglobina pode ser uma variante das cadeias α , β ou δ , sendo que a hemoglobina da cadeia δ desaparece na vida adulta (após 6 meses de vida); o padrão detectado como Hb FS é considerado diagnóstico provável de anemia falciforme; a Hb FABart's é considerada como traço de α talassemia, e neste caso Hb Bart's encontra-se em concentração entre 5% e 10%; a denominação de Hb BART'S, provável hemoglobina H é sugestivo de doença da Hb H, neste caso encontra-se em concentração entre 20% e 30%; o traço da Hb C são denominados FAC e ACF e o traço da Hb D é denominado FAD.

Das 17494 crianças que tiveram amostra de sangue coletada para exame entre 2005 e 2007, verificou-se 16703 (95,48%) apresentaram diagnóstico normal no teste de triagem neonatal e que 356 (2,03%) nasceram pré-termo (RNPT), sendo por isso não analisados, totalizando 17059 crianças (97,51%). Das 435 crianças restantes, 5 (0,03%) foram positivas para HC, 2 (0,01%) para PKU e 428 (2,45%) casos de hemoglobinopatias, conforme demonstra a Figura 12 que apresenta a distribuição percentual geral da triagem neonatal no período compreendido entre 2005 a 2007.

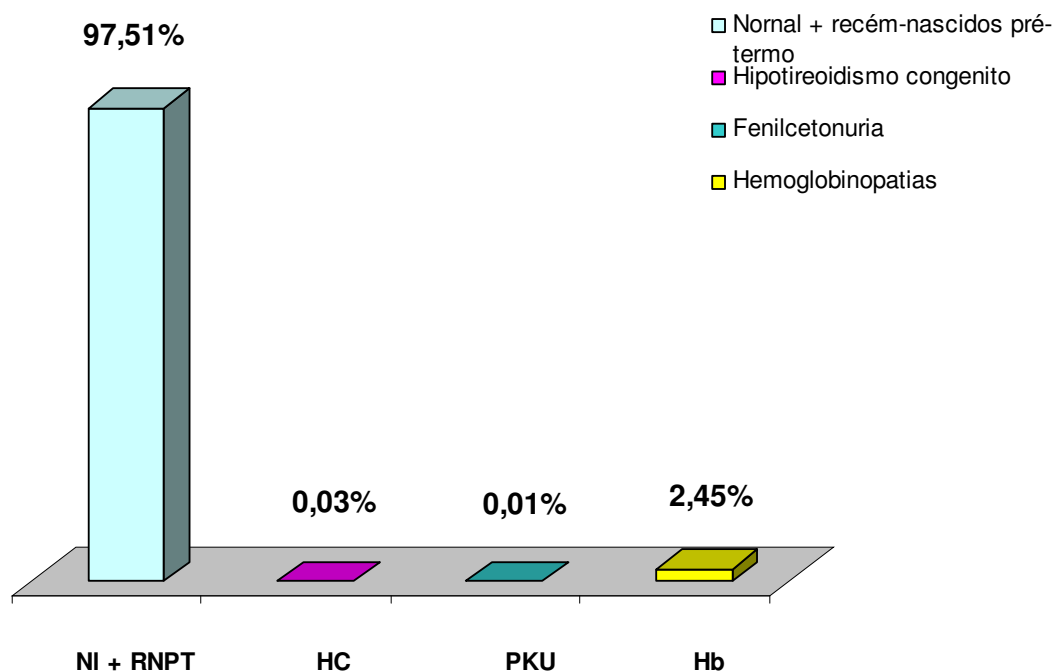


Figura 12 - Distribuição percentual geral do panorama da Triagem Neonatal de São José do Rio Preto no período entre 2005 e 2007.

Na distribuição dos 428 casos positivos para Hb encontrados na amostra 13 casos (3,04%) apresentam padrão de normalidade, 4 casos

(0,93%) com diagnóstico inconclusivo, 5 casos (1,17%) de provável doença e 406 casos (94,86%) de outras associações hemoglobínicas que são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição de freqüências e percentual dos resultados obtidos na triagem neonatal das hemoglobinopatias segundo o tipo. Relativo ao total de 17494 crianças testadas.

Hemoglobinopatias	Freqüência (%)
FA ^(#)	1 (0,01%)
AF ^(#)	1 (0,006%)
AFA2 ^(#)	11 (0,06%)
FAS	271 (1,55%)
AFS	2 (0,01%)
ASF	12 (0,07%)
AS	1 (0,006%)
FSA*	4 (0,02%)
FS	1 (0,01%)
FA IND	22 (0,12%)
FAB'S	1 (0,006%)
FASB'S	2 (0,01%)
FACB'S	2 (0,01%)
FAC	87 (0,5%)
ACF	3 (0,02%)
FAD	3 (0,02%)
INCL5 ^(##)	3 (0,02%)
INCL6 ^(##)	1 (0,006%)
Total	428 (2,45%)

(#) = considerados padrões normais de hemoglobinas (Hb FA com baixa concentração de Hb A)

(##) = testes inconclusivos

Em 2005, de um total de 5588 crianças foram observados 5466 (97,82%) casos de normalidade; 110 (1,97%) casos de crianças prematuras; 119 (2,13%) casos de hemoglobinopatias, 1 (0,02%) de HC; e 2 (0,03%) de PKU. Em 2006, de um total de 5877 crianças avaliadas, 5717 (97,28%) apresentaram normalidade no teste de triagem neonatal; 137 (2,33%) nasceram prematuras; 158 (2,69%) apresentaram hemoglobinopatias e foram constatados somente 2 casos (0,03%) de HC. No ano de 2007, de um total de 6029 crianças analisadas, 5876 (97,46%) apresentaram normalidade; 109 (1,81%) nasceram prematuras; 151 (2,51%) casos de hemoglobinopatias e somente 2 casos (0,03%) de HC. Em 2006 e 2007 não foram diagnosticados casos de PKU.

