

Avaliação do Programa Nacional de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias

Assessment of National Neonatal Screening Program for Hemoglobinopathies

RIALA6/1395

Thaiana da Costa LOPES¹, Leiliane Delgado Mahmud SARMENTO¹, Rosilene Cutrim FRÓZ², Heliana Trindade MARINHO¹, Elda Pereira NORONHA¹, Raimundo Antônio Gomes OLIVEIRA^{1*}

*Endereço para correspondência: ¹ Laboratório de Pesquisa Clínica, Centro de Pesquisa Clínica, Hospital Universitário, Universidade Federal do Maranhão, Rua Almirante Tamandaré, 1, Centro, CEP: 65020-600, São Luís, MA, Brasil, e-mail: rago@usp.br

² Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais do Maranhão (APAE-MA)

Recebido: 07.02.2011 - Aceito para publicação: 13.09.2011

RESUMO

As hemoglobinopatias representam grave problema de saúde pública em virtude de alta frequência e pelas consequências fisiopatogênicas. No presente estudo foi avaliado o *Programa Nacional de Triagem Neonatal* para hemoglobinopatias no Maranhão no ano de 2008. Utilizando-se relatórios obtidos do serviço de referência e Secretaria de Saúde do Estado, foram analisados os dados da implantação do programa em todos os municípios maranhenses, bem como a consonância com o Ministério da Saúde quanto aos recursos humanos e divulgação do serviço. Na coleta das amostras, 60,4% das crianças tinham entre oito dias a um mês de idade. O tempo médio entre a coleta e o recebimento da amostra foi de 37 dias. Foram realizados 99.498 testes para hemoglobinopatias, dos quais 4,8% apresentaram perfis alterados. A alteração mais frequente foi o traço falciforme (1/25,4). A cobertura do programa foi de 81,57%. Conclui-se que há necessidade de melhorias no serviço de triagem quanto aos indicadores de gerenciamento, bem como maior atenção no diagnóstico e intervenção precoce das doenças hemoglobínicas que apresentam alta frequência no Maranhão.

Palavras-chave. recém-nascido, triagem neonatal, hemoglobinopatias.

ABSTRACT

Hemoglobinopathies represent a severe public health problem due to its high frequency and pathogenic consequences. This investigation aimed at evaluating the Neonatal Screening National Program for Hemoglobinopathies in Maranhão State, in 2008, by analyzing reports at disposal at public services and State Secretary of Health. The features analyzed were the program implementation in all of the cities of Maranhão and the consonance with the Federal Health Ministry for the human resources and the service disclosure. At the sample collection, 60.4% of children aged from eight days to one month. The mean period of time between the sample collection and its receipt was 37 days. A total of 99.498 hemoglobinopathies tests were carried out, and 4.8% of them showed abnormal profiles. The most frequent alteration was falciform trace (1/25.4). In 2008, the program coverage was of 81.57%. This study indicated the need in improving both the screening service and the management indicators, also to ameliorate the hemoglobin diseases diagnosis and the preventive intervention, considering the high frequency of these diseases in Maranhão State.

Keywords. newborn, neonatal screening, hemoglobinopathies.

As doenças falciformes representam o grupo de doenças hereditárias mais comuns no Brasil. Constituem-se num grupo de alterações genéticas caracterizadas pela presença de hemoglobina S (Hb S). As doenças falciformes mais freqüentes são a anemia falciforme (HbSS), as doenças SC, SD, SE (duplos heterozigotos) e outras mais raras, as quais fazem parte das hemoglobinopatias. Apesar das particularidades que distinguem as doenças falciformes e de graus variados de gravidade, todas essas doenças têm o perfil epidemiológico e de manifestações clínicas e hematológicas semelhantes¹.

De acordo com dados do *Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)*, nascem atualmente no Brasil cerca de 3 mil crianças/ano com doença falciforme e 180 mil portadoras do traço falciforme. Está distribuída de forma heterogênea na população, sendo mais prevalente nos Estados que possuem maior concentração de afrodescendentes, com recorte social entre os mais pobres¹.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no Brasil, sem assistência específica, 25% dos portadores de anemia falciforme morrem antes dos 5 anos e 70% antes de completar os 25 anos de idade. Dessa forma, a melhor estratégia para o problema tão grave das hemoglobinopatias é o diagnóstico precoce por meio dos programas de triagem neonatal, que possibilitam a identificação dos portadores em tempo oportuno e a sua inclusão em programas de assistência especializada, o que reduz expressivamente a morbimortalidade da doença².

