

**Triagem neonatal em Minas Gerais: análise do
contexto histórico e político-institucional com
ênfase nas estratégias empregadas e
resultados alcançados**

Tese de Doutorado

Aluno: José Nelio Januario

Orientador: Marcos Borato Viana

Belo Horizonte – 2015

José Nelio Januario

Triagem neonatal em Minas Gerais: análise do contexto
histórico e político-institucional com enfoque nas
estratégias empregadas e resultados alcançados

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação, Saúde da Criança e Adolescente, da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito
para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientador: Marcos Borato Viana

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Belo Horizonte

2015

J35t Januario, José Nelio.
 Triagem neonatal em Minas Gerais [manuscrito]: análise do contexto histórico e político-institucional com enfoque nas estratégias empregadas e resultados alcançados. / José Nelio Januario. - - Belo Horizonte: 2015.
 170f.: il.
 Orientador (a): Marcos Borato Viana.
 Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
 Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Triagem Neonatal. 2. Anemia Falciforme. 3. Traço Falciforme. 4. Hemoglobinopatias. 5. Fibrose Cística. 6. Deficiência de Biotinidase. 7. Toxoplasmose Congênita. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Viana, Marcos Borato. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WX 215

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Jaime Arturo Ramírez

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Rodrigo Antonio de Paiva Duarte

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Sandhi Maria Barreto

Chefe do Departamento de Pediatria

Cláudia Regina Lindgren Alves

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Unaí Tupinambás

Colegiado do Curso de Pós-Graduação, Saúde da Criança e Adolescente

Coordenador

Eduardo Araújo Oliveira

Sub-Coordenador

Jorge Andrade Pinto

Ana Cristina Simões e Silva

Eduardo Araújo de Oliveira

Alexandre Rodrigues Ferreira

Jorge Andrade Pinto

Juliana Gurgel Gianetti

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Roberta Maia de Castro Romanelli



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

TRIAGEM NEONATAL EM MINAS GERAIS: ANÁLISE DE SEU CONTEXTO HISTÓRICO E POLÍTICO-INSTITUCIONAL COM ENFOQUE NAS ESTRATÉGIAS EMPREGADAS E RESULTADOS ALCANÇADOS

JOSÉ NÉLIO JANUÁRIO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

Aprovada em 17 de abril de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Marcos Borato Viana - Orientador
UFMG

Prof. Alzira de Oliveira Jorge
UFMG

Prof. Henrique Oswaldo da Gama Torres
UFMG

Prof. Ida Vanessa Doederlein Schwartz
UFRGS

Prof. José Simon Camelo Junior
USP

Belo Horizonte, 17 de abril de 2015.

Agradecimentos

Este estudo é uma tentativa de registro do trabalho de um contingente incontável de pessoas, técnicos, gestores e estudiosos do estado de Minas Gerais, que se empenharam com uma dedicação — pouco vista — para tornar exitosa essa experiência em saúde pública, que é o Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.

Não há como deixar de registrar o empenho, responsabilidade e a elevada capacidade técnica e científica da equipe de profissionais do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (Nupad), nesse processo de construção.

Também não é menor a responsabilidade de parceiros que se destacaram — neste percurso — no âmbito do Ministério da Saúde, Secretaria de Estado de Saúde e gestões municipais.

Aos dirigentes e amigos da nossa casa — Faculdade de Medicina da UFMG — que estiveram conosco nessa trajetória, nossos sinceros agradecimentos pela acolhida e apoio.

Ao Professor Marcos Borato Viana, que mais que um orientador, foi também um parceiro ativo na elaboração deste trabalho, meus agradecimentos especiais.

À minha família e amigos, que ofereceram seus ombros, especialmente em momentos de dificuldades, agradeço seu apoio, de todo meu coração.

Resumo

Palavras-Chave: Triagem Neonatal, Anemia Falciforme, Doença Falciforme, Traço Falciforme, Hemoglobinopatias, Fibrose Cística, Deficiência de Biotinidase, Toxoplasmose Congênita.

A triagem neonatal é um conjunto de procedimentos e processos em saúde pública, com características ainda relativamente novas para o tradicional sistema formal de saúde, estabelecida atualmente em quase todos os continentes. Seus resultados são, hoje, reconhecidos como relevantes no plano internacional.

O Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG), criado em 1993, atinge, no presente, o expressivo número de cinco milhões de crianças submetidas ao teste de triagem neonatal.

O presente estudo contextualiza as ações desenvolvidas pelo PTN-MG no plano histórico e, paralelamente, no desenvolvimento de métodos e estratégias da triagem neonatal no plano internacional.

O desenvolvimento do PTN-MG está intimamente associado à criação do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (Nupad). O Núcleo vem cumprindo, primordialmente, a coordenação técnica do PTN-MG, cuja gestão pertence à Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES-MG). Além dos procedimentos de triagem, o Nupad vem-se empenhando em ações educacionais e de humanização da assistência, estendendo também seu espectro de ações para a área genômica.

Como parte dos resultados são apresentados quatro artigos, selecionados para exemplificar a diversidade de metodologias empregadas em triagem neonatal e seus desafios.

O artigo "*Congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais, Brazil: a neglected infectious disease?*", publicado em 2014, ilustra a expansão dos procedimentos de triagem neonatal para outras áreas da saúde, neste caso, para a saúde da mulher. Este estudo piloto encontrou, em 2008, a incidência de 1, 3:1.000 para a toxoplasmose congênita no estado de Minas Gerais. O achado fortaleceu as iniciativas para criação do atual Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais.

O artigo "*High incidence of partial biotinidase deficiency from a pilot newborn screening study in Minas Gerais, Brazil*", publicado no *Journal of Inherited Metabolic Disease*, debate dificuldades para se estabelecer — na triagem neonatal — uma correlação fenótipo-genótipo adequada em doenças metabólicas herdadas. Foi encontrada elevada incidência de deficiência parcial da biotinidase (1:26.127), comparando-se com estudos em outros países. Os estudos genéticos realizados mostram a elevada incorporação tecnológica obtida pelo Nupad no campo de testes moleculares.

O manuscrito "*Neonatal screening for cystic fibrosis in Minas Gerais, Brazil: Screening results of 2.5 million newborns over a 10-year study period*", discute estratégias em triagem, utilizando o marcador tripsina imunorreativa (IRT), com limitada sensibilidade e especificidade, seguido pelo teste de suor, para detecção de casos de fibrose cística. Seus resultados mostram — para o protocolo de triagem — uma sensibilidade de 89,6% e valor preditivo positivo de 99,0%. A taxa de falso-negativos foi de 10,6% (24 casos). A incidência encontrada foi de 1:10.657 em um universo de 2 461 685 recém-nascidos triados por 10 anos.

O manuscrito "*Doença Falciforme em Minas Gerais, Brasil: experiência em 16 anos de triagem neonatal (2015)*" mostra consistentes dados epidemiológicos da doença no estado, com incidência de 1:1.400 em recém-nascidos. Procura discorrer sobre formas locais de organização de serviços para o monitoramento e tratamento dos casos detectados.

IV

Além dos resultados incluídos nos artigos, são discutidos resultados e análises no plano técnico e organizacional que contribuíram decisivamente para respaldar a proposição principal do estudo.

Os resultados exemplificam o impacto gerado pelas ações do PTN-MG em pessoas que nasceram com agravos congênitos e hereditários, de elevada morbimortalidade caso não fossem detectados no período neonatal. As ações do PTN-MG ocorrem em todos níveis de atenção do Sistema Único de Saúde. A estrutura criada ao longo dos seus 22 anos de atividade pode servir de base para a inclusão de novos agravos deletérios para a população infantil e também para outros campos da saúde pública no estado.

Abstract

Keywords: Neonatal Screening, Newborn Screening, Anemia Sickle Cell, Hemoglobinopathies, Sickle Cell Trait, Sickle Cell Disease, Cystic Fibrosis, Biotinidase Deficiency, Congenital Toxoplasmosis

Newborn screening (NBS) is a set of procedures and practices in public health, which presents relatively new features in the traditional health system context. It is currently established in almost all continents. NBS outcomes are recognized as relevant at an international level. The Newborn Screening Program of Minas Gerais State (NBSP-MG), Brazil, has reached the large number of five million children submitted to the newborn screening tests since 1993 when it was launched. The present study shows the actions developed by the NBSP-MG, considering historical issues and, at the same time, the international development of the NBS methods and strategies. The NBSP-MG development is closely associated with the creation of the Center for Newborn Screening and Genetic Diagnostics from the Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (Nupad). Nupad assumes the technical coordination of the NBSP-MG. The NBSP-MG was implemented by the State Health Administration of Minas Gerais in partnership with Nupad. In addition to the screening procedures, the Center has been engaged in educational and outreach programs. Nupad has extended its activities to the molecular area, in order to support the diagnosis after the screening tests. As part of the outcomes of this thesis, four articles illustrate the diversity of methodologies used in NBS and its challenges. The article “Congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais, Brazil: a neglected infectious disease”, published in 2014, illustrates the expansion of newborn screening procedures into other public health such as women's health. A pilot study performed in 2008 detected an incidence of 1.3 / 1000 for congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais. That finding strengthened the initiatives to establish the current Surveillance Program for Congenital Toxoplasmosis in Minas Gerais. The article “High incidence of partial biotinidase deficiency from a pilot newborn screening study in Minas Gerais, Brazil”, published in the Journal of Inherited

Metabolic Disease, illustrates some difficulties to be overcome to establish an appropriate phenotype-genotype correlation in some inherited metabolic diseases. The results showed a high incidence of partial deficiency of biotinidase (1 / 26,127) compared to studies in other countries. The performed genetic studies demonstrate the solid experience obtained by Nupad with molecular test analysis. The manuscript "Neonatal screening for cystic fibrosis in Minas Gerais, Brazil: Screening results of 2.5 million newborns over a 10-year study period" discusses current worldwide strategies for NBS using immunoreactive trypsin (IRT) marker that is known to have limited sensitivity and specificity for the detection of cystic fibrosis (CF). Together with the sweat test NBSP-MG protocol reached a sensitivity rate of 89.6% and a positive predictive value of 99.0%. The false-negative rate was 10.6% (24 cases). The incidence of CF was 1/10,657 in a universe of 2,461,685 newborns screened during 10 years. The article "Sickle Cell Disease in Minas Gerais, Brazil: the experience in 16 years of newborn screening (2015)" shows consistent epidemiological data in the state of Minas Gerais for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. The incidence of the sickle cell disease (SS, SC, SD, SBeta thalassemia) was 1:1.400 newborns. The article aims at discussing novel methods to control efficiently the NBS short follow-up until the first consultation of the baby. In addition to the results showed in the articles, the thesis present other results and analyses on the technical and organizational field that contributed decisively to support the goal of this study. The results highlight the impact generated by the actions of the NBSP-MG upon children who were born with several congenital and hereditary conditions. Such individuals are at high risk of morbimortality if not detected during newborn screening. The actions of the NBSP-MG occur at all levels of the Brazilian Universal Health System (SUS) organization. The diagnosis and care network organized throughout the state during the 22 years of the NBSP-MG is currently ready to include further potentially harmful diseases that are possible to detect in newborns and in other age groups.

Sumário

AGRADECIMENTOS	I
RESUMO.....	II
ABSTRACT	V
INTRODUÇÃO.....	1
Referências	4
REVISÃO DA LITERATURA.....	6
Definição/Conceito	6
Aspectos históricos	8
Relevância, ética e controvérsias	12
Modalidades de triagem e seleção de doenças	15
Referências	17
OBJETIVOS	21
Objetivo geral	21
Objetivos específicos.....	21
MÉTODOS.....	25
RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
Considerações preliminares.....	26
A inter-relação PTN-MG e Nupad	26
Evolução da convivência interinstitucional	26
Monitoramento do cuidado e a garantia do tratamento.....	30
Financiamento e compromissos interinstitucionais.....	32
Evolução organizacional na UFMG	34
Ensino	36

Pesquisa	38
Educação para a Saúde e Controle Social	39
PTN-MG: evolução técnica e organizacional	40
Resultados Gerais.....	44
Doença falciforme.....	46
Fibrose cística	48
Hipotireoidismo congênito	50
Fenilcetonúria	51
Deficiência de biotinidase	52
Hiperplasia adrenal congênita	53
Toxoplasmose congênita.....	54
Estudos-piloto e agregação de novos conhecimentos.....	55
O PTN-MG no contexto nacional e internacional	57
Referências	60
ARTIGO 1: DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE.....	64
ARTIGO 2: FIBROSE CÍSTICA.....	69
ARTIGO 3: TOXOPLASMOSE CONGÊNITA.....	83
ARTIGO 4: DOENÇA FALCIFORME	95
CONSIDERAÇÕES FINAIS	115
ANEXOS.....	118
Recomendações do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Criança e do Adolescente, para formato de tese	118
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – Coep.....	120
APÊNDICES	121
Livro publicado (2013): <i>Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros</i>.....	121

Capítulo de livro publicado (2013): Triagem Neonatal. Pediatria Ambulatorial 170

Capítulo de livro publicado (2012): *Nupad: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico – Tecnologia com Atenção Integral à Saúde*..... 171

Introdução

A triagem neonatal é um conjunto de procedimentos e processos em saúde pública, com características ainda relativamente novas para o tradicional sistema formal de saúde, estabelecida atualmente em quase todos continentes.^{1, 2} Em termos internacionais, o primeiro programa governamental, público, universal e de caráter mandatório ocorreu, em 1963, para o diagnóstico da fenilcetonúria, no estado de Massachusetts, nos Estados Unidos da América (EUA), logo após o desenvolvimento do teste laboratorial de triagem por Guthrie, considerado o precursor da metodologia laboratorial para utilização em triagem neonatal.^{3, 4}

Em que pese sua relativa novidade, na atenção para a saúde, os resultados da triagem neonatal são, atualmente, reconhecidos como relevantes, no plano internacional, por instituições de tradição e elevado reconhecimento em saúde pública.⁵ No que se refere ao Brasil, o Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) foi um dos primeiros a ser implantado no país, instituído em caráter eminentemente público e universal.

O PTN-MG, criado em 1993, atinge, hoje, o expressivo número de cinco milhões de crianças submetidas ao teste de triagem neonatal por dosagens laboratoriais em sangue seco, colhido em papel-filtro.⁶ Nesse universo, foram diagnosticados, aproximadamente, cinco mil casos de doenças congênitas e hereditárias, de causas variadas, cujo tratamento precoce é capaz de alterar significativamente o seu prognóstico.⁷ Ressalte-se, aqui, o caráter totalmente gratuito dessa iniciativa para a população, tanto para os procedimentos diagnósticos, quanto para o tratamento específico, estando toda sua estrutura regida pelos pressupostos do Sistema Único de Saúde (SUS). Em Minas Gerais, o setor de saúde suplementar cumpre papel residual na realização de testes, dado a preferência de seus segurados pelos serviços do PTN-MG, garantida por lei.

Dentro de um contexto histórico, essa conquista foi possível pela união, em 1993, de importantes esforços institucionais, no âmbito do estado. Destaca-se o papel inovador da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG) e da

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), ao transportarem para o sistema público iniciativa até então conduzida essencialmente por associações filantrópicas – associadas ou não a laboratórios privados –, cujo foco era a realização do teste. Havia pouca preocupação, na época, com o acompanhamento e monitoramento clínico sistemático dos casos positivos.

A partir de 2001, o Ministério da Saúde (MS) reforçou e ampliou tais ações por meio da criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), cujas normas foram estabelecidas pela Portaria 822/2001.⁸

Não foi necessário muito tempo para que a Faculdade de Medicina da UFMG percebesse seu papel na construção de um vigoroso programa de saúde pública, com possibilidade de proporcionar significativas melhorias no campo da saúde infantil. O ensino, a pesquisa e, principalmente, suas ações de extensão, também foram beneficiadas. A triagem neonatal, agora, faz parte de conteúdos didáticos para a formação e orientação profissional dos médicos e demais profissionais de saúde.⁹ Exemplo dessa contribuição acadêmica do PTN-MG é comentado na seção “Apêndice” deste trabalho.

Considerando o caráter interinstitucional, interdepartamental e multidisciplinar das ações do programa, foi efetivada, em 1995, em função do surgimento do PTN-MG, no plano organizacional, a criação do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (Nupad). O Nupad é, portanto, parte significativa da história da Faculdade de Medicina da UFMG, cujo detalhamento se encontra em publicação comentada também na seção “Apêndice”.¹⁰

O Nupad, a partir da sua criação, assumiu a coordenação técnica do PTN-MG e, em 2001, foi reconhecido e credenciado pelo Ministério da Saúde como o único Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) para todo o estado.¹¹ Em sua trajetória, o PTN-MG cresceu rapidamente e, hoje, atinge cobertura próxima de 100% dos nascidos vivos no estado, envolvendo todos os 853 municípios mineiros. Da mesma maneira o Nupad, enquanto estrutura organizacional e acadêmica, expande suas atividades no campo da extensão, pesquisa e ensino no âmbito da UFMG e, reconhecidamente, no plano nacional e internacional.

Diversos estudos-piloto foram desenvolvidos no processo de ampliação do PTN-MG, no sentido de avaliar a introdução de novas doenças ou condições a serem triadas, visando tornar a relação custo-benefício do programa, como um todo, a mais adequada possível.¹²⁻¹⁴ Apesar da relevância dessas contribuições — assim como de outras no plano nacional¹⁵— não foram desenvolvidas ações por parte do MS, no período de 2001 a 2012, no sentido de ampliar o painel original das quatro doenças estabelecido em 2001.

A partir de 2011, o MS demonstra preocupação com a diversidade de acesso às ações de triagem neonatal nas diferentes regiões do país e propõe o Projeto de Reformulação do PNTN (PR-PNTN), tendo como referência técnica principal o modelo desenvolvido pelo Nupad.^{16, 17} Em 2013, no bojo do projeto de reformulação,¹⁶ foram incorporadas mais duas doenças: deficiência de biotinidase (DB) e hiperplasia adrenal congênita (HAC).

Na trajetória do programa, é evidente seu impacto na vida de milhares de crianças e seus familiares. Apesar da natureza hereditária da maioria dos agravos incluídos na triagem neonatal, dispõe-se, hoje, de medidas terapêuticas altamente eficazes no controle de seus efeitos deletérios na saúde das crianças diagnosticadas com uma das doenças incluídas no Programa. Esse impacto favorável pode-se notar, com muito realce, na condição de maior gravidade, a doença falciforme. Além da sua gravidade, é também a mais prevalente no contexto do painel de doenças do PTN-MG.

Os resultados obtidos em Minas Gerais, não somente pela abrangência do programa, mas também pelo controle do seguimento (*follow-up*), chamam a atenção de estudiosos e gestores, tanto no plano nacional, quanto internacional.^{18, 19} Esta experiência tem sido fruto de projetos de colaboração técnica e científica com países africanos – região de maior prevalência da doença –, visando também à triagem para a doença falciforme em seus territórios.

O presente estudo pretende contextualizar as ações desenvolvidas pelo PTN-MG no plano histórico e, paralelamente, seu alinhamento aos métodos e estratégias da triagem neonatal desenvolvidos no plano internacional. Seus resultados e preceitos éticos serão avaliados sob a ótica dos tradicionais postulados de Wilson e

Jungner para estudos populacionais,²⁰ ainda que os mesmos necessitem atualização ditada por novas situações e controvérsias impostas pela era genômica.²¹ Serão apresentados quatro artigos, como formas exemplares dos principais padrões metodológicos do programa, mas tendo como objetivo principal demonstrar os resultados alcançados.

A estrutura do presente estudo segue as normas estabelecidas pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente, para formato da tese (Anexo I). Sua execução foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Anexo II).

Referências

1. Simkiss D. Neonatal screening. *J Trop Pediatr.* 2014;60(1):1-3.
2. Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inher Metab Dis.* 2006;29(2-3):390-6.
3. Guthrie R. A SIMPLE PHENYLALANINE METHOD FOR DETECTING PHENYLKETONURIA IN LARGE POPULATIONS OF NEWBORN INFANTS. *Pediatrics.* 1963;32:338-43.
4. Paul DB. The history of newborn phenylketonuria screening in the US: final report of the Task Force on Genetic Screening [internet]. Appendix 5. National Human Genome Research Institute [internet]. September 1997. [Acesso em 15 novembro 2013]. Disponível em: <http://biotech.law.lsu.edu/research/fed/tfgt/appendix5.htm>.
5. Centers for Disease C, Prevention. Ten great public health achievements--worldwide, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(24):814-8.
6. NUPAD: Nupad em números [Internet]. Belo Horizonte: Núcleo de Ações e Pesquisas em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; c1999-2014 [atualizado em 22 mar 2015; acesso 23 mar 2015]. Disponível em: http://www.nupad.medicina.ufmg.br/?page_id=2657.
7. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290-303.
8. Ministério da Saúde. Portaria 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN [portaria na internet]. *Diário Oficial da União (DOU).* 7 jun 2001;Seção 1:2, pg 33. [acesso em 23 set 2014]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html.
9. Januario JN. Triagem Neonatal In: Leão E, Corrêa EJ, Mota JAC, Viana MB, Vasconcellos MC, eds. *Pediatria Ambulatorial 5a. ed.* Belo Horizonte: Coopmed; 2013.
10. Januario JN. Nupad - Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico - Tecnologia com Atenção Integral à Saúde In: Pedroso ERP, ed. *Centenário da Faculdade de Medicina da UFMG - 1911-2011.* 5a. ed. Belo Horizonte: Folium; 2012.

11. Ministério da Saúde. Portaria 386/SAS/MS, de 19 de setembro de 2001. Habilita o estado de Minas Gerais na fase II de implantação do programa nacional de triagem neonatal, que prevê a triagem neonatal, da confirmação diagnóstica, o acompanhamento e o tratamento da fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes e outras hemoglobinopatias e fibrose cística [portaria na internet]. Diário Oficial da União (DOU). 21 set 2001;Seção 1:1, pg 84. [acesso em 24 set 2014]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/PT-386.htm>
12. Barra CB, Silva IN, Pezzuti IL, Januario JN. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(4):459-64.
13. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, Orefice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EV, et al. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2199-205 e1.
14. Carellos EV, Caiaffa WT, Andrade GM, Abreu MN, Januario JN, Group UCTB. Congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais, Brazil: a neglected infectious disease? *Epidemiol Infect.* 2014;142(3):644-55.
15. Camelo JS, Jr., Fernandes MI, Maciel LM, Scrideli CA, Santos JL, Camargo AS, Jr., et al. Galactosaemia in a Brazilian population: high incidence and cost-benefit analysis. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32 Suppl 1:S141-9.
16. Januario JN, Campos FC, Vaz FA, Castro IP, Faria LC, Paranhos L. Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros. Versão resumida [internet]. Belo Horizonte: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2013 [atualizado em 4 nov 2014; acesso em 4 nov 2014]. 34p. Disponível em: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2014/10/Diagnostico-situacional-PNTN1.pdf>.
17. Ministério da Saúde. Reformulação do PNTN. [internet]. Acesso em 10 out 2014. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/1082-sas-raiz/dahu-raiz/programa-nacional-de-triagem-neonatal/11-programa-nacional-de-triagem-neonatal/15155-reformulacao-do-pntn>.
18. Naoum PC. Sickle cell disease: from the beginning until it was recognized as a public health disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):7-9.
19. Serjeant GR. Screening for sickle-cell disease in Brazil. *Lancet.* 2000;356(9224):168-9.
20. Petros M. Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? *Genet Med.* 2012;14(1):129-34.
21. Dhondt JL. Expanded newborn screening: social and ethical issues. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 2):S211-7.

Revisão da literatura

Definição/Conceito

Não existe ainda consenso internacional sobre uma definição completa e satisfatória da triagem neonatal para os dias atuais, englobando todos seus aspectos, especialmente na chamada “era genômica”. Essa preocupação tem sido enfatizada nos últimos anos, no sentido de dissociá-la de uma abordagem exclusivamente laboratorial ou diagnóstica, que caracterizou o seu início, sob forte influência da indústria de insumos diagnósticos.

Algumas definições se atêm ao campo epidemiológico, focando nas propriedades imprescindíveis a um teste de triagem como sensibilidade, valor preditivo positivo do mesmo etc. Outros autores procuram desenvolver aspectos conceituais ligados à detecção de recém-nascidos assintomáticos sob risco de desenvolver doenças. ¹

Ocorre que, em certos casos, a eficácia da triagem, enquanto um “sistema de triagem”, não depende somente das características do teste inicial e, sim, do protocolo de triagem estipulado para aquela doença, algumas vezes, envolvendo outros testes, como é o caso da fibrose cística.²

Pass et al.,³ sem a preocupação de padronizar uma definição sobre triagem neonatal no seu trabalho, expuseram formulações mais amplas nesse sentido:

“Universal newborn screening has become a well-established, state-based, public health system involving education, screening, diagnostic follow-up, treatment and management, and system monitoring and evaluation.”

Therrel, em conjunto com outros autores, propõe uma definição bem abrangente em documento publicado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI),⁴ respeitada instância de padronização laboratorial e sistemas analíticos, no plano internacional:

“Newborn screening is a system that integrates education, screening, follow-up, diagnosis, management, and evaluation. It is designed to reach all newborns and to provide a comprehensive evaluation for certain congenital problems that can result in severe health

consequences, if undetected and untreated very early in life. The newborn screening system must function smoothly and efficiently within its geographic and political environment.”

Esta definição, publicada em documento assinado predominantemente por autores americanos, foi também assumida por Dhondt, respeitado pesquisador francês em triagem neonatal. Nota-se que, no mesmo, o termo “*public*” não foi incluído, como na definição anterior (Pass et al.). Provavelmente isso ocorreu para atender à realidade nos EUA, onde há formas mistas público-privadas de organização e financiamento dos programas de triagem neonatal, dependendo da legislação em cada estado. No entanto, acrescenta o termo “*integrates*”, de elevada importância em termos de saúde pública.

Therrel e Pass foram, respectivamente, coordenadores dos programas de triagem neonatal nos estados do Texas e Nova York, considerados, em termos estaduais, entre os três maiores dos Estados Unidos. Provavelmente o caminho que apontam seja adequado, dado à grande valorização que o tema “*follow-up*” ocupa hoje na literatura internacional.⁵⁻⁸

Em nosso país, o MS procurou, recentemente, lançar suas primeiras diretrizes sobre programas de rastreamentos populacionais,⁹ mas não se deteve em estabelecer uma definição particular para a triagem neonatal.

Podemos, assim, considerar que as discussões sobre este tema caminham para a caracterização de uma ação pública de saúde, envolvendo o diagnóstico precoce, em tempo oportuno, para que as intervenções necessárias possibilitem a redução da mortalidade e morbidade para agravos congênitos e hereditários do recém-nascido.

Infelizmente, contribuindo mais para confundir do que para firmar conceitos corretos, há uma disseminação de definições com forte conotação de *marketing* comercial, por parte de laboratórios privados e fornecedores de insumos e sistemas diagnósticos. Em geral, a argumentação é possibilitar uma oportunidade especial às famílias para diagnosticar “mais doenças do que o programa do setor público”, sem mencionar os devidos compromissos com o monitoramento e seguimento clínico — componentes mais importantes das ações em triagem neonatal.

Aspectos históricos

Em termos internacionais, o primeiro programa público, universal e de caráter mandatório (por lei) para triagem neonatal ocorreu em 1963, no estado de Massachusetts (EUA), visando ao diagnóstico da fenilcetonúria em recém-nascidos, após o desenvolvimento do teste de triagem por Guthrie.^{10, 11} Este teste, ainda utilizado em alguns programas de forma residual, tem como princípio a inibição do crescimento bacteriano em meio de cultura, na presença de alta concentração de fenilalanina.

Apresentamos, na Tabela 1, os principais marcos históricos da triagem neonatal no plano internacional para que possamos contextualizar a evolução do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais, sob essa ótica, desde sua criação em 1993.

