

Resumo: Os erros inatos do metabolismo são doenças raras, responsáveis por danos à saúde de crianças que comprometem o seu desenvolvimento. Tais doenças podem ser rastreadas através da triagem neonatal, o que permite uma intervenção precoce, uma vez que a maioria dos recém-nascidos pode não apresentar sintomas ao nascer, manifestando-se nas primeiras horas ou dias após o parto, porém quando sintomáticos e não tratados adequadamente podem evoluir negativamente, ocasionando déficit neurológico, disfunção hepática, transtornos digestivos, respiratórios, cardiopatia, entre outros. Este artigo de atualização de enfermagem tem como objetivo fornecer informações atualizadas sobre a atenção aos portadores de doenças raras de acordo com os princípios da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

Descritores: Recém-Nascido, Doenças Raras, Triagem Neonatal.

Fernanda Lise

Enfermeira, Especialista em Enfermagem Pediátrica. Mestre em Ciências. Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Pelotas. Membro do Comitê de Práticas da International Family Nursing Association (IFNA) e do Núcleo de Estudos Condições Crônicas e suas Interfaces (NUCRIN).
E-mail: fernandalise@gmail.com

Aline Machado Feijó

Enfermeira do Hemocentro Regional de Pelotas, Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem/UFPel. Pelotas-RS, Brasil.
E-mail: aline_feijo@yahoo.com.br

Viviane Marten Milbrath

Enfermeira, Doutora em Enfermagem (UFRGS), do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem/UFPel. Pelotas-RS, Brasil.
E-mail: vivianemarten@hotmail.com

Eda Schwartz

Enfermeira. Doutora em Enfermagem. Professora Titular da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Pelotas. Líder do Núcleo de Pesquisa Saúde Rural e Sustentabilidade - Bolsista CNPQ.
E-mail: eschwartz@terra.com.br

Submissão: 05/06/2018

Aprovação: 16/11/2018

Inborn errors of metabolism newly-born: nursing updates

Abstract: Inborn errors of metabolism are rare diseases, responsible for damage to children's health that compromise their development. Such diseases can be traced through neonatal medical screening, it allows early intervention, since most newborns may show no symptoms at birth, manifesting itself in the first hours or days after birth, however when symptomatic and not properly treated can develop negatively, causing neurological deficit, liver dysfunction, digestive disorders, respiratory and heart disease, among others factors. This nursing update article is intended to provide updated information of nursing care of people with rare diseases in accordance with the principles of the National Comprehensive Care for People with Rare Diseases Policy.

Descriptors: Newborn, Rare Diseases, Neonatal Screening.

Errores innatos del metabolismo del recién nacido: actualización de enfermería

Resumen: Los errores innatos del metabolismo son enfermedades raras, responsables de daños a la salud de los niños que obstaculizan su desarrollo. Estas enfermedades pueden ser rastreadas mediante el cribado neonatal, lo que permite una intervención temprana, ya que la mayoría de los recién nacidos pueden no presentar síntomas al nacer, que se manifiesta en las primeras horas o días después del parto, sin embargo, cuando los síntomas y no se trata adecuadamente puede desarrollar negativamente, causando déficit neurológico, disfunción hepática, trastornos digestivos, respiratorios, enfermedades del corazón, entre otros. Este artículo de actualización de enfermería tiene la intención de proporcionar informaciones actualizadas sobre el cuidado de las personas con enfermedades raras en conformidad con los principios de la Política Nacional de Atención Integral a las Personas con Enfermedades Raras.

Descriptores: Recién Nacido, Enfermedades Raras, Cribado Neonatal.

Introdução

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) apesar de serem doenças consideradas raras, dada sua baixa prevalência no mundo, posto que acometem cerca de 65 pessoas para cada 100.000 indivíduos, ou 1,3 para cada 2.000 pessoas¹. Na maioria das vezes, o neonato não desenvolve sinais e sintomas de Erros Inatos do Metabolismo ao nascer, portanto, a sintomatologia inicia nas primeiras horas de vida até dias após o nascimento e podem comprometer o desenvolvimento da criança se não tratadas precocemente e de forma adequada². Em geral, os EIM são diagnosticados na triagem neonatal de distúrbios metabólicos ou teste do pezinho³.

A triagem neonatal é realizada por meio de punção no calcanhar do RN, em que o sangue é colhido em papel-filtro, entre o terceiro e o sétimo dia de vida. É preconizado que a coleta do material não seja feita antes de 48 horas da alimentação proteica e nunca após os 30 dias de vida do RN. Ele permite a identificação de até 30 doenças, contudo no Brasil são identificadas apenas o hipotireoidismo congênito, a hiperfenilalaninemia, a anemia falciforme, a fibrose cística, a hiperplasia adrenal congênita e a deficiência da biotinidase através do Programa Nacional de Triagem Neonatal do Sistema Único de Saúde (SUS)⁴.

