

## **Importância da integração entre os níveis de atenção à saúde da criança durante o processo de triagem neonatal para Fibrose Cística**

### **Importance of integration between the levels of child health care during the neonatal screening process for Cystic Fibrosis**

Ieda Regina Lopes Del Ciampo<sup>a</sup>, Luiz Antonio Del Ciampo<sup>b</sup>

a: Docente do Departamento de Medicina, Área de Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de São Carlos - SP (UFSCar)

b: Docente do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - SP (FMRP-USP)

#### **RESUMO**

A Fibrose Cística é uma doença autossômica recessiva que está incluída no Programa de Triagem Neonatal. A Triagem Neonatal para Fibrose Cística é um longo processo, dependente de várias etapas. Os autores descrevem e comentam aspectos referentes à importância da integração entre os diferentes níveis de atenção à saúde da criança durante o processo de Triagem Neonatal para Fibrose Cística, tomando como base algumas publicações científicas especializadas sobre o tema.

**Descritores:** fibrose cística, triagem neonatal

#### **ABSTRACT**

Cystic Fibrosis is an autosomal recessive disease that is included in the Neonatal Screening Program. Neonatal Cystic Fibrosis Screening has a long process, dependent on several steps. The authors describe and comment on aspects relating to the importance of integration between different levels of child health care during the Cystic Fibrosis Neonatal Screening process, based on some specialized scientific publications on the topic.

**Descriptors:** cystic fibrosis, screening neonatal

#### **INTRODUÇÃO**

A Fibrose Cística (FC) é a doença autossômica recessiva mais comum na população caucasiana, com incidência de 1 para cada 2.500 nascidos vivos.<sup>1</sup> A  $\Delta F508$ , mutação mais comum, é uma das que causam manifestações mais graves. Ela promove a deleção de três pares de bases que codificam o aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína.<sup>2</sup> As diversas variantes genéticas conhecidas se caracterizam pela disfunção da proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) que codifica a proteína responsável pela formação do canal de cloro na membrana. Elas podem englobar desde defeitos na produção, processamento, regulação, condução da proteína CFTR, até sua quantidade funcional reduzida. Alterações nos canais de cloro nas membranas celulares das glândulas exócrinas

prejudicam o transporte anormal de cloreto e sódio através dos epitélios secretores, promovendo aumento de reabsorção de sódio e do potencial elétrico transepitelial associado à disfunção do transporte de água, o que resulta na produção de secreções viscosas e espessas, principalmente nos brônquios, trato biliar, pâncreas, intestino, sistema reprodutor e glândulas sudoríparas.<sup>3</sup>

As manifestações clínicas da FC podem surgir em idades precoces e são multissistêmicas. Iniciar o tratamento preferencialmente antes do seu surgimento melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevida.<sup>4</sup> Elas são progressivas e se modificam conforme a faixa etária e a variante genética. Insuficiência respiratória progressiva é a principal causa de morbimortalidade.<sup>5</sup> Dentre outros acometimentos, o fluxo prejudicado das secreções biliares e pancreáticas, causando a sua insuficiência, desencadeia alterações na digestão e má absorção, podendo culminar em desnutrição.<sup>6</sup>

Avanços no tratamento e gestão da doença diminuíram a mortalidade precoce e modificaram as características da população portadora de FC, propiciando o prolongamento da sobrevida e melhora das condições de saúde. Dentre eles está a implantação da Triagem Neonatal para a Fibrose Cística (TNFC), incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) iniciado em 2001 e oficializado por meio da Portaria GM/MS nº 822 de 06/06/01 do Ministério da Saúde, a qual determinou a obrigatoriedade e gratuidade da realização de testes para diagnóstico de algumas doenças congênitas, genéticas e incuráveis, com manifestações clínicas iniciadas nos primeiros dias de vida e que, com terapêutica adequada e precoce, poderiam ter sobrevida normal, preservando as capacidades cognitivas e intelectuais, além de melhor qualidade de vida.<sup>7</sup>

O PNTN deve ser organizado de forma a garantir o pleno acesso dos recém-nascidos a todas as etapas de realização dos exames preconizados, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento das doenças detectadas. Assim, é necessário fluxos de referência e contrarreferência estruturados, postos de coleta adequados e Serviços de Referência em Triagem Neonatal e Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas em conformidade com as diretrizes estabelecidas nas Portarias do Ministério da Saúde. A família e a criança selecionadas pelo Teste do Pezinho, tem acesso priorizado é garantido nos serviços médicos ambulatoriais habilitados pelo PNTN.<sup>8</sup>