Tabela 1: Marcos históricos internacionais da triagem neonatal

Ano	Evento/Fato	Atores principais	País/Região
1934	Descoberta da fenilcetonúria e desenvolvimento de método laboratorial para sua detecção (urina)	Ivar Asbjorn Folling	Noruega ¹²
1953	Desenvolvimento das bases do tratamento dietético para fenilcetonúria	Horst Bickel	Alemanha ¹³
1963	Primeiro estado norte-americano a implantar a triagem neonatal para fenilcetonúria		EUA (Massachusetts) ¹¹
1966	Introduz triagem para fenilcetonúria em todo o país		Irlanda ¹⁴
1969	Introduz triagem para fenilcetonúria em todo o país		Nova Zelândia ¹⁵
1969	Introduz triagem para fenilcetonúria		Reino Unido ¹⁶
1973	Desenvolvimento de método para dosagem da tiroxina (T4) em papel-filtro	Jean Dussault	Canadá ^{17, 18}
1973	Desenvolvimento de método (eletroforese) de screening para hemoglobinopatias em larga escala	Michael D. Garrick	EUA ¹⁹
1975	Primeira aplicação em massa do método desenvolvido por Dussault	William Murphey	EUA (Oregon) ²⁰
1977	Desenvolvimento de método para screening de hiperplasia adrenal congênita	Songya Pang e Maria New	EUA ²¹
1980	Introduz triagem para fibrose cística		Inglaterra (East Anglia) ²²
1981	Introduz triagem para fibrose cística		Nova Zelândia ²³
1981	Introduz triagem para fibrose cística		Austrália (New South Wales) ²³
1981	Introduz triagem para hipotireoidismo congênito		Reino Unido ¹⁶
1982	Primeiro estado norte-americano a realizar triagem para fibrose cística em caráter universal		EUA (Colorado) ²⁴
1984	Desenvolvimento de método para screening de deficiência de biotinidase	Barry Wolf	EUA ²⁵
1990	Desenvolvida aplicação da espectrometria em tandem de massas para triagem neonatal	David Millington	EUA ²⁶

Após análise da tabela anterior, fica evidente que os EUA são os precursores dos programas de triagem neonatal no plano internacional, a despeito da inexistência de uma política nacional unificada. Todos os estados americanos realizam atualmente a chamada “triagem expandida”,²⁷ utilizando painéis variáveis de doenças, sendo, no mínimo, 31 condições recomendadas pelo *Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)*.²⁸

Em segundo lugar, em ordem de programas de abrangência universal, encontra-se a Europa Ocidental, com forte tradição histórica na triagem para a fibrose cística. Entretanto, nota-se claramente nesses programas um posicionamento reservado em relação ao painel norte-americano (RUSP), especialmente no que diz respeito à triagem metabólica “expandida”, utilizando espectrometria de massas.²⁹

A Tabela 2, reproduzida de Mak et al.,³⁰ com foco em triagem para doenças metabólicas na América do Norte, Europa e países Asiáticos, fornece um panorama adicional para o entendimento da triagem neonatal nesses continentes.

Tabela 2: Triagem neonatal em diversos países³⁰

Country/Territory	Conditions Screened
North America	
<i>USA</i>	At least 29 core conditions recommended by the ACMG. Some states screened up to 70 conditions
<i>Canada</i>	CH, PKU, TMS (up to 38 conditions)
Europe	
<i>Austria</i>	PKU, MSUD, Tyrl, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPI-I CPT-II, CACT, CTD, KTD, HMG, MMA, PA, IVA, GA-I, 3MCCC
<i>England</i>	PKU, MCADD, CF, CH, Sickle cell disease
<i>France</i>	PKU, MSUD, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPI-I CPT-II, CACT, IVA, GA-I
<i>Germany</i>	PKU, MSUD, Tyrl, Cit, ASL, HCY, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPI-I CPT-II, CACT, CTD, KTD, HMG, MMA, PA, IVA, GA-I, 3MCC
<i>Italy</i>	PKU, MSUD, HCY, Tyrl, MCADD, LCHADD, VLCADD, HMG, IVA, GA-I, 3MCCC
<i>Spain</i>	PKU, MCADD
Australasia	
<i>Australia</i>	CH, PKU, GAL, MSUD, HCY, CF, TMS
<i>New Zealand</i>	CH, CAH, PKU, GAL, MSUD, HCY, CF, TMS
Asia	
<i>Bangladesh</i>	CH, PKU
<i>Mainland China</i>	CH, PKU, TMS (3-28 conditions)
<i>Hong Kong SAR</i>	CH, G6PD
<i>India</i>	CH, G6PD, CAH, CF, GAL, TMS (45 conditions)
<i>Indonesia</i>	CH
<i>Laos</i>	CH
<i>Malaysia</i>	CH, G6PD
<i>Mongolia</i>	CH, CAH
<i>Pakistan</i>	CH
<i>Palau</i>	CH, CAH, PKU, GAL
<i>Philippines</i>	CH, CAH, PKU, GAL, G6PD
<i>Sri Lanka</i>	CH
<i>South Korea</i>	CH, PKU, (optional for GAL, MSUD, HCY, HIS)
<i>Taiwan</i>	CH, HCY, PKU, GAL, G6PD, CAH, TMS
<i>Thailand</i>	CH, PKU, TMS
<i>Vietnam</i>	CH, CAH, G6PD
Abbreviations used only in this table: ASL: argininosuccinate lyase deficiency; CACT: carnitine acylcarnitine translocase deficiency; CAH: congenital adrenal hyperplasia; CF: cystic fibrosis; CH: congenital hypothyroidism; Cit: hypercitrullinemia; CTD: carnitine transporter defect; GAL: galactosemia; GA-I: glutaric aciduria type I; HCY: homocystinuria; HIS: histidinemia; HMG: HMG-CoA lyase deficiency; KTD: beta-ketothiolase deficiency; MMA: methylmalonic acidemia; PA: propionic acidemia; TMS: TMS-based screening for various conditions; Tyrl: tyrosinemia type I. Congenital deafness and other non-IEM conditions were not included in this table.	

Na América Latina, os programas de triagem neonatal iniciaram-se sob forma de projetos piloto para fenilcetonúria na década de 70.³¹ Em termos de cobertura, Borrajo, em estudo de 2007³¹, mostra Cuba, Costa Rica, Chile e Uruguai com cobertura próxima ou igual a 100% seguidos por Brasil, México e Argentina, variando entre 60 a 80%. Os painéis de doenças são heterogêneos, com maior concentração

para triagem do hipotireoidismo congênito e erros inatos do metabolismo, particularmente fenilcetonúria.

No Brasil, os primeiros testes de triagem neonatal foram oferecidos, em caráter privado, a partir de 1976 — para serviços e instituições de saúde em todo país — pelo laboratório da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de São Paulo, para o diagnóstico da fenilcetonúria. A partir dessa data, ocorreu nítido predomínio do setor privado (incluindo filantrópico) na disponibilização dos testes. Em 1987, em termos pioneiros, o estado do Paraná, por meio da Lei Estadual 8627 cria seu programa estadual para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, habilitando a Federação Ecumênica de Proteção ao Excepcional para sua coordenação técnica.

No ano de 2001, o MS, ao publicar a Portaria 822 — que instituiu o PNTN — encontrou 19 programas estaduais de triagem em atividade, sob formatos diversos, entre eles o do estado de Minas Gerais.³²O PTN-MG situa-se entre os primeiros programas estaduais estruturados no país, de caráter universal, com formato eminentemente público em toda sua composição e no estabelecimento de parcerias institucionais de atenção à saúde.

Relevância, ética e controvérsias

A dosagem universal de determinados analitos para o diagnóstico precoce de doenças, em amostras biológicas de recém-nascidos, é procedimento considerado como detentor de boa relação custo-benefício em termos de saúde pública.⁸

Considerando sua ampla difusão na população, a triagem neonatal, conhecida como “teste do pezinho”, tem servido, adicionalmente, como catalisadora de ações para os cuidados de saúde na primeira semana de vida do recém-nascido no nível de atenção primária.^{33, 34} Entre estes cuidados encontram-se a vacinação contra a hepatite B, BCG, orientação para triagem auditiva, verificação de icterícia, marcação de consulta para puericultura e outros.

Diversas condições clínicas têm sido propostas para serem incluídas em programas de triagem neonatal. Entretanto, a escolha vai depender de uma série de

fatores, sendo os principais a prevalência, opções terapêuticas existentes e o custo final.

O passo inicial para estabelecer critérios éticos e de boa relação custo-benefício, em programas de rastreamento populacional, foi dado pelo trabalho clássico de Wilson e Jungner, em 1968.³⁵ Foram elencados 10 critérios básicos:

- *A condição deve ser um problema importante de saúde,*
- *Deve haver um tratamento aceitável para os pacientes afetados,*
- *Deve haver recursos para o diagnóstico e tratamento,*
- *Deve haver um período de "latência" entre o diagnóstico e o início do tratamento,*
- *Deve haver um teste ou exame adequado,*
- *O teste deve ser aceito pela população,*
- *A história natural da condição, incluindo a passagem do estado latente à manifestação da doença, deve ser adequadamente compreendida,*
- *Deve haver uma política aceitável sobre quem vai tratar os pacientes,*
- *Deve haver uma relação custos/benefícios adequada,*
- *A detecção dos pacientes deve ter caráter contínuo e não esporádico.*

Entretanto, conforme observado por Dhondt,²⁹ um número crescente de condições ou doenças detectadas por novas tecnologias laboratoriais, utilizando métodos tipo “multiplex” — e, neste caso em especial, a espectrometria de massas — usualmente não preenche todos os critérios de Wilson e Jungner. O número de autores que propugnam pela revisão dos critérios éticos e de custo-benefício para inclusão de novas doenças ou condições na triagem neonatal avoluma-se progressivamente.³⁶⁻³⁹ Petros propõe um interessante sistema de “score” adicionando mais 11 critérios aos já existentes (Wilson e Jungner).⁴⁰ São exemplos desses critérios adicionais:

- *O tratamento pode ser coberto por terceiros (privado ou público),*
- *A infraestrutura de saúde pública está apta para garantir todas as fases de testagem, diagnóstico e intervenções,*
- *Se heterozigotos são identificados, aconselhamento genético deverá ser fornecido.*

Pode-se afirmar que, praticamente, todos os quatro milhões de nascidos vivos nos EUA são submetidos anualmente ao teste de triagem. Existem recomendações, no plano técnico e ético, emitidas por entidades ou comitês científicos, em parceria

ou não com o governo federal norte-americano. No entanto, não existe uma regulamentação federal no plano de gestão, vigilância e controle. Os aspectos político-institucionais são estabelecidos por legislações estaduais.

Considerando os aspectos éticos decorrentes de uma triagem populacional dessa envergadura, o comitê de bioética, ligado diretamente à Presidência da República dos EUA, observa: ⁴¹

“The prudent course is to reaffirm that the primary goal of newborn screening is to provide direct medical benefit to children affected by serious disease, and that mandatory newborn screening can be justified only when there is convincing evidence that the benefits for the infant of screening and treatment outweigh the risks and burdens (President’s Council on Bioethics 2008)”

Interessante notar, nos debates de questões éticas da triagem neonatal, o pouco peso que se dá à questão do financiamento e o quanto isso influencia ou não as escolhas dos painéis a serem oferecidos à população. A maioria dos programas de triagem neonatal americanos recebe em torno de US\$110 por painel de testes. Esse recurso, em geral, é proveniente das empresas de seguro-saúde. Alguns estados financiam, com recursos públicos, um “painel padrão”. Nesse caso, os programas recebem da família ou de empresas de seguro-saúde alguma taxa adicional para outras condições especiais ou “expandidas”, variando muito para cada estado. Existem também situações especiais de isenção do pagamento.⁴²

Considerando esse formato, essencialmente privado de financiamento para a triagem neonatal, pode-se entender a rápida expansão dos testes moleculares e de espectrometria de massas (*multiplex*) naquele país, especialmente a partir do ano 2000. A Associação dos Laboratórios Públicos dos EUA, em publicação recente sobre a história da triagem neonatal,⁴³ diz o seguinte:

“But mass spec testing also brought with it questions about how many conditions should be tested and about sharing information—European countries, for instance, are generally reluctant to work with any information that could imply genetic discrimination. And healthcare financing systems are the biggest divider between the United States and other nations. Nevertheless, the Recommended Uniform Screening Panel developed in the United States has served as a model or example for other countries.”

Estas considerações são bem pertinentes, visto que o painel de doenças triadas em países europeus, e outros continentes, têm predomínio de financiamento

pelo governo (e não por seguradoras), tendendo, portanto, a serem mais conservadores em seus painéis. O programa de triagem neonatal da Inglaterra realizava, até dezembro de 2014, utilizando espectrometria de massas, a triagem para fenilcetonúria e MCADD (*medium-chain acyl-Coa dehydrogenase deficiency*). Somente a partir de janeiro de 2015, ampliou para HCU(*homocystinuria*), MSUD (*maple syrup urine disease*), GA1(*glutaric aciduria type 1*) e IVA (*isovaleric acidaemia*).⁴⁴

Desse modo, muito ainda se discute sobre o custo e efetividade da triagem neonatal para determinadas condições clínicas, particularmente aquelas de baixa prevalência e de elevado custo para tratamento, advindas da tecnologia *multiplex*.⁴⁵ O debate atual sobre o uso da espectrometria de massas para ampliar o painel de doenças metabólicas triadas é ainda permeado por expressivas controvérsias, mesmo nos EUA. ⁴⁶

Modalidades de triagem e seleção de doenças

A partir do êxito internacional acumulado pela triagem neonatal em sangue seco, outros procedimentos para diagnóstico precoce de condições diversas têm sido testados, alguns já com evidências suficientes para se transformarem em programas bem estabelecidos em saúde pública.

O *Department of Health and Human Services (HHS)*, órgão do governo dos EUA, preocupado com a expansão pouco criteriosa desses procedimentos em seus estados,^{28, 47} estabeleceu, em 2010, o já citado *Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)*.⁴⁸ Este painel é composto atualmente por 31 condições/doenças, sendo 29 detectadas por análise em sangue seco e duas por análise de parâmetros fisiológicos: triagem auditiva e triagem de cardiopatias congênicas críticas.

Em nosso meio, há certa confusão quanto à chamada “triagem ocular”. Na realidade, trata-se de um componente do exame clínico em recém-nascidos, que obrigatoriamente deve ser feito. Esse componente do exame clínico, conhecido como pesquisa do “reflexo vermelho”, visa à detecção da retinopatia da prematuridade e do retinoblastoma. O fato de ser procedimento atualmente negligenciado na

avaliação médica do recém-nascido não justifica a organização de programa ou ação de saúde pública para suprir essa debilidade.

Entre as 29 condições do RUSP, analisadas em sangue seco, 20 ocorrem por conta da chamada “triagem metabólica expandida”⁴⁹. Na realidade, essa técnica propicia a detecção de número ainda maior de distúrbios metabólicos chamados de “distúrbios metabólicos secundários”⁵⁰. Trata-se de técnica que utiliza o princípio da espectrometria de massas, permitindo a dosagem de vários analitos em uma mesma amostra (*multiplex*).

No Brasil, as decisões sobre a inclusão de doenças na triagem neonatal realizada pelo PNTN são tomadas no âmbito do MS, geralmente quando há forte demanda por parte dos usuários, mas mantendo a observância de evidências na literatura. Não existe instância de assessoramento permanente, externa ao MS, nos moldes do que foi implantado nos EUA, em 2006.²⁸ A consulta externa às sociedades de especialistas é feita em função das demandas existentes.

A despeito do painel definido e financiado pelo MS para a realização dos testes, algumas gestões estaduais incluem, em caráter público, outras doenças/condições em seu painel, por decisão local. São exemplos a triagem neonatal para glicose-6-fostato desidrogenase (G6PD) no Distrito Federal; toxoplasmose congênita em Goiás, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais. No caso de Minas Gerais, a triagem para toxoplasmose congênita é feita em recém-nascidos de mães consideradas susceptíveis, no contexto do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita, instituído em 2013 pela SES-MG em parceria com o Nupad. Isto equivale a aproximadamente 1/3 do total de recém-nascidos triados universalmente para as demais condições.

Todos os estados brasileiros estão credenciados pelo MS para a triagem do hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, doença falciforme, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase. Existem, porém, diferenças organizacionais relevantes em diversas regiões do país. Espera-se que tais diferenças possam ser superadas a partir do estabelecimento de um novo marco normativo para o PNTN, como resultado final do já mencionado Projeto de Reformulação do PNTN.

No Brasil, a “triagem metabólica expandida” não está incluída no painel padrão do PNTN, que engloba seis doenças (por análise em sangue seco), sendo duas causadas por erros inatos do metabolismo (fenilcetonúria e deficiência de biotinidase). Utilizando os mesmos critérios norte-americanos (RUSP) para triagem para hemoglobinopatias, o PNTN englobaria, na realidade, oito condições, pois os métodos laboratoriais de triagem utilizados, no Brasil, permitem também o diagnóstico das formas SS, SC e SBeta da doença falciforme.

Pode-se considerar que a triagem auditiva – por análise de parâmetros fisiológicos da audição – e a triagem de cardiopatias congênitas críticas – por análise da concentração de oxigênio no sangue (oximetria de pulso) são modalidades que já encontram evidências consistentes com relação a custo-benefício favorável, podendo, sob este aspecto, serem incluídas em programas oficiais de triagem neonatal.⁵¹⁻⁵³

Referências

1. Wald NJ. The definition of screening. *J Med Screen*. 2001;8(1):1.
2. Therrell BL, Jr., 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):1-6.
3. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, Parks JS, et al. US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr*. 2000;137(4 Suppl):S1-46.
4. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Newborn Screening Follow-up; Approved Guideline. CLSI document I/LA27-A [ISBN 1-56238-606-9]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006.; 2006.
5. Singh RH, Hinman AR. Newborn dried bloodspot screening: long-term follow-up activities and information system requirements. *Genet Med*. 2010;12(12 Suppl):S261-6.
6. Sahai I, Eaton RB, Hale JE, Mulcahy EA, Comeau AM. Long-term follow-up to ensure quality care of individuals diagnosed with newborn screening conditions: early experience in New England. *Genet Med*. 2010;12(12 Suppl):S220-7.
7. Merrick MT, Butt SM, Jent JF, Cano NM, Lambert WF, Chapman AV, et al. No follow-up after positive newborn screening: medical neglect? *Child Maltreat*. 2010;15(4):315-23.
8. Boyle CA, Bocchini JA, Jr., Kelly J. Reflections on 50 years of newborn screening. *Pediatrics*. 2014;133(6):961-3.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento/Screening [livro na internet]. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010. v. 29. 95p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [acesso em 23 set 2014]. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abacad29.pdf.
10. Guthrie R. A SIMPLE PHENYLALANINE METHOD FOR DETECTING PHENYLKETONURIA IN LARGE POPULATIONS OF NEWBORN INFANTS. *Pediatrics*. 1963;32:338-43.
11. Paul DB. The history of newborn phenylketonuria screening in the US: final report of the Task Force on Genetic Screening [internet]. Appendix 5. National Human Genome Research Institute [internet]. September 1997. [Acesso em 15 novembro 2013]. Disponível em: <http://biotech.law.lsu.edu/research/fed/tfgt/appendix5.htm>.
12. Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):89-103.
13. Bickel H. Phenylketonuria: past, present, future. F. P. Hudson Memorial Lecture, Leeds, 1979. *J Inher Metab Dis*. 1980;3(4):123-32.
14. Ireland. Health Service Executive. National Newborn Bloodspot Screening Laboratory - Children's University Hospital. A Practical Guide do Newborn Bloodspot Screening in Ireland [livro na internet]. 2ª ed. Dublin; 2011 [acesso em 23 set 2014]. Disponível em: <http://www.hse.ie/eng/health/child/newbornscreening/newbornbloodspotscreening/PracticalGuide.pdf>.
15. Webster D, Joint Newborn Screening Committee HGSoA, Royal Australasian College of P. Newborn screening in Australia and New Zealand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34 Suppl 3:69-70.
16. Simkiss D. Neonatal screening. *J Trop Pediatr*. 2014;60(1):1-3.
17. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1975;86(5):670-4.
18. Buyukgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1:8-12.
19. Garrick MD, Dembure P, Guthrie R. Sickle-cell anemia and other hemoglobinopathies. Procedures and strategy for screening employing spots of blood on filter paper as specimens. *N Engl J Med*. 1973;288(24):1265-8.
20. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, Jr., Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr*. 1979;94(5):700-5.
21. Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New MI. Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(5):1003-8.
22. Calvin J, Hogg SL, McShane D, McAuley SA, Iles R, Ross-Russell R, et al. Thirty-years of screening for cystic fibrosis in East Anglia. *Arch Dis Child*. 2012;97(12):1043-7.
23. Massie J, Clements B. Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: the Australasian experience—twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(5):440-6.
24. Hammond KB, Abman SH, Sokol RJ, Accurso FJ. Efficacy of statewide neonatal screening for cystic fibrosis by assay of trypsinogen concentrations. *N Engl J Med*. 1991;325(11):769-74.

25. Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chem*. 1984;30(1):125-7.
26. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 1990;13(3):321-4.
27. National Newborn Screening & Global Resource Center [homepage na internet]; [Acesso em 15 setembro 2014]. Disponível em: <http://genes-r-us.uthscsa.edu/>.
28. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert G. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system—executive summary. *Pediatrics*. 2006;117(5 Pt 2):S296-307.
29. Dhondt JL. Expanded newborn screening: social and ethical issues. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(Suppl 2):S211-7.
30. Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(6):142-62.
31. Borrajo GJ. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):466-81.
32. Januario JN, Campos FC, Vaz FA, Castro IP, Faria LC, Paranhos L. Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros. Versão resumida [internet]. Belo Horizonte: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2013 [atualizado em 4 nov 2014; acesso em 4 nov 2014]. 34p. Disponível em: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2014/10/Diagnostico-situacional-PNTN1.pdf>.
33. Lansky S. Saúde Perinatal no Brasil: situação atual e perspectivas. In: Alves Filho N, Corrêa MD, Alves Jr JMS, Correa Jr MD, organizadores. *Perinatologia básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
34. Alves CRL, Alvim CG, Junqueira HS, Goulart LMHF, Dias LS, Magalhães MEN, et al. *Atenção à saúde da criança*. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; 2005.
35. Wilson JM, Jungner YG, 1966) URNE. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281-393.
36. Wilcken B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Eur J Pediatr*. 2003;162 Suppl 1:S62-6.
37. Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):390-6.
38. Pollitt RJ. Introducing new screens: why are we all doing different things? *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):423-9.
39. Dhondt JL. Implementation of informed consent for a cystic fibrosis newborn screening program in France: low refusal rates for optional testing. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S106-8.
40. Petros M. Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? *Genet Med*. 2012;14(1):129-34.

41. President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening: an ethical analysis by the President's Council on Bioethics [internet]. 2008 [acesso em 12 fev 2012]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10822/559367> 2008.
42. Baby's first test [homepage na internet]. [acesso em 05 jan 2014]. Disponível em: <http://www.babysfirsttest.org/>
43. Association of Public Health Laboratories. APHL. The Newborn Screening Story [internet]. 2013. [acesso em 10 nov 2014]. Disponível em: http://www.aphl.org/AboutAPHL/publications/Documents/NBS_2013May_The-Newborn-Screening-Story_How-One-Simple-Test-Changed-Lives-Science-and-Health-in-America.pdf.
44. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme. NHS. Screening Programmes [internet]. [atualizado em 05 jan 2015; acesso em 14 mar 2015]. Disponível em: <http://newbornbloodspot.screening.nhs.uk/news.php?id=12765>.
45. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. *Public Health Genomics*. 2010;13(2):106-15.
46. Tarini BA. The current revolution in newborn screening: new technology, old controversies. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(8):767-72.
47. Newborn screening: A blueprint for the future executive summary: newborn screening task force report. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 2):386-8.
48. Kemper AR, Green NS, Calonge N, Lam WK, Comeau AM, Goldenberg AJ, et al. Decision-making process for conditions nominated to the recommended uniform screening panel: statement of the US Department of Health and Human Services Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. *Genet Med*. 2014;16(2):183-7.
49. Seashore MR. Tandem spectrometry in newborn screening. *Curr Opin Pediatr*. 1998;10(6):609-14.
50. Sun A, Lam C, Wong DA. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: overview and outcomes. *Adv Pediatr*. 2012;59(1):209-45.
51. Centers for Disease C, Prevention. Assessment of current practices and feasibility of routine screening for critical congenital heart defects - Georgia, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(15):288-91.
52. Centers for Disease C, Prevention. Rapid implementation of pulse oximetry newborn screening to detect critical congenital heart defects - New Jersey, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(15):292-4.
53. American Academy of Pediatrics. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921.

Objetivos

Objetivo geral

- Analisar o contexto histórico e político-institucional do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais, com foco nos resultados obtidos pelas estratégias e ações implementadas.

Objetivos específicos

- Relatar e analisar os resultados gerais da triagem neonatal para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme, fibrose cística, deficiência de biotinidase, hiperplasia adrenal congênita e toxoplasmose;
- Propor modificações em protocolos existentes em triagem neonatal, visando aumentar sua acurácia e predição para a detecção de casos positivos;
- Analisar a incorporação de novos programas de saúde, com foco na prevenção, à estrutura de programas de triagem neonatal;
- Contribuir para elaboração de modelos em saúde pública que possam agregar ao Sistema Único de Saúde, de maneira efetiva, princípios doutrinários de universalidade, integralidade e equidade;
- Colaborar no entendimento das reais possibilidades de integração das ações de ensino, pesquisa e extensão no âmbito da Universidade;
- Analisar os vínculos de cooperação nacional e internacional do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais, visando aprimorar o controle de qualidade em triagem neonatal e melhoria na assistência especializada para agravos genéticos e congênitos.

Métodos

A metodologia predominante, neste estudo, envolvendo diversas doenças triadas pelo PTN-MG — em diferentes cenários — é observacional e descritiva. Procura registrar a ocorrência e distribuição global dos agravos incluídos no PTN-MG, assim como o registro consolidado de seus resultados, desempenho e contribuições à organização de serviços.

O artigo sobre deficiência de biotinidase utiliza um desenho de coorte, analisando resultados de confirmação diagnóstica e de seguimento clínico, por um curto período de tempo, posterior à suspeição diagnóstica pela triagem neonatal.

As informações que dão suporte às estatísticas mostradas no estudo estão organizadas na base de dados do Nupad. Base que se encontra hospedada em servidor com o sistema gerenciador de banco de dados *Microsoft SQL Server 2000* (*Microsoft Corporation*®, 2000) e contém série histórica de dados operacionais provenientes dos 22 anos do PTN-MG. A base de dados específica para esta pesquisa, ou *Data Warehouse*, encontra-se hospedada em servidor com sistema gerenciador de banco de dados *Microsoft SQL Server 2005* (*Microsoft Corporation*®, 2005). Seu acesso se processa por um conjunto de tecnologias, entre elas a metodologia *Business Intelligence (BI)*, implantada recentemente pela equipe de desenvolvedores do Nupad.

Os principais dados estatísticos do PTN-MG, apresentados neste trabalho, foram obtidos por meio de trabalho conjunto do autor com o Setor de Gestão de Informação do Nupad,

Por se tratar de trabalho de doutoramento em formato de artigos, as metodologias específicas dos temas selecionados são descritas no corpo dos mesmos.

Resultados e Discussão

Considerações preliminares

Em função da abrangência e da natureza do tema deste estudo, optou-se por realizar uma adaptação às normas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Criança e do Adolescente, referentes ao formato de tese em artigos (Resolução 03/2010). A seção de Resultados e Discussão, pelas normas, inclui tão somente artigos publicados ou a serem publicados que apresentem e discutam os resultados da investigação.

Na adaptação sugerida pela Banca de Qualificação e aprovada pelo orientador, serão ressaltados aspectos relevantes que não puderam ser incluídos nos artigos, mas que colaboraram, de maneira significativa, para sustentar a proposição contida no título do trabalho *Triagem neonatal em Minas Gerais: análise de seu contexto histórico e político-institucional com enfoque nas estratégias empregadas e resultados alcançados*.

Em alguns trechos desta seção, dedicada especialmente a “resultados” (exceto o que já foi incluído nos artigos), existirão algumas menções específicas a considerações de ordem “metodológica”, ou de “discussão”. Sua transposição para seções específicas implicaria interrupções desnecessárias no fluxo natural do texto discursivo.

A inter-relação PTN-MG e Nupad Evolução da convivência interinstitucional

Torna-se praticamente impossível avaliar os resultados do PTN-MG, sem que seja compreendido o papel exercido pelo Nupad, ao longo das mútuas inter-relações técnicas e institucionais, estabelecidas durante o exitoso processo de construção.

A origem do Nupad está diretamente associada à iniciativa da SES-MG de criar, a partir de 1993, o PTN-MG, com recursos próprios da administração estadual.

Na época, inexistia uma política nacional conduzida pelo Ministério da Saúde para essa finalidade.

No plano de sua vinculação organizacional com a gestão estadual, o PTN-MG encontra-se, desde sua origem, vinculado à Coordenadoria de Atenção à Saúde da Mulher, Criança e Adolescente da SES-MG, sendo o Nupad o órgão técnico conveniado e designado para sua execução.

