

## Estudo dirigido Triagem Neonatal

Profa. Dra. Ana Paula D.F.Guareschi

Leia o texto e responda os questionamentos.

### Deficiência da Biotinidase (DB)

A deficiência da biotinidase (DBT) é um erro inato do metabolismo, que causa um defeito no metabolismo da vitamina biotina, o organismo não consegue reciclar ou usar a biotina da dieta. As pessoas não tratadas e com deficiência grave, por volta da sétima semana de vida, iniciam alterações neurológicas como crises epilépticas de difícil controle, hipotonia, microcefalia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e alterações cutâneas: dermatite eczematóide, candidíase e alopecia. Crianças e adolescentes com deficiência grave diagnosticados tardiamente, apresentam fraqueza dos membros, paresia espástica, diminuição da acuidade visual, perda auditiva e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Os indivíduos com deficiência parcial podem ter hipotonia, rash cutâneo e perda de cabelos, principalmente durante períodos de estresse.

### Prevalência

Varia com a população estudada. Mundialmente é em torno de 1: 60.000 nascidos vivos, forma grave e parcial, juntas. No Brasil temos um estudo de 1998 realizado em Curitiba (PINTO et cols.) que encontrou 2 pacientes em pesquisa de 125.000 amostras, valor próximo a 1:60.000. Outro estudo em 2004 (NETO et cols.) de 225.136 amostras foram encontrados 2 pacientes com a forma grave e 1 com a forma parcial, dando uma prevalência conjunta de 1: 41.000 nascidos vivos. Na verdade, a prevalência brasileira será estabelecida após a implantação do teste da atividade da biotinidase na Triagem Neonatal em todo território nacional.

### Genética

A DB é uma doença genética, hereditária de herança autossômica recessiva, ou seja, os pais obrigatoriamente têm pelo menos uma cópia de um gene alterado e se o casal é heterozigoto (Aa) a cada gestação correm risco de ter um filho afetado ou filha afetada, uma chance em quatro, ou seja, 25% a cada gestação. O gene alterado carrega a informação para produzir a enzima biotinidase errada e por isso a enzima não funciona direito. Os pais que têm pelo menos um gene (A) com a informação correta não apresentam nenhum problema, porque produzem cerca de 50% de uma enzima normal, que vai fazer a sua função de prover biotina para um metabolismo normal. Deve ser realizado o aconselhamento genético aos pais e os irmãos, que também devem ser testados quanto a DB. Diagnóstico É laboratorial! Considera-se deficiência grave, quando a atividade da enzima biotinidase no plasma é menor do que 10%, e parcial quando a atividade é de 10 a 30%. O diagnóstico da forma grave e parcial já pode ser feito na triagem neonatal, garantindo diagnóstico e tratamento precoce, prevenindo as manifestações clínicas graves da doença. Todas as crianças, com teste da triagem neonatal positivo devem realizar a dosagem plasmática da biotinidase para o diagnóstico de certeza.

### Tratamento

É simples e de baixo custo! Limita-se à suplementação de biotina por via oral na dose de 20 mg/dia, independentemente do peso, durante toda a vida do doente. Aquelas pessoas que já possuem os sintomas da doença têm melhora com o uso da biotina, com regressão parcial do quadro clínico. Mas, muitas vezes, eles necessitam de tratamento das alterações visuais, auditivas e do desenvolvimento. Os Bebês tratados precocemente devem permanecer assintomáticos, com desenvolvimento neurológico normal, desde que mantenham o tratamento com biotina oral pela vida toda. Acompanhamento Todas as crianças detectadas com DB devem fazer exame oftalmológico e teste de audição uma vez ao ano; ter atendimento regular com o médico da Unidade Básica de Saúde e avaliação anual em Centro de Referência. Para as crianças ou adolescentes com sintomas devem ser avaliados em Centro de Referência e realização da dosagem de 9 ácidos orgânicos na urina se houver retorno de sintomas após terapia com a biotina (em geral por falta de adesão). A dosagem de biotina em sangue ou urina pode ser útil para determinar adesão ao tratamento.