Os principais objetivos do *PNTN* consistem na busca da cobertura de 100% dos nascidos vivos e a definição de uma abordagem mais ampla da questão, determinando que o processo de triagem neonatal envolva várias etapas, tais como: a realização do exame laboratorial, a busca ativa dos casos suspeitos, a confirmação diagnóstica, o tratamento e o acompanhamento multidisciplinar especializado dos pacientes. Procura-se, dessa forma, criar mecanismos para que seja alcançada a meta principal, que é a prevenção e redução da morbimortalidade provocada pelas patologias triadas².

A partir dos aspectos demonstrados e da constatação da inexistência de trabalhos prévios sobre o perfil do *Programa de Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias no Maranhão*, faz-se necessária a realização de estudos descrevendo e analisando as características desse programa, bem como os resultados por ele obtidos. Assim, a presente pesquisa visa demonstrar o perfil de funcionamento desse programa

no Maranhão no ano de 2008, bem como elucidar as freqüências de hemoglobinas variantes nesse Estado.

Este trabalho trata-se de um estudo descritivo do tipo transversal baseado no banco de dados do Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Maranhão, localizado na Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), em São Luís, Maranhão, Brasil, tendo como amostra todos os recém-nascidos que realizaram o teste de triagem neonatal na rede de coleta conveniada no período de janeiro a dezembro de 2008.

Os dados foram obtidos a partir de relatórios fornecidos pelo banco de dados do serviço de referência. Foram analisados dados referentes ao serviço de triagem neonatal preconizados pelo *Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal* (2002), como: número de postos de coleta do estado, o fluxo de exames por mês, número estimado de crianças nascidas vivas no Estado, número de crianças testadas pelo serviço, idade das crianças na primeira coleta e indicadores de gerenciamento (intervalo médio de tempo entre a coleta e o envio de amostras ao laboratório e intervalo médio de tempo entre a coleta e entrega/retirada dos resultados às famílias). Para o cálculo da cobertura foi utilizada a seguinte fórmula: n° de crianças testadas \div n° de crianças nascidas vivas \times 100.

O método utilizado para a pesquisa de hemoglobinas é a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE/HPLC), por meio do aparelho denominado VARIANT Sickle TM Cell Short Program (BioRad Laboratories), que utilizando o programa Sickle Cell identifica as hemoglobinas F, A, S, D, C e E. O perfil de hemoglobinas é determinado como normal (FA\AA) ou alterado (heterozigose simples: FAS\AS, FAC\AC, FAD\AD; homozigose: FCC\CC, FSS\SS; dupla heterozigose: FSC\SC e hemoglobinas variantes raras: HBV). A hemoglobina fetal (F) apresenta-se praticamente em todas as amostras, pois segundo Oliveira e Poli-Neto³, trata-se de um importante subtipo de hemoglobina da vida fetal, que após o nascimento deve ser totalmente substituída pela hemoglobina A aos seis meses de vida.

Para a avaliação da cobertura do programa, foram utilizados dados referentes ao número de nascidos vivos do ano de 2008, indicados pelo Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC), cujos dados foram obtidos pela Secretaria Estadual de Vigilância Epidemiológica do Maranhão. Dados do serviço de referência correspondente aos anos anteriores não foram utilizados devido o mesmo não dispor de informações

de todas as variáveis analisadas nesta nota científica. Até o término deste estudo, o SINASC dispunha de consolidado completo somente até o ano de 2008, fatos que justificam o recorte temporal do trabalho.

A pesquisa, desenvolvida dentro dos padrões éticos segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/96 e suas complementares, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão sob o nº 6192/09 em 10 de junho de 2010.

Os resultados encontrados apontam o Maranhão na “Fase II” do *Programa Nacional de Triagem Neonatal*, encarregando-se da triagem para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e hemoglobinopatias. A APAE de São Luís é responsável por toda a cobertura do “testes do pezinho” do Estado do Maranhão e conta com o serviço complementar do Hemocentro do Maranhão (HEMOMAR).

O SRTN segue o fluxograma de triagem até o primeiro tratamento do usuário identificado com perfil alterado, de acordo com a Figura 1. As estratégias utilizadas para a capacitação de recursos humanos que trabalham na coleta de amostras envolvem treinamento com enfermeiros e técnicos uma vez ao ano na APAE São Luís, além de seminários de capacitação nas macrorregiões estaduais quando solicitados pelo Ministério da Saúde.

Para o atendimento de pacientes com anemia falciforme, a equipe é constituída de assistente social, enfermeiro, médico hematologista, pediatra e médico geneticista.

Todos os 217 municípios que compõem o Estado do Maranhão estão conveniados ao *PNTN*, dispondo de um total de 377 postos de coleta, indicando uma média de 1,72 postos por município.

Durante a coleta da amostra para triagem neonatal, a maior parte dos recém-nascidos (60,4%) estava na faixa etária entre oito dias e um mês. O restante correspondia aos recém-nascidos com idade até sete dias após o nascimento (31,5%) e com mais de 30 dias de vida (8,1%). O tempo médio entre a coleta e a chegada da amostra no serviço para a realização dos testes foi de 22 dias e entre a coleta e o recebimento do resultado pela família foi de 37 dias, incluindo a emissão do laudo.