A partir de 2001, o MS passa a financiar os testes para essas ações – já existentes em alguns estados brasileiros – e cria o PNTN, cujos protocolos técnicos e normas de organização de serviços estão estabelecidos pela Portaria MS/SUS 822/2001.¹ A partir desta Portaria, o Nupad é credenciado pelo Ministério da Saúde como o único Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) para todo o estado de Minas Gerais.

A referência ao papel inovador das instituições mineiras, feita na seção “Introdução”, deveu-se à decisão de incluir uma instituição com tradição em formação acadêmica, no rol de prestadores de serviços para o SUS. Além dessa função, a FM-UFMG assumia, também, responsabilidades de coparticipação em ações de apoio à gestão em saúde pública, criando mecanismos eficazes para monitoramento do cuidado, por meio de estruturas especializadas do Nupad.

A decisão de estruturar o PTN-MG, naquela época, tendo o município e a atenção primária como principais bases de apoio operativo, decorreu também das condições político-institucionais existentes no momento do nascimento do programa. Em 1993, três anos após a criação do SUS, o estado de Minas Gerais procurava completar seu ciclo de “municipalização da saúde”, transferindo relativo poder aos municípios para cuidarem da gestão local desse setor.

A iniciativa da SES-MG, ao responsabilizar a FMUFMG, como executor técnico do programa, trouxe naquela época algumas inquietações e dúvidas quanto à sua capacidade de gerenciamento do PTN-MG, dado sua característica de órgão estruturado essencialmente para formação acadêmica.

Uma vez que o Hospital das Clínicas da UFMG, tradicional prestador de serviços assistenciais de saúde para o sistema público, não se sentiu à época em condições de assumir essa responsabilidade, a FMUFMG empenhou-se em superar

suas dificuldades institucionais no plano operacional e organizou, em suas instalações, um inédito laboratório de triagem neonatal, para dar início a essa desafiadora tarefa. Não faltaram vozes alertando que o serviço público não estava apto a assumir tal responsabilidade. Ao mesmo tempo, renunciou-se que a iniciativa estaria fadada ao fracasso e que seria mais prudente confiar na “conhecida” eficiência técnica e gerencial de grandes laboratórios privados que já realizavam esses testes para algumas prefeituras de maior porte no país, principalmente aqueles já terceirizados por entidades filantrópicas.

Não é de se estranhar tais "conselhos", pois o foco na época para esse tipo de iniciativa era a realização de “testes”. A expressão “teste do pezinho”, cunhada como fórmula mágica para evitar os temidos danos da deficiência intelectual, já delineava uma decidida estratégia de marketing para ampliar esse mercado no país.

Com a finalidade de compreender a evolução organizacional e técnica do Nupad, enquanto uma estrutura acadêmica da UFMG, faz-se necessário analisar sua ligação com a evolução do PTN-MG, de acordo com os resultados alcançados.

Pode-se adotar o período de 1994-1998 como aquele em que ocorreram as ações de estruturação do PTN-MG, voltadas para a detecção precoce e tratamento do hipotireoidismo congênito e da fenilcetonúria. Nesse período, foram estabelecidas as bases de organização e normas técnicas², voltadas principalmente para os técnicos de saúde das unidades básicas de saúde (UBSs), visto a incipiente organização existente para a Estratégia de Saúde da Família (ESF). Inclui-se também, nesse período, a criação do sistema de referência e contrarreferência para as ações de tratamento em triagem neonatal, instrumento imprescindível para garantir registros consistentes no banco de dados e, desse modo, obter controle adequado do *follow-up*. O constante esforço para garantir a contrarreferência das consultas por meio da informação dos médicos responsáveis pelo tratamento era notório. Pairava a descrença desses profissionais neste tipo de controle de informações, principalmente por experiências anteriores negativas vividas em outros programas. No entanto, a adesão à contrarreferência cresceu, na medida em que um banco de dados informatizado e bem conectado aos municípios e às unidades assistenciais, foi demonstrando sua eficiência em garantir o tratamento e acompanhamento a

todas as crianças diagnosticadas, no tempo preconizado pelas normas internacionais de triagem neonatal.

No período 1998-2003, configura-se uma fase de expansão com a introdução do rastreamento para a doença falciforme em 1998 e fibrose cística em 2003. A triagem neonatal para doença falciforme em Minas Gerais foi a primeira no país para esta doença, estabelecida em caráter universal para todo um estado. Esta iniciativa ocorreu por decisão própria da SES-MG em parceria com a FMUFG, por meio da *expertise* técnica do Nupad. Indubitavelmente seus resultados serviram de base para o Ministério da Saúde propor a expansão desse rastreamento para todo o Brasil a partir de 2001. Deram, ainda, visibilidade a essa condição clínica na estrutura do SUS, até então subestimada no plano epidemiológico e também negligenciada pelo preconceito, por ser mais prevalente na população negra e pobre.

O financiamento dos testes para a triagem da fibrose cística, sustentado inicialmente pela SES-MG, cumprindo sentença judicial em 2003, foi assumido a partir de 2005, pelo Ministério da Saúde, nos moldes da Portaria MS 822/2001.

A expansão verificada ocorreu não somente em termos numéricos, mas principalmente em sua qualidade ao agregar novos atores do setor saúde que, anteriormente, apenas assistiam ao que se fazia estritamente no plano ambulatorial, para pacientes com hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria. A doença falciforme e a fibrose cística demandaram de diversas instituições de saúde uma participação mais ampla de médicos, enfermeiros, serviços de urgência, hospitais e de todo o sistema de média e alta complexidade. Do mesmo modo, exigiu maior interferência por parte do gestor estadual, assim como dos gestores municipais. A assistência, que antes localizava-se exclusivamente no Hospital das Clínicas da UFMG, em caráter ambulatorial, difundiu-se por todos os níveis de complexidade da rede de serviços no estado. Expansão que exigiu maior compromisso assistencial com as inúmeras famílias e crianças que traziam doenças e situações novas, eventos emergenciais e fatais, até então ignorados.

Assim, em 2005, já se percebe a nítida consolidação do *status* do Nupad enquanto estrutura coordenadora dessa ação de saúde pública de abrangência

estadual, já amplamente reconhecida como Programa de Triagem Neonatal. Os elevados índices de cobertura do teste realizado na rede pública coordenada pelo Nupad, em relação ao número de nascimentos, próximos de 100% nessa época, mantêm-se estáveis até os dias atuais. Uma pequena percentagem da população realiza, atualmente, testes em laboratórios privados, custeados por planos de saúde.

Ao mesmo tempo, a partir de 2005, são incorporados novos e significativos projetos especiais em hemoglobinopatias, de caráter extensionista, por meio de parceria com a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde. Destaca-se nesta parceria a criação do Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias (Cehmob-MG),³ em ação conjunta com a Fundação Hemominas. A criação do Cehmob-MG trouxe importantes contribuições nos processos de capacitação de profissionais de saúde em doença falciforme, melhoria da assistência para gestantes para essa condição de alto risco e qualificação para a doença em nível de atenção primária. Por meio do serviço de *Call Center* é dado suporte *on line* aos profissionais de saúde e à população durante 24 horas por dia, nos sete dias da semana, para intercorrências relacionadas à doença falciforme, com apoio da equipe técnica da Hemominas.

Monitoramento do cuidado e a garantia do tratamento

O desenvolvimento de rigoroso e efetivo sistema de localização imediata de todos os casos positivos, após a realização do teste, e seu posterior acompanhamento, em tempo adequado, constituem uma das maiores contribuições que o Nupad propiciou no campo da triagem neonatal. Essa ação sustenta-se no exercício cotidiano da intermediação entre as unidades de tratamento e as 853 gestões municipais do estado, envolvendo todos os níveis de atenção. Nesse complexo sistema de apoio à gestão em triagem neonatal realizado pelo Nupad, sob supervisão da SES-MG e no âmbito do SUS, destaca-se o imprescindível papel das Unidades Básicas de Saúde (UBS), onde a criança é triada. Situa-se como o ponto central que interliga e aciona toda uma rede de assistência, em função de favorecer e interagir com a família que vive a poucos quarteirões de suas instalações e que tem nas mãos um resultado positivo do “teste do pezinho”. No seu contato diário

com 2 703 UBS cadastradas como unidades de coleta, o Nupad procura estimulá-las a integrarem as crianças da triagem no rol de suas ações em atenção primária, garantindo capacitação permanente e plena cobertura assistencial no que for específico das doenças envolvidas pela triagem.

A dissociação entre os serviços de diagnóstico e o tratamento em triagem neonatal é objeto atualmente de intenso debate entre os grandes programas internacionais, particularmente nos EUA, onde a cobertura atinge todos os recém-nascidos.⁴ Ao longo de sua existência, o Nupad procurou estruturar, por meio do seu Setor de Controle de Tratamento (SCT), um sistema próprio de monitoramento do cuidado como forma de apoio à gestão estadual, assim como à gestão municipal. Esse apoio é pertinente, uma vez que a triagem neonatal introduz elementos novos na atenção à saúde de pessoas com doenças congênitas e genéticas – situação, em geral, pouco considerada até então nos planejamentos em saúde.

Tal estrutura tem sido exitosa nos seus propósitos na medida em que, após o resultado, são despendidos, em média, dois dias para localização de casos suspeitos ou que necessitam de uma segunda amostra por algum motivo. São raros os casos em que a criança não é localizada. Isso ocorre, por exemplo, quando a família se muda sem deixar qualquer indício de seu novo endereço.

O trabalho do SCT objetiva fortalecer e estimular a equipe de saúde local a tornar-se executora de todo o processo na sua área de abrangência. Diante de um caso positivo, o primeiro contato com a família, assim como os subsequentes, é realizado pela equipe de saúde das UBS, cabendo ao SCT/Nupad o controle e a intermediação dessas ações juntos à rede assistencial. Do mesmo modo, por meio da assinatura de um Termo de Compromisso, o município se compromete a deslocar as famílias para os centros de tratamento, quando isso se faz necessário, em ação articulada com o Nupad. Os motivos de ausência às consultas decorrem, em geral, de questões inerentes a dificuldades habituais no plano do convívio doméstico ou comunitário. Não há registros de negligência ou recusa da administração municipal em garantir o deslocamento e as condições mínimas de suporte às famílias em trânsito para os serviços especializados.

Financiamento e compromissos interinstitucionais

A natureza interdepartamental do Nupad, dentro do organograma da FMUFG, e sua condição de estabelecer parcerias institucionais diversas no campo da saúde, sob o ângulo da extensão, pesquisa e ensino, trouxeram contribuição imensurável para seu crescimento. Além da sua interação com a gestão estadual, exercida pela SES-MG, os 853 municípios mineiros formam a principal base de suas atividades-fim. Por meio da convivência harmônica na distribuição de responsabilidades institucionais, garante-se, atualmente, cobertura diagnóstica próxima de 100% de todos recém-nascidos no estado. Todo o processo de tratamento, desenvolvido, após a detecção da doença pela triagem, é garantido gratuitamente nas estruturas do SUS, por pactuação interinstitucional intermediada pelo Nupad.

A partir de 1998, além do Hospital das Clínicas da UFMG, a Fundação Hemominas passa a ser uma das principais parcerias institucionais, visando ao acompanhamento de assistência hematológica ambulatorial aos casos detectados com doença falciforme. A partir de 2005, o Nupad estabelece trabalho conjunto com a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde, por meio da execução de projetos especiais para hemoglobinopatias. Foram também desenvolvidos projetos conjuntos – em menor escala – como Departamento de Atenção Básica, Departamento de Assistência Especializada e Política Nacional de Humanização do MS.

No âmbito da UFMG, figuram como parceiros habituais a maioria dos departamentos da Faculdade de Medicina, o Hospital das Clínicas, a Faculdade de Farmácia, a Escola de Enfermagem, o Curso de Fonoaudiologia e o Instituto de Ciências Biológicas. Instituições de fomento à pesquisa como a Fapemig e CNPq estão presentes em projetos já concluídos ou em andamento. Do mesmo modo, a equipe de pesquisadores do Nupad mantém trabalhos conjuntos com o Centro de Pesquisas René Rachou (Fiocruz) e com a Fundação Hemominas.

Os recursos regulares recebidos pelo Nupad para o financiamento das atividades do PTN-MG provêm exclusivamente do pagamento dos testes laboratoriais de triagem pelo Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos da Portaria

MS 822/2001 que instituiu o PNTN. A partir de 2007, esses recursos se tornaram insuficientes para a manutenção do laboratório e de todas as demais estruturas técnicas e administrativas necessárias ao bom desempenho do PTN-MG e, conseqüentemente, do próprio Nupad.⁵ Conforme constatado pelo Diagnóstico Situacional do PNTN,⁶ o financiamento do MS exclusivamente para realização de testes laboratoriais, conforme previsto na Portaria MS 822/2001, é uma distorção que enfraquece iniciativas institucionais para deslocar a triagem neonatal de um modelo organizacional predominantemente “laboratorial” para um modelo que integra o acompanhamento clínico e o tratamento. Diante dessa situação, a SES-MG, a partir de 2010, reconhece a contribuição e apoio do Nupad na sua gestão em triagem neonatal e decide adicionar recursos para ações do Centro de Educação e Apoio Social do Nupad (Ceaps). Nesta instância do Nupad, são organizados os treinamentos e ações de acolhimento às famílias que se deslocam para Belo Horizonte para tratamento.

O Projeto de Reformulação do PNTN, já finalizado, apontou a necessidade de novo marco normativo para gerir as ações do PNTN, tendo como base, o fortalecimento da gestão estadual nessas ações e revisão das formas de financiamento. Entretanto, a despeito do esforço institucional despendido para as ações do Projeto de Reformulação no período 2012–2014, a aprovação do novo marco normativo, prevista para 2014, ainda não ocorreu. Trata-se de situação preocupante no plano institucional, para manutenção do nível atual de qualidade assistencial prestado às famílias com crianças positivas à triagem. Do mesmo modo, poderá haver comprometimento do progresso e inovações técnicas e científicas que serviços de referência em triagem neonatal – com perfil semelhante ao do Nupad – podem agregar ao PNTN.

A partir de 2010, o Nupad iniciou seu processo de obtenção de certificação pela ISO 9001, devendo ser concluído em meados de 2015. Essa medida trará, indubitavelmente, melhorias significativas em todo o processo gerencial e facilitará sobremaneira a tomada de decisões, racionalizando os recursos disponíveis do Nupad para realizar adequadamente sua missão.

Evolução organizacional na UFMG

A partir de sua criação, inicialmente como projeto de extensão da Faculdade de Medicina da UFMG, o Nupad experimentou, em pouco tempo, vertiginoso crescimento de suas atividades, ao assumir a coordenação técnica do PTN-MG, com características inéditas para a tradicional estrutura e experiência acadêmica até então vivenciada pela Faculdade. As instalações físicas cedidas, no anteriormente denominado sétimo andar dessa unidade, para abrigar o laboratório, em pouco tempo, mostraram-se insuficientes para atender também à demanda de estruturas responsáveis pela localização dos casos positivos e monitoramento do cuidado. Essa função, inicialmente impraticável na estrutura formal da FMUFMG, tornou necessária a busca de outros parceiros com maior agilidade administrativa para viabilizá-la. Coube ao Instituto de Saúde da Mulher e da Criança, entidade de cunho social, realizar essa tarefa nos momentos iniciais do programa.

Logo se tornou necessária a criação de um instrumento institucional para gerir o Núcleo recém-criado, superior àqueles previstos para os tradicionais projetos acadêmicos de extensão que, em geral, são vinculados a objetivos e funções definidos por um professor coordenador e, normalmente, apresentam pouca demanda institucional. A necessidade desse novo instrumento de gestão ocorreu pela total inserção do projeto na estrutura formal da Faculdade de Medicina no que se refere aos recursos captados, gerenciamento e necessidade de um ordenamento jurídico.

A opção foi pela criação de uma instância administrativa e acadêmica nos moldes de um órgão complementar, de caráter interdepartamental, conforme definição do Estatuto da UFMG. A formalização do Núcleo ocorreu em 14 de junho de 1995, em reunião da Congregação da Faculdade de Medicina.

A partir das ações desencadeadas pelo Nupad, após seu nascimento — dado sua estreita ligação com a rede de serviços de saúde do estado — a Faculdade de Medicina foi credenciada, pela primeira vez em sua existência, como Unidade Prestadora de Serviços junto ao Sistema Único de Saúde (SUS), condição até então existente apenas para o Hospital das Clínicas, dentro da estrutura da UFMG.

Conforme seus objetivos regimentais, as atividades do Nupad expandiram-se além da triagem neonatal, possibilitando, a partir de 1997, o início das atividades do Laboratório de Genética e Biologia Molecular, cuja finalidade foi a introdução de técnicas moleculares e citogenéticas na rede pública.

Pela análise dos relatórios anuais de gestão e atividades, encaminhados anualmente à Congregação da Faculdade de Medicina, pode-se perceber que suas atividades se desenvolvem essencialmente sob a forma de projetos. Tais projetos compõem dois grandes programas registrados na Pró-Reitoria de Extensão: Programa Estadual de Triagem Neonatal e Programa de Difusão de Técnicas Moleculares e Citogenéticas na Rede Pública. No próximo ano, três novos programas serão acrescentados: Política de Ação Integral para Doença Falciforme; Planejamento e Organização de Serviços em Saúde e Cooperação Internacional. No corpo dos dois atuais programas em execução estão incorporados diversos projetos, aprovados e registrados no Sistema de Informação da Extensão da UFMG (SIEEX) sob a forma de atividades de extensão. Tais projetos são inicialmente aprovados pelo Centro de Extensão da Faculdade de Medicina (CENEX) e referendados pela Pró-Reitoria de Extensão. Optou-se, administrativamente, pela gestão comum de todos os recursos captados e pela unificação de toda estrutura organizacional, visando ao melhor aproveitamento do espaço físico, de recursos humanos e de equipamentos. O Nupad não possui personalidade jurídica própria, dado sua inserção na estrutura formal da FMUFMG. Todos os recursos captados são ordenados pelo diretor da Faculdade de Medicina, em acordo gerencial com a diretoria do Nupad.

O Nupad movimenta sua estrutura conforme a evolução e ritmo de seus projetos e relações institucionais, mantidos por contratos e convênios, principalmente com instituições públicas. Dado sua natureza institucional, não é previsto o recebimento de recursos regulares estabelecidos no orçamento geral da UFMG ou de qualquer outro recurso direto do Tesouro. Todas as despesas relacionadas a recursos humanos, reforma de área física, material de consumo e permanente e pagamento de serviços são de responsabilidade exclusivas do Núcleo, não havendo disponibilização de servidores públicos efetivos da universidade para esse fim, conforme previsto no Estatuto da UFMG. Além de assumir todos os custos advindos de sua atividade, o Nupad estabelece parcerias internas no âmbito das

demais estruturas da Faculdade de Medicina, visando a melhorias de sua capacidade operacional e desenvolvimento de projetos conjuntos de pesquisa e ensino.

A primeira atualização regimental do Nupad, aprovada pelo Conselho Universitário da UFMG em 2006, selou definitivamente sua condição de órgão complementar da Faculdade de Medicina.

Os caminhos e soluções citados permitiram, ao longo do tempo, uma melhor sistematização institucional da prática do Nupad, a partir da aprovação de seu primeiro regimento em 1995, que ocorreu ainda dentro de “expectativas” e não de fatos já vivenciados. Como refinamento e ampliação de seus objetivos, a Congregação da FMUFMG aprovou, em 2010, a inclusão, no regimento do Nupad, de ações voltadas para o assessoramento e formulação de ações de planejamento, treinamento e organização de serviços em saúde pública.

A diretoria do Nupad é composta por três membros docentes da FMUFMG (Diretor Geral, Vice-Diretor e Diretor-Acadêmico). As ações principais no plano político-institucional são determinadas pelo seu Conselho Diretor, composto por 13 membros indicados pelos órgãos internos da FMUFMG e, em menor proporção, por órgãos externos.

Após sua instalação em abril de 1996, 10 departamentos da FMUFMG, entre os 11 existentes, se fizeram representar em algum momento no Conselho Diretor do Nupad, pela participação de 48 professores e 11 funcionários. A representação discente ocorreu em menor número que a dos funcionários e dois representantes de instituições externas também se fizeram presentes, por normas regimentais.

Ensino

As estruturas de prestação de serviços, próprios do Nupad, além daquelas conveniadas para ações de tratamento, abrigam em seus projetos de extensão e pesquisa dezenas de estudantes de graduação da UFMG, particularmente da Faculdade de Medicina, Curso de Fonoaudiologia, Escola de Enfermagem, Curso de Nutrição, Departamento de Psicologia, Curso de Gestão de Serviços de Saúde e,

ocasionalmente, estudantes de outras unidades, dependendo do projeto a ser executado. Esses estudantes de graduação são admitidos por meio de Bolsas de Extensão (via projetos Nupad), Bolsas de Extensão (Proex) e Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), estando aberta também a participação voluntária. Estudantes de graduação de outras unidades, principalmente voltados para formação em análises clínicas, também compõem o quadro acadêmico do Nupad.

Do ponto de vista do ensino de pós-graduação, o Nupad, por meio de orientadores-professores que integram seu corpo de pesquisadores associados, acumula, hoje, 26 dissertações de mestrado concluídas e seis em execução. Foram defendidas e aprovadas cinco teses de doutorado e nove se encontram em andamento. Estes números se referem a temas da esfera de atuação do Nupad, não tendo sido computados diversos trabalhos de conclusão em pós-graduação *stricto sensu* de outros departamentos da Faculdade de Medicina e unidades da UFMG, que contaram também com a sua participação em alguma etapa específica.

Todas as atividades de graduação e pós-graduação desenvolvidas no Nupad são coordenadas administrativamente e acompanhadas pela Central de Projetos, sob a direção da Diretoria Acadêmica, exercida por um docente designado pelo Conselho Diretor para essa finalidade. Esta diretoria procura zelar para que as atividades de extensão e prestação de serviços não se desvinculem do ambiente acadêmico, particularmente o da graduação. O aproveitamento das diversas atividades do Nupad para apoio às disciplinas curriculares é ainda um desafio, visto que exige, antes de tudo, interesse por parte dos colegiados de curso de integrar essas atividades às complexas grades curriculares de ensino. Atualmente a disciplina Atividades Práticas Monitoradas do Curso de Nutrição da Escola de Enfermagem da UFMG é desenvolvida no Centro de Educação e Apoio Social (CEAPS) do Nupad e os alunos participam das atividades com os pacientes e familiares que frequentam o Centro. O CEAPS ainda é palco para a parte prática da disciplina Saúde da Criança e do Adolescente, do Curso de Enfermagem da UFMG.

Pesquisa

O Nupad é, primordialmente, órgão de atividades de extensão, que procura aperfeiçoar sua estrutura para se adequar também a projetos de pesquisa, principalmente aqueles de interesse clínico e em saúde pública. Para essa finalidade, ao longo dos anos, construiu sua estrutura com evidente preocupação de consolidar seus dados e informações em sistemas informatizados de banco de dados controlados por aplicativos desenvolvidos por sua própria equipe de tecnologia de informação.

O controle informatizado de todas as etapas do PTN-MG, desde a coleta da amostra, passando por todos os momentos do *follow-up*, é fonte inesgotável de estudos no plano clínico-assistencial e epidemiológico. Além desse controle, os laboratórios de triagem neonatal e genética possibilitam o desenvolvimento e aplicação de modernas técnicas analíticas para projetos de pesquisas, especialmente utilizando princípios de biologia molecular.

No sentido de democratizar o acesso e oportunidades para pesquisadores das mais variadas origens institucionais, o Nupad organizou sua Central de Projetos para que fossem submetidas proposições de projetos de pesquisa e extensão. Por meio da Central, é garantido ao pesquisador apoio logístico e material, no contexto das estruturas já existentes do Núcleo, além do acompanhamento de toda tramitação do projeto nas instâncias acadêmicas como departamentos, comitês de ética em pesquisa (de universidades e outras instituições), entre outros. Tem, ainda, a responsabilidade pela elaboração, cadastramento, acompanhamento e gestão de pré-projetos e projetos junto aos órgãos de fomento e ministérios, especialmente o da saúde.

Podem ser pesquisadores associados do Nupad docentes da UFMG e de outras instituições de ensino superior, acadêmicos, membros do corpo técnico do Nupad e profissionais de outras instituições de ensino e saúde que buscam o desenvolvimento de novas pesquisas nas áreas de atuação do Núcleo, no âmbito ou em parceria com a UFMG.

Por não se tratar de órgão público para fomento de atividades de pesquisa, as atividades desenvolvidas pelos pesquisadores, exceto por Bolsistas de Iniciação Científica, são de caráter voluntário.

Educação para a Saúde e Controle Social

Por meio das atividades do seu Centro de Educação e Apoio Social (CEAPS), o Nupad mantém estreito contato com as famílias que se dirigem a Belo Horizonte para tratamento especializado, e também com profissionais de saúde locais quando de visitas e treinamentos regionais de sua equipe multidisciplinar. As lideranças organizadas participam de atividades conjuntas com sua equipe técnica, visando à melhoria da assistência e propiciando aos pacientes e familiares o conhecimento necessário para o exercício da prática do autocuidado. Por envolverem doenças crônicas, essa prática é decisiva para garantir resolutividade adequada nas ações de tratamento. Destaca-se nesse campo de preocupação, o empenho exercido pelo Nupad especialmente via Ceaps para a organização do Fórum Nacional de Políticas Integradas de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme em 2007.⁷, encontro este marcado por forte participação de lideranças populares. Esta prática está bem estabelecida nos fundamentos do SUS como forma de incentivar ações de controle social.

Entre as entidades organizadas com que o Nupad mantém contato cotidiano, destacam-se a Associação de Pessoas com Doença Falciforme e Talassemia de Belo Horizonte e Região (Dreminas) e outras associações de pacientes com doença falciforme do estado, Associação Mineira de Assistência a Mucoviscidose - Fibrose Cística (Amam), Associação de Pais e Amigos dos Fenilcetonúricos (Apafe) e Federação Nacional das Associações de Pessoas com Doença Falciforme (Fenafal).

No que concerne à doença falciforme, o Cehmop-MG (Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias de Minas Gerais) — projeto em parceria com a Fundação Hemominas e apoiado pelo Ministério da Saúde — desempenha também um importante papel ao envolver famílias, pacientes e lideranças, particularmente aquelas da população negra, no trabalho conjunto para a promoção de políticas

visando à atenção integral às pessoas com doença falciforme. Neste sentido, o Cehmob-MG age, também, em estreita sintonia com a Coordenação Nacional da Política de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme do Ministério da Saúde.

PTN-MG: evolução técnica e organizacional

As normas técnicas em triagem neonatal se encontram, hoje, bem estabelecidas em documentos de referência nacional e internacional, cabendo os detalhamentos e adaptações locais aos Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), conforme definido pelo Ministério da Saúde na sua Portaria 822 de 2001.^{8,2, 9, 10} O PTN-MG, considerando a constante evolução e atualização de normas e procedimentos, assim como a inclusão de novas doença sem seu painel padrão, ou em estudos-piloto, disponibiliza suas normas técnicas para *download* no portal eletrônico do Nupad.¹¹

Parcela significativa das Unidades Básicas de Saúde (UBS) da rede SUS, em Minas Gerais, encontra-se, hoje, apta a realizar os procedimentos necessários à triagem neonatal. O calcanhar do bebê é o local preferido para ser realizada a punção capilar. Este método é o recomendado para ser realizado em serviços de atenção primária, dado sua relativa facilidade de execução e segurança. A coleta da amostra nas UBS propicia contato direto da equipe de saúde com a família do recém-nascido, independentemente da maternidade onde ocorreu o parto. Caso o exame seja positivo ou suspeito, tornam-se mais rápidos e eficientes o envio de uma nova amostra, a realização da primeira consulta e o início do tratamento. Esta é uma das principais razões para se preconizar a coleta nas UBS. Atualmente, encontram-se cadastradas no Nupad 2 703 UBS para coletas em recém-nascidos do PTN-MG e 4 380, para coletas por punção capilar digital em gestantes do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita de MG. Em suas normas técnicas, o PTN-MG recomenda que a coleta seja feita em todas as UBS, em qualquer horário que a família se apresente para o exame. Apesar disso, percebe-se — pela divergência dos números de UBS — a prática de considerável número de gestões municipais para eleger determinadas UBS para realização do teste de triagem. Tal decisão pode não influenciar a cobertura, como veremos adiante, mas afeta de alguma maneira as

ações de monitoramento e seguimento, especialmente em municípios com maior extensão territorial. Será necessário estudo mais aprofundado dessa realidade, visando dar suporte à gestão estadual para analisar as razões subjacentes e estimular sua correção.