Embora com toda a sistematização do PNTN os resultados podem não ser totalmente satisfatórios, o que justifica esse estudo de revisão. Os objetivos foram descrever e comentar a importância da integração entre os diferentes níveis de atenção à saúde da criança durante o processo de Triagem Neonatal da Fibrose Cística,

## MÉTODO

Esse estudo de revisão, teve como pergunta: qual é a importância da integração entre os níveis de atenção à saúde da criança durante o processo de triagem neonatal para fibrose cística? Foram levantados artigos considerados relevantes pelos autores para responderem à pergunta e comentarem sobre os seus resultados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sob o enfoque da FC, a estratégia adotada no Brasil é a IRT/IRT em que duas dosagens do IRT (tripsina imunorreativa) são realizadas durante um longo cronograma de execução. A IRT, precursora da enzima pancreática, costuma estar elevada no sangue dos neonatos com FC, com ou sem suficiência pancreática, já que a maioria deles sofre um processo de fibrose com consequente obstrução dos ductos pancreáticos durante a vida intra uterina, provocando refluxo das enzimas pancreáticas para a circulação.<sup>9</sup> Valores de IRT abaixo de 70 ng/ml identificados em amostras coletadas até 30 dias de vida são considerados normais. Após esse período, os níveis séricos de IRT tendem a reduzir sua concentração a níveis normais, mesmo que a criança seja portadora da FC. Por isso, o método fica restrito aos dois primeiros meses de vida, mas a maioria dos centros de referência adota o primeiro mês como limite.<sup>10</sup>

As Redes Estaduais de Triagem Neonatal se articulam aos Postos de Coleta Municipais e aos Serviços de Referência para FC. As amostras de IRT são coletadas em papel filtro por profissionais do Posto de Coleta do município de nascimento da criança. Idealmente, a coleta da primeira amostra da IRT deve ocorrer entre o 3º e o 5º dias de vida, geralmente ainda no berçário da maternidade. O setor de vigilância epidemiológica da Secretaria de Saúde do município, responsável pela organização dos postos de coleta da Triagem Neonatal, encaminha as amostras a um dos laboratórios de referência estipulados pela Secretaria de Saúde de cada estado brasileiro, para análise e detecção dos valores de IRT. Após a primeira coleta do sangue do RN em um dos postos credenciados, o papel de filtro é enviado a um dos Laboratórios credenciados como Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTNN) para a dosagem do IRT. Junto ao papel de filtro, seguem os dados de identificação da mãe, endereço e telefone para contato e a identificação do posto de coleta. Se o resultado for positivo, o setor de vigilância é comunicado e a família é contatada por telefone pelo Laboratório do SRTNN, bem como o posto de coleta, para que a segunda amostra de IRT possa ser coletada, geralmente na Unidade Básica de Saúde (UBS). O teste de TNFC adotado no Brasil apresenta elevada sensibilidade, incluindo um percentual em torno de 87% de crianças com alteração do primeiro IRT, as quais necessitarão de uma segunda coleta do

exame que deveria ser realizada preferencialmente em torno dos 17 dias, não devendo ultrapassar os 30 dias de vida.<sup>11</sup>

Confirmado o resultado positivo, o laboratório de referência novamente entra em contato com a Secretaria de Saúde do município, desta vez informando a data agendada para a realização do Teste de Cloro no Suor (TCS) em laboratórios de referência da região, conforme a disponibilidade.<sup>12</sup> Nem sempre a busca ativa para a coleta do segundo IRT e dos demais exames necessários apresenta sucesso, o que frustra o fluxo adequado da TNFC para algumas crianças, as quais perdem a chance de um diagnóstico precoce e apenas serão diagnosticadas mais tardiamente se houver suspeição da doença por meio das suas manifestações clínicas.<sup>13</sup>