O número total de análises para pesquisa de hemoglobinas realizadas pela APAE foi de 99.498, correspondendo a uma média de 8.291,5 testes por mês. Como resultado, 94.136 amostras apresentaram perfil normal de hemoglobinas (FAA/AA), correspondendo à 94,6% da população analisada, enquanto 4.798 amostras (4,8%) apresentaram perfil alterado. As demais 564 amostras (0,60%) correspondem às amostras inconclusivas, não eluentes e os casos em que houve necessidade de reconvocação para nova coleta.

Entre as amostras alteradas, 4.618 (96,2%) indicam heterozigose simples, 26 (0,5%) dupla heterozigose, 65 amostras (1,4%) em homozigose e 89 hemoglobinas variantes raras (1,9%).

Na Tabela 1 estão representadas as frequências de cada perfil hemoglobínico alterado encontrados na população analisada.

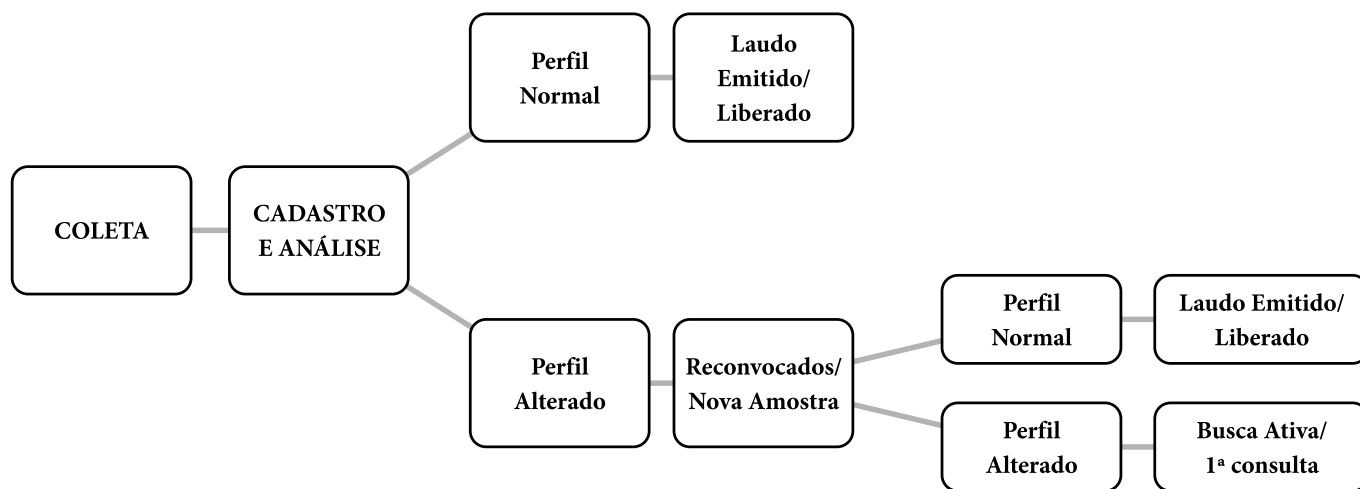


Figura 1. Fluxograma de atendimento do PNTN no Maranhão.

Tabela 1. Número, porcentagem e frequência dos diferentes perfis de hemoglobinas diagnosticadas pelo PNTN no Maranhão no ano de 2008

Perfis de HB	Nº	%	Frequência
Heterozigose simples			
FAS/AS	3.917	4,96	1/25,4
FAC/AC	656	0,66	1/151,7
FAD/AD	45	0,05	1/ 2. 211
Homozigose			
FSS/SS	62	0,06	1/ 1.604
FCC/CC	3	0,003	1/ 33.168
Dupla Heterozigose			
FSC/SC	26	0,03	1/ 3.826
HBV raras	89	0,09	1/ 1.117

O número de crianças nascidas vivas no Maranhão em 2008 foi de 121.981, segundo dados do Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC). Considerando o número de crianças triadas para a pesquisa de hemoglobinas (99.498), a cobertura do PNTN no Maranhão no ano de 2008 foi de 81,57%.