Em seu início (1993), o PTN-MG sofreu forte pressão para colher amostras em maternidades, seguindo o modelo praticado nos EUA e reproduzido no país por laboratórios privados e entidades filantrópicas que tinham ou ainda têm participação acentuada na realização dos testes, especialmente no estado de São Paulo. O principal argumento era garantir boa cobertura, considerando o descrédito, à época, de atividades realizadas em “postos de saúde”. No entanto, o estado de Minas Gerais vivenciava, naquele momento, experiência muito bem sucedida em ampliar e reestruturar sua rede de atenção básica por meio das Ações Integradas de Saúde (AIS) e outros programas nessa direção, na época da recente criação do Sistema Único de Saúde.¹²

No período de 1990-1991, Franco et al.¹³, analisando a implantação da triagem para hipotireoidismo congênito em maternidades do Distrito Federal, verificaram dificuldades consideráveis para localização – após o parto – dos casos suspeitos ou positivos, mesmo em área de pequena abrangência territorial. Esse estudo de dissertação serviu, à época, como reforço à decisão do PTN-MG de realizar a coleta em UBS.

Os resultados do PTN-MG invalidam argumentos de possível baixa cobertura ao realizar testes em UBS. Após quatro anos de atividade, verificou-se uma cobertura global de 90% para toda a população de recém-nascidos do estado. Esta taxa tem sido mantida em índices próximos de 94% ao longo dos últimos anos do PTN-MG. Seu cálculo tem como denominador o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Ministério da Saúde. Verifica-se, portanto, que o programa atinge atualmente todos os recém-nascidos oriundos do segmento da população coberto exclusivamente pelo SUS, estimado em 73% da população de Minas Gerais. Os restantes 27% da população recorrem à chamada medicina suplementar, segundo dados oficiais da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), órgão vinculado ao Ministério da Saúde.¹⁴ Para atingir os 94% de cobertura dos recém-nascidos, deduz-se que os outros 21% provêm de famílias ligadas à medicina suplementar. Os

cálculos estimam, portanto, que uma parcela residual (6%) de recém-nascidos, incluídos no SINASC têm os testes realizados exclusivamente em serviços de saúde suplementar ou privados.

Considerando que o desenho e organização do PTN-MG se dá no contexto das estruturas e equipamentos de saúde do SUS, é notória a elevada parcela da população coberta pela medicina suplementar que leva seus filhos para realizar a triagem neonatal no PTN-MG, mesmo sendo uma prestação de serviço de caráter público, frequentemente desvalorizada por várias pessoas e entidades da sociedade.

É possível que tais estimativas sofram alguma distorção por subregistros nos dados oriundos do SINASC, especialmente em áreas com cobertura SUS insuficiente ou os chamados “vazios assistenciais”. Dados de projeção da Rede Interagencial de Informações para a Saúde (Ripsa) do MS mostram, entretanto, que o subregistro estimado para Minas Gerais em 2015, é de apenas 2,11%.¹⁵

A data da coleta de amostra para a triagem neonatal tem-se tornado ponto controverso à medida que aumentam o número de doenças passíveis de triagem e as opções de métodos laboratoriais para o diagnóstico. Fatores como instabilidade fisiológica, imaturidade hepática e outros distúrbios metabólicos transitórios nas primeiras horas de nascimento afetam diretamente a sensibilidade de detecção de alguns dos marcadores laboratoriais utilizados. Isso ocasiona a necessidade de repetição de exames em algumas situações, independentemente do resultado inicial. A coleta da amostra, após 24 horas de vida e dentro da primeira semana de vida — em maternidades ou UBS — é o período aceitável do ponto de vista dos protocolos internacionais.⁹ O período adequado vai depender do painel de cada programa.

Em termos do PTN-MG, o período recomendado é entre o terceiro e o quinto dia de vida. Além de permitir a análise em período de maior estabilidade fisiológica do recém-nascido, é também conveniente para o deslocamento das puérperas para as UBS, onde mãe e filho podem beneficiar-se também das demais ações previstas para a primeira semana de nascimento.¹⁶ A triagem neonatal para recém-nascidos retidos em maternidades obedece a protocolo diferenciado e, em geral, demanda número mais elevado de amostras adicionais por criança.

O estabelecimento dos valores de referência para exames laboratoriais em triagem neonatal depende, essencialmente, do comportamento preditivo positivo dos marcadores escolhidos, analisados segundo a distribuição dos valores encontrados numa determinada população. Em geral, para análises quantitativas, leva-se em conta o percentil 99 para definição do “ponto de corte laboratorial” que delimitaria os resultados normais daqueles alterados. Os valores de corte podem variar de um país para outro ou mesmo entre regiões de um mesmo país. O documento eletrônico “Manual de Interpretação dos Resultados Laboratoriais da Triagem Neonatal”, disponível para *download*, apresenta os valores de referência e providências estipuladas pelo PTN-MG.¹⁷

Concomitantemente ao desenvolvimento dos protocolos e técnicas para a triagem neonatal, o Nupad estruturou, nas instalações da Faculdade de Medicina, moderno laboratório para diagnóstico em genética, utilizando técnicas moleculares e de citogenética. Essa iniciativa, consolidada plenamente a partir de 2000, popularizou o, até então, muito elitizado e dispendioso teste de paternidade por análise de DNA. Desde essa época, facilitou-se para a população em geral o acesso ao teste, de forma gratuita – na forma de convênios com o Poder Judiciário de MG – ou a custos compatíveis para a maioria das famílias que dele dependem para finalizar processos judiciais.

No plano do diagnóstico laboratorial em genética clínica e medicina geral, acrescente-se o desenvolvimento de diversos sistemas para diagnóstico molecular de doenças infecciosas, estudo de mutações para diversos distúrbios genéticos e exames cromossômicos. A contribuição da difusão de técnicas moleculares utilizadas pelo Nupad é também notória em saúde pública, por exemplo, a realização de exames moleculares para o Programa Estadual em Hepatites Virais.

A partir da ampliação do PNTN para a Fase IV, exames genéticos confirmatórios para as condições e doenças do painel passaram a ter relevante papel no acompanhamento clínico dos casos positivos ou suspeitos. O Nupad executa, em seu Laboratório de Genética, a detecção de mutações por painéis *multiplexou* por sequenciamento direto de genes das principais doenças triadas no PTN-MG. Ao mesmo tempo, está tecnicamente preparado para iniciar – em estudo piloto – a triagem neonatal para a imunodeficiência congênita grave combinada

(*severe combined immunodeficiency - SCID*), utilizando técnicas moleculares como primeiro teste de triagem.

No contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, lançada recentemente pelo MS, encontram-se em andamento no Laboratório de Genética, a montagem de sistemas diagnósticos moleculares que possam dar suporte aos principais grupos de doenças previstas na Portaria 199/2014 que instituiu esta nova política em saúde.

Resultados Gerais

Considerando que o objetivo central do PTN-MG é a triagem neonatal, demonstram-se, na Tabela 3, os resultados principais do PTN-MG, com foco nas doenças triadas, desde a sua criação. Observe-se que a data de início da triagem varia para cada doença, exceto para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria, precursoras do painel das demais doenças do programa e responsáveis pelo início de suas atividades. Procurou-se delimitar o período observacional em tempo suficiente para o diagnóstico final dos casos triados no período de estudo. Ao contrário do que se supõe, a definição de “caso” em triagem neonatal é relativamente complexa para algumas condições, exigindo *follow-up* clínico-laboratorial relativamente longo.

Tabela 3: Resultados gerais do PTN-MG no período do estudo

Doenças	Período de estudo			Crianças triadas	Casos	Proporção (incidência)
	Início	Término	Anos			
Hipotireoidismo Congênito	10/09/1993	09/09/2013	20	4.845.627	1.231	1:3.936
Fenilcetonúria	10/09/1993	09/09/2013	20	4.845.627	238	1:20.359
Doença Falciforme	01/03/1998	28/02/2014	16	4.086.385	2.863	1:1.427
Fibrose Cística	01/07/2003	30/06/2013	10	2.461.685	231	1:10.657
Deficiência de Biotinidase	20/05/2013	19/05/2014	1	233.702	Em estudo	Em estudo
Hiperplasia adrenal congênita	20/05/2013	19/05/2014	1	233.702	16	1:14.606

O expressivo número de aproximadamente cinco milhões de crianças triadas no período encontra-se dentro de patamares característicos dos maiores programas internacionais, de âmbito estadual. Atualmente são triadas pelo PTN-MG, aproximadamente 240 mil crianças por ano.¹⁸ Este número é semelhante ao programa de triagem do estado de Nova York (EUA), que é o terceiro maior do país, superado apenas pela Califórnia (~500 mil) e Texas (~400 mil).¹⁹

Em termos nacionais, o estado que detém o maior número de recém-nascidos é São Paulo, com estimativa em torno de 620 mil nascimentos anuais. No entanto, as responsabilidades institucionais, por ações de triagem, são distribuídas por quatro SRTN, sendo o maior deles a APAE localizada na capital.

Considerando a complexidade para definição de “caso” na deficiência de biotinidase, ainda não foi possível definir o número de crianças com diagnóstico dessa condição no período assinalado na Tabela 3. As razões dessas limitações e dificuldades são discutidas no artigo inserido ao final desta seção.

Assumindo que a deficiência parcial de biotinidase tenha a incidência de 1:20.000 em Minas Gerais, conforme dados do artigo específico, pode-se inferir que o PTN-MG detecta, anualmente, cerca de 290 crianças com algum dos agravos previsto em seu painel. Poder-se-ia, então, estimar que um em cada 830 recém-nascidos, no estado de Minas Gerais, é beneficiado pelo PTN-MG, pela detecção precoce de alguma condição clínica congênita ou genética importante, logo após seu nascimento. São casos geralmente imperceptíveis para o médico no período neonatal, mas que têm necessidade de intervenções precoces para evitar sequelas graves ou mesmo o óbito.

O total de casos confirmados, desde o início do PTN-MG, foi de 4 568. Estudos-piloto, realizados paralelamente às ações do PTN-MG — que serão discutidos adiante — incorporaram 220 casos novos a esse total. Estudo de estratificação de faixa etária atualizada para os dias atuais, mostram nesse contingente, indivíduos entre um e 22 anos de idade, com predomínio de crianças e adolescentes. Algumas dessas “crianças” — sob cuidados do PTN-MG — já se casaram e possuem filhos, que acompanham ocasionalmente os pais às consultas nos serviços especializados coordenados pelo Nupad. O MS e gestão estadual difundem, ocasionalmente, as

chamadas “Linhas de Cuidado” para esse segmento de pessoas. Na prática, porém, observa-se que o monitoramento do cuidado para essas pessoas com distúrbios genéticos ou congênitos e seu percurso na rede assistencial para diagnóstico ou tratamento de complicações ou de comorbidades ficam sob responsabilidade do Nupad e dos parceiros assistenciais que ele conseguiu agrupar em torno do PTN-MG. A adesão de parceiros institucionais ocorreu ao longo dos anos, de maneira predominantemente informal, dado à ausência de pactuações no âmbito da Comissão Intergestora Bipartite (CIB) para as ações da triagem neonatal, desde seu início em Minas Gerais. Os documentos formais existentes de compromisso assistencial são meras formalidades burocráticas para atender alguns quesitos de credenciamento de SRTN pela PortariaMS 822 de 2001, que ainda rege o PNTN.

Em que pese a extrapolação forçada de responsabilidades institucionais, o eficiente monitoramento do cuidado para essas pessoas, realizado especialmente pelo Setor de Controle de Tratamento (SCT) do Nupad ao longo desses anos, é um dos mais significativos — e amplamente reconhecidos — resultados do PTN-MG que o presente estudo já consegue demonstrar. O detalhamento e a sustentação científica desta afirmação serão fruto de trabalhos posteriores, dado a impossibilidade de fazê-lo no contexto deste estudo.

Doença falciforme

Há consenso internacional da importância de inclusão da doença falciforme (DF) em programas de triagem neonatal em regiões de composição étnica permeada pelo gene S, independentemente da cor de pele predominante na população. Sua incidência em recém-nascidos no Brasil varia entre 1:650 e 1:10.000 predominando, na região Nordeste do país e parte do Sudeste, particularmente nas áreas com maior presença de população afro-descendente.²⁰ Em Minas Gerais, a incidência, conforme consta do quadro 3, é de 1:1.400, aproximadamente.

O recém-nascido detectado pelo PTN-MG é encaminhado para tratamento em nível secundário — de atenção hematológica — na Fundação Hemominas, órgão gestor da política de sangue e hemoderivados do estado de Minas Gerais. Entretanto,

dificuldades de acesso e carências ainda persistem nos demais níveis de atenção, gerando preocupantes índices de morbidade e mortalidade.²¹

Os aspectos educativos, visando ao autocuidado, necessitam ser compreendidos por todos os atores que vivenciam o cotidiano das pessoas com a doença falciforme. A cronicidade dos eventos, as limitações impostas no trabalho e na escola, devido às frequentes internações hospitalares, tornam, muitas vezes, essa realidade incompreensível para educadores e empregadores, tornando mais difícil ainda a recuperação clínica e o fortalecimento da autoestima dessas pessoas. O Nupad, em parceria com o Ministério da Saúde (MS) e Hemominas, criou em 2005 – enquanto Projeto de Extensão no âmbito da UFMG – o Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias de Minas Gerais (Cehmob-MG), que vem apresentando destacada atuação na área educacional e de apoio à gestão, até os dias atuais.³ Além das ações de educação, o Cehmob procura atuar, também, no apoio à assistência e implementação de ações de humanização preconizadas pelo MS.

No final desta seção, será apresentado artigo que procura resgatar os resultados mais relevantes após a implantação da triagem neonatal para DF em Minas Gerais, no ano de 1998. Trata-se de claro exemplo de ações de pioneirismo do PTN-MG no campo da saúde pública. Seus resultados exerceram forte influência em todo o país, visando à implantação de uma política de atenção integral às pessoas com doença falciforme, começando com a triagem neonatal para DF, incluída no PNTN, em 2001.

O forte recorte racial que acompanha as discussões sobre a doença falciforme trouxe para instituições e participantes do PTN-MG significativa contribuição para melhor compreender o preconceito racial em relação à população negra, especialmente no campo do racismo institucional. Fomentou-se, no transcorrer dos anos, estreita relação de respeito e parceria do PTN-MG com os representantes e líderes de famílias onde a doença está presente, especialmente nas atividades do Cehmob-MG em conjunto com a Associação de Pessoas com Doença Falciforme e Talassemia de Belo Horizonte e Região Metropolitana (Dreminas) e com a Federação Nacional das Associações de Pessoas com Doença Falciforme (Fenafal).

Fibrose cística

Apesar de a triagem neonatal para fibrose cística ter sua origem nos anos 80 na Europa ocidental e Oceania (Tabela 2), sua aceitação universal somente ocorreu após o ano de 2005, quando o *Centers for Disease Control and Prevention* (EUA) fez sua recomendação para os programas americanos.²²

A fibrose cística é doença hereditária, autossômica recessiva, com prevalência mais elevada em populações caucasianas. A lesão de base é o acometimento das glândulas exócrinas, causado por alterações no transporte do cloro na membrana celular. A incidência, nos poucos programas nacionais com dados publicados a respeito, é estimada em torno de um caso para 10 mil recém-nascidos.^{23, 24} A tabela 3 indica que a incidência neonatal em MG situa-se em torno de 1:12.000 recém-nascidos

Os casos são detectados a partir da dosagem da tripsina imunorreativa (IRT) em papel-filtro; a confirmação é feita pelo teste do suor. Podem-se acoplar também testes para detecção de mutações aos protocolos de triagem, mas estes são de interpretação complexa e de custo elevado. No nosso meio, os testes genéticos são reservados para confirmação diagnóstica de casos duvidosos. O tratamento dos recém-nascidos com fibrose cística, detectados pelo PTN-MG, é realizado em quatro serviços de referência especializados, compreendendo reposição enzimática e medidas profiláticas para evitar a desnutrição, distúrbios hidroeletrolíticos e infecções respiratórias.

Esta seção apresenta, em seu final, artigo abrangendo 10 anos de triagem neonatal para fibrose cística no PTN-MG. Trata-se de exemplo peculiar de como foram solucionadas, de forma parcial, mas bastante satisfatória, dificuldades para se definirem estratégias em triagem neonatal, usando um marcador sérico— a IRT — com reconhecida limitação de acurácia e de predição positiva. O estudo envolveu 2,4 milhões de crianças e traz substancial contribuição para a literatura nacional e internacional, na medida em que utiliza protocolo de triagem sem incorporação de técnicas moleculares. Seus resultados são semelhantes a estudos com elevada incorporação dessas técnicas, especialmente pela garantia de precisas ações de monitoramento e acompanhamento dos casos suspeitos ou confirmados. A

realização sistemática do teste do suor para os casos indicados contribui significativamente para a elevada sensibilidade do protocolo de triagem empregado. Além da originalidade dos dados, suas conclusões permitirão — no âmbito do PTN-MG — modificações seguras nos níveis de corte (*cutoffs*) para os valores de referência da IRT. Além disso, o estudo aponta para a necessidade de implantar uma rede estadual de testagem para o teste do suor, em cenário mais descentralizado do que o atual.

Apesar do protocolo de triagem não incluir o uso de testes moleculares, observou-se que a determinação do genótipo nos casos positivos ou duvidosos é importante para o acompanhamento clínico. Existem evidências de indicações terapêuticas específicas para determinados genótipos. Apesar da não existência de financiamento do PNTN ou da SES-MG para essa finalidade, o Laboratório de Genética do Nupad se encontra tecnicamente em condições de detectar os genes variantes por técnicas *multiplex* ou por sequenciamento gênico.

Quanto a ações de educação em escala mais ampla, não se obtiveram financiamentos específicos para tal finalidade, como ocorreu no caso da doença falciforme. Alguns conteúdos são transmitidos em ações do Centro de Educação e Apoio Social do Nupad (Ceaps), durante a permanência das famílias em Belo Horizonte e durante os treinamentos habituais do Nupad para profissionais de saúde sobre triagem neonatal. A relação com os representantes dos familiares se dá nos mesmos moldes daquele relatado no item sobre doença falciforme, por meio de parcerias com a Associação Mineira de Mucoviscidose – Fibrose Cística (AMAM).

Considerando que o protocolo de triagem atual não identifica heterozigotos, as questões de orientação/aconselhamento genético são valorizadas, mas não na dimensão dos portadores do traço falciforme. Estes são rotineiramente identificados pelo PTN-MG e seu número já se aproxima de 200 mil pessoas em Minas Gerais, a maioria tendo sido rastreadas pela triagem neonatal.

Hipotireoidismo congênito

O hipotireoidismo congênito (HC) é a causa mais comum de deficiência intelectual evitável. Tem como causa a ausência ou deficiência da secreção de hormônios tireoidianos. A incidência do hipotireoidismo congênito em nosso meio é estimada em torno de um para quatro mil recém-nascidos triados.²⁵

O marcador padrão utilizado para detecção dos casos na triagem neonatal é a dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH). A confirmação é feita por meio do TSH e T4 livre dosados em soro. Outros exames especializados também são indicados, com a finalidade de determinar a etiologia da disfunção tireoidiana. O acompanhamento do tratamento é feito principalmente por dosagens periódicas do TSH e T4 livre. Por se tratar de tratamento em que o uso do medicamento é diário e por toda a vida, os grandes problemas encontrados no acompanhamento são o abandono e as transgressões.

A triagem neonatal para o HC é um dos exemplos clássicos que preenche todos os conhecidos critérios de Wilson & Jungner para triagem populacional. Junto com a fenilcetonúria, compôs, em 1993, o primeiro painel de doenças detectadas pelo PTN-MG.

No período de setembro/1993 a setembro/2013 (20 anos), 4,8 milhões de recém-nascidos foram triados pelo PTN-MG para HC, detectando-se 1 231 casos. A incidência no período foi de 1:3.936, tornando-se a segunda doença de maior importância no programa, em termos de incidência (Tabela 3).

O impacto positivo que a triagem neonatal para HC trouxe para o campo das deficiências intelectuais é simplesmente notável. A triagem excluiu da Rede de Atenção às Pessoas com Deficiência significativo número de indivíduos com lesões neurológicas irreversíveis por hipotireoidismo congênito. Nesses 22 anos de existência do PTN-MG, não há mais informação, oriunda dos serviços especializados de endocrinologia de Minas Gerais, de novos casos de HC com repercussões graves, como se observava no passado — especialmente no que se refere ao clássico quadro de cretinismo.

Os resultados e aprendizado detalhados da triagem para o HC, no período citado, será fruto de trabalho posterior do corpo de pesquisadores do Nupad. A definição exata das formas clínicas de HC exigirá demorada e refinada análise dos casos suspeitos ou confirmados, dado à complexa interpretação dos casos que não seguem a evolução e apresentação clínica clássica dessa deficiência hormonal tireoidiana.

No plano da organização de serviços do PTN-MG, a descentralização do tratamento para o hipotireoidismo congênito é uma de suas marcas de destaque. A atenção assistencial, anteriormente centrada no Ambulatório de Hipotireoidismo do Hospital das Clínicas da UFMG, difunde-se hoje por mais de 400 municípios. Em processo de colaboração com as gestões municipais, foram habilitadas referências técnicas locais que responsabilizam pelo acompanhamento local de aproximadamente 80% dos casos detectados, sob supervisão direta da equipe técnica do Nupad.

Fenilcetonúria

A fenilcetonúria é doença genética, autossômica recessiva, causada pela ausência ou deficiência de atividade da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase, o que leva ao acúmulo de fenilalanina no sangue. O quadro de hiperfenilalanenemia pode determinar alterações irreversíveis no sistema nervoso central, resultando em atraso do desenvolvimento e retardo mental. Ao nascimento, a criança com fenilcetonúria não apresenta sinais clínicos sugestivos da doença. O diagnóstico e o tratamento precoce, em geral, só são possíveis com a realização da triagem neonatal.

O tratamento exige a efetiva participação de profissionais em nutrição, considerando-se que o objetivo principal é manter o nível do aminoácido no sangue de acordo com as necessidades do organismo. Este cuidado é permeado por inúmeras dificuldades, por ser necessária uma dieta pobre em alimentos com elevada proporção de proteínas, que são consumidos habitualmente em nosso

cotidiano familiar. Tais dificuldades são notórias na adolescência, quando o paciente já se sente em condições de tomar decisões próprias sobre seus hábitos.

A triagem neonatal para a fenilcetonúria (PKU) é, assim como o HC, um dos exemplos clássicos que preenche os critérios de Wilson & Jungner. Junto com o HC, compôs, em 1993, o primeiro painel de doenças do PTN-MG.

No período de setembro/1993 a setembro/2013 (20 anos), 4,8 milhões de recém-nascidos foram triados pelo PTN-MG para PKU, detectando-se 238 casos. A incidência no período foi de 1:20.359 (Tabela 3).

Da mesma forma como foi mencionado para o HC, a triagem neonatal para PKU excluiu da Rede de Atenção às Pessoas com Deficiência significativo número de indivíduos com predisposição para lesões neurológicas irreversíveis.

Os resultados detalhados da triagem para PKU, no período citado, será fruto de trabalho posterior do corpo de pesquisadores do Nupad, especialmente considerando os desafios em relação às novas propostas de tratamento, foco de grande atenção da literatura atual sobre fenilcetonúria.

Deficiência de biotinidase

A deficiência de biotinidase (DB) pertence ao grupo de doenças metabólicas hereditárias, nas quais a diminuição ou falta da atividade enzimática da biotinidase pode levar a graves distúrbios neurológicos.

Sua inclusão em programas de triagem neonatal norte-americanos ocorreu a partir dos trabalhos de Wolf et al., conforme descrito na Tabela 2. Apesar de a técnica utilizada para o primeiro teste de triagem ser relativamente simples e não dispendiosa, o mesmo não pode ser dito — na opinião deste autor — para os exames confirmatórios. A correlação fenótipo-genótipo é complexa e exige-se técnica laboratorial cuidadosa para dosar a atividade enzimática em soro que, muitas vezes, não é conclusiva, exigindo referenciamento para testes moleculares na criança e, em algumas situações, em seus pais.

O tratamento é simples e não dispendioso. Baseia-se na ingestão diária oral de biotina, sendo efetivo e necessário para as formas de deficiência total ou muito intensa (*profound*). No entanto, sua indicação para casos de deficiência parcial da enzima é ainda controversa. Esta é uma dificuldade enfrentada na triagem para DB, visto que o uso diário da biotina por tempo indeterminado – em cenário de necessidade terapêutica controversa – pode levar a situações conflitantes e desconfortáveis, tanto para a família, como para a equipe responsável pelos cuidados assistenciais.

A triagem para DB, iniciou-se muito recentemente no PTN-MG (maio/2013), como componente da Fase IV do PNTN. Pelas questões citadas, não foi possível ainda caracterizar todos os casos suspeitos à triagem. O Nupad, por meio de seu Laboratório de Genética e Biologia Molecular, encontra-se em fase de estruturação de protocolo para o diagnóstico molecular dos casos aparentemente positivos ou duvidosos.

Na parte final desta seção, incluiu-se artigo, já *aceito pelo Journal of Inherited and Metabolic Disease*, que demonstra os resultados de estudo piloto para DB realizado no PTN-MG em coorte de recém-nascidos entre 2007 e 2008. Devido ao adequado período de observação, foi possível apresentar resultados que ajudam compreender as questões acima mencionadas. Destaca-se, nesse trabalho, a elevada incidência encontrada para a deficiência parcial e a complexa manipulação laboratorial para testes moleculares, incluindo o sequenciamento do gene *BTD* da biotinidase. O trabalho demonstra o alto grau de incorporação tecnológica obtida pelos laboratórios do Nupad, como ação complementar à triagem neonatal e para outras finalidades de diagnóstico e pesquisa.

Hiperplasia adrenal congênita

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) também pertence ao grupo de doenças genéticas passíveis de serem identificadas precocemente na triagem neonatal, mas sua inclusão está ainda sujeita a controvérsias, especialmente por dificuldades relacionadas ao marcador utilizado, a dosagem em sangue seco da 17-

hidroxiprogesterona. Seu valor preditivo positivo é baixo, levando a número excessivamente alto de reconvocações e avaliações clínicas, até que o diagnóstico seja firmado. Estudo piloto realizado no PTN-MG, no período de 2007–2008, mostrou incidência de 1:19.939.²⁶

O distúrbio enzimático que ocorre, nas glândulas suprarrenais leva à diminuição do cortisol e aldosterona e, ao aumento de hormônios androgênicos. As formas perdedoras de sal e as virilizantes são as principais apresentações clínicas, ocorrendo em graus diversos de gravidade.

Como para a deficiência de biotinidase, a triagem para HAC foi introduzida no PTN-MG em maio de 2013, como segunda condição clínica da Fase IV do PNTN. No período de um ano, após sua implantação, foram triados 233 702 recém-nascidos e detectados 16 casos. A incidência nesse período foi de 1:14.606, um pouco mais elevada do que aquela encontrada no estudo piloto, quando foram triados 159 415 recém-nascidos.

Considerando-se que é condição de baixa incidência, há necessidade de expandir a amostragem, por mais alguns anos, no contexto do PTN-MG, para que seus resultados sejam comparados com o que é praticado em programas com maior tradição em triagem para esse distúrbio hormonal hereditário.

Toxoplasmose congênita

É desnecessário, aqui, descrever detalhes sobre esse agravo congênito, devido à alta prevalência em nosso meio e pela familiaridade na prática clínica de pediatras, oftalmologistas e neurologistas. A triagem neonatal para toxoplasmose congênita não está presente nas recomendações dos principais *guidelines* e protocolos de triagem neonatal no plano internacional. Tampouco existem recomendações nacionais para a sua aplicação.

Em que pesem essas considerações, o PTN-MG foi cenário de estudo piloto, promovido pela SES-MG, para avaliar — no plano epidemiológico — a dimensão desse agravo de transmissão congênita, no período de 2007–2008. A incidência da doença — em progressão clínica — nas crianças estudadas atingiu proporções preocupantes

.A taxa foi de um caso para cada 361 nascimentos no Vale do Jequitinhonha e de um para cada 787 como média para todo o estado.

Convencida da relevância dos resultados desse estudo, a SES-MG, em parceria com o Nupad, implantou, em fevereiro de 2013, o Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais. O Programa atingiu, em fevereiro de 2015, cobertura de 70% de sua população alvo: gestantes cadastradas em pré-natal SUS. Esse recém-criado programa implanta na prática, em todo estado, o protocolo sorológico completo previsto pela SES-MG e Ministério da Saúde, utilizando a mesma logística e com normas técnicas similares às do PTN-MG. Além dos testes, o programa prevê ações de tratamento e vigilância, em especial para as gestantes consideradas suscetíveis à testagem sorológica. Nesse contexto, o PTN-MG incluiu em seu painel a testagem de todos os recém-nascidos de mães suscetíveis, representando o quantitativo de aproximadamente um terço dos recém-nascidos habitualmente triados.