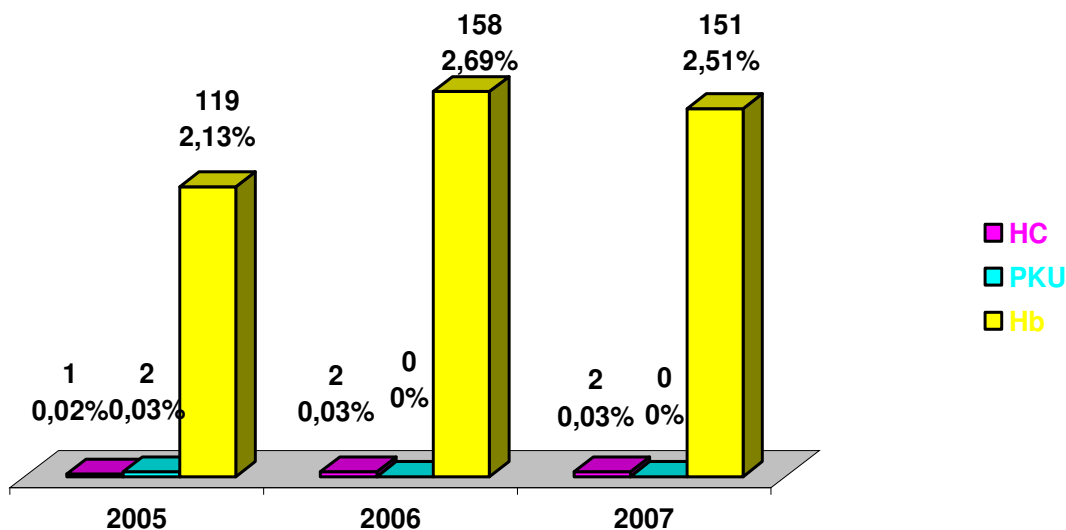


Figura 13 – Distribuição numérica e percentual das doenças encontradas de acordo com cada período estudado.

A distribuição do sexo com relação às doenças triadas na amostra são apresentados na Figura 14, onde dos 5 casos de HC, 2 (40%) eram do sexo

masculino e 3 (60%) do sexo feminino. Quanto aos casos de PKU os 2 (100%) eram do sexo masculino. Os casos de hemoglobinopatias apresentaram 206 (48,13%) casos do sexo masculino, 215 (50,23%) casos do sexo feminino e 7 (1,64%) casos não informados (NI).

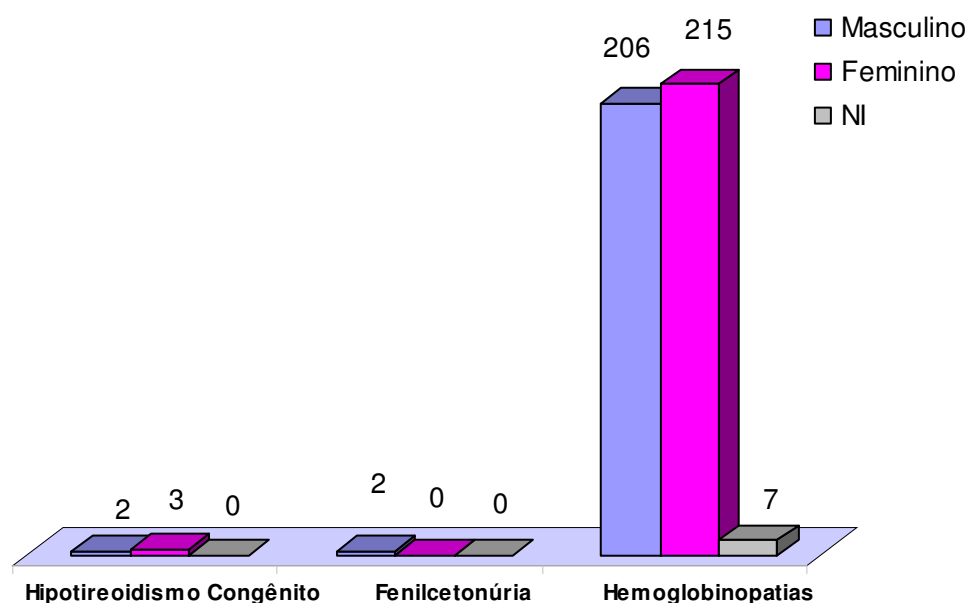


Figura 14 – Distribuição numérica das doenças encontradas de acordo com o sexo.

3.5 Análise comparativa entre as crianças nascidas e testadas em São José do Rio Preto e região de acordo com os bancos de dados utilizados

De acordo com dados dos postos de coletas do município de São José do Rio Preto, observa-se que o número de crianças testadas diverge do número informado sobre as coletas de sangue examinadas. Tal fato pode ser

explicado pela forma não padronizada e não integrada de registro das informações. Problemas comuns de contagem, duplicidade e, até mesmo, de registro propriamente dito podem estar implícitos na contagem geral. Pelos dados relativos à coleta de sangue para exame, controlados pela APAE-SP, foram realizados 17494 testes em São José do Rio Preto. Já pelos dados obtidos dos postos de coleta (hospitais) o total informado é de 17951 testes, perfazendo uma diferença de 457 testes a mais (2,61%).

A análise do quadro comparativo de crianças testadas e nascidas vivas em São José do Rio Preto e região, embasando-se nos dados dos postos de coleta, está apoiada na Tabela 7, a qual mostra resultados relativos às crianças testadas em São José do Rio Preto e região, de acordo com ambas as fontes de informações acessadas.

Tabela 7 - Diferença percentual entre os dados coletados (analisados) obtidos na APAE-SP e os dados observados nos registros dos postos de coleta.

Ano	Crianças testadas		Diferença percentual
	Coleta de sangue (APAE)	Postos de Coleta (hospitais)	
2005	5588	5790	3,61%
2006	5877	6043	2,82%
2007	6029	6118	1,47%
2005 a 2007	17494	17951	2,61%

De acordo com os dados da Tabela 7, verifica-se que a maior diferença percentual é referente ao ano de 2005 (3,61%), sendo que essa diferença

decrece ao longo dos anos analisados.

Os dados da Tabela 7 serviram de base para a análise do quadro comparativo de crianças nascidas e testadas em São José do Rio Preto e região. A Tabela 8 traz os resultados da distribuição percentual dos nascimentos e dos testes de triagem neonatal realizados por ano de acordo com os dados da APAE-SP e dos postos de coletas (hospitais do município de José do Rio Preto).

Tabela 8 - Distribuição percentual das crianças testadas residentes em São José do Rio Preto e residentes na região.

Ano	Crianças testadas			Total
	Nascidos vivos	Residentes em Rio Preto	Residentes na região	
2005	4810	4602 (79,48%)	1188 (20,52%)	5790
2006	4710	4735 (78,36%)	1308 (21,64%)	6043
2007	4811	4632 (75,71%)	1486 (24,29%)	6118
2005 a 2007	14331	13969 (77,82%)	3982 (22,18%)	17951

Os dados da Tabela 8 revelam que houve um aumento do número de testes realizados em crianças que residem na região de São José do Rio Preto. Em 2005, 20,52% das crianças testadas residiam na região e, esse percentual aumentou para 24,29% em 2007.