### Hiperplasia Adrenal Congênita

HAC é um erro inato do metabolismo, que causa a falta de uma enzima, a 21 - Hidroxilase em 90 a 95% dos casos. Doença genética, congênita, crônica e incurável. A deficiência dessa enzima determina a insuficiência hormonal dos glicocorticóides e dos mineralocorticóides, o que causa a deficiência na síntese da aldosterona e o excesso dos andrógenos. O conjunto de manifestações clínicas de correntes dessas falhas hormonais, podem se manifestar e sob três formas clínicas: forma clássica perdedora de sal (60% dos casos), forma clássica não perdedora de sal e a forma não clássica. A forma perdedora de sal é a mais grave e causa nas meninas a virilização da genitália externa (malformação genital) e nos meninos, na fase tardia da doença, puberdade precoce (macrogenitossomia). Os Bebês de maior risco de morte são os meninos e meninas, nos quais a virilização da genitália não é identificada. A deficiência dos hormônios mineralocorticóides causa a crise adrenal ou fase aguda da HAC. O início dos primeiros sinais de adoecimento, já acontece na primeira semana de vida desses bebês. As alterações mais frequentes são: desidratação grave, hipotensão, hiponatremia, hiperpotassemia e morte.

#### Prevalência

Em 2011 foram estudados 67.640 amostras de sangue coletados no Teste do Pezinho em São Paulo (piloto TNN - SP : HC - FMUSP X APAE –SP), foram confirmados 77 casos positivos para HAC, mas foram gerados 6600 resultados falso – positivos (crianças saudias, com exame alterado). Diagnóstico O hormônio marcador do diagnóstico da HAC-21OH é a 17OH-progesterona no papel de filtro. Após o Teste do Pezinho precisamos confirmar o diagnóstico, com uma dosagem hormonal no plasma sanguíneo e a metodologia disponível no mundo todo, dura entre 7 a 10 dias (Radioimunoensaio). Considerando, que o intervalo de tempo entre o nascimento do bebê doente, a realização do Teste do Pezinho e a obtenção do resultado do exame 10 confirmatório é muito grande (15 dias no mínimo). Considerando que hoje a maioria, desses Bebês perdedores de sal morre na segunda semana de vida. A ação da TNN em para salvar da morte o bebê perdedor de sal, será encaminhar todos os bebês selecionados como suspeitos de HAC, para avaliação nos Serviços de Urgência e Emergência, o mais próximo do domicílio da família e ou da confiança dela, logo após o resultado do Teste do Pezinho, para que eles não morram da crise adrenal sem o tratamento adequado. A família portará em mãos o resultado o Teste do Pezinho + Carta de Suspeita + Algoritmo da conduta médica para diagnóstico e tratamento da Fase Aguda da HAC + Tratamento Medicamentoso pós – Crise Aguda Adrenal e encaminhamento para o Centro Especializado Referenciado Regional.

#### Diagnóstico da fase aguda da HAC

Os sinais e sintomas causados pela desidratação da HAC, não são os clássicos das desidratações por perdas comuns, mais frequentes na infância, como diarreia e vômitos. O bebê doente não ganha o peso esperado nas primeiras semanas de vida e mesmo desidratado não apresenta a boca seca, continua urinando normalmente e só altera o turgor da pele, na fase de tardia da desidratação. O conjunto de distúrbios hidroeletrolíticos da HAC associado à desnutrição aguda, determina uma instabilidade hemodinâmica extremamente grave, na qual só os tratamentos preconizados para as outras causas de desidratação, sem a reposição simultânea dos hormônios deficientes da HAC conduzem esses bebês a um quadro de choque hipovolêmico irreversível e morte. Tratamento Objetivos gerais do tratamento da HAC-21OH, são:

- Prevenir morte por insuficiência adrenal
- Fornecimento de dose fisiológica do glicocorticoide e evitar excesso de glicocorticoide.
- Redução da hipersecreção adrenocortical dos esteroides androgênicos.
- Promover crescimento e puberdade adequados.