O artigo incorporado ao final desta seção, já publicado, demonstra com resultados objetivos toda a potencialidade do PTN-MG como base para ações em diversos campos da saúde pública, especialmente em se tratando de programas que atinjam ampla base populacional.

Estudos-piloto e agregação de novos conhecimentos

Considerando a consolidação de suas normas técnicas e organização da rede estadual envolvida com a triagem neonatal, iniciaram-se em 2005 estudos-piloto dirigidos a agravos importantes para a saúde infantil e materna. O pressuposto para essa decisão foi de otimizar a extensa rede criada – com mecanismos de referência e contrarreferência bem estabelecidos – em todos os 853 municípios do estado. Sabe-se que existem possibilidades diversas de utilizar a dosagem de analitos em sangue seco (papel-filtro) para outras condições com indicação para triagem neonatal e mesmo outras, fora do seu escopo. Assim, tais estudos visaram estabelecer uma relação custo-benefício a mais favorável possível do sistema de rede elaborado, incluindo outros agravos que habitualmente são de preocupação em

saúde pública. como a toxoplasmose congênita,^{27, 28, 29} hiperplasia adrenal congênita,^{26, 30} deficiência de biotinidase,³¹ infecção pelo vírus HTLV,^{32, 33} doença de Chagas congênita,³⁴ hepatite C e HIV³⁵. Alguns desses estudos tiveram propósito voltado principalmente para rastreamento epidemiológico e não necessariamente para a triagem neonatal (HTLV, doença de Chagas congênita, hepatite C e HIV).

Os resultados encontrados para toxoplasmose congênita, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase contribuíram, conforme já mencionado, para a implantação da triagem dessas condições, enquanto Fase IV do PNTN (2014) e para a criação do Programa de Controle da Toxoplasmose Congênita em Minas Gerais (2013).

Serão iniciados, em 2015, dois extensos estudos-piloto de elevada relevância, considerando discussões anteriores — desenvolvidas no presente trabalho — sobre o “painel estendido” para doenças metabólicas, utilizando espectrometria de massas (MS/MS) e a detecção da *Severe combined immunodeficiency (SCID)* em recém-nascidos, utilizando marcadores moleculares tipo *T-cell Receptor Excision circles (TREC)*. As condições técnicas e metodológicas já estão solucionadas para essas duas iniciativas e o início dos estudos aguarda apenas aprovação acadêmica em termos éticos e no âmbito da gestão estadual (SES-MG).

Diversos pesquisadores ligados ao PTN-MG, em sua maioria oriundos da FMUFMG, empenharam-se em conduzir estudos principalmente nas áreas de diagnóstico, tratamento, educação e saúde pública.^{34, 36-39, 40-45} Esses estudos propiciaram retroalimentação positiva para protocolos clínicos, controle de qualidade e organização de serviços nas diferentes fases do programa. Destacam-se protocolos desenvolvidos localmente para o tratamento clínico e nutricional da fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e fibrose cística. Em parceria com a equipe técnica da Hemominas, esses estudos resultaram em extenso material técnico para urgências e emergências, para a atenção básica e para a gravidez de alto risco em doença falciforme.

A lista de outras contribuições científicas sob a forma de artigos, dissertações, teses e livros é relativamente extensa e não é propósito deste trabalho o seu detalhamento e análise.

O PTN-MG no contexto nacional e internacional

Os aspectos principais sobre a organização da triagem neonatal no Brasil foram considerados em seções anteriores deste trabalho. Tentar-se-a, neste tópico, brevemente descrever as contribuições do PTN-MG ao PNTN, dado que sua existência antecede a criação do programa nacional.

Dentro do contexto nacional, pode-se dizer que, com algumas exceções, a prática predominante anterior à criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), em 2001, era a oferta do teste em caráter privado. Essa oferta estendia-se, de forma espontânea e sem estratégia definida, desde o lócus familiar, passando por pediatras – muitas vezes pouco informados sobre o tema naquela época – até organizações de saúde e poucas gestões municipais ou estaduais. As formas de organização da assistência para os casos positivos não eram, necessariamente, de responsabilidade pública ou mesmo de quem fornecia os testes.

A partir de 2001, com a criação do PNTN, as gestões públicas passaram a assumir maiores responsabilidades na organização dos programas estaduais. A partir dessa época, observam-se algumas contribuições no sentido de avaliar os desdobramentos gerais do programa, mas quase sempre em caráter focal, ou abordando algum aspecto especial.⁴⁶⁻⁴⁹

A partir de 2011, o Ministério da Saúde inicia ações para implantar o Projeto de Reformulação do PNTN ⁵⁰, prevendo a manutenção das seis doenças atuais (ou oito condições pelo critério RUSP). A triagem auditiva seria também regulamentada, enquanto componente do PNTN e não somente pelas atuais “diretrizes gerais”.⁵¹ Entre os diversos resultados do Projeto, ressalta a publicação “Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros”,⁶ fruto de pesquisa de âmbito nacional, que serviu de base para elaboração das propostas de reestruturação, já em fase final de regulamentação por intermédio de novo marco normativo a ser publicado.

Acredita-se que os resultados desse Projeto refletem, com bastante precisão, os aspectos político-institucionais e de gestão do PNTN, a partir de sua criação até dias recentes. A contribuição do PTN-MG e do Nupad é evidente, tanto pela

participação de vários pesquisadores do Nupad que se envolveram no Projeto, quanto na leitura do "Diagnóstico Situacional" que relata e analisa os resultados obtidos.

É interessante observar que o Nupad guarda, na sua origem, as primeiras marcas da importância de se estabelecerem processos de cooperação técnica internacional, mantidos ao longo de sua existência.

Considerando que, em 1993, os recursos inicialmente disponíveis não eram suficientes para a aquisição dos testes diagnósticos mais utilizados no mercado, a Faculdade de Medicina, seguindo iniciativa semelhante à da SES-MG em relação ao seu Laboratório Central, estabeleceu parceria com o *Centro de Immunoensayo* em Cuba, conhecido por seu elevado desenvolvimento tecnológico para produtos imunobiológicos. Tal ação tinha como objetivo a cooperação técnica para desenvolvimento e aperfeiçoamento de testes ELISA e fluorimétricos em sangue seco (papel-filtro) para triagem neonatal a custo adequado. Essa necessidade era vital naquele momento, dado que o laboratório da FMUFMG iniciava suas atividades e, ao mesmo tempo, necessitava realizar altos investimentos em equipamentos e recursos humanos.

Em 1996, a partir da necessidade de estruturar o laboratório de genética para montagem de técnicas moleculares e citogenéticas, estabeleceu-se também parceria com esse mesmo país, por meio do Hospital *Hermanos Ameijeiras*, para acordo de colaboração técnica que previa consultoria técnica e científica para essa finalidade.

Após superar a fase de estruturação, o programa de triagem neonatal em Minas Gerais assume destaque internacional, especialmente após a introdução da triagem neonatal para doença falciforme.⁵² Além de sua abrangência, o programa é reconhecido, como já mencionado outras vezes neste texto, por sua capacidade de instituir um adequado *follow-up* após o diagnóstico, sem praticamente existirem perdas ao longo do mesmo.

Esses resultados chamaram a atenção de estudiosos e gestores, tanto no plano nacional, quanto internacional, razão pela qual essa experiência tem sido a base de projetos de colaboração técnica e científica do governo brasileiro com países

africanos. Tais projetos visam à estruturação da triagem para a doença falciforme também naqueles países. Levanta ainda interesse de cooperação em triagem neonatal com pesquisadores americanos, particularmente por meio do atual processo de colaboração técnica do Nupad com os *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, responsáveis pelo controle público da triagem nos EUA. O Nupad, desde 1996, tem seu laboratório de triagem neonatal incluído no programa de controle de qualidade externo do CDC denominado *Newborn Screening Quality Assurance Program, Division of Laboratory Sciences (CDC)*, criado para laboratórios de triagem americanos e alguns poucos no plano internacional. Além das atividades de controle de qualidade, o Nupad mantém intercâmbio técnico-científico com essa divisão do CDC para treinamento e aprimoramento em técnicas laboratoriais. Recentemente, o Nupad estabeleceu parceria de cooperação técnica com a *Division of Birth Defects and Developmental Disabilities* do CDC visando ao intercâmbio de experiência em estratégias gerais em saúde pública para triagem neonatal e vigilância epidemiológica em doença falciforme. Visando estreitar as relações de colaboração técnica e científica com o CDC (EUA), *University of Wisconsin (EUA)* e Instituto Nacional de Saúde (Portugal), foram realizadas, em 2014, oficinas de trabalho com pesquisadores desses centros para assessoria na implantação da técnica de espectrometria de massas (MS/MS) e triagem para a imunodeficiência congênita grave combinada (*severe combined immunodeficiency - SCID*)

Em novembro de 2009, a UFMG, por intermédio do Nupad, em parceria com a Fundação Hemominas e sob a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde, assumiu a coordenação técnica do Projeto de Cooperação Técnica Brasil-Gana para Doença Falciforme, assumido pelo Ministério das Relações Exteriores do Brasil (ABC - Agência Brasileira de Cooperação) e o Governo de Gana. O projeto, já finalizado, envolveu financiamento de 600 mil dólares por parte do governo brasileiro para modernização de estruturas laboratoriais, expansão da triagem neonatal para doença falciforme e para elaborar projeto de unidade de assistência hematológica e hemoterápica, na cidade de Kumasi, a segunda mais populosa daquele país.

Dando continuidade ao processo de cooperação com Gana, sob coordenação técnica do Nupad e Hemominas, em outubro de 2011, foi assinado

novo projeto entre governos, envolvendo recursos de 4,4 milhões de dólares para ampliação das atividades em triagem iniciadas no primeiro projeto e construção da Fase I da unidade *Brazil-Ghana Blood and Sickle Cell Center*, em Kumasi. Esse projeto, já finalizado, não foi ainda executado por questões de ordem política e financeira do Governo Federal. O Nupad manteve também nos últimos anos, em escala menor de investimentos, projetos em doença falciforme com os governos de Angola, Benin e Senegal.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS, GM Nº 1018 de 01 jul. 2005. Instiui no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias. DOU, Brasília, 04 jul. 2005.
2. Januario JN, Mourão OG. Manual de Organização e Normas Técnicas para Triagem Neonatal. Belo Horizonte: CoopMed; 1998.
3. Cehmob-MG - Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias [homepage na internet]. Belo Horizonte: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - Nupad/UFMG - e Fundação Hemominas; c2013 [atualizado em 26 agosto 2014; acesso em 25 set 2014]. Disponível em: <http://www.cehmob.org.br/>
4. Tarini BA. The current revolution in newborn screening: new technology, old controversies. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(8):767-72.
5. Nupad. Conselho Diretor discute financiamento [internet]. 2008 [acesso em 22 mar 2015]. Disponível em: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br/?p=6707>.
6. Januario JN, Campos FC, Vaz FA, Castro IP, Faria LC, Paranhos L. Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros. Versão resumida [internet]. Belo Horizonte: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2013 [atualizado em 4 nov 2014; acesso em 4 nov 2014]. 34p. Disponível em: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2014/10/Diagnostico-situacional-PNTN1.pdf>.
7. Resoluções do Fórum Nacional de Políticas Integradas de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme [resoluções na internet]; 2007; Belo Horizonte, BR. Belo Horizonte, MG: Centro de Educação e Apoio Social para Hemoglobinopatias (Cehmob-MG); 2007 [acesso em 24 set 2014]. Disponível em <http://www.cehmob.org.br/wp-content/uploads/2014/08/resolucoes.pdf>
8. Ministério da Saúde. Portaria 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN [portaria na internet]. Diário Oficial da União (DOU). 7 jun 2001;Seção 1:2, pg 33. [acesso em 23 set 2014]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html.
9. CLSI. CLSI. Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard—Sixth Edition. CLSI document NBS01-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.; 2013.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal [livro na internet]. 2ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2005. v.1. 128p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) [acesso em 23 set 2014] Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/05_0983_M.pdf.
11. Técnicas N-N. Nupad. Informações básicas para profissionais de saúde [internet]. c1999-2014. [atualizado em 20 mar 2015; acesso em 22 mar 2015]. Disponível em: http://www.nupad.medicina.ufmg.br/?page_id=4634.
12. PUGIN, Simone Rossi; NASCIMENTO, Vânia Barbosa do Principais marcos das mudanças institucionais no setor Saúde (1974-1996). São Paulo: Cedec, dez. 1996, 33p. (Série Didática, nº 1)
13. Franco DB, Maciel RMB, Matsumura LK, Kuni IS, Furuzawa GK, Faria AM, et al. Implantação do programa de rastreamento do hipotireoidismo congênito na Fundação Hospitalar do Distrito Federal: metodologia, resultados, dificuldades e propostas: estudo comparativo com recém-natos de outros estados. Arq Bras Endocrinol Metab 1997; 41:6-13.
14. ANS. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados e indicadores do setor [internet]. [acesso em 15 mar 2015]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>.
15. Ministério da Saúde. Rede Interagencial de Informações para a Saúde (RIPSA). Indicadores Demográficos. Razão entre nascidos vivos informados e estimados [Internet]. Brasília: RIPSA; 2011 [acesso 17 mar 2015]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/a17b.htm>.
16. Lansky S. Saúde Perinatal no Brasil: situação atual e perspectivas. In: Alves Filho N, Corrêa MD, Alves Jr JMS, Correa Jr MD, organizadores. Perinatologia básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
17. Exames N-MI. Nupad. Manual de Interpretação dos resultados da triagem neonatal. Manuais e protocolos [internet]. 2010. [atualizado em 25 junho 2014; acesso em 22 mar 2015]. Disponível em: http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2014/06/manual_interpret_resultados.pdf.
18. Nupad em números - http://www.nupad.medicina.ufmg.br/?page_id=2657.
19. United States Census Bureau. The 2012 Statistical Abstract. Births, Deaths, Marriages, & Divorces [internet]. [atualizado em 28 maio 2014; acesso em 18 set 2014]. Disponível em: http://www.census.gov/compendia/statab/cats/births_deaths_marriages_divorces.html.
20. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 2007;29:204-206.
21. Sabarense AP, Lima GO, Silva LML, Viana MB. Survival of children with sickle cell disease in the comprehensive newborn screening programme in Minas Gerais, Brazil. Paediatrics and International Child Health. 2015;DOI:10.1179/2046905515Y.0000000001.
22. Grosse SD, Boyle CA, Cordero JF. Newborn screening for cystic fibrosis: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. Am Fam Physician. 2005;71(8):1482, 7.
23. Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosario NA. [Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Parana: evaluation 30 months after implementation]. J Pediatr (Rio J). 2005;81(3):240-4.
24. Rodrigues R, Gabetta CS, Pedro KP, Valdetaro F, Fernandes MI, Magalhaes PK, et al. Cystic fibrosis and neonatal screening. Cad Saude Publica. 2008;24 Suppl 4:s475-84.

25. Kaye CI, Committee on G, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006;118(3):e934-63.
26. Barra CB, Silva IN, Pezzuti IL, Januario JN. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(4):459-64.
27. Andrade GM, Resende LM, Goulart EM, Siqueira AL, Vitor RW, Januario JN. Hearing loss in congenital toxoplasmosis detected by newborn screening. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(1):21-8.
28. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, Orefice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EV, et al. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2199-205 e1.
29. Machado AS, Andrade GM, Januario JN, Fernandes MD, Carneiro AC, Carneiro M, et al. IgG and IgM western blot assay for diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010;105(6):757-61.
30. Pezzuti IL, Barra CB, Mantovani RM, Januario JN, Silva IN. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):300-7.
31. Lara MT, Aguiar MB, Gurgel-Giannetti J, Januario JN. Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. *Rev Med Minas Gerais*. 2014;24(3):388-96.
32. Ribeiro MA, Martins ML, Teixeira C, Ladeira R, Oliveira Mde F, Januario JN, et al. Blocking vertical transmission of human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 through breastfeeding interruption. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(11):1139-43.
33. Ribeiro MA, Proietti FA, Martins ML, Januario JN, Ladeira RV, Oliveira Mde F, et al. Geographic distribution of human T-lymphotropic virus types 1 and 2 among mothers of newborns tested during neonatal screening, Minas Gerais, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(5):330-7.
34. Andrade AQ, Gontijo ED. [Neonatal screening for congenital Chagas infection: application of latent class analysis for diagnostic test evaluation]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(6):615-20.
35. Toledo AC, Jr., Januario JN, Rezende RM, Siqueira AL, Mello BF, Fialho EL, et al. Dried blood spots as a practical and inexpensive source for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus surveillance. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(4):365-70.
36. Dias VM, Campos AP, Chagas AJ, Silva RM. Congenital hypothyroidism: etiology. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(8):815-26.
37. Fernandes AP, Januario JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):279-84.
38. Januario JN. Incidência da doença falciforme em um milhão de nascidos vivos em Minas Gerais (1998-2001) [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2002.
39. Perone C, Medeiros GS, del Castillo DM, de Aguiar MJ, Januario JN. Frequency of 8 CFTR gene mutations in cystic fibrosis patients in Minas Gerais, Brazil, diagnosed by neonatal screening. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(2):134-8.
40. Perone C, Del Castillo DM, Pereira GL, Carvalho Nde O, Januario JN, Teixeira R. [High prevalence of genotype 1 in individuals with hepatitis C in Belo Horizonte, MG]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(3):238-42.
41. Santos LL, Castro-Magalhaes M, Fonseca CG, Starling AL, Januario JN, Aguiar MJ, et al. PKU in Minas Gerais State, Brazil: mutation analysis. *Ann Hum Genet*. 2008;72(Pt 6):774-9.

42. Santos LL, Fonseca CG, Starling AL, Januario JN, Aguiar MJ, Peixoto MG, et al. Variations in genotype-phenotype correlations in phenylketonuria patients. *Genet Mol Res.* 2010;9(1):1-8.
43. Santos LL, Magalhaes Mde C, Reis Ade O, Starling AL, Januario JN, Fonseca CG, et al. Frequencies of phenylalanine hydroxylase mutations I65T, R252W, R261Q, R261X, IVS10nt11, V388M, R408W, Y414C, and IVS12nt1 in Minas Gerais, Brazil. *Genet Mol Res.* 2006;5(1):16-23.
44. Santos LL, Magalhaes Mde C, Januario JN, Aguiar MJ, Carvalho MR. The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genet Mol Res.* 2006;5(1):33-44.
45. Silva LO, Dias VM, Silva IN, Chagas AJ. [Congenital transient hypothyroidism: characteristics of children identified at Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(4):521-8.
46. de Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(4):615.
47. Castro Lobo CL, Ballas SK, Domingos ACB, Moura PG, Nascimento EM, Cardoso GP, et al. Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatric Blood & Cancer.* 2014;61(1):34-9.
48. Botler J, Camacho LA, Cruz MM. [Performance analysis of the Rio de Janeiro State Neonatal Screening Program, 2005-2007]. *Cad Saude Publica.* 2011;27(12):2419-28.
49. Botler J, Camacho LA, Cruz MM. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. *Cad Saude Publica.* 2012;28(9):1623-31.
50. Ministério da Saúde. Reformulação do PNTN. [internet]. Acesso em 10 out 2014. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/1082-sas-raiz/dahu-raiz/programa-nacional-de-triagem-neonatal/l1-programa-nacional-de-triagem-neonatal/15155-reformulacao-do-pntn>.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2012.
52. Serjeant GR. Screening for sickle-cell disease in Brazil. *Lancet.* 2000;356(9224):168-9.

Artigo 1: Deficiência de biotinidase

Cópia do artigo

JIMD Reports
DOI 10.1007/8904_2015_447

RESEARCH REPORT

High Incidence of Biotinidase Deficiency from a Pilot Newborn Screening Study in Minas Gerais, Brazil

Marilis T. Lara · Juliana Gurgel-Giannetti ·
Marcos J.B. Aguiar · Roberto V.P. Ladeira ·
Nara O. Carvalho · Dora M. del Castillo ·
Marcos B. Viana · José N. Januario

Received: 06 March 2015 / Revised: 12 April 2015 / Accepted: 20 April 2015
© SSIEM and Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract Objective: To assess the incidence of biotinidase deficiency among newborns and their clinical outcome up to one year of age in a large pilot screening study in Minas Gerais, Brazil.

Methods: A prospective cohort study was conducted from September 2007 to June 2008 with heel-prick blood samples collected on filter paper for the purpose of newborn screening. A qualitative colorimetric test was used as the primary screening method. Colorimetric-positive cases were further tested with a serum confirmatory assay. Gene sequencing was performed for eight children suspected with biotinidase deficiency and for some of their parents. Positive cases were daily supplemented with oral biotin and were followed up for approximately six years.

Results: Out of 182,891 newborns screened, 129 were suspected of having biotinidase deficiency. Partial deficiency was confirmed in seven children (one was homozygous for p.D543E) and profound deficiency in one child (homozygous p.H485Q). Thus the incidence was one in 22,861 live births (95% confidence interval 1:13,503 to 1:74,454) for profound and partial biotinidase deficiency combined. Two novel mutations were detected: p.A281V and p.E177K. In silico analysis and estimation of the enzyme activity in the children and their parents showed that p.A281V is pathogenic and p.E177K behaves like p.D444H.

Conclusion: The incidence of biotinidase deficiency in newborn screening in Minas Gerais was higher than several international studies. The sample size should be larger for final conclusions. Oral daily biotin apparently precluded clinical symptoms, but it may have been unnecessary in some newborns.

Communicated by: Georg Hoffmann

Competing interests: None declared

M.T. Lara
UFMG University Hospital, NUPAD – Center for Newborn Screening and Genetic Diagnostics, UFMG Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

J. Gurgel-Giannetti · M.J.B. Aguiar · M.B. Viana
Department of Pediatrics, NUPAD – Center for Newborn Screening and Genetic Diagnostics, UFMG Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

R.V.P. Ladeira · N.O. Carvalho · D.M. del Castillo
NUPAD – Center for Newborn Screening and Genetic Diagnostics, UFMG Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

J.N. Januario (✉)
Department of Medicine, NUPAD – Center for Newborn Screening and Genetic Diagnostics, UFMG Federal University of Minas Gerais, Av. Alfredo Balena 189, sala 1004, 30130-100, Belo Horizonte, Brazil
e-mail: nelio@nupad.medicina.ufmg.br; josnelio@gmail.com

Introduction

Biotinidase (E.C. 3.5.1.12) is the enzyme that recycles biotin. Biotinidase deficiency (BD; OMIM #253260 and *609019) is an autosomal recessive and inherited metabolic disorder with a varied phenotypic expression. The disorder is classified into two types according to the serum enzyme activity relative to a reference value: profound deficiency (up to 10%) and partial deficiency (from 10% to 30%) (Mcvoy et al. 1990; Wolf 2001). The biotinidase gene (*BTD*) has been mapped to the chromosome 3p25. Approximately 200 variants have been recognized (UTAH BTD Database 2013). The most prevalent mutation in the

world (allele frequency around 0.039) is c.1330G>C (p.D444H) that results in half of the activity of the enzyme produced by the wild-type gene (Swango et al. 1998). Most individuals with partial BD are compound heterozygotes, having the c.1330G>C mutation in combination with another mutation that causes severe deficiency of the biotinidase activity (Swango et al. 1998).

Profound BD usually manifests as neurological and skin disorders after the age of seven weeks. Patients who are not treated early enough often have hearing and visual impairments as well as motor and language delays. Simple and low-cost supplementation with oral biotin (5–20 mg daily for life) prevents clinical manifestations if provided early in life (Wolf 2001).

The prevalence of BD in Minas Gerais, Brazil, is unknown. The state has approximately 20 million inhabitants, and 240,000 newborns are tested yearly. The state has been performing newborn screening tests since 1994 for phenylketonuria, congenital hypothyroidism, cystic fibrosis, and sickle cell disease. Only in 2014, BD was included in the mandatory panel of screened diseases.

This pilot study aimed to evaluate the incidence of BD in the Newborn Screening Program of Minas Gerais (NSP-MG). All of the suspected cases were supplemented with daily biotin and were referred for further laboratory and clinical follow-up evaluations.

Methods

A prospective cohort study was conducted on 182,942 newborns from September 2007 to June 2008. Possible partial or profound cases of BD were referred for biotin supplementation therapy (Wolf 2010) before the DNA analysis was available, and they have been maintained on biotin therapy to date. Mutation analyses were performed on DNA from the whole-blood samples of children suspected with BD and on DNA from the whole-blood samples of their parents in 2014–2015. The biochemical and molecular tests were performed at the laboratories of the Center for Newborn Screening and Genetic Diagnostics (Nupad-UFGM).

Dried blood samples (DBS) were collected on filter paper (Schleicher & Schuell 903) when the newborns were approximately five days old, which was in compliance with the NSP-MG protocol. Umtest Biotinidasa Test[®] (Tecnosuma) was used as the primary qualitative screening test (González et al. 2006). It was repeated on another DBS sample if positive. The quantitative serum test for the biochemical diagnosis was performed on the 120 newborns with positive results in screening tests, as described by Cowan et al. (2010). In 2014–2015, a second and third

serum sample was drawn from five newborns and their parents (Table 1), and the biotinidase activity was determined again. The mean reference value at Nupad Laboratory is 7.2 nmol/min/mL. Accordingly, results below 0.8 nmol/min/mL (10% of the mean) were considered to be a profound deficiency; from 0.8 to 2.1 (10–30%), partial deficiency; from 2.2 to 5.1, suggestive of a heterozygous state; and results above 5.1 nmol/min/mL were considered “normal.”

Mutation analyses were performed on the DNA of eight newborns with deficient biotinidase activity and on that of the parents of five newborns (see Table 1). Genomic DNA was extracted from peripheral blood lymphocytes with Chelex 100, Molecular Biology Grade Resin, Bio-Rad (Walsh et al. 1991).

DNA Sequencing

Exons 1–4 of the *BTD* gene as well as their flanking regions were amplified by polymerase chain reaction (PCR). Specific primers are available on request and were designed according to published papers (Pomponio et al. 1997; Thodi et al. 2011; Mühl et al. 2001).

Electrophoresis was performed on an ABI Prism 3130XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Analysis was based on the NCBI Reference Sequence NG_008019.1.

This study was approved by the UFGM institutional review board and the Minas Gerais State Health Administration.

Results

Of the 182,891 newborns who had satisfactory DBS (51 were excluded because the samples were unsatisfactory and the patients could not be found for another blood collection), 129 were suspected of BD based on the qualitative tests. BD was confirmed in ten of them by a quantitative serum test. Two newborns were excluded from the study because their families declined to participate during its molecular phase. Out of these eight cases, seven had partial and one a profound BD. Table 1 shows the quantitative tests and respective mutations.

Thus, the combined incidence of partial and profound BD based on these eight cases was 1:22,861 live births (95% confidence interval 1:13,503 to 1:74,454). The NSP-MG population coverage during the study period was 94.8% of all live births in the state.

Considering the initial group of ten newborns with BD, detected in the first quantitative test, their mean age for the first clinical appointment was 71 days (range, 30–285 days),

Table 1 Biochemical and molecular features of patients detected with biotinidase deficiency

	Sex	BTD activity (nmol/min/ml)	Allele 1 (protein change)	Allele 2 (protein change)	Deficiency classification
Child 1	M	0.7, 0.7	c.1455C>G (p.H485Q)	c.1455C>G (p.H485Q)	Profound
Mother	F	3.6, 3.3	c.1455C>G (p.H485Q)	Wild type	
Child 2	F	1.4, 1.7	c.842 C>T (p.A281V) ^a	c.1330G>C (p.D444H)	Partial
Mother	F	3.4	c.842 C>T (p.A281V)	Wild type	
Father	M	4.8	c.1330G>C (p.D444H)	Wild type	
Child 3	F	1.5, 1.4	c.1330G>C (p.D444H)	Wild (?) type	Partial
Mother	F	5.4	c.1330G>C (p.D444H)	Wild type	
Father	M	4.9	Wild type	Wild (?) type	
Child 4	F	2.0	c.529 G>A (p.E177K) ^b	c.1595C>T (p.T532M)	Partial
Mother	F	3.9	c.1595C>T (p.T532M)	Wild type	
Father	M	5.1	c.529 G>A (p.E177K)	Wild type	
Child 5	M	1.0, 1.2	c.1629C>A (p.D543E)	c.1629C>A (p.D543E)	Partial
Mother	F	3.1	c.1629C>A (p.D543E)	Wild type	
Father	M	4.6	c.1629C>A (p.D543E)	Wild type	
Child 6	F	1.8	c.511G>A;1330G>C (p.A171T; p.D444H)	c.1330G>C (p.D444H)	Partial
Child 7	F	1.8	c.511G>A;1330G>C (p.A171T; p.D444H)	c.1330G>C (p.D444H)	Partial
Child 8	M	1.8, 1.8	c.1489C>T (p.P497S) ^c	c.1330G>C (p.D444H)	Partial

Wild (?) = coding and splicing regions of *BTD* gene corresponded to the wild sequence, but promoter and intronic regions were not completely sequenced

^aNewly described mutation predicted to affect protein function (see text)

^bNewly described mutation predicted *not* to affect protein function (see text)

^cA silent variant [c.1284C>T (Y428Y)] was also detected together with the pathogenic variant p.P497S, as reported by Wolf et al. (2005)

the mean age for diagnosis confirmation was 103 days (range, 38–258 days), and the mean age for starting biotin supplementation was 135 days (range, 60–300 days).