Ainda sobre a Tabela 8, é importante salientar que a fidelidade dos resultados pode estar comprometida pela divergência de informações entre as bases de dados acessadas. Percebe-se que nos anos de 2005 e 2007, o

número de crianças testadas residentes em São José do Rio Preto é inferior ao número de nascidos vivos na cidade. Em contrapartida, no ano de 2006, o número de crianças testadas e residentes na cidade é superior ao número de nascimentos.

A Figura 15 mostra a evolução do número de crianças testadas residentes na cidade de São José do Rio Preto e na região de acordo com os dados dos postos de coleta de São José do Rio Preto.

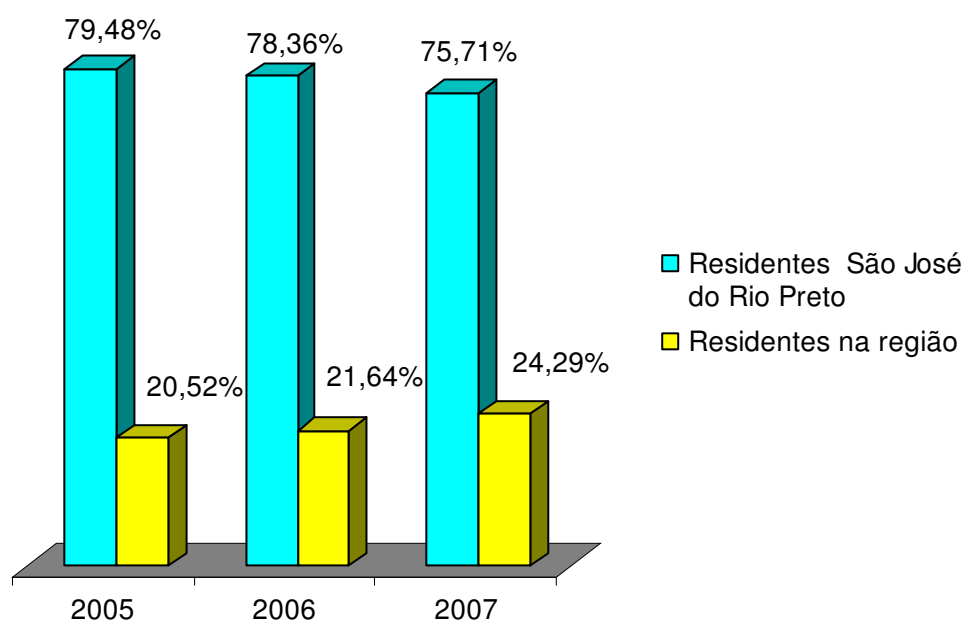


Figura 15 - Evolução percentual das crianças testadas residentes em Rio Preto e residentes na região de acordo com cada período estudado.

4 DISCUSSÃO

A Triagem Neonatal é um meio de diagnosticar precocemente doenças congênitas que não apresentam sintomas no período neonatal.⁽⁶⁴⁾ No Brasil a Portaria Ministerial nº 822/2001⁽¹⁶⁾ que regulamenta a detecção precoce das doenças genéticas incluídas no PNTN determina que cada estado deve ter ao menos uma unidade de referência que realize triagem neonatal para HC, PKU, Hemoglobinopatias e FC.^(65,66) O teste conhecido como “teste do pezinho” é realizado com gotas de sangue obtidas pela punção do calcanhar do RN e colhidas em papel filtro, de preferência entre o 3º e o 7º dia de vida.⁽¹⁶⁾

O PNTN objetiva que o rastreamento tenha cobertura de 100%, ou seja, que 100% dos nascidos vivos sejam rastreados para se estabelecer o diagnóstico e iniciar o atendimento médico e tratamento das crianças detectadas com qualquer uma das doenças triadas,⁽⁶⁷⁾ uma vez que a importância destas doenças na saúde pública e nas irreversíveis repercussões que estas podem provocar nos indivíduos afetados podem ser minimizados com diagnóstico e intervenção precoces facilitadas pela triagem neonatal.⁽⁶⁶⁾

O programa de triagem no Brasil, devido aos diferentes níveis de organização das redes assistências de cada Estado, da variação percentual de cobertura e das diversidades das características populacionais existentes no país,⁽⁶⁵⁾ é organizado em três fases de implantação, sendo a fase I detecção de HC e PKU, fase II HC, PKU e AF e outras hemoglobinopatias e fase III para detecção de HC, PKU, AF e outras hemoglobinopatias e FC.^(65,68)

O município de São José do Rio Preto, foco deste estudo, faz parte do programa estabelecido no Estado de São Paulo e se encontra em fase II, ou seja, detectando HC, PKU e AF e outras hemoglobinopatias.

HC é um distúrbio metabólico sistêmico, caracterizado pela deficiência da produção de hormônios tireoideanos.⁽¹⁷⁾ e representa uma das causas mais comuns de retardo mental passível de prevenção.⁽¹⁸⁾

Os hormônios tireoideanos são fundamentais na organogênese do sistema nervoso central até os dois anos de vida, contribuindo para a formação do córtex cerebral, auditivo, hipocampo e cerebelo. Dessa forma o feto fica protegido pelos hormônios maternos até o nascimento. Após os dois anos os recém-nascidos não detectados apresentarão deficiência física e mental.⁽¹⁷⁾

O HC tem uma incidência ao redor de 1:4000 nascidos vivos.^(15,17,22,27) Os sinais clínicos são inespecíficos e aparentemente todos os bebês são normais. A sintomatologia é mais evidente em torno dos três meses de vida, quando os danos neurológicos já podem estar estabelecidos.⁽²¹⁾

Segundo os dados de literatura, a prevalência é maior no sexo feminino do que no sexo masculino (2:1).^(21,22) Em nosso estudo, encontramos predominância no sexo feminino (1,8:1). Alguns índices apontados por estudos brasileiros demonstram a incidência de 1:4375 no Estado de Minas Gerais,⁽⁶⁹⁾ 1:3177 em Santa Catarina,⁽⁶⁷⁾ 1:4850 em Sergipe.⁽⁷⁰⁾ Em nosso estudo, encontramos 1 caso em 2005 para 5588 nascidos vivos (incidência de 1:5588), 2 casos em 2006 para 5877 nascidos vivos (incidência de 1:2939) e 2 casos em 2007 para 6029 nascidos vivos, com incidência de 1:3014 nascidos vivos,

totalizando uma incidência de 1:3499 no período estudado compatíveis aos dados da literatura.

