

NOTA TÉCNICA Nº 001/2019 – LACEN-PI

Teresina, 6 de Setembro de 2019

PARA: SECRETARIAS MUNICIPAIS DE SAÚDE/PONTOS DE COLETA DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL BIOLÓGICA DO ESTADO DO PIAUÍ.

EMENTA: Recomendações Sobre Coleta, Armazenamento e envio de Amostras do Programa Estadual de Triagem Neonatal (PETN) ao LACEN, bem como o esclarecimento do laudo laboratorial de **Deficiência de Biotinidase**.

A deficiência de biotinidase (DB) é uma doença metabólica hereditária na qual há um defeito no metabolismo da biotina. Como consequência, ocorre uma depleção da biotina endógena devido a uma incapacidade de o organismo fazer a sua reciclagem ou de usar a biotina ligada à proteína fornecida pela dieta. Assim, como a maioria dos erros inatos do metabolismo, essa doença apresenta uma herança autossômica recessiva, com mais de 140 mutações descritas (WOLF, 2010; PINDOLIA; JORDAN; WOLF, 2010). Clinicamente, manifesta-se geralmente a partir da sétima semana de vida, com distúrbios neurológicos e cutâneos, tais como crises epiléticas, hipotonia, microcefalia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, alopecia e dermatite eczematóide. Nos pacientes com diagnóstico tardio observam-se, frequentemente, distúrbios visuais, auditivos, assim como atraso motor e de linguagem (WOLF, 2011).

O diagnóstico consiste na detecção da atividade da enzima no sangue dos pacientes. Baseado nessa análise pode-se classificar os pacientes em dois subgrupos: deficiência profunda ou parcial, na qual a atividade da enzima encontra-se, respectivamente, menor que 10% da atividade média normal ou entre 10% a 30% da atividade média normal (WOLF, 2010; CAMARGO NETO et al., 2004). Esse método bioquímico pode ser complementado por meio de estudo de DNA, para detecção de mutações no gene biotinidase (gene *BTD*) localizado no cromossomo 3p25.

Considerando os critérios de diagnóstico para deficiência de biotinidase, discrimina os requisitos abaixo:

1. Orientações para a coleta:

A coleta de sangue em **papel-filtro** deverá ser feita entre o **3º e 5º dias** de vida do recém-nascido, seguindo as mesmas instruções para as demais doenças do Teste do Pezinho realizadas pelo LACEN-PI. Sugere-se que o transporte da amostra seja priorizado desde a sua coleta na Unidade de Saúde até o Laboratório Especializado em Triagem Neonatal do estado (LACEN-PI). Deve-se avaliar a possibilidade de identificação dessa amostra no Correio como prioritária. É importante que as orientações previamente definidas para a amostra de sangue em papel-filtro para triagem neonatal sejam rigorosamente respeitadas, **especialmente em relação à temperatura, conservação e agilidade no transporte da amostra**.

- As amostras, **após coletadas e secas a temperatura ambiente, devem ser conservadas na geladeira em depósito plástico fechado**, até o envio ao LACEN. Visto que o armazenamento em locais com temperaturas altas, aumenta o risco de resultados falsos positivos.

- As amostras devem chegar ao LACEN, preferencialmente com **24h após sua coleta**. As amostras que chegarem ao LACEN **após 7 dias**, serão descartadas, para o **exame de biotinidase**.

- É importante frisar, que por ser um exame que avalia a atividade da biotinidase, esta enzima decai com o tempo e com condições de temperatura elevadas, podendo influenciar diretamente no resultado, sendo um fator de risco para aumentar o número de falso-positivos.

2. Diagnóstico Clínico

O diagnóstico deve ocorrer no período pré-sintomático. No entanto, o diagnóstico em crianças que não se submeteram à triagem neonatal (diagnóstico tardio) deve ser suspeitado quando da presença de um ou mais

sinais clínicos clássicos: crises convulsivas mioclônicas refratárias ao tratamento, associadas à dermatite atópica ou seborreica, alopecia, ataxia, conjuntivite e candidíase (wolf, 2001). Outros sintomas clínicos frequentes nesses pacientes são hipotonia, problemas respiratórios (como hiperventilação, estridor laríngeo, apneias), atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (por comprometimento crônico), surdez e atrofia óptica. No entanto, o diagnóstico definitivo de DB deve ser estabelecido com base em anormalidades bioquímicas específicas confirmadas laboratorialmente (SILVESTRE, 2006; BAUMGARTNE, 2000)

3. Diagnóstico Laboratorial

- Poderão ser utilizados ensaios colorimétricos, fluorimétricos ou outros disponíveis para detectar a atividade da enzima biotinidase em amostras de sangue de recém-nascidos, coletadas em papel-filtro. Devem ser usados kits comerciais, registrados na Anvisa.