The mutation analysis (Table 1) detected two homozygous newborns: p.D543E/p.D543E with consanguineous parents and p.H485Q/p.H485Q without consanguineous parents. The first child was classified as partially deficient. His enzyme activity corresponded to 17% of the mean reference value. The second child was classified as profoundly deficient (9.7% of the mean reference value). Five double heterozygotes were detected: two patients with p.A171T;D444H/p.D444H, one with p.281V/p.D444H, one with p.P497S/p.D444H, and one with p.E177K/p.T532M. Child #3 (Table 1) was classified as having partial BD on the basis of biotinidase activity of 1.5 and 1.4 nmol/min/mL in the first and second serum samples, respectively. Only p.D444H was detected in the child and her mother. Her father's biotinidase activity was within the heterozygous range of values, although apparently having two wild alleles. Promoter and intronic regions of the *BTD* gene were not completely sequenced, and thus it is possible that he has a "hidden" pathogenic mutation.

Two novel mutations were identified, i.e., p.281V and p.E177K. The first one (child # 2, Table 1) was predicted to be pathogenic by SIFT (<http://sift.bii.a-star.edu.sg/>) and by

estimation of the enzyme activity in the heterozygous mother and in the double heterozygous child (with D444H). The predicted value was zero. The second mutation (p.E177K) was predicted NOT pathogenic by SIFT. The estimated enzyme activity was 42%.

Up to one year of age, all newborns underwent normal clinical and neurological evaluations prior to and after oral biotin supplementation (10 mg daily).

Discussion

The combined incidence of BD in newborns in this pilot study was 1:22,861 live births. The frequency rates of BD reported in the literature are variable. Based on 36 pilot newborn screening programs conducted from January 1984 to December 1990 (Wolf and Heard 1990; Wolf 1991) in a sample of 8,532,617 newborns, the following figures were reported: profound BD, 1:112,271 live births; partial BD, 1:129,282 live births; and combined BD incidence, 1:60,089 live births. The combined incidence of BD was 1:47,486 out of 1,321,989 newborns in nine European countries (Loeber 2007). Thus, the incidence found in the current study was higher than that observed worldwide and in many countries. Nevertheless, pilot newborn screening

studies in isolated regions or selected groups have disclosed higher incidences (1:4,500 to 1:14,000) than that reported in the present research (Thodi et al. 2013; Dunkel et al. 1989; Lawler et al. 1992; Sarafoglou et al. 2009).

In Brazil, the available prevalence rates are divergent. A study in the State of Paraná (South) showed a combined prevalence of BD of 1:62,500 live births and 1:125,000 for partial BD (Pinto et al. 1998). The highest incidence (1:9,000) was reported by a private laboratory study (Neto et al. 2004) that reported the results from samples received from several Brazilian regions. The authors recognized several problems with the samples received for the serum quantitative tests. Although the epidemiological data are quite different, it is possible that regional variations in a large country like Brazil explain such divergent results.

The most common mutation was D444H, which was present in seven of the 16 alleles studied, as has been reported by almost all investigators, including a recent Brazilian genetic study on BD (Borsatto et al. 2014). Two novel mutations were detected. The pA281V mutation was observed in compound heterozygosity with a D444H mutation in a girl. The mutation segregated with the parents. Biotinidase activity of the mutant enzyme was estimated to be zero, according to the activity data from the child and her parents. Furthermore, SIFT analysis also suggested a pathogenic variant. The E177K mutation was described in compound heterozygosity with p.T532M. Allele-independent segregation was also demonstrated in this case. The enzyme activity of T532M, considered to be pathogenic in a homozygous child derived from a newborn screening program (Norggard et al. 1999; patient No. 415), was reported to be 0.6 nmol/min/mL (8.4% of the mean reference value for the laboratory). The estimated activity for this mutant in the present study was also 0.6 nmol/min/mL (8.3% of the mean reference value in our laboratory). The estimated activity of biotinidase for the E177K was quite similar to that usually estimated for the D444H enzyme. The pathogenic nature of the p.H485Q mutation has been considered to be uncertain (UTAH BTB Database 2013) because no enzyme activity and clinical information were available in a patient with a compound H485Q/A171T_D444 mutation. The homozygous p.H485Q in the present report was associated with a profound BD; thus, it should be considered pathogenic.

The D543E mutation has been previously assigned as pathogenic when compounded with p.Q456H or c.587delC in two Hispanic children (Cowan et al. 2012), both with profound BD. At the UTAH BTB Database (2013), it was compounded with p.D444H and resulted in a biotinidase activity level of 2.4 nmol/min/mL. A Brazilian study also reported a child with the same double heterozygosity and activity level of 2.6 nmol/min/mL (Borsatto et al. 2014; patient No. 18). If a mean reference value of 7.2 nmol/min/

mL is adopted and p.D444H is considered to have half the activity of the wild enzyme, the activity of p.D543E would be 16.7% and 22.2%, respectively. The estimated value in the homozygous child in the present report was 16.7%. Thus, the present report confirmed the pathogenicity of p.D543E which should be considered a mutant that leads, when homozygous, to a severe partial biotinidase deficiency.

In conclusion, this study describes a pilot newborn screening study that estimated an incidence rate of 1:22,861 live births for partial and profound BD combined. This incidence rate was higher than that reported in several large studies worldwide. The cases were asymptomatic prior to the start of biotin supplementation and remained so up to one year of follow-up examinations. Two novel mutations were detected: one pathogenic (p.A281V) and the other (p.E177K) with biotinidase activity similar to D444H. Two already registered mutations were confirmed as pathogenic (p.H485Q and p.D543E).

Acknowledgments The authors gratefully acknowledge the technical and scientific staff of the Center for Newborn Screening and Genetic Diagnostics (Nupad/UFMG) for their involvement and logistical support. The contribution of the technologist Daniela Magalhães Nolasco was essential for the standardization of the biotinidase serum analysis. Marcos Antunes Lopes, Lívia Uliana, and their teams collaborated for the successful recall of the families for confirmatory tests. The authors also wish to thank Nupad and Fapemig for their financial support. Marcos Borato Viana received a researcher grant from CNPq (Brazilian National Council for Research).

Synopsis

This extensive pilot study showed a high incidence (1:22,861) of biotinidase deficiency in Brazilian newborns through a three-phase laboratory procedure: a colorimetric screening test, confirmatory determination of serum biotinidase activity, and gene sequencing (two novel mutants were detected).

Compliance with Ethics Guidelines

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Informed Consent

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent

was obtained from all patients for being included in the study.

Details of the Contributions of Individual Authors

Study concept and design: Januario, Gurgel-Giannetti, Lara; Acquisition of data: Lara, Ladeira; Analysis and interpretation of data: Lara, Januario, Viana, del Castillo; Drafting of the manuscript: Lara, Gurgel-Giannetti; Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Januario, Viana, Gurgel-Giannetti, Aguiar; Molecular and Biochemical analysis: Ladeira, Carvalho, del Castillo; Final proofreading: Januario, Viana; Paper Guarantor: Januario

References

- Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Pinto LL et al (2014) Biotinidase deficiency: clinical and genetic studies of 38 Brazilian patients. *BMC Med Genet* 15:96
- Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B, Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee (2010) Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med* 12:464–470
- Cowan TM, Kazerouni NN, Dharajiya N et al (2012) Increased incidence of profound biotinidase deficiency among Hispanic newborns in California. *Mol Genet Metab* 106:485–487
- Dunkel G, Scriver CR, Clow CL et al (1989) Prospective ascertainment of complete and partial serum biotinidase deficiency in the newborn. *J Inherit Metab Dis* 12:131–138
- González EC, Marrero N, Frómata A, Herrera D, Castells E, Pérez PL (2006) Qualitative colorimetric ultramicroassay for the detection of biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chim Acta* 369:35–39
- Lawler MG, Frederick DL, Anza SR, Wolf B, Levy HL (1992) Newborn screening for biotinidase deficiency: pilot study and follow-up of identified cases. *Screening* 1:37–47
- Loeber JG (2007) Neonatal screening in Europe: the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 30:430–438
- McVoy JR, Levy HL, Lawler M et al (1990) Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features. *J Pediatr* 116:78–83
- Mühl A, Möslinger D, Item CB, Stockler-Ipsiroglu S (2001) Molecular characterisation of 34 patients with biotinidase deficiency ascertained by newborn screening and family investigation. *Eur J Hum Genet* 9(4):237–243
- Neto EC, Schulte J, Rubim R et al (2004) Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res* 37:295–299
- Norrgard KJ, Pomponio RJ, Hymes J, Wolf B (1999) Mutations causing profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States occur at different frequencies than in symptomatic children. *Pediatr Res* 46:20–27
- Pinto AL, Raymond KM, Bruck I, Antoniuk SA (1998) Prevalence study of biotinidase deficiency in newborns. *Rev Saude Publica* 32(2):148–152
- Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR et al (1997) Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: molecular, biochemical, and clinical analysis. *Pediatr Res* 42:840–848
- Sarafoglou K, Bentler K, Gaviglio A et al (2009) High incidence of profound biotinidase deficiency detected in newborn screening blood spots in the Somalian population in Minnesota. *J Inherit Metab Dis* 32(Suppl 1):S169–S173
- Swango KL, Demirkol M, Hüner G et al (1998) Partial biotinidase deficiency is usually due to the D444H mutation in the biotinidase gene. *Hum Genet* 102:571–575
- Thodi G, Molou E, Georgiou V et al (2011) Mutational analysis for biotinidase deficiency of a Greek patients' cohort ascertained through expanded newborn screening. *J Hum Genet* 56:861–865
- Thodi G, Schulpis KH, Molou E et al (2013) High incidence of partial biotinidase deficiency cases in newborns of Greek origin. *Gene* 524(2):361–362
- UTAH BTB Database (2013) http://www.arup.utah.edu/database/BTD/BTD_display.php
- Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R (1991) Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques* 10:506–513
- Wolf B, Heard GS (1990) Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. *Pediatrics* 85:512–517
- Wolf B (1991) Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 14:923–927
- Wolf B (2001) Disorders of biotin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn. Mc-Graw-Hill, New York, pp 3935–3962
- Wolf B, Jensen KP, Barshop B et al (2005) Biotinidase deficiency: novel mutations and their biochemical and clinical correlates. *Hum Mutat* 25:413
- Wolf B (2010) Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 100:6–13

Artigo 2: Fibrose cística

Informação preliminar

O manuscrito inserido abaixo está em processo de submissão.

Cópia do artigo

Newborn screening for cystic fibrosis in Minas Gerais, Brazil: Screening results of 2.5 million newborns over a 10-year study period

José Nelio Januario, Elizabet Vilar Guimarães, Roberto Vagner Puglia Ladeira, Alberto Andrade Vergara, Marcos Borato Viana, Francisco José Caldeira Reis

Background

Minas Gerais (Brazil) has implemented newborn screening for cystic fibrosis employing IRT/IRT (immunoreactive trypsin protocol) since 2003. The results focused on short-term follow-up, accuracy, and prediction values.

Methods

Collections were performed between 3–5 age days. IRT-cutoff was fixed at 70 ng/mL for 1st–2nd samples. Persistent hypertrypsinemia with positive sweat test (ST) was assumed as a positive screening before medical consultation.

Results

During the period, 2,461,685 newborns were screened. The incidence was 1:10,657 (95% confidence interval, 1:9,440–1:12,235). The median age at first consultation was 36 days. Screening protocol sensitivity was 89.6% and positive predictive value was 99.0%.

Conclusions

The screening protocol IRT/IRT/ST, showed acceptable accuracy and prediction results without the use of molecular test. The results suggested changing to a floating IRT cutoff model and reduction in the 2nd IRT cutoff to increase sensitivity.

The ST services require decentralization to achieve better short-term follow-up performance.

Introduction

Newborn screening for cystic fibrosis (CF) has become a very common procedure worldwide, with well-established evidence in its favor.¹⁻³ Although newborn screening programs for CF (CF-NSP) have continued for nearly 30 years, particularly in North America, Western Europe, and Oceania, the limitations of immunoreactive trypsinogen (IRT) assay, as an initial screening test, is still a topic of debate.⁴ A relatively high rate of false negative cases using IRT is a cause for concern among those responsible for CF-NSP.^{5, 6} In the past two decades, most of these programs have associated molecular techniques with screening protocols, in an attempt to increase the sensitivity and improve the rates of positive predictive value (PPV).^{7, 8}

The Newborn Screening Program of Minas Gerais (NSP-MG) was established in 1993 by the State Health Department (SES-MG) in partnership with the Federal University of Minas Gerais (UFMG). Screening for CF was incorporated by the NSP-MG in 2003 because of a court decision. The Center for Newborn Screening and Genetic Diagnostics (Nupad), from the Medical School of UFMG, is responsible for the screening procedures and the short follow-up.

Considering limited public resources available and the technical recommendations of the Ministry of Health, the initial screening strategy adopted by the NSP-MG was IRT/IRT/ST protocol. A repeat screening would be performed on another sample if the initial assay yielded out-of-range result (IRT/IRT/ST strategy). The sweat test was the final step of the screening protocol, before referring positive or suspected cases for the first medical consultation.

The aim of this study was to evaluate the results of NSP-MG in testing for CF over a 10-year period. This was a unique opportunity to evaluate the screening results, considering that the screening strategy remained unchanged throughout the study period. The results are presented and analyzed with emphasis on epidemiological data, the performance of the short-term follow-up steps,⁹ and the final values of accuracy and prediction of the screening protocol.

Methods

Design and sampling

This descriptive and observational study evaluated 2,461,685 newborns whose dried blood samples (DBS) were received by the Nupad (UFMG) between July 1st, 2003 (initial date of CF testing) and June 30th, 2013, totaling a 10-year period. All children have been followed up for at least 20 months.

Screening protocol was defined as all set of laboratory procedures performed before the initial medical consultation. Therefore, the sweat test (ST) was the last step of this protocol.

Laboratory procedures and screening protocol

The period from the 3rd to the 5th day of life was recommended for blood collection from the heel of the newborns; thereafter, DBS were collected from all 853 municipalities of the state in 2,820 primary care units, and were sent by mail to a single laboratory located at Medical School of UFMG. Blood collection in birthing hospitals was performed only in newborns kept in intensive care units. The AutoDelfia PerkinElmer® (Turku, Finland) automatic immunoassay system was used for IRT testing.

The cutoff value used to define hypertrypsinemia was an IRT dosage of ≥ 70 ng/mL (~99th percentile). The cases of hypertrypsinemia in the first screening were immediately recalled for a second IRT assay. The sweat test was made available for all cases of persistent hypertrypsinemia in both the samples collected. The sweat stimulation technique was iontophoresis using pilocarpine, according to CLSI standards.¹⁰ Direct determination of chloride was initially performed using titration (Schaes & Schaes). Coulometry is the current method. A chloride concentration of ≤ 29 mmol/L was considered normal for children below six months of age and ≤ 39 mmol/L otherwise. In the last year of the study, chloride concentration was initially assayed using conductivity technique (Macroduct, Wescor®) and the positive results (≥ 60 mmol/L) were confirmed using coulometry.

The sweat test was done in three public reference centers for CF in the state. Most of these tests were performed at Nupad (UFMG), the state reference center for sweat test located in the capital, Belo Horizonte.

The p.F508del (Δ F508) and other mutations were assayed in almost all suspected or positive IRT/IRT/ST cases. Eight frequent cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene mutations (p.F508del, p.G542X, p.G85E, p.N1303K, p.R1162X, p.W1282X, c.3120+1G>A, c.711+1G>T) in Minas Gerais (Perone, 2008) were detected by second-tier testing using PCR-allele specific method only for clinical follow up purposes.

False negative cases were those for whom the screening protocol was considered negative for CF but the definitive diagnosis of the disease, based on clinical grounds and positive sweat test, was made later in a healthcare unit. False positive cases were those for whom the screening protocol, including the sweat test, was positive for CF. However, after clinical evaluation, the diagnosis of CF was definitely discarded.

Clinical data from the first three months of life were retrieved from the medical records of four public reference centers for the treatment of cystic fibrosis and from private pediatric pulmonologists and gastroenterologists. Additionally, these sources have provided clinical and diagnostic information about the false negative cases. Death certificates were also provided by them as well as by a public program that registers all babies admitted to sick newborn care units.

The study was approved by the Research Ethics Committee of UFMG.

Results

In the 10-year study period, 2,461,685 newborns were screened and 231 CF cases were confirmed. The incidence in this period was 1:10,657 (95% confidence interval: 1:9,440–1:12,235).

The main clinical manifestations associated with CF during the first three months of life are depicted in Table 1. In addition to the seven deaths shown in the

table, 12 further children died, for a total of 19 deaths among the 231 confirmed cases (8.2%).

As shown in Table 2, 24 false negative cases were identified, of which 15 cases involved IRT levels below the cut-off value in the first screening. Two false-positive cases (0.000081%) were detected during screening, because the diagnosis of CF was excluded after clinical evaluation and follow up.

Table 3 shows the time spent in each stage of the screening process or in the short-term follow-up period during the last year of the study. The median age of the newborn at the time of the sweat test was 36 days, which is the same age as that of the first medical consultation. The time spent by the family to have the sweat test done in Belo Horizonte, after the date of the result of the second screening, was 16 days.

Of the total of 2,461,685 newborns screened, in 33,519 (1.36%) cases, the samples collected during the first screening were unsatisfactory for IRT assaying. Therefore, blood samples were collected during recall for a second screening, of which 32,789 (97.8%) samples were adequate and 730 samples (2.2%) were not obtained. The reasons for not obtaining these samples included blood collection in another laboratory (302), change of address (228), death (166), family refusal (12), and other reasons (22).

According to the screening protocol of NSP-MG, 5,215 newborns were referred for the sweat test. Of these, 4,544 (87.14%) underwent the test and 671 (12.86%) did not attend / collecting sweat samples. The tests were positive for 189 newborns (4.15%). The following reasons were reported for not attending to the sweat test a) deaths from several causes, 259 (38.6%); b) test performed at another laboratory, 206 (30.7%); family refusal, 84 (12.5 %); change of address, 81 (12.1 %); and others, 41 (6.1%).

Summarizing, the sensitivity of the screening IRT/IRT/ST protocol was 89,6% and the positive predictive value was 99.0%.

Of the total of 231 confirmed children with CF, 207 children had molecular studies. The most frequent mutant allele was p.F508del (48.6%). The prevalence of

the other seven mutations was always below 4% and summed up 12.3%. Unidentified alleles represented 39.1%.

Discussion

There is now clear evidence of the positive effects of newborn screening on morbidity and mortality due to CF.^{11, 12} Newborn screening for CF (CF-NBS) has completed 30 years since its inception in the 1980s in England (1980), New Zealand (1981), and the state of Colorado, USA (1982).¹³⁻¹⁵ Despite this large experience, discussions about the effectiveness of CF-NBS were permeated by controversies for a long time, until researchers at the Centers for Disease Control and Prevention formalized this recommendation in 2005 from the perspective of public health in the US.^{2, 16}

In Brazil, CF-NBS, under the state government program, started in the state of Paraná in 2001¹⁷ at the recommendation of the National NSP, also established in that year. Nowadays, all Brazilian states are certified by the Ministry of Health to conduct screening for CF. However, different organizational levels and regional coverage still persists.

The incidence of 1:10,657 found in this study is slightly lower than that reported in Paraná (1:9,520),¹⁷ However, in this comparison, distinct demographic characteristics of the population of Minas Gerais and Paraná should be considered, as well as the large sampling difference between the two studies (2.5 million in Minas Gerais and 465,000 in Paraná). In addition, the incidence of CF in countries where the Caucasian ethnicity is prevalent varies between 1:2,000 and 1:3,500.¹⁸

The use of IRT as a marker for screening of CF has been the subject of much controversy since its inception. The main concern, as mentioned earlier, is its limited specificity and sensitivity. The test currently available can suffer intrinsic influences of the chemical composition of the reagents, as well as extrinsic influences, including physiological conditions, environmental temperature, and seasons of the year, among others.^{4, 6}

For this reason, most of the programs worldwide have added molecular tests to their screening protocols, in order to increase sensitivity and the positive predictive

value.⁴ However, methods for the detection of mutations in the *CFTR* gene significantly increases costs and diagnoses heterozygotes, which has been a cause for concern in the field of bioethics.¹⁹⁻²¹ Heterozygote detection underscores the need to use other detection systems, including sequencing of the complete gene to identify possible mutations in the other allele. The IRT/IRT strategy, similar to that adopted by the NBSP-MG, is still adopted in some US states, particularly those where a second screening, sometime after the first screening, is mandatory.^{1, 22} In our opinion, logistical difficulties in conducting the sweat test before the medical consultation can be a complicating factor that favors the tendency to use molecular tests in screening. On the other hand, the known difficulties in providing and adequately managing of the short-term or late-term follow-up tend to strengthen this strategy.^{23, 24}

From its inception, the NSP-MG attempted to create an efficient flow to perform the sweat test, considering the availability of public resources – in laboratory screening terms – only for IRT assaying and not for molecular tests. This strategy aimed to ensure efficient short-term follow-up⁹ in the absence of molecular techniques during the screening phase. Although the sweat testing is concentrated in Belo Horizonte, which is relatively distant from small town of Minas Gerais, satisfactory results have been obtained. In more than five thousand infants who were referred for testing, approximately 90% underwent testing and just over 10% did not attend the consultation for testing. The reasons reported for the lack of attendance were, for the most part, fully acceptable (e.g., death probably not related to CF in approximately 40% of the cases), with little interference on the final screening results. The number of negative results of the sweat test after positive IRT/IRT test reached approximately 96%, prompting us to consider the adoption of measures aimed to decrease this percentage and decentralize the application of the test, reducing stress and the need for families to travel to the capital. The introduction of the collection technique using microbore tubes can provide an alternative to regionalize the collection procedure, replacing the classic collection (Gibson & Cooke), which is complex and technician-dependent. The use of so-called floating cutoffs or daily variable cutoffs can contribute to increase the sensitivity of the screening. The cutoff value would be based on the 99th percentile estimated by the information system on a daily basis, and not in a fixed cutoff point value of 70 ng/mL. Variable cutoffs

minimize the confounding factors associated with the screening kit, the technique used, environmental temperature, and seasonal changes, among others.⁴

There is a consensus in the literature that no universally acceptable screening protocol for CF is still available.^{1, 22} The sensitivity of 89,6% and positive predictive value of 99.0% found in the screening protocol (IRT/IRT/ST), as a whole, fully justifies the effort expended to thoroughly use this physiological testing as the final step of the screening program adopted. The accuracy and prediction values found in the NSP-MG are comparable with programs that have incorporated various strategies for mutation detection.⁸

In terms of performance, the NSP-MG was fully structured to manage the shorter-term and late follow-up periods. In almost 2.5 million newborns screened, there were only approximately 33,000 unsatisfactory samples for IRT assaying, and new samples were collected for approximately 98% cases. The reasons for screening failure in the remaining 2% cases seemed reasonable. Therefore, the unsatisfactory samples collected during the first screening test did not significantly affect the diagnosis of positive cases.

The rate of 10,4% false-negative cases indicates an inadequate index for newborn screening, but that is close to some worldwide programs with strong incorporation of molecular tests. The false-negative rates reported in the states of California (6.7%), Colorado (10.1%), and Wisconsin (5.4%) demonstrate the global burden of this issue.⁴ There are only four comprehensive public referral health centers in Minas Gerais for the inpatient and outpatient treatment of CF. These centers are strongly linked with the tracking system of the NSP-MG. Private clinicians take care of only a few patients. Both private and public services depend on the support of the State Health Department (SHD) to provide the expensive drugs to patients. In order to find possible false negative cases after the screening, the SHA files for patients with CF were checked by the authors. Furthermore, the single community-based association of patients with CF in the state regularly notifies the NBSP-MG of all NBS missed cases under its assistance. However, it is impossible to be sure that all CF missed cases after the newborn screening were found. Considering the wide spectrum of symptoms, newborns with CF may die without being suspected of the disease.

The age of the child with positive or suspected diagnosis in the initial specialized medical consultation is one of the most important indicators for assessing the performance of NSP. The literature considers a median age of 30 days for CF testing to be acceptable. The NSP-MG data indicate a median age of 36 days.

The median age for the performance of the sweat test was 36 days, which coincided with the age at the initial medical consultation. This occurs because the procedures of the sweat test is still centralized in Belo Horizonte (NUPAD), with the possibility of discharging the family back to the city of origin on the same day. The healthcare centers are structured to carry out the first consultation with subspecialty care providers on the same day of sweat test. It is believed that the implementation of a decentralized state-based system for the application of the sweat test will significantly decrease the screening period, considering that the median period of time from the releasing of the second IRT test results to first clinical consultation and sweat test is 16 days. Another facilitating factor for the comprehensive use of this screening test is secured funding via the Brazilian Unified Health System (SUS) for the approximate amount of USD 60 per test, which is compatible with the costs assumed by the services that carry out the tests. The results of the present study, particularly the analysis of IRT profile in false negative cases, indicate that the reduction of the current cutoff percentile in the NBSP-MG in the second IRT assays can be a viable alternative, with the aim of increasing sensitivity. In addition, the floating cutoff (percentile 99th) should be considered for the first IRT test.

We consider that the unknown mutant alleles in our cohort – that comprise almost 40% of the total – should be identified via *CFTR* gene sequencing or other molecular assays. The results would allow us to design a simplified multiplex platform and possibly include it at some stage of the screening process for the population of Minas Gerais.

In conclusion, the NSP-MG, in a 10-year period, presented results comparable to those of international programs that have already incorporated molecular methods into their screening programs.

Table 1: Presenting clinical manifestation of cystic fibrosis during the first trimester of life for 231 children screened from 07-01-2003 to 06-30-2013*

Clinical Manifestation	Total
Failure to thrive associated with diarrhea or steatorrhea	58(25,1%)
Diarrhea or steatorrhea	43(18,6%)
Failure to thrive	27(11,7%)
Respiratory symptoms	22(9,5%)
Failures to thrive associated with respiratory symptoms	10(4,3%)
Diarrhea or steatorrhea associated with failure to thrive	9(3,8%)
Meconium Ileus	6(2,5%)
Salty sweat	4(1,7%)
Diarrhea or steatorrhea associated with salty sweat	1(0,4%)
Absence of symptom	36(15,0%)
Unknown A †	7(3,0%)
Unknown B ‡	4(1,7%)
Unknown C §	4(1,7%)
Total	231

* Numbers include false-negative cases

† Death before first clinical visit in patients with CF confirmed by molecular tests

‡ Follow-up with private doctors

§ Clinical data now found yet

Table 2. List of false-negative cases from NSP-MG (2003-2013)

Case	IRT (1 st)	IRT (2 nd)	Chloride concentration - sweat test (mmol/L)	
			Chloride 1	Chloride 2
1	12.15		72.25	76.92
2	15.90		63.73	68.36
3	16.90		82.32	91.08
4	17.90		95.96	93.24
5	18.70		73.15	71.62
6	20.60		62.57	65.55
7	22.70		60.66	61.68
8	25.10		71.11	72.27
9	26.10		72.81	77.58
10	34.50		95.28	92.38
11	39.00		100.75	102.13
12	55.50		83.94	77.47
13	61.60		105.91	103.92
14	64.60		75.20	77.59
15	67.60		90.30	92.81
16	78.00	60.50	95.50	93.99
17	79.50	44.10	84,00	
18	106.00	51.30	90.00	100.00
19	112.00	62.10	97.54	105.47
20	112.00	49.00	76.00	72.00
21	120.00	50.60	109.25	108.97
22	139.17	41.30	64.49	64.14
23	140.00	50.20	121,54	
24	147.00	63.60	104.76	100.95

Table 3. Median time spent in the screening process in the last year of the study (NSP-MG)

Steps	Time spent (in days)										Total
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
A	5										5
B	5	1									6
C	5	1	3								9
D	5	1	3	2							11
E	5	1	3	2	3						14
F	5	1	3	2	3	1					15
G	5	1	3	2	3	1	3				18
H	5	1	3	2	3	1	3	2			20
I	5	1	3	2	3	1	3	2	16		36
J	5	1	3	2	3	1	3	2	16	0	36

I - collection of the first sample; II - retention of the first sample in the primary care unit; III - transportation of the first sample by mail; IV - laboratory analysis of the first sample; V - collection of the second sample; VI - retention of the second sample in the primary care unit; VII - transportation of the second sample by mail; VIII - laboratory analysis of the second sample; IX - length of visit for the sweat test after the result of the second screening; X - attendance for medical consultation after performing the sweat test

References

1. Wagener JS, Zemanick ET, Sontag MK. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(3):329-35.
2. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS, Cdc. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-13):1-36.
3. Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Hoffman G, Laessig R, Rock MJ, Splaingard ML. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S30-6.