A PKU é definida como erro inato no metabolismo do aminoácido fenilalanina (Phe)⁽⁷¹⁾ causada pela mutação do gene que codifica a enzima hidroxilase fenilalanina (PAH) ativada no fígado e, que responde pela transformação da fenilalanina em tirosina.^(35-37,68)

A PKU apresenta uma incidência aproximada em crianças americanas de 1:15000⁽³²⁾ e 1:13500 a 1:19000 nascidas vivas⁽³¹⁾ com predominância entre brancos e nativos americanos e baixa em negros, hispânicos e asiáticos.^(31,32) O estudo apontou presença de 2 casos de PKU em 2005 e nenhum caso nos anos de seguimento do levantamento, apresentando assim incidência total de 1:8747, elevada quando comparada às incidências relatadas na literatura.

Apresenta como sinais clínicos retardo mental,^(31,32,38,40) hipopigmentação da pele, atraso no desenvolvimento geral e intelectual severo,⁽³⁸⁾ microcefalia, atraso na fala, epilepsia, eczema e anormalidades comportamentais.^(31,32,40)

Hemoglobinopatias resultam de mutações nos genes que codificam as cadeias globínicas alfa e beta da molécula de hemoglobina e, atualmente, já são descritas mais de 1200 mutações nos genes dessas cadeias, sendo as mais freqüentes e clinicamente significantes as variantes estruturais para as hemoglobinas S e C.⁽⁷²⁻⁷⁴⁾

Os portadores de AF apresentam homozigose para o gene da hemoglobina S (SS) que podem combinar com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas em variantes estruturais, como a hemoglobina

C, hemoglobina D, talassemia gerando combinações que também são sintomáticas e denominadas, respectivamente, hemoglobinopatia SC, hemoglobinopatia SD, S/talassemia. No conjunto, todas essas formas sintomáticas do gene da HbS, em homozigose ou em combinação, são conhecidas como Doenças Falciformes e caracterizam-se pela presença de HbS \geq 50% na eletroforese de hemoglobina.⁽⁷⁴⁾ Além dessas hemoglobinopatias, o teste de triagem também detecta a hemoglobina BART'S que está presente somente em pacientes portadores de alfa-talassemia.^(74,75)

Devido a grande heterogeneidade genética da população brasileira, o maior estudo de prevalência de hemoglobinopatias no Brasil, por Naoum em 1987, demonstrou que 3,08% dos indivíduos analisados apresentavam padrões hemoglobínicos alterados e frequência de 0,04% de anemia falciforme.^(72,73,76) Contudo, estudo de Sommer *et al.*⁽⁷⁶⁾ na população do Rio Grande do Sul apontam prevalência de 1,4% de padrões hemoglobínicos alterados e 0,08% de casos de anemia falciforme e Almeida *et al.*⁽⁶⁴⁾ apontam alta incidência na população da Bahia em 2003 com 0,15% de casos de anemia falciforme detectados. Este estudo apresentou uma prevalência de 2,45% de hemoglobinopatias e 0,006% de anemia falciforme. Essas variações podem ser justificadas pela maior prevalência em afro-descendentes e pela população brasileira apresentar diferentes origens étnicas e diversificado grau de miscigenação, o que torna a triagem das hemoglobinopatias um problema de saúde pública.

De acordo com a Portaria GM/MS 822,⁽¹⁶⁾ orienta-se que toda criança nascida em território nacional têm o direito à triagem neonatal e que este deve

ocorrer em tempo máximo de 30 dias, sendo o período ideal entre o 3º e 7º dias de vida.

Estudos, como o desenvolvido no Estado do Pará por Benevides *et al.*⁽¹⁸⁾ apontam que a coleta foi realizada 48,1% dos casos em até trinta dias de vida e 37,4% acima de 30 dias e 14,5% não foi informado. Almeida *et al.*,⁽⁶⁴⁾ em estudo na Bahia, demonstraram que somente 14,5% da coleta foi realizado em até 7 dias, 63,9% de 8 a 30 dias e 21,6% com mais de 30 dias. Em nosso estudo a coleta foi realizada até 7 dias em 37,45% dos recém-nascidos testados e 62,55% com idade superior a 7 dias. Contudo apenas 0,89% destes realizaram o teste após 30 dias de vida.

Desta comparação, pode-se concluir que a maioria dos casos triados observados no estudo superou a orientação ideal da coleta ser realizada em até 7 dias, embora a quase totalidade tenha sido realizada em menos de 30 dias. Estes dados coletados vindo de um dos estados mais desenvolvidos do país causam preocupação, fato este justificado pela falta de campanhas em massa orientado sobre o período ideal para a coleta.

Entretanto, observou-se um aumento significativo de exames sendo realizados dentro dos 30 dias (tempo total), o que sugere que ações de melhorias no processo de análise das amostras tenham surtido efeito, principalmente considerando que o número de crianças nascidas vivas e testadas aumentou, conforme já mencionado anteriormente.

O índice de cobertura observada em estudos da literatura foi de 81% em Santa Catarina, 72% em Sergipe, 71,52% na Bahia e 93,2% em Maringá.^(64,65,67,70) Os resultados do estudo apontam uma cobertura em 2005 de

116,17%, em 2006 de 124,78% e 125,32% em 2007, perfazendo média percentual de 122,09% de cobertura total durante o período estudado. Observa-se que o número de crianças testadas é superior ao número de nascidas vivas, tal fato pode ser explicado pela forma não padronizada e não integrada de registro das informações. Outro fator que contribui para essa disparidade é que gestantes procedentes de outras localidades realizam seus partos no município, sendo seus recém-nascidos aqui testados e codificados como sendo de São José do Rio Preto.

Diante das dificuldades e limitações encontradas para a realização deste estudo enumeram-se abaixo algumas sugestões para beneficiar estudos futuros, bem como a rotina diária da prática do Programa de Triagem Neonatal no município:

1. Implantação de *software* com interface junto ao laboratório de referência para unificação das informações relativas ao programa evitando com isso divergências e duplicidade na captação de dados, bem como a informação da procedência do RN, uma vez que nem sempre os nascidos no município são de puérperas residentes no mesmo, obtendo-se índices estatísticos mais precisos e fidedignos possibilitando visualizar resultados reais do programa do município e da região.
2. Criação de um fluxo de captação dos exames realizados nos postos de coleta para catalogação e encaminhamento ao laboratório do centro de referência por uma logística mais rápida alcançada por meio de parcerias com empresas áreas e rodoviárias e o município; com a

finalidade de reduzir o tempo total do processo, agilizando com isso o diagnóstico e início de tratamento quando necessário.