Observa-se que as atividades realizadas pela APAE-MA relacionadas ao fluxograma, à composição e capacitação da equipe, além da divulgação das informações referentes à triagem neonatal condizem com as normas técnicas e rotinas operacionais do PNTN, bem como a constituição da equipe multiprofissional, o número de postos por município estão em conformidade com a Portaria nº 822/014. A idade das crianças na coleta e o tempo médio para análise e liberação do resultado constituem parâmetros a serem priorizados pelo programa de triagem no Maranhão, uma vez a maioria dos recém-nascidos estava com idade na faixa tolerável pelo PNTN, além de terem recebido seus resultados de exames após um mês da data da coleta. Deve-se considerar que os portadores de anemia falciforme são assintomáticos nos primeiros seis meses de vida, devido à presença de hemoglobina fetal (HbF), cuja capacidade protetora impede a manifestação dos sinais e sintomas da doença⁵. Um diagnóstico precoce e eficaz, portanto pode favorecer ao paciente uma intervenção adequada e em tempo hábil.

A frequência de heterozigotos do gene da hemoglobina S encontrada neste trabalho é observada na estimativa de muitos autores, concluindo que essa doença hereditária constitui um problema de saúde pública em nosso país. Os indivíduos com perfil FAS/AS, mesmo sendo considerados não patológicos requerem acompanhamento clínico e em algumas situações, intervenção terapêutica⁶.

Já os indivíduos portadores do fenótipo SS e SC, que juntos apresentaram uma frequência de 1/1.130,7, possuem inúmeras alterações fisiopatológicas, por isso a necessidade de tratamento adequado e intervenção precoce⁷. Como mostra a Tabela 1, existe ainda uma elevada frequência de hemoglobinas variantes raras, apresentando-se maior do que a frequência para o perfil FSS/SS. Segundo a literatura, atualmente existem mais de 900 variantes estruturais de hemoglobinas descritas⁸ que, devido à limitação dos tipos de hemoglobinas variantes diagnosticados nos serviços de triagem, não podem ser caracterizadas.

Diversas medidas podem ser adotadas visando à dispersão de perfis hemoglobínicos alterados. O aconselhamento genético apresenta-se como uma medida preventiva em um contexto de educação, pois pode contribuir para reduzir a incidência a partir da geração de filhos de pais heterozigotos⁶, além de impedir futuramente indivíduos portadores de anemias hemolíticas crônicas e incuráveis, embora tratáveis⁷.

Embora o regimento da portaria preconize um compromisso formal de 100% de cobertura dos nascidos vivos em cada estado, o PNTN no Maranhão, cuja cobertura foi de 81,57%, mostra-se apto para mudança para a “Fase III”, em que se exige uma cobertura mínima de 70%.

Este trabalho reforça o significado dos programas de triagem, além de retratar o perfil hemoglobínico do Estado do Maranhão em 2008. Por meio da avaliação do programa maranhense, podemos evidenciar que, embora o serviço não tenha obtido 100% de cobertura, garante o diagnóstico de 81,57% dos nascidos vivos, possuindo além do nível mínimo exigido pela Portaria nº 822/01. Outros aspectos concordantes com a portaria são a equipe de atendimento e os procedimentos diagnósticos.

No entanto, parâmetros de qualidade como idade da criança na coleta, tempo entre a coleta da amostra e a entrega dos resultados são ainda problemas críticos nesse Serviço. Estudos prospectivos são necessários a fim de acompanhar os parâmetros avaliados neste estudo e dessa forma avaliar a qualidade no Estado.

Conclui-se que o Maranhão apresenta uma elevada frequência de hemoglobinas variantes, sendo mais preocupante o número de indivíduos tanto heterozigotos quanto homozigotos para hemoglobina S, o que torna necessária maior atenção nas estratégias epidemiológicas como incentivo às famílias sobre a importância da triagem neonatal, melhorias no serviço do *PNTN* desde o diagnóstico precoce e eficaz até o tratamento, além de aconselhamento genético e capacitação das equipes de serviços de unidades de saúde para atendimento de indivíduos em crise. Atenção também deve ser dedicada às pesquisas e às metodologias eficazes que identifiquem as hemoglobinas variantes raras, considerando a alta frequência encontrada neste estudo.

AGRADECIMENTOS

À Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais do Maranhão (APAE-MA) e à Secretaria de Saúde do Estado do Maranhão (SES-MA).

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Autocuidado na Doença Falciforme. (Manual de Educação em Saúde, v. 1). Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
2. Ministério da Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
3. Oliveira RAG, Poli Neto A. Anemias e leucemias: conceitos básicos por diagnóstico e técnicas laboratoriais. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2004.
4. Ministério da Saúde. Portaria nº GM 822. Institui o Programa Nacional de Triagem Neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. Diário Oficial [da] União. Brasília, DF, 6 jun. 2001.
5. Daudt 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):833-41.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília, DF: Anvisa; 2002.
7. Fisher GB, Rathke CAF, Friedrish JR, Job FM. Características clínicas dos portadores de hemoglobinopatias. *J Bras Med São Paulo*. 1999;77:39-42.
8. Hardison RC, Chui DH, Giardine B, Riemer C, Patrinos GP, Anagnou N et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum Mutat*. 2002;19(3):225-33.