Infelizmente, atrasos no fluxo de TNNFC ou até perdas de localização das crianças durante o processo podem ocorrer em decorrência de dificuldades de comunicação entre as equipes, mudanças de endereços, etc. Resultados de IRT falso-negativos são inerentes ao método de triagem adotado.<sup>14</sup> Falhas técnicas na coleta do IRT, erros de armazenamento, condições clínicas do recém-nascido, valores abaixo do ponto de corte adotado, dentre outros fatores, podem resultar em resultado de triagem falso positivo ou falso negativo para a detecção da FC.<sup>15</sup> A partir de 29/07/2015 o estado de São Paulo aumentou o ponto de corte de normalidade da primeira amostra de IRT para 80ng/mL.<sup>16</sup> Como a TNFC é um sistema complexo, estudos tentam identificar falhas e formularem estratégias para unificar a recuperação de casos perdidos durante o processo.<sup>17</sup>

Quando a segunda amostra de IRT resulta alterada, ou em circunstâncias em que ocorre o atraso na segunda coleta, a criança deverá ser encaminhada a um laboratório de referência designado pela secretaria de saúde do estado, para a realização do Teste do Cloro no suor (TCS), considerado padrão-ouro para o diagnóstico de FC. O teste consiste na estimulação da produção de suor pela pilocarpina colocada sobre a pele ou introduzida diretamente nas glândulas sudoríparas por meio da técnica de iontoforese e da análise da concentração dos íons sódio e cloro presentes na secreção. Os indivíduos com FC normalmente apresentam concentrações maiores que 60 mmol/L no TCS. Valores entre 30 mmol/L e 59 mmol/L são considerados intermediários e requerem novo teste. Se o primeiro teste for positivo, novo exame deverá ser coletado para confirmação diagnóstica. O TCS é realizado considerando-se o método de Gibson-Cooke, o qual identifica a alteração em cerca de 98% dos casos.<sup>18</sup> Por se tratar de um teste complexo, necessita de técnicos treinados e habilitados.<sup>19</sup> As crianças que necessitam chegar a essa etapa durante o TNFC, ainda sem manifestações clínicas sugestivas e que apresentem TCS falso negativo, retornarão à rede pública de saúde para dar continuidade às consultas de puericultura.

O recém-nascido com TNFC positivo e dois TCS positivos precisa ser encaminhado a um centro de referência credenciado. Deve-se pensar em FC quando dois TCS são positivos ou quando existe a suspeita de FC baseada nas circunstâncias clínicas a seguir: TNFC positivo identificado por duas mutações causadoras de FC ou TNFC positivo associado a sinal clínico ou sintoma de FC ou presença de íleo meconial (condição em que a FC deve sempre ser descartada independente do TNFC). O diagnóstico definitivo só poderia ser firmado por meio da demonstração da disfunção da CFTR.<sup>20</sup> No ambulatório multidisciplinar do centro de referência, a equipe multiprofissional especializada realizará exames clínicos, acompanhamento precoce adequado, tratamento específico, orientação para o estabelecimento do processo de acesso a programas estaduais de medicamentos, aconselhamento genético, educação em saúde e apoio aos familiares.<sup>21</sup>

As crianças portadoras de FC não detectadas pela dosagem do IRT durante a TNFC continuarão frequentando apenas os serviços de saúde não especializados, tanto para o atendimento de puericultura, quanto para as necessidades decorrentes das manifestações da doença. Durante a fase da TNFC, os recém-nascidos e lactentes com ou sem FC serão acompanhados pelos profissionais de saúde na rede de atenção básica ou mesmo nos serviços particulares. Nesse sentido, políticas públicas que incluam a divulgação científica atualizada sobre o tema e suas particularidades seria fundamental para a o treinamento e atualização dos profissionais da rede básica de atenção sobre todo o processo da TNFC, incluindo as manifestações precoces da doença. Por outro lado, considerando-se que 87% da população de recém-nascidos que utiliza a rede de atenção básica em saúde para as consultas de puericultura poderá apresentar positividade à primeira coleta do IRT e ter junto a elas familiares apreensivos aguardando a segunda coleta, e que um menor número de crianças permanecerão nessa situação até serem convocadas para realizar o teste do cloro no suor para diagnóstico ou descarte da FC, o treinamento dos profissionais da atenção básica em saúde também deveria incluir uma capacitação direcionada ao apoio psicológico aos responsáveis durante essa trajetória. O período de TNFC pode suscitar questões emocionais e o treinamento da equipe de atenção básica para o manejo adequado dos aspectos biopsicossociais relacionados a ele, propiciaria melhores condições de apoio aos familiares.<sup>22</sup>