3. Campanhas de divulgação para conscientização da população da importância da realização do “teste do pezinho” em forma de *folders* explicativos a serem ofertados durante o acompanhamento pré-natal.
4. Maior envolvimento e integração das equipes de saúde que participam do programa não somente no treinamento prático, mas, na conscientização da sua responsabilidade durante todo o processo até a confirmação do diagnóstico.

5 CONCLUSÕES

Os Programas de Triagem Neonatal são de suma importância na detecção precoce de doenças e no estabelecimento do tratamento. As conclusões do presente estudo foram:

- O número de crianças testadas é superior ao número de nascidas vivas no município, atingindo uma cobertura acima de 100%, o que pode ser explicado pela falta de padronização nos registros dos RNs de puérperas do município e da região;
- A análise do fluxo do programa e a idade das crianças na coleta encontram-se dentro do período preconizado como adequado, contudo não como período ideal;
- Das doenças triadas, apenas PKU apresentou-se acima da incidência relatada na literatura;
- A predominância do sexo entre as doenças triadas encontra-se em conformidade com a literatura.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Academy of Pediatrics. Serving the Family from Birth to the Medical Home: A Report from the Newborn Screening Task Force. *Pediatrics* 2000; 106:383-427.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. 2ª ed. ampl. série A Normas e Manuais Técnicos. Brasília (DF); 2004.
3. Leão LL, Aguiar MJB. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J Pediatr* 2008;84(4 Suppl):S80-90
4. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.
5. Acharya K, Ackerman PD, Ross LF. Pediatricians' attitudes toward expanding newborn screening. *Pediatrics* 2005;116(4):e476-84.
6. Dhondt JL. Neonatal screening: from the 'Guthrie age' to the 'genetic age'. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):418-22.
7. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 2007;28(9):831-45.
8. Crowe S. A Brief History of Newborn Screening in the United States. Staff Discussion Paper. Meeting of the National Bioethics Advisory Commission. The Ethics of Newborn Screening. Council Discussion of Staff Working Paper, 2008.

9. Brosco JP, Seider MI, Dunn AC. Universal Newborn Screening and adverse medical outcomes: a historical note. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(4):262-9.
10. Bradford L, Therrell JR. U.S. Newborn Screening Policy Dilemmas for the Twenty-First Century. *Mol Genet Metab* 2001;74(1-2):64-74.
11. UK Newborn Screening Programme Centre. Policies and standards. UK Newborn Screening Programme Centre, London, 2005.
12. De Carvalho TM, Dos Santos HP, Dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):615.
13. Güell R, Robaina R, González J, Alvarez MA, Fernández Yero JL. Programa nacional de detección precoz de hipotiroidismo congénito: Cuba, 1988. *Rev Cuba Endocrinol* 1989;1:61-67.
14. De Carvalho TM. Experiência do programa nacional de triagem neonatal do Brasil. *Acta Biochim Clin Latinoam* 2005;39(4):516-517.
15. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):466-81.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 822 de 6 de junho de 2001. Instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. Brasília (DF); 2001.
17. Ward LS, Maciel RMB, Magalhães RF, Kunii IS, Kurazawa GK, Matsumura LK, *et al.* Comparação entre duas estratégias para a detecção precoce do hipotiroidismo congênito. *Rev Assoc Med Bras* 1998;44(2):81-86.

18. Benevides AM, Lima CHV, Rocha CA, Correa ARR, El Husny AS, Fernandes-Caldato MC. Perfil epidemiológico de portadores de hipotireoidismo Congênito. *Rev Para Méd* 2006;20(3):23-26.
19. American Academy of Pediatrics. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;111(6):2290-2303.
20. Saglam H, Büyükuysal L, Köksal N, Ercan I, Tarim O. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Int Pediatr* 2007;49(1):76-79.
21. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999;9(7):735-40.
22. Radetti G, Zavallone A, Gentilli L, Beck-Peccoz P, Bona G. Foetal And neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr* 2002;54(5):383-400.
23. Kaye C. Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics* 2006;118:934-963.
24. Jain V, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Congenital hypothyroidism. *Indian J Pediatr* 2008;75(4):363-7.
25. LaFranchi S, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(5):559-78.
26. Tamam M, Adalet I, Bakir B, Türkmen C, Darendeliler F, Bas F, *et al.* Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Int Pediatr* 2009;51(4):464-8.
27. LaFranchi S. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in children. *Compr Ther* 1987;13(10):20-30.
28. Lenz AM, Root AW. Congenital Hypothyroidism: A Forgotten Clinical Diagnosis? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:623-624.

29. Ward LS, Kunii IS, Maciel RMB. Thyroid stimulating hormone levels in cord blood are not influenced by non-thyroidal mothers' diseases. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Méd* 2000;118(5):144-7.
30. Giugliani R, Costa JC, Dutra Filho CS, Severo C, Dutra JC, Pereira MLS, *et al.* Successful therapy of hyperphenylalaninemia due to defective tetrahydrobiopterin metabolism in two siblings. *Braz J Genet* 1986;9(4):685-92.
31. Charron CE. Gene therapy for phenylketonuria: dominant-negative interference in a recessive disease [tesis]. Gainesville (FL): Univ. Florida; 2005.
32. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management. *Pediatrics* 2001;108:972-82.
33. Spaapen LJM, Gozalbo-Rubio E. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency, state of the art. *Mol Genet Metab* 2003;78(2):93-99.
34. Matalon R, Michals-Matalon K, Koch R, Grady J, Tying S, Stevens RC. Response of patients with phenylketonuria in the US to tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab* 2005;86:S17-21.
35. Vilarinho L, Queirós A, Leandro P, Almeida IT, Rivera I. Fenilcetonúria Revisitada. *Arq Med*, 20(5-6):161-72, 2005.
36. Pey AL, Stricher F, Serrano L, Martinez A. Predicted effects of missense mutations on native-state stability account for phenotypic outcome in