#### Doses de Manutenção

a) GLICOCORTICOIDE: - Hidrocortisona\*: 10 a 15mg/m<sup>2</sup> - 3x/dia, oral 11 - Acetato de Cortisona\*: 10 a 15 mg/m<sup>2</sup> - 2 a 3 vezes ao dia. \*(em comprimidos/cápsulas. Na forma líquida somente formulação industrial)

b) MINERALOCORTICOIDE: • 9 $\alpha$ fluor-hidrocortisona (acetato de fludrocortisona): 0,05 100 a 0,2mg/dia - 1 ou 2x/dia, oral.

c) SAL • Cloreto de Sódio para lactentes: 1 a 2g/dia – diluir 1g de sal em 100ml de água e oferecer entre as mamadas até o final do primeiro ano de vida. Situações de Estresse Aumentar as doses em situações de

estresse 1. Extração dentária única processos febris simples (temp.> 37.8oC), traumatismo leve: Dobrar a dose do Glicocorticóide de manutenção

2. Cirurgias com anestesia local, extrações dentárias múltiplas:

- Dobrar a dose no dia do procedimento e aplicar 50mg de Hidrocortisona intramuscular (IM) 2 horas antes.

3. Infecções sistêmicas, traumatismos graves: • 50 a 100mg de Hidrocortisona intravenosa (IV) a cada 6 horas.

4. Cirurgias sob anestesia geral: • Hidrocortisona 50mg IV, 2 horas antes. • Hidrocortisona 100mg em 250 ml de Soro Glicosado 5%, IV gota a gota durante o ato cirúrgico. Após a cirurgia prescrever o triplo da dose IV, por dois dias. Prescrever o dobro da dose IV no terceiro dia Dose de manutenção por VO no quarto dia.

5. Cirurgia de urgência: aplicar 100mg de Hidrocortisona IV e manter 100mg em soro glicosado 5% durante o ato cirúrgico. Após cirurgia, seguir item anterior.

6. Em casos e vômitos frequentes e/ou diarreia grave: aplicar 50mg de Hidrocortisona IM ou IV.

7. Não se deve aumentar a dose da Fludrocortisona em situações de estresse.

Seguimento Clínico-Laboratorial e Radiológico

Depois de iniciado o tratamento, e após obter a normalização dos eletrólitos e o ganho adequado de peso nos pacientes perdedores de sal deve-se, a cada consulta, observar a aderência ao tratamento, o ganho pondero-estatural, procurando sinais de hiperandrogenismo ou de hipercortisolismo, além de realizar exames complementares rotineiros, como está descrito a seguir.

Frequência das consultas: • 0 a 6 meses de vida: mensal, com dosagem de Na/K • 6 a 12 meses de vida: 2/2 meses, com dosagem de Na/K • A partir de 1 ano: a cada 3 ou 4 meses • Dosagem de Androstenediona, Testosterona e 17OH progesterona\*: a cada 3 ou 4 meses. \* Não se deve esperar normalização completa da 17-OHP. • Dosagem da Atividade de Renina Plasmática (ARP): semestral ou anualmente. • Radiografia do punho e mão esquerda para idade óssea: anualmente, após a idade de 2 anos.

### **Galactosemia**

A galactosemia ocorre quando a criança não pode digerir o açúcar chamado galactose, proveniente da lactose do leite materno. Esta condição pode levar à catarata, danos no fígado, retardamento mental e à morte prematura. É uma doença hereditária rara, com ação devastadora caso não seja diagnosticada rapidamente.

O único tratamento é a eliminação da galactose da dieta. O leite deve ser substituído por uma fórmula especial de aleitamento nos primeiros dias de vida, o que ajuda a prevenir os problemas. Em substituição pode-se usar produtos à base de soja. Para crianças maiores, a dieta pode ser mais variada, evitando-se alimentos que contenham galactose. Manifestações clínicas hepáticas e gastrointestinais: irritabilidade, letargia, vômitos, dificuldade de alimentação, baixo ganho de peso, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite e cirrose hepática. Ainda são descritas alterações neurológicas como o retardo mental, endócrinas, oculares e infecciosas.