4. Therrell BL, Jr., 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):1-6.
5. Dunn CT, Skrypek MM, Powers AL, Laguna TA. The need for vigilance: the case of a false-negative newborn screen for cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2011;128(2):e446-9.
6. Rock MJ, Levy H, Zaleski C, Farrell PM. Factors accounting for a missed diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(12):1166-74.
7. Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis: techniques and strategies. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):537-43.
8. Massie RJ, Curnow L, Glazner J, Armstrong DS, Francis I. Lessons learned from 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. *Med J Aust.* 2012;196(1):67-70.
9. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Newborn Screening Follow-up; Approved Guideline. CLSI document I/LA27-A [ISBN 1-56238-606-9]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006.; 2006.
10. CLSI. Sweat Testing: Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; Approved Guideline - Third Edition. CLSI document C34-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; . 2009.
11. Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J.* 2001;18(2):306-15.
12. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child.* 2011;96(12):1118-23.
13. Calvin J, Hogg SL, McShane D, McAuley SA, Iles R, Ross-Russell R, MacLean FM, Heeley ME, Heeley AF, Norfolk S, Cambridgeshire Paediatric Cystic Fibrosis N. Thirty-years of screening for cystic fibrosis in East Anglia. *Arch Dis Child.* 2012;97(12):1043-7.
14. Massie J, Clements B. Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: the Australasian experience—twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(5):440-6.
15. Hammond KB, Abman SH, Sokol RJ, Accurso FJ. Efficacy of statewide neonatal screening for cystic fibrosis by assay of trypsinogen concentrations. *N Engl J Med.* 1991;325(11):769-74.
16. Grosse SD, Boyle CA, Cordero JF. Newborn screening for cystic fibrosis: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Am Fam Physician.* 2005;71(8):1482, 7.
17. Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosario NA. [Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Parana: evaluation 30 months after implementation]. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(3):240-4.
18. Rodrigues R, Gabetta CS, Pedro KP, Valdetaro F, Fernandes MI, Magalhaes PK, Janeiro JN, Maciel LM. Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cad Saude Publica.* 2008;24 Suppl 4:s475-84.
19. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. *Public Health Genomics.* 2010;13(2):106-15.
20. Vernooij-van Langen AM, Reijntjens S, van der Pal SM, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. To know or not to know, disclosure of a newborn carrier screening test result for cystic fibrosis. *Eur J Med Genet.* 2013;56(4):192-6.
21. Castellani C, Massie J. Newborn screening and carrier screening for cystic fibrosis: alternative or complementary? *Eur Respir J.* 2014;43(1):20-3.

22. Sontag MK, Hammond KB, Zielenski J, Wagener JS, Accurso FJ. Two-tiered immunoreactive trypsinogen-based newborn screening for cystic fibrosis in Colorado: screening efficacy and diagnostic outcomes. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S83-8.
23. Wang Y, Caggana M, Sango-Jordan M, Sun M, Druschel CM. Long-term follow-up of children with confirmed newborn screening disorders using record linkage. *Genet Med.* 2011;13(10):881-6.
24. Centers for Disease C, Prevention. CDC Grand Rounds: Newborn screening and improved outcomes. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(21):390-3.

Artigo 3: Toxoplasmose congênita

Cópia do artigo

Epidemiol. Infect. (2014), **142**, 644–655. © Cambridge University Press 2013
doi:10.1017/S0950268813001507

Congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais, Brazil: a neglected infectious disease?

E. V. M. CARELLOS^{1*}, W. T. CAIAFFA², G. M. Q. ANDRADE^{1,3},
M. N. S. ABREU⁴ AND J. N. JANUÁRIO³ on behalf of the UFMG Congenital
Toxoplasmosis Brazilian Group (UFMG-CTBG)†

¹ *Department of Pediatrics, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil*

² *Department of Preventive and Social Medicine and Belo Horizonte Observatory for Urban Health, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil*

³ *Center for newborn screening and genetic diagnosis (NUPAD), School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil*

⁴ *Department of Statistics, School of Nursing, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil*

Received 11 November 2012; Final revision 26 May 2013; Accepted 31 May 2013;
first published online 3 July 2013

SUMMARY

This study aimed to investigate the distribution of congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais, Southeastern Brazil and describe the demographic and socioeconomic profile of the municipalities associated with the disease. An ecological study was conducted using socioeconomic indicators of a database (MGSSRI) created by Fundação João Pinheiro (a government technical support agency of Minas Gerais), in order to show the development of the municipalities in the state. The prevalence of toxoplasmosis was the outcome and the items of the MGSSRI were the explanatory variables. Of 146 307 newborns screened (November 2006 to May 2007), 190 had congenital toxoplasmosis, yielding a prevalence of 1·3/1000, ranging from 0 to 76·9/1000 in the municipalities. The multivariate model indicated a higher occurrence of toxoplasmosis in municipalities with smaller populations and worse indexes of tax performance. Congenital toxoplasmosis appears to be a neglected disease in the state of Minas Gerais, given the high prevalence found and its concentration in municipalities with worse socioeconomic indexes.

Key words: Infectious disease epidemiology, *Toxoplasma gondii*.

INTRODUCTION

Toxoplasma gondii is a worldwide protozoan that causes benign and self-limited disease in immuno-

competent individuals infected after birth, but severe complications in immunocompromised individuals or in cases of congenital infection. The infected newborns can manifest a wide range of symptoms depending on the gestational age, parasite load, parasite strain, and immunological status of both mother and fetus [1].

The prevalence of congenital toxoplasmosis (CT) in humans ranges across regions and according to a number of factors, such as: number of susceptible pregnant women, parasite presence and persistence in the environment, cultural habits, food preparation

* Author for correspondence: Professor E. V. M. Carellos, Rua Reginaldo Cunha Balanger, 175, Enseada das Garças, Belo Horizonte, Brazil.
(Email: ericka@horizontes.net)

† Members of the UFMG-CTBG are given in the Appendix. This work was presented in part at the 10th International Conference on Urban Health, 2–4 November 2011, Belo Horizonte, Brazil; and at the XV Brazilian Congress of Pediatric Infectious Diseases, 9–12 November 2010, Belo Horizonte, Brazil.

and cooking practices, as well as sanitary practices [2]. In Europe, high prevalence of the disease has been usually associated with the ingestion of raw or undercooked meat. In Central America and other developing countries, including Brazil, infection is usually associated with ingestion of oocysts and particularly affects young, poorly educated people living under low socioeconomic conditions. However, low levels of education and low socioeconomic conditions are presumably inter-related and possibly associated with other risk factors [3].

It is well known that determinants based on individual measurements are insufficient to explain the distribution of diseases affecting populations [4]. This implies that it is necessary to analyse a wide range of risk factors associated with toxoplasmosis, including biological specificities, lifestyles, as well as socioeconomic and demographic characteristics of the surrounding environment. Ecological studies make use of aggregated data, assuming a given geographical region as the smallest unit of analysis. This type of study can reveal highly predictive demographic, socioeconomic and environmental risk factors associated with the diseases, as people within a community tend to gather together in a systematic way and be influenced by their local environment [5]. With regard to toxoplasmosis, the sources of infection are numerous and range according to region. In such cases, ecological studies can be very informative.

In November 2006 a multidisciplinary research group (UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group) started a survey named 'Newborn Screening of Congenital Toxoplasmosis in the State of Minas Gerais'. Under the coordination of one of the authors of this paper (G.M.Q.-A.), the research group found high prevalence of the disease in the state [6]. This result motivated the present study, aimed at assessing the distribution of CT in the state of Minas Gerais, and describing the demographic and socioeconomic profiles of the municipalities associated with the occurrence of the disease.

METHODS

Design

This is an ecological study using the prevalence of CT in municipalities in the state of Minas Gerais as an outcome variable and municipal demographic and socioeconomic characteristics as explanatory variables.

Study setting

Minas Gerais is a southeastern state in Brazil, comprising 853 municipalities with a total of 19 497 330 inhabitants spread over an area of 586 520 km² [7]. According to a very recent review about the burden of toxoplasmosis in Brazil [8], the most accurate estimate on CT prevalence was provided by a study conducted in Minas Gerais by our group. A total of 146 307 live newborns were screened from 1 November 2006 to 31 May 2007, within the scope of the Minas Gerais State Programme of Newborn Screening (PETN-MG). CT was confirmed in 190 children corresponding to a prevalence of 1.3/1000 live births [6]. At the time of the study, this programme regularly provided free testing for four diseases (i.e. congenital hypothyroidism, sickle cell disease, phenylketonuria, cystic fibrosis) and covered about 95% of the live newborns in the state. The programme is coordinated by the Center for Newborn Screening and Genetic Diagnosis, a research centre of the School of Medicine at the Federal University of Minas Gerais (UFMG; Portuguese acronym) [9].

Diagnosis of CT

Under parental consent all live newborn infants participating in PETN-MG in the period under scrutiny had dried blood samples collected on filter paper for analysis of anti-*T. gondii* IgM (Toxo IgM Q-Preven[®], Symbiosis, Brazil). Infants with positive or undetermined results were tested with anti-*T. gondii* IgA (enzyme-linked immunosorbent assay) and with anti-*T. gondii* IgG and IgM (enzyme-linked fluorometric assay, bioMérieux SA, France), and their results were further compared with their mothers. The infants were also followed up in the outpatient units of UFMG University Hospital until diagnosis confirmation. The data relating to infants followed up in their home municipalities (7%) were later forwarded from the clinics to the research group.

The criteria for confirmed CT were: (1) positive anti-*T. gondii* IgM and/or IgA and positive IgG up to age 6 months; (2) negative anti-*T. gondii* IgM/IgA and positive IgG associated with retinochoroidal lesions within the first 3 months of life; (3) persistence of positive anti-*T. gondii* IgG results up to age 12 months.

All confirmed cases of CT were included in the study (Fig. 1). The UFMG Review Board Committee gave approval for the study (ETIC 510/07).

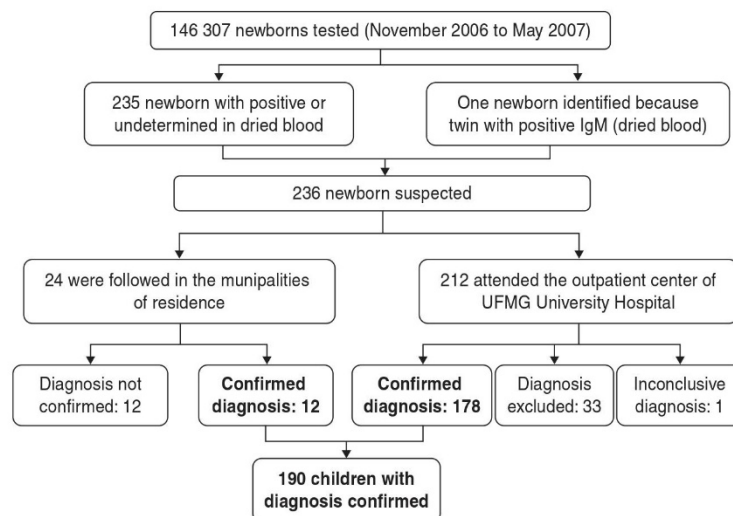


Fig. 1. Flowchart of the serological survey of congenital toxoplasmosis conducted in the state of Minas Gerais, Brazil.

Demographic and socioeconomic profile of the municipalities

Minas Gerais, the fourth largest state in Brazil, has the third largest gross domestic product (GDP) of the country, but is hampered by stressed socioeconomic and geographical heterogeneity [10].

In order to verify the possible association of CT in Minas Gerais with socioeconomic indicators, a preliminary analysis was performed using the human development index (HDI). We found that toxoplasmosis was more prevalent in municipalities with the worst performance in global HDI and its components – life expectancy, literacy and educational attainment, and *per capita* GDP.

Based on these findings, we opted to assess the vulnerability to CT in the socioeconomic sphere of municipalities of Minas Gerais, using indicators built on the 2006 software package Minas Gerais State Index of Social Responsibility (MGSSRI) [11], which consists of a database developed by the Centre for Public Policy Studies at Fundação João Pinheiro with a view to depicting the level of development of the municipalities in the state. The software package includes 47 social, administration and health indicators of all 853 municipalities in the state. These indicators were converted into indexes, considering the standards of weights and references, resulting in values from 0 to 1, where they represent, respectively, the worst and best situation of the municipality in relation to the indicator. The indexes were grouped

in seven dimensions that constitute the synthetic global index (global MGSSRI): healthcare; educational attainment; housing and environment; employment and income; culture, sports and leisure; public security; and financial performance. The issues selected to constitute the dimensions represent both municipality conditions and public administration [11].

The demographic data correspond to the census carried out by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) in 2000 [7].

Statistical analysis

To analyse the correlation between prevalence of CT and municipality performance as measured through the MGSSRI indexes, Spearman's correlation coefficient was used for those municipalities with at least one case of the disease. As the response variable, prevalence of CT, represents a count in a given time-frame, Poisson's regression was regarded as the most adequate model [12]. Nevertheless, because 712/853 (83.5%) municipalities registered no cases of the disease in the period under scrutiny, there was over-dispersion that violated the assumptions of the Poisson model. Some developments of the Poisson model have been suggested for such circumstances, such as the negative binomial modal or the zero-inflated Poisson model [13]. The latter is the most adequate for the present study and has been widely reported in the literature as effective in accounting for the distribution of additional zeros [12, 13].

The theory suggests that the excess zeros are generated by a separate process from the count values and that the excess zeros can be modelled independently. Thus, the zero-inflated Poisson (ZIP) model has two parts, a Poisson count model and the logit model for predicting excess zeros. Therefore, in fitting the ZIP model, two separate models were generated and then combined. First, a logit model was generated for municipalities with zero prevalence rates, predicting whether or not a municipality would be in this group. Then, a Poisson model was generated to predict the counts for those municipalities with no zero prevalence rates. Finally, the two models were combined. This model is performed by the command 'ZIP' of the statistical package Stata v. 10.0 [14].

Therefore, the ZIP model was used as a means of including all municipalities for univariate and multivariate analyses. For multivariate analysis, we included variables with $P \leq 0.20$ in the univariate analysis, adopting a model in blocks, with the construction of models for the items of each of the seven dimensions separately. Significant variables were entered one by one, according to the 'forward' criterion. After adjusting the seven models, a multivariate analysis was performed with new input variables in a hierarchical way. The order in which groups were defined by the significance of each dimension on the MGSSRI in the univariate analysis were: (1) culture, sports, and leisure; (2) public security; (3) employment and income; (4) housing and environment; (5) financial performance of municipalities; (6) educational attainment; and (7) health.

The final model was adjusted according to municipality population, given the strong association of this variable with the response variable and the other explanatory variables. The final model included only the variables significant at $P \leq 0.05$, and quality of fit was assessed through deviance [12].

The software package MapInfo 8.5 was used to build a choropleth map with the prevalence distribution of CT over the state of Minas Gerais. Both univariate and multivariate analyses were run by statistical software package Stata v. 10.0.

RESULTS

Toxoplasmosis distribution over the state of Minas Gerais

The overall prevalence of CT in Minas Gerais state of 1.3/1000, ranged from 0.78 to 2.77 by 13 macro-region

divisions (Fig. 2) and from 0 to 76.9/1000 according to the 853 municipalities. Figure 3a shows the distribution of CT in the municipalities of Minas Gerais according to quartiles of prevalence, and Figure 3b shows the performance of municipalities in quartiles of MGSSRI. When stratifying the municipalities according to the number of inhabitants, it was observed that the prevalence increased as the population declined, reaching 1.9/1000 live births in municipalities with <20000 inhabitants (Table 1).

Correlation of prevalence of CT with demographic and socioeconomic characteristics of the municipalities

The prevalence of CT correlated inversely with the global MGSSRI, i.e. highest rates were found in the municipalities with the worst performance. Concerning the dimensions that compound the global MGSSRI, the correlation was direct only for 'public security', i.e. highest rates of CT were found in the municipalities with better performance. An inverse correlation was found for others dimensions such as: 'educational attainment', 'employment and income', 'housing and environment', 'culture, sports and leisure', and 'financial performance of municipalities'. No correlation was found for the health dimension. Considering the indexes of dimensions, several correlations were observed with prevalence of toxoplasmosis in the municipalities (Table 2).

A multivariate analysis performed to model the nature of the several correlations observed, resulted in a final model with nine parameters (Table 3). The parsimonious final model showed a good fitness with a deviance test ($P=0.999$).

To assess the correlation between the variable municipality population and the others that remained in the final model, the municipalities were categorized in four strata according to the number of inhabitants. The strata with the more populous municipalities tended to have better mean values for the indexes 'tax performance', but worse mean values for the indexes 'violent crimes' (data not shown).

DISCUSSION

The prevalence of CT in the state of Minas Gerais was high, and was higher in municipalities with worse indexes of economic development. Despite several ecological studies showing associations between infectious disease and local vulnerability indexes [15, 16], no study has, to the best of our knowledge,

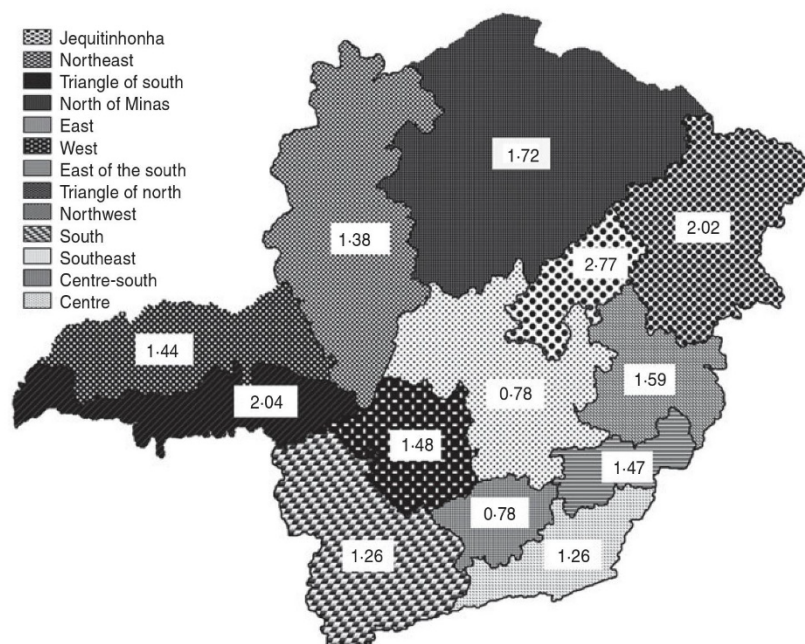


Fig. 2. Map showing the prevalence of congenital toxoplasmosis (per 1000 live births), determined from November 2006 to May 2007 by screening of newborn infants, over the macro-regions of Minas Gerais, Brazil.

investigated the association between prevalence of CT and socioeconomic indexes at an ecological level.

The variables associated with the prevalence of congenital disease that remained in the final model can be analysed from two perspectives. First, from the perspective of the association between the indexes and the parasite transmission cycle, as evident in the municipality variables. The percentage of population affected with disease was related to poor sanitation. Second, from the perspective of the indexes that reflect the socioeconomic disadvantages of the municipalities and inequalities of access to healthcare services. However, inter-relationship should be assumed in all variables.

Poor housing and sanitation conditions expose the population to several infectious diseases, including toxoplasmosis [3]. In Natal, capital of the state of Rio Grande do Norte, Brazil, a study conducted to assess risk factors associated with toxoplasmosis in students at public and private schools from ages 5–21 years revealed a higher rate of seropositivity in those living in areas without access to treated water and sewage [17]. In the present study, the univariate analysis indicated higher prevalence of CT in municipalities with poorer access to treated water, sewage and garbage collection services. The multivariate

analysis indicated higher prevalence of CT in the municipalities with a lower budgetary commitment to environment, sanitation and housing, which suggests low investment in this area.

Notwithstanding that toxoplasmosis is a disease able to be transmitted through ingestion of contaminated water, and whose transmission is facilitated by poor hygiene [3], the present study highlighted its highest prevalence in municipalities with a better performance in the index 'percentage of population affected with diseases related to poor sanitation'. This indicator measures the percentage of hospitalizations due these diseases [11]. People who live in regions with poorer sanitary infrastructure coexist endemically with several infectious agents, but do not necessarily require hospitalization. This is a possible explanation for the association observed in this study.

Another intriguing result is the higher prevalence of CT in municipalities with smaller native vegetation coverage. A plausible explanation for this association may be that deforestation and demographic expansion could have caused climate change, ecosystem disturbance and eventually promoted adequate conditions for parasite survival and dissemination, as described previously [18]. Although plausible, it is far from the

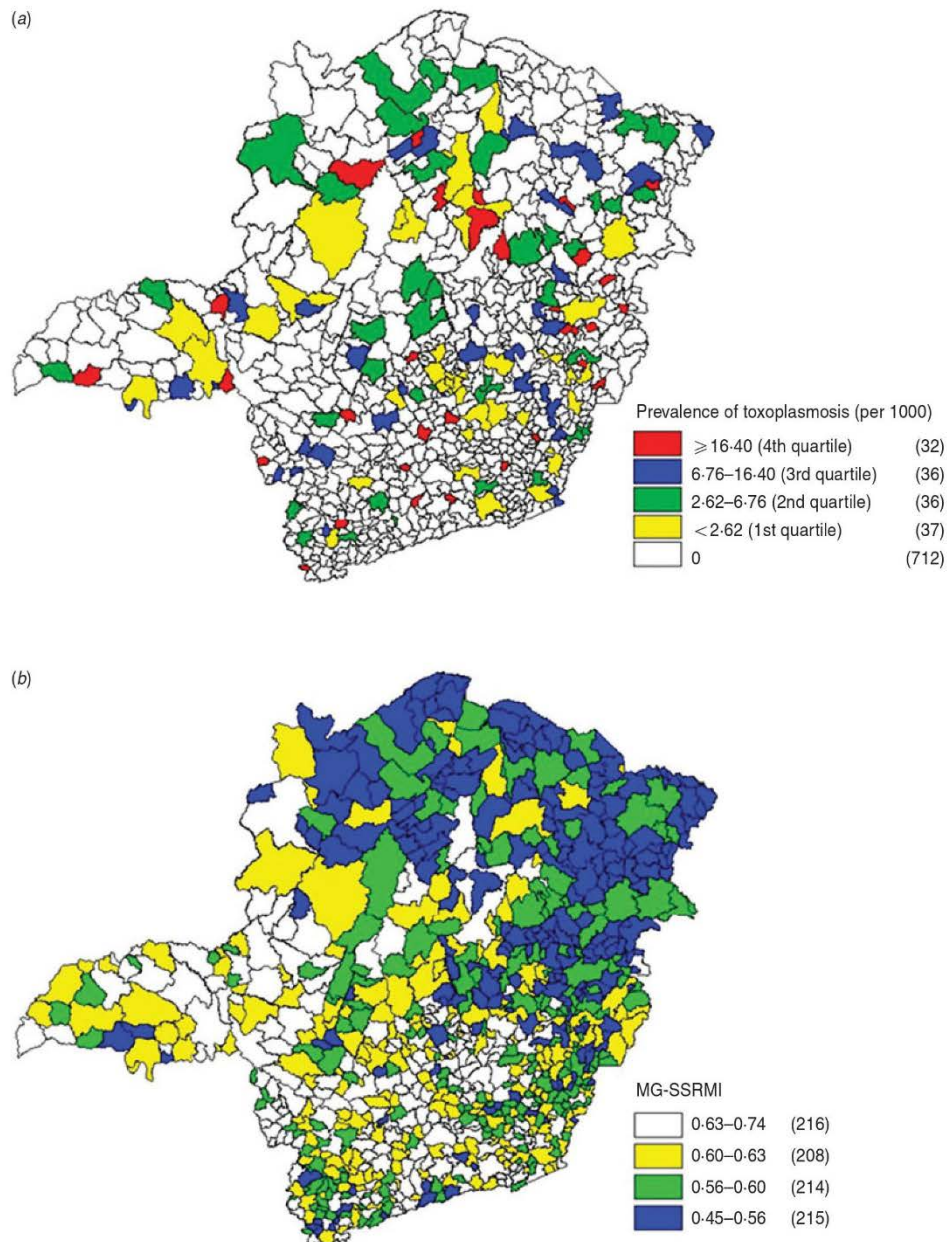


Fig. 3. Choropleth map showing (a) the prevalence distribution of congenital toxoplasmosis over the 853 municipalities in the state of Minas Gerais, Brazil, from November 2006 to May 2007 and (b) the global indexes of the municipalities.

scope of this work. We understand that this hypothesis should be explored in other studies with designs better suited to answer this question.

We found a higher prevalence of toxoplasmosis in municipalities with poor access to prenatal care and delivery assistance, which once again suggests negli-

gence in providing basic health services to the population. This finding is especially relevant, because prenatal care is a valuable opportunity for educative actions aimed at the prevention of health problems both to the pregnant women and their fetus. The literature has strong evidence that providing adequate

Table 1. Prevalence of congenital toxoplasmosis (CT) in the state of Minas Gerais from November 2006 to May 2007 stratified according to municipality population as IBGE census, reference year 2000

Municipality population	Municipalities of the state (%)	Municipalities with CT cases (%)	CT prevalence/1000 live newborns tested (95% CI)	Tendency χ^2 (P)
≤20000	687 (80.5)	70 (10.2)	1.91 (1.48–3.39)	28.1 (<0.001)
20001–100000	143 (16.8)	51 (35.7)	1.42 (1.08–2.51)	
100001–500000	20 (2.3)	17 (85)	0.95 (0.61–1.56)	
>500000	3 (0.4)	3 (100)	0.49 (0.21–0.70)	
Total	853	141 (16.5)	1.30 (1.11–2.41)	

CI, Confidence interval.

guidance to pregnant women is a crucial prophylactic measure against CT [19, 20].

To understand the finding of higher prevalence of CT in municipalities with larger coverage in the Family Health Programme, it might be necessary to understand the implementation background of this programme in Brazil. The programme began in 1994, financing preferentially the small municipalities with lower income and higher epidemiological and social risk. The expansion of the programme to municipalities with >100 inhabitants started in 2003, and the programme is still developing in large urban centres [21]. Consequently, the higher prevalence of CT in municipalities with larger coverage of the Family Health Programme – which has historically catered for the more vulnerable groups – may be the reflection of the reverse causality underlying the cross-sectional nature of this study design.

With regard to the indexes related to the economic conditions of the municipalities, the univariate analysis indicated higher prevalence of the disease in those municipalities with lower average income, lower formal employment rates, and lower GDP. The final model pointed to higher prevalence of the disease in the municipalities with worse tax performance. This index is calculated by the sum of municipal revenue (rates, taxes, and contributions for improvements) with the value-added tax on sales and services transferred to municipalities by the state using two criteria: (1) proactive criteria – actions directed to public policies in education, health, environment, etc., and (2) reactive criteria – minimum quota, regardless of the proactive criteria. The higher the index the greater is the municipality development and public administrative capacity to manage its financial activities and revenues [11]. The higher prevalence of CT in municipalities with worse tax performance corroborates the results of other studies that also found an association

– at the individual level – between toxoplasmosis seropositivity and poor socioeconomic conditions [3, 17, 22]. For instance, in the municipality of Londrina, state of Paraná, a study of 489 pregnant women showed that women with *T. gondii* antibodies were usually from the lower income group [22]. Bahia-Oliveira *et al.* found that the best predictor for toxoplasma seropositivity in the 1436 people tested was ‘worst socioeconomic situation’, even after adjustment for participants’ age [3].