- phenylketonuria, a paradigm of misfolding diseases. *Am J Hum Genet* 2007;81(5):1006-1024.
37. Zurflüh MR, Zschocke J, Lindner M, Feillet F, Chery C, Burlina A, *et al.* Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-Responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat* 2008;29(1):167-175.
38. Feillet F, Chery C, Namour F, Kimmoun A, Favre E, Lorentz E, *et al.* Evaluation of neonatal BH4 loading test in neonates screened for hyperphenylalaninemia. *Early Hum Dev* 2008;84:561-567.
39. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G, Korall H, Blau N. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab* 2005;86(Suppl 1):S75-80.
40. Følling I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl* 1994;407:4-10.
41. González EC, Frómeta A, Del Río L, Castells E, Robaina MS, García SM, *et al.* Cuban neonatal screening of phenylketonuria using an ultramicro-fluorometric test. *Clin Chim Acta* 2009;402(1-2):129-3.
42. Trefz FK, Blau N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 2003;112:1566-1569.
43. Sanford M, Keating GM. Sapropterin: a review of its use in the treatment of primary hyperphenylalaninaemia. *Drugs* 2009;69(4):461-76.
44. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (Hb S) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151(9):839-845.
45. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79:704-712.

-
46. Backes CE, Mallmann FG, Dassi T, Bazzo ML, Santos-Silva MC. The importance of the hemoglobinopathy detection in National Neonatal Screening Programs. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2005;27(1):43-47.
 47. American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2002;109(3):526-535.
 48. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86(6):480-7.
 49. Tchuente JM, Shokunbi WA. Survival Probability of Sickle Cell Patients with Respect to HbF Levels. *J Appl Scienc* 2006;6(13):2804-2808.
 50. Watanabe AM, Pianovski MAD, Zanis Neto J, Lichtvan LCL, Chautard-Freire-Maia EA, Domingos MT, *et al.* Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal. *Cad Saúde Publica* 2008;24(5):993-1000.
 51. Dunlop Rj, Bennett KC. Pain management for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003350.
 52. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters MC, Lubin B, Lorey F, *et al.* Newborn screening for hemoglobinopathies in Califórnia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(4):486-90.
 53. National Institute of Health. US Department of the Health and Human Services. Public Health Service. Management and therapy of sickle cell disease. NIH Publication;95-2117, 1995.
 54. Melo-Reis PR, Araújo LMM, Dias-Penna KGB, Mesquita M, Castro F, Costa SHN. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2006;28(2):149-152.

55. Galiza Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras Patol Med Lab* 2003;39(1):51-56.
56. Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *B J Haematol* 2005;129:465-481.
57. Guimarães TMR, Miranda WL, Tavares MMF. O cotidiano das famílias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009;31(1):9-14.
58. Alexander N, Higgs D, Dover G, Serjeant GR. Are there clinical phenotypes of homozygous sickle cell disease? *Br J Haematol* 2004;126(4):606-11.
59. Cançado R, Jesus JA. A doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoterap* 2007;29(3):203-6.
60. US Department of Health. Washington State Department of Health. Newborn Screening Program. Washington. DC. 2006. Disponível em: <http://www.doh.wa.gov/EHSPHL/PHL/Newborn/scpg.htm>. Acesso em: 21 Abr 2009.
61. Daut LE, Zechmaister D, Portal L, Camargo Neto E, Silla LMR, Giugliani R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2002;18(3):833-841.
62. Boemer F, Ketelslegers O, Minon JM, Bours V, Schoos R. Newborn screening for sickle cell disease using tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008;54(12):2036-41.
63. Bandeira FMGC, Santos MNN, Bezerra MA, Gomes YM, Araújo AS, Braga MC, *et al.* Triagem familiar pra o gene HBB*S e detecção de novos casos de traço falciforme em Pernambuco. *Rev Saúde Pública* 2008;42(2):234-41.

64. Almeida AM, Godinho TM, Rehem AP, Jalil HM, Fukuda TG, Araújo EP, *et al.* Avaliação do programa de triagem neonatal na Bahia no ano de 2003. *Rev Bras Saúde Mater Infant* 2006;6(1):85-91.
65. Carvalho MDB, Pelloso SM, Higarashi IH, Luz GS. Cobertura do programa de triagem neonatal em Maringá (PR), 2001 a 2006. *Acta Paul Enferm* 2008;21(10):89-93.
66. Dantas M, Miguel D, Pereira M, Toralles MB, Alves C. A importância da Triagem Neonatal no Hipotireoidismo Congênito: análise secundária de dados. *Gaz Méd Bahia* 2007;77(Sup 1):S82-S87.
67. Nascimento MI, Pires MMS, Nassar SM, Ruhland L. Avaliação do Programa de Rastreamento Neonatal para Hipotireoidismo Congênito da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47(1):75-81.
68. Stranieri I, Takano OA. Avaliação do Serviço de Referência em Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Mato Grosso, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(4):446-452.
69. Silva LO, Dias VMA, Silva IN, Chagas AJ. Hipotireoidismo Congênito Transitório: perfil das crianças identificadas no Programa estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(4):521-528.
70. Ramalho RJR, Ramalho ARO, Oliveira CRP, Aguiar-Loveira MH. Evolução do Programa de Triagem Neonatal para o Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria no Estado do Sergipe de 1995 a 2003. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48:890-896.

71. Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. *Curr Opin Pediatric* 2002;14(6):702-706.
72. Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Cienc Saúde Coletiva* 2002;7(1):129-137.
73. Silva KR, Yamaguchi MU. Os benefícios da inclusão das hemoglobinopatias na triagem neonatal. *Arq Cienc Saúde Unipar* 2007;11(1):67-73.
74. Garanito MP. Hemoglobinopatias – interpretação do teste de triagem neonatal. *Pediatria* 2008;30(3):172-176.
75. Cançado RD. Talassemias alfa. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2006. 28(2):81-87.
76. Sommer CK, Goldbeck AS, Wagner SC, Castro SM. Triagem neonatal para hemoglobinopatias experiência de um ano rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006;22(8):1709-1714.

7 APÊNDICE**FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)


Parecer n.º 015/2006

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo n.º **0724/2006** sob a responsabilidade de Milene Ribeiro, com o título "Contribuição ao estudo da triagem neonatal em São José do Rio Preto", está de acordo com a Resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 13 de fevereiro de 2006.


Prof. Dr. Antonio Carlos Pires
Coordenador do CEP/FAMERP

8 ANEXO

Portaria GM/MS n.º 822, de 06 de junho de 2001.