Crianças que perderam o seguimento durante o processo de triagem e aquelas com IRT falso negativo, mas apresentando alguns sinais e sintomas iniciais da doença, certamente continuarão sendo atendidas na rede básica de atenção, onde a suspeição do pediatra local é necessária para que elas possam ser imediatamente encaminhadas aos centros de referência para FC e investigadas por equipe multiprofissional especializada.<sup>13</sup> Algumas manifestações importantes e precoces da doença incluem o ganho de peso inadequado

mesmo com apetite voraz, distensão abdominal, diarreia com fezes volumosas e odor pútrido, tosse constante, dispneia, edema, anemia, sudorese excessiva, suor salgado, presença de cristais de sal na face e até mesmo a desidratação decorrente de alcalose hipoclorêmica.<sup>23,35,56</sup>

Diante de todos os aspectos técnicos e investimentos realizados pelos órgãos governamentais, é fundamental que se destaque o papel dos profissionais da área da saúde envolvidos nesse processo, sem os quais a cadeia de funcionamento poderia não ser eficiente. Para que o paciente receba o diagnóstico o mais rápido possível é necessário que exista um grande comprometimento de todos os envolvidos, no sentido de manter informações atualizadas, observar prazos e manter canais permanentes de comunicação. A matrícula da criança em programas de puericultura e a primeira consulta devem ser realizadas logo na primeira semana de vida, quando enfermeiros e médicos poderão checar o andamento das diferentes etapas do TNFC, orientando e apoiando familiares, contribuindo com informações aos postos de coleta para a busca ativa de crianças com testes positivos e dirimindo eventuais dúvidas. Treinamentos constantes dos profissionais e manutenção do cadastro atualizado da criança no sistema de saúde para uma possível reconvocação são fundamentais. A comunicação entre os postos de coleta e os laboratórios de referência também deve ser sempre otimizada. Além disso, ainda na maternidade, seria indispensável a orientação dos responsáveis sobre a importância de atender prontamente a uma eventual chamada de reconvocação, para a segunda coleta, a fim de que não se perca o período de fidedignidade para a dosagem dos IRTs e que o Cloro no suor seja aferido o mais brevemente possível, visando ao diagnóstico precoce e tratamento adequado, a fim de propiciar melhor prognóstico e sobrevida. Por outro lado, independentemente dos resultados, todas as crianças submetidas à TNFC e os seus responsáveis necessitam e merecem o apoio biopsicossocial da equipe de saúde enquanto permanecerem no fluxograma ou a qualquer momento, se apresentarem suspeita da doença.

## **CONCLUSÕES**

O envolvimento e a capacitação de todos, nos diferentes níveis de atenção à saúde da criança, certamente contribuiria para otimizar ainda mais o processo de TNFC, oferecendo aos pacientes as melhores condições de identificação precoce, apoiadas por tratamento e acompanhamento especializados, quando necessário.

## REFERÊNCIAS

1. Welsh M, Ramsey BW, Accurso FJ, Cutting GR Cystic fibrosis. In *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed.; Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D., Childs, B., Vogelstein, B., Eds.; McGraw Hill: New York, NY, USA, 2001; pp. 5121–5188
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of the disease: Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 352, p. 1992-2001, May 2005. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra043184>.
3. Egan ME. Genetics of Cystic Fibrosis: Clinical Implications. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):9-16. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.002>
4. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I, Tamanini A, Assael BM. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res* 2018;4 (2):109-2017.
5. Rodrigues R, Gabetta CS, Pedro KP, Valdetaro F, Fernandes MIM, Magalhães PKR et al. Fibrose Cística e a Triagem Neonatal. *Cad Saúde Pú* 2008;4:S475-S484. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2008.v24suppl4/s475-s484/>.
6. Davies JC, Alton EFWF, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ* 2007;335:1255-1259. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18079549/>.
7. Ministério da Saúde. Portaria nº 822, de 6 de junho de 2001. Implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal. *Diário Oficial da União*, 2001. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822\\_06\\_06\\_2001.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html).
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação- Geral de Atenção Especializada. *Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. ISBN 85-334-0526-X. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf).
9. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for Cystic Fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979;1:472-474.
10. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2016;4:653-661. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00053-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00053-9)
11. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2014. Relatório Anual pelo Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) ([www.gbefc.org.br](http://www.gbefc.org.br)).
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Triagem neonatal biológica: manual técnico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. ISBN 978-85-334-2407-4. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal\\_biologica\\_manual\\_tecnico.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf).
13. Godoy C, Radel I, Mota LR, Santos MA, Terse R, Souza EL. Cystic fibrosis: when neonatal screening is unsatisfactory for early diagnosis. *Rev Bras Saude Mater Infant* [Internet]. 2024;24:e20230235. Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9304202400000235-en>
14. Therrell BL, Hannon WH, Hoffman G, Ojodu J, Farrell PM. Immunoreactive trypsinogen (IRT) as a biomarker for cystic fibrosis: challenges in newborn dried blood spot screening. *Mol Genet Metab* 2012;106:1-6.
15. Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, Gershan W, Laxova A, Li Z, et al. Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of

immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics* [Internet]. 2009;123(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19171585/>

16. Brasil. Resolução SS-SP nº 73 de 29 de julho de 2015. Institui o novo Protocolo Clínico, de Diretrizes Terapêuticas e de Diagnóstico Laboratorial da Fibrose Cística (FC) na Fase III do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), no Teste do Pezinho, e dá providências correlatas. *Diário Oficial, São Paulo*, 30 de julho de 2015, Seção I, p. 44-45. Disponível em: [https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=PesquisaLegislacao&dif=a&ficha=1&id=13351&tipo=RESOLU%C7%C3O&orgao=Secretaria%20de%20Estado%20da](https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=PesquisaLegislacao&dif=a&ficha=1&id=13351&tipo=RESOLU%C7%C3O&orgao=Secretaria%20de%20Estado%20da%20Sa%FAde%20de%20S%E3o%20Paulo&numero=73&situacao=VIGENTE&data=29-07-2015)

[%20Sa%FAde%20de%20S%E3o%20Paulo&numero=73&situacao=VIGENTE&data=29-07-2015.](https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=PesquisaLegislacao&dif=a&ficha=1&id=13351&tipo=RESOLU%C7%C3O&orgao=Secretaria%20de%20Estado%20da%20Sa%FAde%20de%20S%E3o%20Paulo&numero=73&situacao=VIGENTE&data=29-07-2015)

17. Munck A, Southern KW, Murphy J, de Winter-de Groot KM, Gartner S, Karadag B et al. European CF Society Neonatal Screening Working Group (ECFS NSWG). Cystic Fibrosis cases missed by newborn bloodspot screening-towards a consistent definition and data acquisition. *Int J Neonatal Screen* 2023;21;9:65-79. doi: 10.3390/ijns9040065. PMID: 38132824; PMCID: PMC10743499.

18. Sharp JK, Rock MJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;35(3):107-115.

19. Collie JT, Massie RJ, Jones OA, LeGrys VA, Greaves RF. Sixty-five years since the New York heat wave: advances in sweat testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(2):106-117. <https://doi.org/10.1002/ppul.22945>

20. Farrell MP, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017;181S:S4-S15.

21. Luz GS, Santos SSC, Lunardi VL, Pimentel EDC, Pelloso SM, Carvalho MDB. A intersubjetividade no contexto da família de pessoas com fibrose cística. *Rev Bras Enf* 2012;65(2):251-256. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672012000200008>

22. Massie RJ, Olsen M, Glazner J, Robertson CF, Francis I. Newborn screening for cystic fibrosis in Victoria: 10 years experience (1989-1998). *Med J Aust* 2000;172(12):584-587.

24. Lopes CF Almeida V, Gomes S, Cruz C. Pseudo-Bartter syndrome as the initial presentation of cystic fibrosis in children: an important diagnosis not to be missed. *BMJ Case Rep.* 2024;17(1):e257348. doi: 10.1136/bcr-2023-257348. PMID: 38296503; PMCID: PMC10831455. .

25. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, Cipolli M, Collins S, Colombo C et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2024;43(2):413-445. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.

26. Kock TBC, Costa PCD. Diagnóstico tardio de fibrose cística em criança com teste de triagem neonatal negativo. *Resid Pediatr* 2021;11(3):1-4. DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n3-206

## CONTATO

Ieda Regina Lopes Del Ciampo: [irciampo@gmail.com](mailto:irciampo@gmail.com)