### **Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)**

A G6PD é uma enzima presente em todas as células, e tem como finalidade auxiliar na produção substâncias que as protegem de fatores oxidantes. Ao contrário das outras células, os glóbulos vermelhos dependem exclusivamente da G6PD para esta finalidade. A deficiência de G6PD é uma doença genética associada ao cromossomo X e, ao contrário do que se esperaria, afeta igualmente indivíduos dos dois sexos. A maior incidência ocorre em pessoas com ancestrais provenientes do Mediterrâneo, como Itália e Oriente Médio, da África Equatorial e de algumas regiões do Sudeste Asiático. É reconhecida como a mais frequente das enzimopatias em algumas populações. Sua incidência no Brasil ainda não está estabelecida, mas estima-se que pode atingir até 7% da população. A doença não tem tratamento, mas seus sintomas podem ser evitados com medidas profiláticas que impeçam o uso de algumas

drogas indutoras de hemólise e da ingestão do feijão de fava. Os sintomas mais frequentes são icterícia neonatal e anemia hemolítica aguda. Em alguns casos a icterícia neonatal pode levar ao óbito ou a permanente dano neurológico. A anemia hemolítica pode ser induzida por um grande número de drogas, infecções ou pela ingestão de feijão de fava (*Vicia faba*), esta última já observada por Pitágoras, na Grécia antiga. Crianças com icterícia neonatal prolongada devem ser submetidas à fototerapia. Quando houver anemia, os pacientes podem necessitar de tratamento com oxigênio ou, em casos mais severos, transfusão sanguínea.

### **Toxoplasmose congênita**

É causada por um parasita intracelular, o protozoário *Toxoplasma gondii*. Pode ser congênita ou adquirida. Em adultos é assintomática em 90% dos casos. No entanto, quando a mulher adquire a infecção durante a gestação, a doença pode ser transmitida ao feto. Infecções maternas primárias ocorridas no primeiro trimestre de gestação normalmente induzem ao aborto. A severidade da contaminação fetal é maior quando a infecção materna é adquirida no segundo trimestre, podendo provocar malformações congênitas.. Quando a infecção pelo protozoário ocorre no terceiro trimestre gestação, o feto pode ser contaminado, apresentando graus variados de manifestações clínicas que incluem, principalmente, problemas neurológicos (retardo mental e motor) e visuais (lesão da retina à cegueira). A doença costuma ser assintomática ao nascimento, podendo apresentar sintomas clínicos após alguns meses. O tratamento é feito com medicações como a pirimetamina, a sulfadiazina e o ácido fólico.

### **Sífilis congênita**

A sífilis congênita é uma infecção causada pela disseminação hematológica do *Treponema pallidum* da gestante para o feto via transplacentária, ou durante o parto através de contato com lesões vaginais. A transmissão materna pode ocorrer em qualquer fase gestacional. A transmissão vertical da sífilis em mulheres não tratadas é de 70% a 100% durante os primeiros 4 anos em que a doença é adquirida, e ocorre morte perinatal em 40% das crianças infectadas. A contaminação do feto está na dependência do estágio da doença na gestante: quanto mais recente a infecção materna, mais treponemas estarão circulantes e, portanto, mais severo será o comprometimento fetal. O tratamento é feito com penicilina. As pessoas alérgicas podem ser dessensibilizadas, ou então, tratadas com eritromicina. As tetraciclina e o estolato de eritromicina não devem ser empregados na gestação. Apresenta lesões cutâneo-mucosas, como placas mucosas, lesões palmo-plantares, fissuras radiadas periorificiais e condilomas planos anogenitais; lesões ósseas, manifestas por periostite e osteocondrite, lesões do sistema nervoso central e lesões do aparelho respiratório, hepatoesplenomegalia, rinites sanguinolentas, pseudo-paralisia de Parrot (paralisia dos membros), pancreatite e nefrite.