O Ministro de Estado da Saúde no uso de suas atribuições legais, Considerando o disposto no inciso III do Artigo 10 da Lei nº 8069, de 13 de julho de 1990, que estabelece a obrigatoriedade de que os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos e particulares, procedam a exames visando o diagnóstico e terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, bem como prestar orientação aos pais;

Considerando a necessidade de definir, claramente, a que exames para detecção de anormalidades no metabolismo do recém-nascido se refere o texto legal supramencionado, com o propósito de, ao nominá-los, permitir o desenvolvimento de uma política mais adequada de controle e avaliação sobre o processo e de garantir que os exames sejam efetivamente realizados;

Considerando a Portaria GM/MS nº 22, de 15 de janeiro de 1992, que trata do Programa de Diagnóstico Precoce do Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria;

Considerando a necessidade de ampliar o acesso à Triagem Neonatal no País e buscar a cobertura de 100% dos recém-nascidos vivos, cumprindo assim os princípios de equidade, universalidade e integralidade que devem pautar as ações de saúde;

Considerando a necessidade de definir e ampliar a gama de doenças congênitas a serem, prioritariamente, incluídas na Triagem Neonatal no País e que isso seja feito dentro de rigorosos critérios técnicos que levem em conta, entre outros aspectos, a sua frequência na população, possibilidade de tratamento e benefícios gerados à saúde pública;

Considerando a diversidade das doenças existentes e a necessidade de definir critérios de eleição daquelas que devam ser inseridas num programa de triagem neonatal de características nacionais, como o fato de não apresentarem manifestações clínicas precoces, permitirem a detecção precoce por meio de testes seguros e confiáveis, serem amenizáveis mediante tratamento, serem passíveis de administração em programas com logística definida de acompanhamento dos casos – da detecção precoce, diagnóstico definitivo, acompanhamento clínico e tratamento e, por fim, terem uma relação custo/benefício economicamente viável e socialmente aceitável;

Considerando a necessidade de complementar as medidas já adotadas pelo Ministério da Saúde no sentido de uniformizar o atendimento, incrementar o custeio e estimular, em parceria com os estados, Distrito Federal e municípios, a implantação de um Programa Nacional de Triagem Neonatal;

Considerando a necessidade de prosseguir e incrementar as políticas de estímulo e aprimoramento da Triagem Neonatal no Brasil e de adotar medidas que possibilitem o avanço de sua organização e regulação e que isso tenha por base a implantação de Serviços de Referência em Triagem Neonatal / Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas;

Considerando que estes Serviços devem ser implantados e se constituir em instrumentos ordenadores e orientadores da atenção à saúde e estabelecer ações que integrem todos os níveis desta assistência, definam mecanismos de regulação e criem os fluxos de referência e contra-referência que garantam o adequado atendimento, integral e integrado, ao recém-nascido, e Considerando a necessidade de ampliar as medidas e os esforços para que se criem os meios capazes de produzir a redução da morbi-mortalidade relacionadas às patologias congênitas no Brasil, resolve:

Art. 1º Instituir, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal / PNTN.

§ 1º O Programa ora instituído deve ser executado de forma articulada pelo Ministério da Saúde e pelas Secretarias de Saúde dos estados, Distrito Federal e municípios e tem por objetivo o desenvolvimento de ações de triagem neonatal em fase pré-sintomática, acompanhamento e tratamento das doenças congênitas detectadas inseridas no Programa em todos os nascidos-vivos, promovendo o acesso, o incremento da qualidade e da capacidade instalada dos laboratórios especializados e serviços de atendimento, bem como organizar e regular o conjunto destas ações de saúde;

§ 2º O Programa Nacional de Triagem Neonatal se ocupará da triagem com detecção dos casos suspeitos, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento dos casos identificados nas seguintes doenças congênitas, de acordo com a respectiva Fase de Implantação do Programa:

- a - Fenilcetonúria;
- b - Hipotireoidismo Congênito;
- c - Doenças Falciformes e outras Hemoglobinopatias;
- d - Fibrose Cística.

§ 3º Em virtude dos diferentes níveis de organização das redes assistenciais existentes nos estados e no Distrito Federal, da variação percentual de cobertura dos nascidos-vivos da atual triagem neonatal e da diversidade das características populacionais existentes no País, o Programa Nacional de Triagem Neonatal será implantado em fases, estabelecidas neste ato.

Art. 2º Estabelecer as seguintes Fases de Implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal:

- Fase I - Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito

Compreende a realização de triagem neonatal para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, com a detecção dos casos suspeitos, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento dos casos identificados. Os estados e o Distrito Federal deverão garantir a execução de todas as etapas do processo, devendo, para tanto, organizar uma Rede de Coleta de material para exame (envolvendo os municípios) e organizar/cadastrar o(s) Serviço(s) Tipo I de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas que garantam a realização da triagem, a confirmação diagnóstica e ainda o adequado acompanhamento e tratamento dos pacientes triados;

- Fase II - Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito + Doenças Falciformes e outras Hemoglobinopatias

Compreende a realização de triagem neonatal para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias, com a detecção dos casos suspeitos, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamentos dos casos identificados. Os estados e o Distrito Federal deverão garantir a execução de todas as etapas do processo, devendo, para tanto, utilizar a rede de coleta organizada/definida na Fase I e organizar/cadastrar o(s) Serviço(s) Tipo II de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas que garantam a realização da triagem, a confirmação diagnóstica e ainda o adequado acompanhamento e tratamento dos pacientes triados;

- Fase III - Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Doenças Falciformes e outras Hemoglobinopatias + Fibrose Cística Compreende a realização de triagem neonatal para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes, outras hemoglobinopatias e fibrose cística com a detecção dos casos suspeitos, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento dos casos identificados. Os estados e o Distrito Federal deverão garantir a execução de todas as etapas do processo,

devendo, para tanto, utilizar a rede de coleta organizada na Fase I e organizar/cadastrar o(s) Serviço(s) Tipo III de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas que garantam a realização da triagem, a confirmação diagnóstica e ainda o adequado acompanhamento e tratamento dos pacientes triados.

Art. 3º Estabelecer, na forma do Anexo I desta Portaria e em conformidade com as respectivas condições de gestão e a divisão de responsabilidades definida na Norma Operacional de Assistência à Saúde – NOAS-SUS 01/2001, as competências e atribuições relativas à implantação/gestão do Programa Nacional de Triagem Neonatal de cada nível de gestão do Sistema Único de Saúde.