Neste contexto, este objetivou levantar informações atualizadas sobre a atenção aos portadores de doenças raras de acordo com os princípios da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e reconhecer os sinais e sintomas das patologias investigadas pelo Programa Nacional de Triagem⁵, as quais fazem parte da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças

Raras, cujo objetivo é qualificar os profissionais para a atenção em saúde aos indivíduos com tais doenças.

Material e Método

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura, realizada a partir da busca em bases de dados eletrônicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SCIELO), Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed/MEDLINE), motor de busca Google Acadêmico, assim como consultas em livros, teses e dissertações. A questão que norteou este estudo foi “Quais os principais Erros Inatos do Metabolismo do Recém-Nascido que acometem o recém-nascido?”. A seleção dos estudos seguiu os seguintes critérios: Nas bases de dados eletrônicas foram incluídos os estudos primários, com metodologias qualitativas ou quantitativas, relatos de experiência, livros e publicados no período de 2007 a 2014, disponíveis na íntegra nos idiomas inglês, espanhol ou português e que respondessem à questão de pesquisa; Foram excluídos os resumos de comunicação em congressos, notícias, cartas ao editor e estudos que não abordassem os Erros Inatos do Metabolismo do Recém-Nascido do recém-nascido.

A busca em livros, teses e dissertações ocorreu de forma livre, envolvendo o tema de Pediatria, sendo consultados na Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. A coleta dos dados foi realizada no período de fevereiro a março do ano de 2016, utilizando-se as palavras-chave “erros inatos do metabolismo”, “distúrbios metabólicos”, “recém-

nascido” e “criança”, conectados pelo operador booleano “and”. Esse processo foi desenvolvido por dois revisores, bem como a leitura dos títulos e dos resumos, selecionando o material que compôs a leitura final. Um terceiro revisor foi consultado em caso de dúvidas. Dessa forma, a análise se deu com a leitura na íntegra dos materiais selecionados.

Resultados e Discussão

A análise descritiva dos resultados permitiu conhecer os seis principais Erros Inatos do Metabolismo do Recém-Nascido, sendo eles o Hipotireoidismo Congênito, a Hiperfenilalaninemia (fenilcetonúria), as hemoglobinopatias, a fibrose cística, a hiperplasia adrenal congênita e a deficiência de biotinidase, os quais estão descritos a seguir.

O **Hipotireoidismo Congênito** ou neonatal decorre da incapacidade do RN em produzir quantidades normais do hormônio tireo-estimulante (TSH), que podem comprometer o crescimento físico e o desenvolvimento mental do recém-nascido se não tratado brevemente. Este atinge 1 em cada 3.500 RNs. A patologia pode ser classificada em: primária - quando a falha ocorre na glândula tireoide; secundária - quando ocorre deficiência do TSH hipofisário; terciária - quando ocorre deficiência do TRH hipotalâmico; resistência periférica à ação dos hormônios tireoideos^{6,8}.

Os principais sinais e sintomas são icterícia neonatal prolongada, dificuldades respiratórias, cianose, bradicardia, anemia, letargia, dificuldades alimentares, tônus muscular diminuído, pele seca, língua protusa, dificuldade na alimentação com deficiente crescimento pômbero-estatural, atraso na dentição, atraso no desenvolvimento

neuropsicomotor, retardo mental e abdômen distendido com ou sem hérnia umbilical podem estar presentes desde os primeiros dias de vida, porém, a maioria é assintomática até o terceiro mês de vida, mesmo com dano cerebral⁷.

A **Hiperfenilalaninemia** (fenilcetonúria) é um distúrbio do metabolismo de herança autossômica recessiva, que causa dificuldade para degradar o aminoácido fenilalanina, encontrado em quase todos os alimentos, com exceção da gordura pura e do açúcar. Crianças têm como alteração bioquímica primária, a falta da enzima fenilalanina-hidroxilase hepática (FAL-OH), que converte a fenilalanina em tirosina, assim a fenilalanina se acumula por não se transformar em tirosina, formando as fenilcetonas, compostos tóxicos ao organismo, levando ao desenvolvimento da síndrome metabólica⁹.

Cabe salientar que deve-se ter uma atenção especial às mulheres com quadros de hiperfenilalaninemia permanente, pois, na gestação as quantidades aumentadas da fenilalanina materna (valores acima de 4mg/dL) levam a uma maior incidência de deficiência mental (21%), microcefalia (24%) e baixo peso ao nascer (13%). Assim, na idade fértil, deve-se iniciar a dieta para pacientes fenilcetonúricos e manter níveis menores ou iguais a 4mg% antes da concepção e toda a gestação¹⁰.