- Baseado nos valores de referencia de outros centros do Brasil estabeleceu-se um valor de corte de 70U. Pacientes com valores menores que 70U, serão considerados suspeitos e acima de 70U serão considerados normais.

- Os pacientes com testes de triagem alterados (parcial ou total) serão classificados como suspeitos até a confirmação ou não do diagnóstico, que será estabelecido a partir do teste quantitativo da atividade de biotinidase, podendo ser complementado com estudo genético-molecular.

- Pacientes com resultados alterados e com amostras coletadas com até 20 dias, será repetido o exame com a mesma amostra. Caso essa amostra ultrapasse o prazo de 20 dias, será solicitada uma segunda amostra em papel de filtro e os municípios e postos de coleta, devem cadastrar no **NETLAB, como BIOTINIDASE 2ª AMOSTRA em papel filtro.**

- Após a realização do exame de Biotinidase na segunda amostra em papel filtro, mantendo-se o resultado alterado, o paciente deverá ser encaminhado ao Serviço de Referência (Hospital Infantil Lucídio Portela), para avaliação clínica, coleta de amostra e posterior realização de teste quantitativo confirmatório em amostra Plasma (em tubo heparinizado);

Para a realização do teste quantitativo confirmatório, seguem as orientações de coleta, processamento e armazenamento para realização imediata do teste:

- O laboratório do Hospital Infantil Lucídio Portela será responsável pela coleta, identificação e cadastro da amostra **Plasma no Sistema NETLAB, como Biotinidase Confirmatório;**

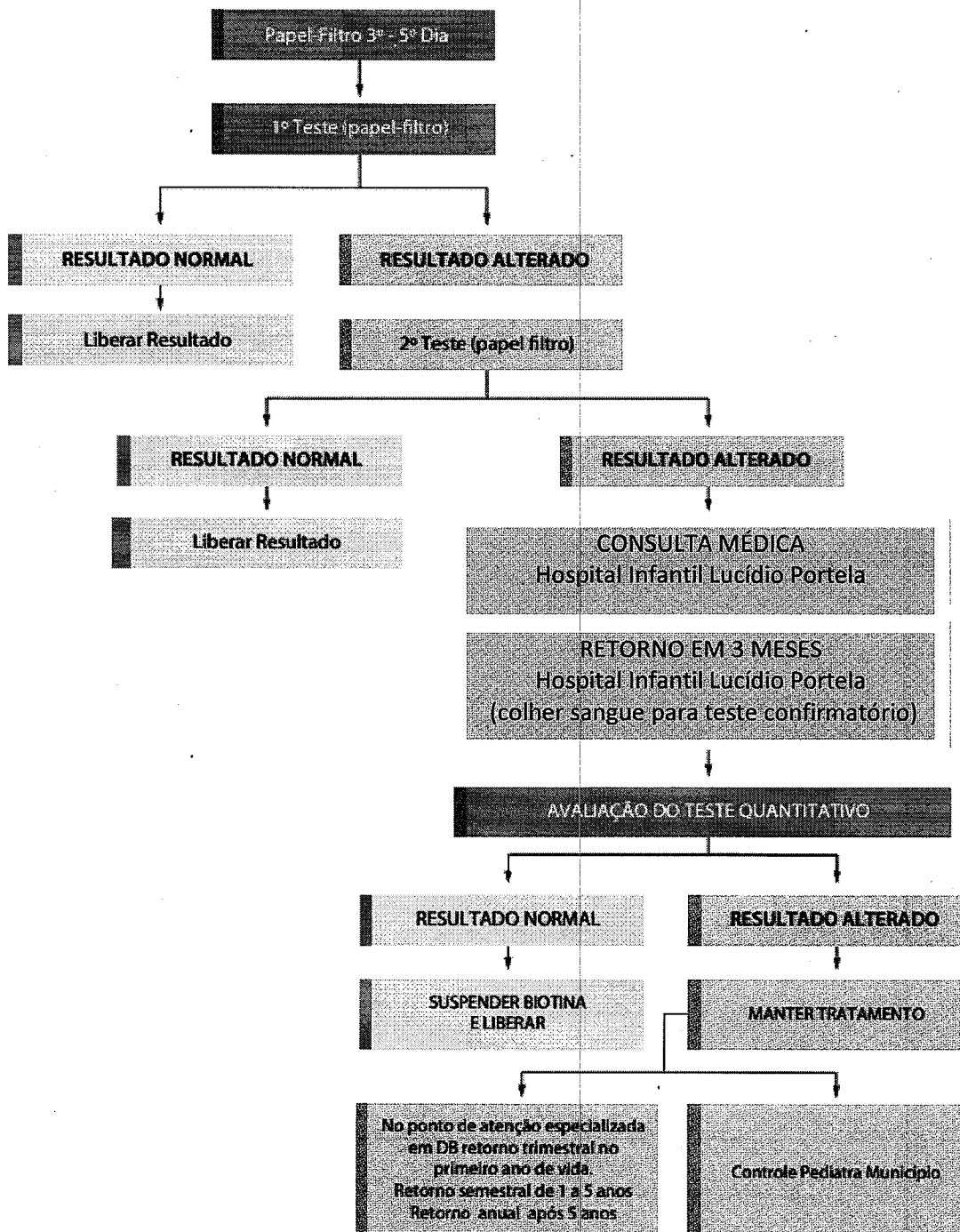
- A amostra deverá ser coleta em tubo heparinizado, com volume aproximado de 2 mL a 3 mL de sangue total, pois serão necessários obter aproximadamente 1,2 mL a 1,8 mL de plasma após a centrifugação (preferencialmente refrigerada) e transportar para o LACEN-PI sob refrigeração (4 °C e 8 °C) em caixa térmica;