### **Citomegalovirose congênita**

Doença associada à infecção do feto pelo citomegalovírus (CMV). Cerca de 10 a 20% das crianças infectadas são sintomáticas ao nascimento. Entre as manifestações clínicas destacam-se retinocoroidite, microcefalia, calcificações cerebrais, hepatoesplenomegalia e hidrocefalia. Uma parcela dos casos inicialmente assintomáticos poderá apresentar mais tarde problemas como deficiência visual, perda auditiva e retardo mental. O CMV é considerado a causa mais comum de infecção congênita no homem, porque tem a capacidade de infectar o feto mesmo quando a mãe já possui anticorpos, ao contrário do que ocorre com a rubéola e a toxoplasmose. Estima-se que o vírus afete 1% dos nascidos vivos. Não há tratamento específico, mas algumas drogas, como o ganciclovir, têm sido usadas com êxito para a diminuição das seqüelas.

### **Doença de Chagas congênita**

Doença provocada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. O parasita tende a se alojar em tecidos musculares e impedir que estes funcionem adequadamente. É comum comprometerem a função do músculo cardíaco e da musculatura do esôfago. Os recém-nascidos com infecção chagásica congênita podem apresentar sinais clínicos desde o nascimento, ou podem passar assintomáticos por vários anos. Embora assintomática, a criança infectada pelo *Trypanosoma cruzi* pode apresentar alterações muito discretas ao exame clínico e não valorizadas como sinal de infecção.

O tratamento é realizado com nifurtimox e benzonidazol. Os resultados dependem da idade em que se inicia. Quando começa antes dos seis meses, os exames sorológicos e parasitológicos tornam-se negativos. Observam-se algumas ou todas estas manifestações: febre, anemia, icterícia, hepatoesplenomegalia, tremores, convulsões e distúrbios respiratórios.

### Rubéola congênita

Infecção viral aguda, normalmente benigna, a rubéola se caracteriza por três dias de pele avermelhada, aumento dos gânglios (que podem estar dolorosos) e leves sinais que aparecem antes da disseminação do vírus pelo corpo todo. Quando é adquirida durante a gestação, pode resultar em morte fetal, parto prematuro e graves malformações fetais. Não existe tratamento específico para a rubéola. Mas é importante o diagnóstico precoce das deficiências auditivas e a intervenção através de medidas de reabilitação nos casos da Síndrome da Rubéola Congênita.

### SIDA congênita

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) é causada pela infecção pelos vírus HIV-1 ou HIV-2, adquirida por via sexual, transfusão com sangue infectado, uso de drogas com seringas ou agulhas contaminadas. Pode também ser transmitida ao feto pela gestante infectada ou através da amamentação. O vírus atinge o sistema imunológico do paciente, particularmente os linfócitos T, tornando-os mais suscetíveis a infecções. Estima-se que 0,5 a 2,0% dos recém-nascidos no Brasil são portadores do vírus. O prognóstico dos indivíduos infectados pelo HIV é variável. Os primeiros sintomas são muito parecidos com os de uma gripe, como febre e mal-estar. Por isso, a maioria dos casos passa despercebido.

### Deficiência de MCAD

A deficiência da desidrogenase das acil-CoA dos ácidos graxos de cadeia média (MCAD) é um erro inato do metabolismo que interfere na utilização dos ácidos graxos como fonte de energia para o organismo. É uma doença genética potencialmente fatal que pode provocar o quadro da Síndrome da Morte Súbita na Infância. A primeira crise metabólica ocorre em geral entre o quarto e o décimo quinto mês de vida, sendo letal em 40% das crianças que manifestam os sintomas antes dos 2 anos de vida. A deficiência da MCAD também pode ser detectada diretamente pela pesquisa da mutação G985A, pela análise molecular por PCR em gotas de sangue colhidas em papel filtro, método capaz de detectar mais de 85% dos casos positivos. O tratamento é simples e de baixo custo. Durante episódios agudos de jejum ou vômito, a infusão intravenosa de glicose e a suplementação de L-carnitina levam a uma rápida recuperação. Os sinais e sintomas de deficiência de MCAD geralmente aparecem durante a infância ou no início da infância, e podem incluir vômitos, letargia e hipoglicemia.