O acúmulo progressivo da fenilalanina e seus metabólitos no sangue e em outros tecidos causa dano progressivo ao cérebro em desenvolvimento, resultando em retardo mental, doença renal, hepática, epilepsia, espasticidade, eczemas, distúrbios psiquiátricos e prematuridade. Apesar de os RNs não apresentarem nenhuma característica de hiperfenilalaninemia ao nascer, a partir do terceiro

mês aparecem os sinais e sintomas de atraso no desenvolvimento psicomotor, eczemas, dermatites, *rash* cutâneo, distúrbio da pigmentação (cabelos, pele, olhos mais claros do que dos familiares), irritabilidade, vômitos, crises convulsivas, microcefalia, oligofrenia, hiperatividade, aumento do tônus muscular^{6,10}.

As **hemoglobinopatias** são doenças genéticas que acometem a produção da molécula de hemoglobina, presente nos glóbulos vermelhos e responsável pelo transporte de oxigênio para os tecidos¹¹.

Entre as hemoglobinopatias mais comuns está à anemia falciforme, que é a doença genética mais comum no Brasil, atingindo 1-3:1.000 nascidos vivos, sobretudo na população negra. Dentre os Estados mais acometidos está a Bahia, com incidência de anemia falciforme de 1:650, no Rio de Janeiro é de 1:1.300 e em Minas Gerais é de 1:1.400. Esses são os três estados da federação mais acometidos, com frequência de traço falciforme de 1:17, 1:20 e 1:30, respectivamente. Os RNs com anemia falciforme produzem a hemoglobina S, e não a hemoglobina A, sendo altamente suscetíveis à anemia hemolítica, infecções recorrentes, sequestro esplênico, oclusão de pequenos vasos, crises de dor em membros, costas, abdome e tórax e comprometimento do funcionamento de órgãos e tecidos crônica e progressivamente^{12,13}.

As principais causas de morte são a septicemia, o choque e a anemia profunda por sequestro esplênico, ocorrendo em torno dos dois a três anos de idade. Apesar da gravidade da anemia falciforme, os RNs geralmente são assintomáticos. Porém, existem relatos de morte súbita e complicações clínicas, tais como hematúria, embolia pulmonar e infarto,

principalmente quando são expostos à baixa tensão de oxigênio¹².

A **fibrose cística** é uma doença hereditária autossômica recessiva, altamente prevalente entre brancos, caracterizada por envolver os sistemas gastrointestinais, respiratório e produzir níveis elevados de cloreto no suor. Acomete um em cada 2.500 nascidos vivos no Brasil¹⁴.

A criança não apresenta sinais ou sintomas da doença ao nascer, contudo, pode ter seu crescimento físico e estado nutricional comprometido ao longo dos anos. Os sintomas são de esteatorreia, dificuldade de ganho de peso, problemas respiratórios, perda de sal pelo suor, dor abdominal recorrente, icterícia prolongada e retardo no desenvolvimento somático. Ao redor de 5-10% nascem com obstrução intestinal por mecônio, insuficiência pancreática, que leva à má absorção de nutrientes, especialmente de proteínas e lipídeos, e as complicações gastrintestinais, tais como, prolapso retal, síndrome da obstrução intestinal, constipação e cirrose hepática^{6,15}.

A **hiperplasia adrenal congênita** é um EIM dos esteroides, transmitido geneticamente, de caráter autossômico recessivo, ocorre em razão do bloqueio da síntese do cortisol plasmático e dos mineralocorticoides. Na forma clássica da doença, em 2/3 dos casos, causa desequilíbrio hidroeletrólítico¹⁶. Os sintomas de HAC iniciam nas duas primeiras semanas de vida. Antes do resultado da triagem neonatal, os RNs apresentam sintomas da perda de sal com hiponatremia, hipercalemia, arritmias cardíacas fatais e choque, acometendo ambos os sexos⁶.

Já na forma HAC-NC (hiperplasia adrenal congênita não-clássica) a hipófise passa a produzir grandes quantidades do hormônio

adrenocorticotrófico (ACTH), reconhecida como a forma mais comum de genitália ambígua. Os meninos geralmente não apresentam alterações ao nascimento, porém, as meninas apresentam efeitos virilizantes, que podem variar de uma forma leve a grave, com presença de estrutura peniana e hipospádia, sendo comum o quadro semelhante à síndrome dos ovários policísticos, tendo o hirsutismo como manifestação mais frequente (60% dos casos), além de amenorreia (54%), acne (33%) e infertilidade (13%), obesidade e irregularidade menstrual¹⁷.