Art. 4º Estabelecer, na forma do Anexo II desta Portaria, os critérios/exigências a serem cumpridas pelos estados e pelo Distrito Federal para habilitação nas Fases de Implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal definidas no Artigo 2º desta Portaria.

Art. 5º Determinar às Secretarias de Saúde dos estados, Distrito Federal e dos municípios, de acordo com seu nível de responsabilidade no Programa, que organizem Redes Estaduais de Triagem Neonatal que serão integradas por:

a - Postos de Coleta;

b - Serviços de Referência em Triagem Neonatal/ Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas Tipo I, II ou III;

§ 1º Compete aos municípios a organização/estruturação/ cadastramento de tantos postos de coleta quantos forem necessários para a adequada cobertura e acesso de suas respectivas populações, sendo obrigatória a implantação de pelo menos 01 (um) Posto de Coleta por município (municípios em que ocorram partos), em conformidade com o estabelecido no Anexo III desta Portaria;

§ 2º Compete aos estados e ao Distrito Federal a organização das Redes Estaduais de Triagem Neonatal, designando um Coordenador Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal, articulando os Postos de Coleta Municipais com o(s) Serviço(s) de Referência, os fluxos de exames, a referência e contra-referência dos pacientes triados;

§ 3º Compete, ainda, aos estados e ao Distrito Federal a organização/estruturação/cadastramento de Serviço(s) de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas, de acordo com a Fase de implantação do Programa, respectivamente de Tipo I, II ou III, que estejam aptos a realizar a triagem, a confirmação diagnóstica, o acompanhamento e tratamento das doenças triadas na Fase de Implantação do Programa em que o estado estiver, em conformidade com o estabelecido no Anexo III desta Portaria, sendo obrigatória a implantação de pelo menos 01 (um) Serviço de Referência por estado no tipo adequado à sua Fase de Implantação do Programa.

Art. 6º Aprovar, na forma do Anexo III desta Portaria, as Normas de Funcionamento e Cadastramento de Postos de Coleta e de Serviços de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas.

Art. 7º Estabelecer que os estados e o Distrito Federal, para que possam executar as atividades previstas no Programa Nacional de Triagem Neonatal, deverão se habilitar, pelo menos, na Fase I de Implantação do Programa, até o último dia útil da competência agosto/2001.

Art. 8º Excluir, da Tabela do Sistema de Informações Ambulatoriais - SIA/SUS, a contar da competência setembro/2001, o procedimento de código 11.052.11-2 – Teste de Triagem Neonatal (TSH e Fenilalanina).

Art. 9º Incluir, na Tabela do Sistema de Informações Ambulatoriais - SIA/SUS, a contar da competência setembro/2001, os seguintes procedimentos:

07.051.03-4 Coleta de Sangue para Triagem Neonatal 0,50;

11.201.01-0 Dosagem de Fenilalanina e TSH (ou T4) 11,00;

11.202.01-7 Dosagem de Fenilalanina e TSH (ou T4) e Detecção de Variantes de Hemoglobina 19,00;

11.203.01.3 Dosagem de Tripsina Imunorreativa 5,00;

11.211.01-6 Dosagem de Fenilalanina (controle / diagnóstico tardio) 5,00;

11.211.02-4 Dosagem de TSH e T4 livre (controle / diagnóstico tardio) 12,00;

11.211.03-2 Detecção de Variantes da Hemoglobina (diagnóstico tardio) 8,00;

11.211.04-0 Detecção Molecular de Mutação das Hemoglobinopatias (confirmatório) 60,00;

11.211.05-9 Detecção Molecular para Fibrose Cística (confirmatório) 60,00;

38.071.01-0 Acompanhamento em SRTN a Pacientes com Diagnóstico de Fenilcetonúria 25,00;

38.071.02-9 Acompanhamento em SRTN a Pacientes com Diagnóstico de Hipotireoidismo Congênito 25,00.

9 Diagnóstico de Hipotireoidismo Congênito

38.071.03-7 Acompanhamento em SRTN a Pacientes com Diagnóstico de Doenças Falciformes e Outras Hemoglobinopatias 25,00;

38.071.04-5 Acompanhamento em SRTN a Pacientes com Diagnóstico de Fibrose Cística 25,00.

§ 1º A Secretaria de Assistência à Saúde/SAS definirá, em ato próprio, os serviços/classificação a que estarão vinculados os procedimentos ora incluídos, suas compatibilidades, instruções de realização e cobrança bem como outras orientações necessárias a sua plena implementação;

§ 2º Os procedimentos ora incluídos somente poderão ser realizados/cobrados por aqueles serviços habilitados para tal, de acordo com a Fase de Implantação do Programa em que o estado estiver, em conformidade com as normas complementares a esta Portaria a serem publicadas em ato da Secretaria de Assistência à Saúde/SAS.

Art. 10 Definir recursos financeiros a serem destinados ao financiamento das atividades estabelecidas nesta Portaria no montante de R\$ 35.000.000,00 (trinta e cinco milhões de reais), sendo que destes, R\$ 11.000.000,00 (onze milhões de reais) correspondem a recursos adicionais aos atualmente despendidos na Triagem Neonatal.

§ 1º Os recursos adicionais de que trata o caput deste Artigo serão disponibilizados pelo Fundo de Ações Estratégicas e Compensação – FAEC, sendo que sua incorporação aos tetos financeiros dos estados ocorrerá na medida em que estes se habilitarem nas respectivas Fases de Implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal, em conformidade com o estabelecido nesta Portaria.

§ 2º Os recursos orçamentários de que trata esta Portaria correrão por conta do orçamento do Ministério da Saúde, devendo onerar os Programas de Trabalho: 10.302.0023.4306 – Atendimento Ambulatorial, Emergencial e Hospitalar em regime de Gestão Plena do Sistema Único de Saúde – SUS; 10.302.0023.4307 – Atendimento Ambulatorial, Emergencial e Hospitalar prestado pela Rede Cadastrada no Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 11 Determinar que a Secretaria de Assistência à Saúde elabore e publique o Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal e adote as demais medidas necessárias ao fiel cumprimento do disposto nesta Portaria, definindo, se for o caso, a inclusão/alteração de procedimentos/medicamentos nas Tabelas do SIA/SUS e SIH/SUS, pertinentes à adequada assistência aos pacientes, determinação extensiva às disposições constantes deste ato.

Art. 12 Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos financeiros a contar da competência setembro/2001.

JOSÉ SERRA
Ministro da Saúde