Referências:

Link: <http://www.citogem.com.br/arquivos/triagemneonatal.pdf>

Link: [http://www.sbntn.org.br/pg\\_triag\\_doencastratam.htm](http://www.sbntn.org.br/pg_triag_doencastratam.htm)

### Correlacione as afirmações com as doenças do teste ampliado da triagem neonatal:

|                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 1- Fenilcetonúria             | 8- Toxoplasmose Congênita       |
| 2- Hipotireoidismo Congênito  | 9- Sífilis Congênita            |
| 3- Hemoglobulinemia           | 10- Doenças de Chagas Congênita |
| 4- Fibrose Cística            | 11- Rubéola Congênita           |
| 5- Deficiência da Biotinidase | 12 - SIDA congênita             |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 6- Hiperplasia Adrenal Congênita | 13- Deficiência de MCAD                             |
| 7- Galactosemia                  | 14 - Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase |
|                                  | 15- Citomegalovírus                                 |

- ( ) Doença introduzida na Triagem no SRTN em SP. É um erro inato do metabolismo, que causa um defeito no metabolismo da vitamina biotina.
- ( ) Doença que é um erro inato do metabolismo, que interfere na utilização dos ácidos graxos como fonte de energia para o organismo.
- ( ) Doença causada pela deficiência de hormônio tireoidiano.
- ( ) Doença transmitida ao feto pela gestante infectada ou através da amamentação.
- ( ) Doença que é um erro inato do metabolismo. A deficiência de hidroxilase determina a insuficiência hormonal dos glicocorticoides e dos mineralocorticoides.
- ( ) Doença que pode resultar em morte fetal, parto prematuro e graves malformações fetais.
- ( ) Doença autossômica recessiva decorrente da deficiência de enzima.
- ( ) Doença causada por parasita tende a se alojar em tecidos musculares e impedir que estes funcionem adequadamente.
- ( ) Doença que apresenta as manifestações clínicas retinocoroidite, microcefalia, calcificações cerebrais, hepatoesplenomegalia e hidrocefalia.
- ( ) Conjunto de alterações na estrutura ou na síntese da hemoglobina, resultantes de defeitos genéticos.
- ( ) A severidade da contaminação fetal é maior quando a infecção materna é adquirida no segundo trimestre, podendo provocar malformações congênitas.
- ( ) Doença genética associada ao cromossomo X e, ao contrário do que se esperaria, afeta igualmente indivíduos dos dois sexos
- ( ) É uma doença hereditária rara, com ação devastadora caso não seja diagnosticada rapidamente.
- ( ) Doenças conhecida como mucoviscosidade.
- ( ) Doença considerada a causa mais comum de infecção congênita no homem.

**Correlaciona as manifestações clínicas com as doenças triadas no teste ampliado:**

| Doenças | Manifestações Clínicas               | Doenças | Manifestações Clínicas        |
|---------|--------------------------------------|---------|-------------------------------|
|         | Retardo mental                       |         | Perda auditiva                |
|         | Crises epilépticas                   |         | Alterações cutâneas           |
|         | Malformação genital                  |         | Icterícia Neonatal            |
|         | Lesão de retina (alterações visuais) |         | Condilomas planos anogenitais |
|         | Aumento dos gânglios                 |         | Dificuldade de alimentação    |
|         | Estado gripal                        |         | Letargia                      |
|         | Anemia                               |         | Alterações respiratórias      |
|         | Desidratação                         |         |                               |

**3- Considerando o Diagnóstico de Enfermagem Conhecimento Deficiente, caracterizado pela ausência da orientação da puérpera durante o pré-natal sobre a Triagem Neonatal, relacionado ao despreparo**

do profissional, tendo como meta que a puérpera conheça sobre o tema, durante a internação no AC. Elabore ações de enfermagem que podem ser realizadas no AC, referente a intervenção da Triagem Neonatal.

4- Quais são os outros exames realizados no Programa de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde e quais são as doenças prevenidas?