A **deficiência de biotinidase** é um erro inato do metabolismo ocasionado pela deficiência da enzima biotinidase que é uma vitamina do complexo B, hidrossolúvel, e importante no processo metabólico da gliconeogênese, síntese de ácidos graxos e o catabolismo de vários aminoácidos de cadeia ramificada. A sintomatologia é caracterizada por ataxia, hipotonia muscular, crises epiléticas, letargia, diarreia, crise convulsiva, retardo mental, dermatites, deficiência auditiva, alopecia e susceptibilidade à infecções¹⁸.

Considerações Finais

Salienta-se que, desde o nascimento, o RN necessita ser considerado em toda a sua individualidade e ter suas necessidades atendidas, uma vez que as consequências deste grupo de doenças raras, pode ser devastador para os recém-nascidos e suas famílias. A identificação dos EIM pela triagem neonatal permite a intervenção precoce de diversas doenças, com cuidados e tratamento adequados reduzindo-se as condições crônicas e evitando comprometimento do crescimento físico e do desenvolvimento psico motor da criança.

Neste sentido esta atualização de enfermagem em erros inatos do metabolismo do recém-nascido, demonstra a necessidade de que os profissionais de enfermagem estejam atentos para a apresentação de sinais e sintomas que possam surgir nas primeiras horas de vida, bem como, da necessidade de educação em saúde para a família, já que em alguns casos, os sintomas podem ser pouco expressivos ou ainda não aparecerem ao nascimento, a fim de evitar maior comprometimento à saúde do RN.

Referências

1. Simões M, Lessa F, Facundes MJD. Política Nacional para pessoas com Doenças Raras: Desafios de Implementação e Incorporação de Tecnologias no SUS - Sistema Único De Saúde. J Bras Econ Saúde. 2014; (1):41-47.
2. FDA (Food Drug Administration), Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) U.S. Food and Drug Administration (FDA). Neurological Manifestations of Inborn Errors of Metabolism 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM436454.pdf>>. Acesso em 18 mar 2015.
3. Brasil a. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal. 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/1083-sas-raiz/dahu-raiz/programa-nacional-de-triagem-neonatal/12-programa-nacional-de-triagem-neonatal/15166-triagem-neonatal-objetivos>>. Acesso em 18 mar 2015.
4. Brasil b. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal, Informativo Ministério da Saúde. 2014. Disponível em: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2014/12/Informativo_PNTN_9_e_d.pdf>. Acesso em 18 mar 2015.
5. Brasil c. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Portaria Nº 199, de 30 de janeiro de 2014.

6. Souza CF, Schwartz IV, Giuglian R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2002; 7(1):29-37.
7. Rodrigues AL, Carvalho A, Duarte CP, César R, Anselmo J. Revisão hipotireoidismo congênito. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2014; 9(1):41-52.
8. Brasil. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília: Ministério da Saúde. 2002.
9. Kanufre VC, Soares RD, Alves MR, Aguiar MJ, Starling AL, Norton RC. Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. Rio de Janeiro: *J Pediatr*. 2015; 91:98-103.
10. Rosa RRP. Fenilcetonúria: uma revisão de Literatura. *Rev Eletr Farmácia*. 2014; 11(4):27-47.
11. Sonati MF, Costa FF. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. Rio de Janeiro: *J Pediatr*. 2008; 4(4):S40-S51.
12. Carvalho SC, Carvalho LC, Fernandes JG, Santos MJS. Em busca da equidade no sistema de saúde brasileiro: o caso da doença falciforme. *Saúde Soc São Paulo*. 2014, 23(2):711-718.
13. Silva CA, et al. Triagem neonatal de hemoglobinopatias no município de São Carlos, São Paulo, Brasil: análise de uma série de casos. *Rev Paul Pediatr*. 2015.
14. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Furnari ML, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 4: update 2011. *J Cyst Fibros*. 2012;11:480-93.
15. Hortencio TDR, et al. Fatores que afetam o crescimento e estado nutricional de pacientes com fibrose cística com idade inferior a 10 anos e que não foram submetidos à triagem neonatal. *Rev Paul Pediatr*. 2015.
16. Azevedo T, Martins T, Lemos MC, Rodrigues F. Hiperplasia congênita da suprarrenal não clássica - aspectos relevantes para a prática clínica. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2014; 9(1):59-64.
17. Mendes C, Matos IV, Ribeiro L, Oliveira MJ, Cardoso H, Borges T. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency: Genotype-Phenotype Correlation. *Acta Med Port*. 2015; 28(1):56-62
18. Lara MT, Aguiar MJB, Giannetti JG, Januário JN. Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. *Rev Méd Minas Gerais*. 2014; 24(3):388-396.