- O LACEN-PI encaminhará as amostras de plasma heparinizado para o laboratório de referencia (Rio de Janeiro) utilizando kit específico para esse envio, que consiste em embalagem para transporte de amostra biológica com aproximadamente 2 kg de gelo seco, observando as normas vigentes de envio de amostras biológicas IATA via transporte aéreo, para que o laboratório referenciado receba a amostra ainda congelada, se possível em até 24 horas;

- Para melhor compreensão, segue o fluxograma do manual MS – Triagem Neonatal, Deficiência de Biotinidase 2016 e ou entrar em contato com o LACEN através dos telefones:

- Gerência Técnica (86) 3216-3657/3221-3551 e Triagem Neonatal pelo telefone: (86)3321-3441

FIGURA 1: Acompanhamento de recém-nascidos, submetidos à triagem neonatal para deficiência de biotinidase.



Fonte: PNTN – CGSH/DAET/SAS/MS.

* PONTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM DB: serão ponto de atenção especializada em DB aqueles estabelecimentos de saúde designados pela Secretaria Estadual de Saúde (SES) para atender os pacientes advindos da triagem neonatal no estado.

REFERÊNCIAS

Baumgartner MR, Suormala T. Biotin-responsive disorders. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, editores. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 3ª ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. p. 223-31.

Silvestre CPC, Cortés BM. Alteraciones del catabolismo de leucina y valina. Déficit múltiple de carboxilasas. In: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2ª ed. Madrid: Ergon, 2006. p. 393-406.

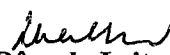
Wolf, B. Disorders of biotin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D editores. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8ª ed. New York: McGraw Hill; 2001.

Triagem neonatal : deficiência de biotinidase / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.




Walerlene de Carvalho Gonçalves
Diretora do LACEN-PI

Walerlene de Carvalho Gonçalves
Farmacêutica - Bioquímica
Diretora do LACEN-PI
CRF - 4971/PI



Dênis Rômulo Leite Furtado
Supervisor da Triagem Neonatal do LACEN-PI



Marcela de Lacerda Valença Queiroz
Gerente Técnica do LACEN-PI

Marcela de Lacerda Valença Queiroz
CRBM 2ª Região: 2680
Matrícula 308381 - X
Gerente Técnica