Total municipality expenses *per capita* correlated with prevalence of toxoplasmosis positively. This result attracted attention because the biggest expense observed was not accompanied by satisfactory results neither in those indexes concerning the quality of the services provided in the municipalities nor in the global MGSSRI index. Studies conducted to assess municipality administration of public resources have proved that efficient administration is not necessarily associated with large expense, but the adequate use of resources [23–25]. Similar to the situation in the state of Minas Gerais, Rezende *et al.* did not find direct correlation between investment and HDI in the 503 municipalities they assessed in the state of São Paulo [23].

Initially, the finding of higher prevalence of CT in municipalities with better performance in the index of violent crimes contrasts with the above-mentioned results, as the literature has consistently reported the association with criminality, violence, social disorganization, and poverty [26–28]. However, in relation to criminality, it is known that, social inequality contributes more than poverty to the growth of criminality in a community. Therefore, even though we found a higher prevalence of CT in smaller municipalities with lower levels of human development, they also had less inequality than the large urban centres, and consequently lower rates of criminality. Indeed, the

Table 2. *Univariate analysis to assess the correlation between prevalence of congenital toxoplasmosis in the state of Minas Gerais from November 2006 to May 2007 and the socioeconomic and demographic characteristics of the municipalities*

Minas Gerais state index of social responsibility (MGSSRI)*	Coefficient	P value
Global MGSSRI	-5.84	<0.01
Dimension – Health †	0.07	0.79
Index: Standardized mortality rate	-0.39	<0.01
Index: Access to delivery assistance	-1.80	<0.01
Index: % of live newborns' mothers who attended ≥7 prenatal visits	-0.33	0.01
Index: % of death reports with poorly defined causes	-0.58	<0.01
Index: Population coverage in the Family Health Programme	1.31	<0.01
Dimension: Educational Attainment†	-2.39	<0.01
Index: Rate of functional illiteracy of people aged <15 years	-4.43	<0.01
Index: Net rate of children aged 15–17 years attending secondary schools	-1.95	<0.01
Dimension: Employment and income†	-3.43	<0.01
Index: Home consumption of electricity (<i>per capita</i>)	-1.80	<0.01
Index: Average income in the formal economy	-5.79	<0.01
Index: Employment rate in the formal economy	-1.99	<0.01
Index: Gross domestic product (<i>per capita</i>)	-2.34	<0.01
Index: Total municipality expenses (<i>per capita</i>)	3.27	<0.01
Dimension: Public security†	4.90	<0.01
Index: Violent crimes	7.01	<0.01
Index: Number of inhabitants per number of police officers	-0.19	0.04
Dimension: Housing and environment†	-3.75	<0.01
Index: % of population with access to potable water and bathroom	-0.78	<0.01
Index: Population with access sewage treatment	-1.07	<0.01
Index: Population with access to household waste collection	-0.44	<0.01
Index: % of population affected with disease related to poor sanitation	0.88	0.04
Index: % of native vegetation coverage	-0.42	<0.01
Index: % of restored vegetation coverage	-2.31	<0.01
Index: Full environmental protection area	-0.82	<0.01
Index: Budgetary commitment to environment, sanitation, and housing	-0.82	<0.01
Dimension: Culture, sports and leisure†	-2.49	<0.01
Index: Cultural heritage preservation and management	-1.80	<0.01
Index: Budgetary commitment to culture, heritage, and sports	0.64	<0.01
Index: Diversity of cultural facilities (except for libraries)	-0.92	<0.01
Index: Existence of a concert/marching band	-0.70	<0.01
Index: Existence of at least one sports facility	-0.79	<0.01
Dimension: Municipality management†	-3.94	<0.01
Index: Tax performance	-3.83	<0.01
Index: Net income <i>per capita</i>	2.60	<0.01
Index: % of expenses in the legislative body (Emend. No. 25/2000)	53.41	<0.01
Index: Defrayment of money to sustain the machinery of government in relation to the municipality net income	-0.88	<0.01
% of population living in urban areas	-0.020	<0.01
Population density (total number of residents/total municipality area)	-0.0016	<0.01
Number of people living in the municipality (IBGE Census as of 2000)‡	-0.00003	<0.01

* Indexes vary from 0 to 1, with closeness to 1 indicating the better situation of the municipality in relation to the indicator.

† The following indexes were not statistically significant: Coverage of tetravalent vaccine in infants aged <1 year; net rate of children aged 7–14 years attending primary schools; education quality index; investment efforts; area for sustainable use; expenses *per capita* on environment, sanitation and housing in the municipality; rate of public debt; and percentage of expenses on public servants.

‡ IBGE (Brazilian Institute of Geography and Statistics) (<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/defaulttabmunic.shtm>).

Table 3. Description of variables associated with prevalence of congenital toxoplasmosis in the municipalities of Minas Gerais from November 2006 to May 2006 that remained in the final model after the multivariate analysis

Variables*	Coefficient	P value
Non-inflated part		
Municipality management: tax performance*	-2.31	<0.01
Housing and environment: % of population affected with disease related to poor sanitation*†	1.54	<0.01
Housing and environment: budgetary commitment to environment, sanitation, and housing*	-0.22	0.03
Housing and environment: % of native flora*	-0.43	<0.01
Income: total municipality expenses (<i>per capita</i>)*	3.18	<0.01
Health: population coverage in the Family Health Programme*	0.25	0.01
Public security: violent crimes*‡	1.03	0.03
Number of people living in the municipality (IBGE Census, 2000)	-0.00001	<0.01
Inflated part		
Number of people living in the municipality (IBGE Census, 2000)	-0.00004	<0.01

* Indexes vary from 0 to 1, with 0 being the worst and 1 being the best situation of the municipality concerning the indicator.

† The higher the index, the lower the percentage of population affected with disease related to poor sanitation.

‡ The higher the index, the lower the rate of violent crimes.

P value in deviance test = 0.998.

variable 'violent crimes' in the univariate analysis showed a coefficient of 7.01, which fell to 1.04 after multivariate analysis adjustment that included population size. This finding suggests the presence of a residual confounding because the population size does not cover the extent of poverty and inequalities in cities. An ecological study performed to identify the determinants of criminality in the municipalities in the state of Minas Gerais indicated higher rates of violent crimes in the most populous municipalities with better human development indexes, probably because of social inequality [29].

Several studies have shown an association between toxoplasmosis and mothers' level of education at the individual level [17, 30, 31]. In the state of Minas Gerais higher prevalence of CT was found in the municipalities with worst performance in the educational attainment dimension and some of its indexes. Nevertheless, this and other important epidemiological variables were not influential in the multivariate model.

In 2008 Brazil hosted a world meeting to celebrate the 100th anniversary of the discovery of *T. gondii*. Parallel to the advances in biological, genetical and immunological research, have been the highlighting of gaps in the areas of prevention and treatment of CT, which has been systematically underestimated in relation to the disability-adjusted life years (DALYs), and which should be included in the list of neglected diseases. From this conference a letter was drafted by a group of professionals dedicated to the study of disease, containing a proposal for the

control of toxoplasmosis in Brazil and suggesting the inclusion of toxoplasmosis in the list of neglected diseases in that country [32].

The World Health Organization (WHO) classifies diseases as neglected when they are prevalent in unprivileged people who have little political expression and priority in public health actions [33]. In September 2000 the United Nations members agreed on the Millennium Development Goals (MDG) Declaration, which gave a commitment to have extreme poverty eradicated by 2015 [34]. Following suit, the Pan American Health Organization Board issued a resolution in 2009 extending this commitment specifically to the eradication of neglected diseases [35]. One decade after the MDG declaration, a preliminary report on neglected tropical diseases estimated that 149 countries are endemically affected with such diseases. Currently, there is an international alliance (Global Network for Neglected Tropical Diseases) and a specific department within the WHO that is specifically engaged in solving the problems related to such diseases [36, 37].

The WHO and the Doctors without Borders have recently proposed a new classification categorizing the neglected tropical diseases as 'global' when they affect the world as whole; 'neglected' when they are more prevalent in developing countries, and 'more neglected' when they are exclusive of developing countries [33]. The neglected diseases are more common in underprivileged groups and affect children's growth, undermining their productive capacity and maintaining the cycle of both poverty and

infection [38]. Hotez and colleagues have published a series of papers analysing the geographical distribution of the major neglected infectious diseases worldwide and emphasized the economic burden of such diseases in the countries where they are prevalent [38–40]. Of such diseases, these authors particularly highlighted the congenital infections because of their potential to lead to cognitive, hearing and ophthalmological disorders in the long term. CT was particularly found to prevail in the poorest and most segregated groups living in regions of the Mississippi Delta, South America, Mexico–USA border and Central and Eastern Europe [38, 40].

According to the results reported herein, CT is a neglected disease in the state of Minas Gerais, as the prevalence of the infection is high and usually affects municipalities with poorer MGSSRI indexes, i.e. municipalities with higher social and economic vulnerability. We understand that the findings cannot be derived at the individual level, but point to the need of testing further hypothesis taking into account both individual and contextual hierarchical levels.

Some limitations of the present study should be noted. The first refers to the unit of analysis. Although the municipalities in general had some characteristics associated with more or less occurrence of toxoplasmosis, they do have internal heterogeneity that could not be captured in this study given its ecological design. However, this type of study is valid and crucial to assess the impact of environmental, demographic and socioeconomic determinants on how the population is likely to become ill [4].

Moreover, the database used for characterizing the municipalities, the MGSSRI index, was not originally created to measure risk factors related to the occurrence of any disease, infectious or not. The process of determining the indexes involved a number of management records of city halls with different levels of organization and therefore subject to inaccuracy [11]. Although acknowledging this limitation in the use of a public database, the MGSSRI index was used with the intent of approaching, as much as possible, the determinants under scrutiny with the actual conditions of the municipalities in the state of Minas Gerais. The year 2006 was chosen because that was the year when the serological survey took place, and the 2000 Census was chosen because it was the only demographic data available at the time of data analysis.

Despite the limitations outlined herein, the study shows the highest prevalence of CT in the municipalities for which the MGSSRI index attests the worst life

conditions. This suggests that policies should aim at human and socioeconomic development as a means of reducing the prevalence of the disease. The results also point to the need of broadening the surveillance system for this disease and to the importance of further studies focusing on both individual and contextual risk factors associated with the distribution of CT in the state of Minas Gerais.

APPENDIX

UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group (UFMGCTBG)

Daniel Vitor Vasconcelos-Santos, MD, PhD; Danuza O. Machado Azevedo, MD, PhD; Wesley R. Campos, MD, PhD; Fernando Oréfice, MD, PhD; Gláucia M. Queiroz-Andrade, MD, PhD; Ericka V. Machado Carellos, MD, MSc; Roberta M. Castro Romanelli, MD, PhD; José Nélío Januário, MD, MSc; Luciana Macedo Resende, MSc; Olindo Assis Martins-Filho, MSc, PhD; Ana Carolina de Aguiar Vasconcelos Carneiro, MSc; Ricardo W. Almeida Vitor, MSc, PhD; Waleska Teixeira Caiaffa, MPH, PhD.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are particularly grateful to the Center for Newborn Screening and Genetic diagnosis (NUPAD), School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Observatório de Saúde Urbana de Belo Horizonte (OSUBH–FM/UFMG). W.T.C. has been awarded productivity research grants from the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

This work was supported by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, No. APQ-00058-09), and by the Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais, Brazil.

DECLARATION OF INTEREST

None.

REFERENCES

1. Remington JS, *et al.* Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: Elsevier, 2011, pp. 918–1041.

2. Petersen E, *et al.* What do we know about risk factors for infection in humans with *Toxoplasma gondii* and how can we prevent infections? *Zoonoses Public Health* 2010; **57**: 8–17.
3. Bahia-Oliveira LM, *et al.* Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* 2003; **9**: 55–62.
4. Proietti FA, *et al.* Context unit and systematic social observation: a review of concepts and methods. *Physis: Revista de Saúde Coletiva* 2008; **18**: 469–482.
5. Elliott P, Wartenberg D. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. *Environmental Health Perspectives* 2004; **112**: 998–1006.
6. Vasconcelos-Santos DV, *et al.* Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology* 2009; **116**: 2199–2205.
7. Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) database (<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=mg>). Accessed 14 June 2012.
8. Dubey JP, *et al.* Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology* 2012; **139**: 1375–424.
9. Center for newborn screening and genetic diagnosis (NUPAD) database (<http://www.medicina.ufmg.br/nupad/>). Accessed 14 June 2012.
10. Economic Development State Secretariat – Government of Minas Gerais database (<http://www.sede.mg.gov.br/pt/minas-em-numeros/produto-interno-bruto-de-minas-gerais>). Accessed 14 June 2012.
11. Minas Gerais State Index of Social Responsibility (MGSSRI) database (<http://www.fjp.gov.br/index.php/indicadores-sociais/-imrs-indice-mineiro-de-responsabilidade-social>). Accessed 12 March 2011.
12. Böhning D, Dietz E, Schlattmann P. Zero-inflated count models and their applications in public health and social science. In: Rost J, Langeheine R, eds. *Applications of Latent Trait and Latent Class Models in the Social Sciences*. Berlin: Waxmann, 1997, pp. 333–444.
13. Faddy MJ. Extended Poisson process modelling and analysis of count data. *Biometrical Journal* 1997; **39**: 431–440.
14. Stata Corp. *Stata User's Guide*. Stata statistical software. Release 10. College Station (TX): Stata Press, 2007.
15. de Mattos Almeida MC, *et al.* Spatial vulnerability to dengue in a Brazilian urban area during a 7-year surveillance. *Journal of Urban Health* 2007; **84**: 334–345.
16. Ribeiro MA, *et al.* Geographic distribution of human T-lymphotropic virus types 1 and 2 among mothers of newborns tested during neonatal screening, Minas Gerais, Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2010; **27**: 330–337.
17. de Amorim Garcia CA, *et al.* Socioeconomic conditions as determining factors in the prevalence of systemic and ocular toxoplasmosis in Northeastern Brazil. *Ophthalmic Epidemiology* 2004; **11**: 301–317.
18. Meerburg BG, Kijlstra A. Changing climate-changing pathogens: *Toxoplasma gondii* in North-Western Europe. *Parasitology Research* 2009; **105**: 17–24.
19. Pawlowski ZS, *et al.* Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznań, Poland. *Health Education Research* 2001; **16**: 493–502.
20. Breugelmans M, Naessens A, Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy – an epidemiological survey over 22 consecutive years. *Journal of Perinatal Medicine* 2004; **32**: 211–4.
21. de Sousa MF, Hamann EM. Family Health Programme in Brazil: an incomplete agenda? *Ciência & Saúde Coletiva* 2009; **14** (Suppl. 1): 1325–1335.
22. Lopes FM, *et al.* Factors associated with seropositivity for anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women of Londrina, Paraná, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2009; **104**: 378–382.
23. Rezende JA, Slomski V, Corrar JL. Municipal public management and efficiency in public expenses: an empirical investigation of public policies and the human development index (HDI) in municipalities of the São Paulo State. *Revista Universo Contábil* 2005; **1**: 24–40.
24. Faria FP, Jannuzzi PM, Silva SJ. Efficiency of municipal expenditure in health and education: an investigation using data envelopment analysis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista de Administração Pública* 2008; **42**: 155–177.
25. Vieira FS, Zucchi P. Resource allocation for pharmaceutical procurement in the Brazilian Unified Health System. *Revista de Saúde Pública* 2011; **45**: 906–913.
26. Szwarcwald CL, *et al.* Health conditions and residential concentration of poverty: a study in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2000; **54**: 530–536.
27. Minamisava R, *et al.* Spatial clusters of violent deaths in a newly urbanized region of Brazil: highlighting the social disparities. *International Journal of Health Geographics* 2009; **8**: 66.
28. Caiaffa WT, *et al.* The urban environment from the health perspective: the case of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2005; **21**: 958–967.
29. Beato Filho CC. Determinants of criminality in Minas Gerais. *Revista Brasileira de Ciências Sociais* 1998; **13**: 74–87.
30. Jones JL, *et al.* *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *American Journal of Epidemiology* 2001; **154**: 357–365.
31. Barbosa IR, de Carvalho Xavier Holanda CM, de Andrade-Neto VF. Toxoplasmosis screening and risk factors amongst pregnant females in Natal, northeastern Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2009; **103**: 377–382.
32. Brazilian Network of Toxoplasmosis/Coordinating Committee of the First National Symposium on Toxoplasmosis. Letter of Búzios: proposition for the control of toxoplasmosis in Brazil. *Scientia Medica* 2010; **20**: 5–8.
33. Morel CM. Innovation in health and neglected diseases. *Cadernos de Saúde Pública* 2006; **22**: 1522–1523.

34. **The General Assembly.** United Nations Millennium Declaration. Resolution 55/2 (<http://www.un.org/millennium/declaration/ares552e.htm>). Accessed 14 June 2012
35. **Pan American Health Organization (PAHO).** World Health Organization (WHO). Elimination of neglected diseases and other poverty-related infections. Forty-ninth directing council. Sixty-first session of the regional committee. Resolution CD49/9 (<http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49-09-e.pdf>). Accessed 14 June 2012
36. **World Health Organization (WHO).** First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564090_eng.pdf). Accessed 14 June 2012
37. **Feasey N, et al.** Neglected tropical diseases. *British Medical Bulletin* 2010; **93**: 179–200.
38. **Hotez PJ.** Neglected infections of poverty in the United States of America. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2008; **2**: e256.
39. **Hotez PJ, et al.** The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2008; **2**: e300.
40. **Hotez PJ, Gurwith M.** Europe's neglected infections of poverty. *International Journal of Infectious Diseases* 2011; **15**: e611–619.

Artigo 4: Doença falciforme

Cópia do artigo

Programa de atenção integral para doença falciforme em Minas Gerais: resultados da triagem neonatal e follow-up em quatro milhões de recém-nascidos durante 16 anos

Comprehensive sickle cell disease program in Minas Gerais, Brazil: screening and short-term follow-up results of four million newborns over a 16-year study period

José Nelio Januario, Marcos Borato Viana, Ana Paula Pinheiro Chagas Fernandes, Mitiko Murao, Junia Guimarães Mourão Cioffi

Introdução

A importância da detecção da doença falciforme em recém-nascidos ficou fortalecida mundialmente em 1986, a partir do estudo de Gaston e colaboradores, preconizando o uso da penicilina como profilaxia para a infecção pneumocócica nesses pacientes.¹

No Brasil, essa importante contribuição científica tardou para ser incorporada às políticas públicas de saúde. Retomando a janeiro de 1997, o jornal de maior circulação no País, *Folha de São Paulo*², dedicou diversas páginas do seu caderno *Ciência* ao relato sobre a situação de um dos relevantes problemas de saúde pública em nosso país, até então negligenciado: a doença falciforme. Surpreende o grau de precisão e abrangência da matéria sobre os aspectos médico e social deste tema; este último, até então, preocupação quase restrita aos movimentos organizados da população negra.

Após sucessivas campanhas desses movimentos, criou-se por ato governamental, em 1995, o fórum *Grupo de Trabalho Interministerial para*

*Valorização da População Negra*³, para fomentar ações diversas relacionadas a esse segmento da sociedade. Como consequência, em 1996, o Ministério da Saúde criou o Programa de Anemia Falciforme (PAF), alentando expectativas de todos aqueles interessados no problema da anemia falciforme no país. No entanto, o que se verificou, no âmbito do PAF, foram poucas e acanhadas ações ministeriais, uma vez que o programa não foi oficializado por ato governamental.

Em março de 1998 – um ano após a contundente denúncia da *Folha de São Paulo* – Minas Gerais, por iniciativa da Secretaria de Estado de Saúde (SES-MG), torna-se o primeiro estado brasileiro a adotar o rastreamento universal da doença falciforme para seus recém-nascidos. Nessa época, o já existente Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) entrava em seu quinto ano de existência, com uma cobertura próxima de 90% dos recém-nascidos para a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito. Essa condição prévia facilitou sobremaneira a rápida expansão da triagem para hemoglobinopatias em todo o estado, tornando-o importante referência em triagem neonatal para hemoglobinopatias,³⁻⁹

Entre diversas citações a respeito dessa iniciativa, destacamos a referência feitas por Serjeant,⁹ pesquisador inglês conhecido internacionalmente por sua vasta contribuição no entendimento da história natural da doença falciforme: “*For diagnostic accuracy, administrative excellence, and comprehensive followup and services, the programme in Minas Gerais must be considered a model for South America and for developing societies elsewhere.*”⁸ Esse pesquisador também colaborou na implantação do programa pioneiro desenvolvido na região de Campinas em 1992 pela Universidade Estadual de Campinas, utilizando como metodologia a eletroforese convencional de hemoglobinas em amostras de sangue de cordão.^{8, 10}

A decisão de implantar o programa em Minas Gerais teve como principal norteadora a experiência dos Estados Unidos da América (EUA), especialmente a partir dos resultados de Gaston e colaboradores¹. O primeiro marco objetivo – em termos de ação pública para a doença falciforme naquele país – ocorreu na conferência de consenso em 1987,¹¹ quando se decidiu pela conveniência de implantar a triagem neonatal universal para a doença falciforme após avaliação de sua distribuição no país. Os estudos foram concluídos seis anos após, com várias

limitações, conforme relatado no consenso de 1993, promovido pela instituição governamental *Agency for Health Care Policy and Research*.¹² Esse consenso foi a principal base da decisão governamental para incluir, a partir de 1996 e em caráter mandatório, a doença falciforme em todos programas estaduais americanos de triagem neonatal.

O objetivo do presente estudo é analisar os resultados obtidos na triagem neonatal para doença falciforme, e seus desdobramentos na rede assistencial e de educação permanente, em 16 anos de atividades do PTN-MG, envolvendo casuística próxima a quatro milhões de recém-nascidos triados. Visa, ainda, colaborar com seus resultados para o aprimoramento das ações do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) que, recentemente, estendeu suas ações para todos os estados do país.

Métodos

Responsabilidades institucionais e éticas

O PTN-MG é coordenado pela SES-MG, enquanto componente do PNTN. A responsabilidade técnica pelas ações de triagem neonatal cabe ao Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (Nupad). A assistência hematológica ambulatorial e de hemoterapia é de responsabilidade da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (Hemominas). O atendimento de urgências e emergências, internações hospitalares e assistência especializada em geral, são de responsabilidade das administrações municipais. Os programas educacionais são promovidos pelo Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias de Minas Gerais (Cehmob-MG), instituído por parceria entre Nupad, Hemominas e Ministério da Saúde.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Coep-UFMG).

Delineamento e amostragem

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva, do tipo observacional e descritivo. Foram incluídos os recém-nascidos triados pelo PTN-MG, cujas amostras de sangue seco foram recebidas pelo laboratório do Nupad no período de 01/03/1998 (data de início dos testes para hemoglobinopatias) a 28/02/2014, perfazendo dezesseis anos exatos. O estudo foi delineado para que fossem conhecidos, por no mínimo um ano, o desfecho clínico dos últimos recém-nascidos detectados com triagem positiva.

Procedimentos laboratoriais e protocolo de triagem

O período entre o terceiro e o quinto dia de vida foi recomendado para a coleta de sangue capilar em calcanhar dos recém-nascidos e depositado em papel-filtro padrão *Whatman/Schleicher & Schuell*. As amostras foram colhidas por todos os 853 municípios do estado, em 2.820 unidades de atenção primária e enviadas pelos Correios para um único laboratório (Nupad), situado na Faculdade de Medicina da UFMG, na capital. A coleta em maternidades foi realizada somente para crianças retidas em unidades de terapia intensiva.

Para a detecção de hemoglobinas variantes, foram utilizadas como primeiro teste de triagem, as técnicas de eletroforese por focalização isoeétrica (*isoelectric focusing electrophoresis – IEF – PerkinElmer®, Turku, Finlândia*) e a cromatografia líquida de alta resolução (*high performance liquid chromatography – HPLC – Bio-Rad, California, EUA*). A IEF foi utilizada nos períodos de 03/1998 a 06/2002 e de 05/2010 a 02/2014. Quanto à HPLC, o período foi de 07/2002 a 04/2010. A alternância ocorreu principalmente por flutuações de custos entre as duas técnicas. Todos os recém-nascidos com amostras consideradas insatisfatórias para análise por IEF ou HPLC – conforme normas do *CLSI* – foram reconvocados.¹³

Todas as amostras com resultados positivos, duvidosos ou indeterminados por IEF – como primeiro teste de triagem – foram repetidos por HPLC. O inverso ocorreu quando a HPLC foi o primeiro teste de triagem. A eletroforese em pH alcalino

(e ácido, se necessário) foi realizada nos laboratórios da Hemominas em todos casos, na primeira ou segunda consulta médica hematológica.

A reação de PCR (*polymerase chain reaction*) alelo-específica foi utilizada como exame confirmatório da IEF inicial, a partir de outubro de 2010. Todas as primeiras amostras com suspeita diagnóstica de doença falciforme (FS, FSA, FSC e FSD) ou com outro padrão eletroforético que sugerisse a presença de hemoglobina S (exceto as amostras FAS, correspondentes a traço falciforme) foram analisadas no Laboratório de Genética do Nupad. As reações de PCR foram feitas com iniciadores (*primers*) específicos para o gene da beta-hemoglobina, códon 6 (GAG, selvagem; GTG, Hb S; e AAG, Hb C) e códon 121 (GAA, selvagem; e CAA, Hb D^{Punjab})

O laboratório do Nupad encontra-se cadastrado no *Newborn Screening Quality Assurance Program (NSQAP)* do *Centers for Control Disease and Prevention (CDC)*, dos EUA.

Follow-up e monitoramento do cuidado

Todas as ações imediatas após a triagem, relacionadas ao controle do fluxo de amostras e procedimentos diversos antes da primeira consulta hematológica, (ou *short-term follow-up*), são controladas pelo Setor de Monitoramento do Cuidado (SMC) do Nupad, por contato constante com os 853 municípios do estado,. As crianças com suspeita de hemoglobinopatias, com indicação de consulta médica, são referenciadas para 11 centros regionais de tratamento hematológico da Hemominas, órgão do governo estadual, responsável pela política de sangue e hemoderivados. Cabe também ao SMC/Nupad o monitoramento do comparecimento às consultas médicas de retorno durante o período de follow-up prolongado (ou *long-term follow-up*). As informações de monitoramento são lançadas no banco de dados do Nupad por meio de formulário impresso de referência e contrarreferência, preenchido pela equipe médica após as consultas. As informações dos centros de tratamento das diversas regiões do estado são enviadas ao SMC por fax ou correio eletrônico. O hemocentro de Belo Horizonte (capital) envia suas informações por portador ou por meio eletrônico.

Resultados

Incidência

Nos dezesseis anos deste estudo, foram triados 4.086.397 recém-nascidos. A Tabela 1 mostra a incidência dos fenótipos encontrados e a ocorrência de situações especiais como variantes não identificadas, resultados inconclusivos e amostras insatisfatórias para as quais, embora solicitada, não se conseguiu nova coleta.

Tabela 1 - Ocorrência de hemoglobinas variantes em nascidos vivos no período de 1998/2014 - Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais

Grupo	Fenótipos ⁽¹⁾⁽²⁾	Denominação	Nascidos vivos	Ocorrência do fenótipo		
				%	Proporção	IC 95%
HbA	FA	Homozigoto A ⁽³⁾	3.884.851	-	-	-
HbS	FS (inclui S/β ^o tal)	Anemia falciforme	1.591	0,039	1:2.568	2448;2701
	FSC	Doença da Hb SC	1.136	0,028	1:3.597	3399;3819
	FSD	Doença Hb SD	22	-	1:185.745	131003;319080
	FSA (inclui SFA, SAF)	Interação S/β ^o tal	114	0,003	1:35.845	30826;43905
	FS + FSC + FSD + FSA	Doença falciforme	(2.863)*	0,070	1:1.427	1376;1482
	FAS	Traço falciforme	135.830	3,320	1:30.1	29.9;30.2
HbC	FC (Inclui C/β ^o tal)	Doença da Hb C	365	0,009	1:11.195	10154;12475
	FCA (inclui CAF, CFA)	Interação C/β ^o tal	35	-	1:116.754	87699;174599
	FCD ou FDC	Hbpatia CD ou DC	8	-	-	-
	FAC	Traço para Hb C	54.006	1,320	1:75,7	75,0;76,3
HbD	FD (Inclui D/β ^o tal)	Doença da Hb D	2	-	-	-
	FAD	Traço para Hb D	1.793	0,044	1:2.279	2178;2390
	FDA	Interação D/β ^o tal	2	-	-	-
HbE	FAE	Traço para HB E	8	-	-	-
Outras variantes	β ^o tal major	-	12	-	-	-
	PHHF ⁽⁴⁾	-	1	-	-	-
	AC/α-tal	-	1	-	-	-
	AS/ α-tal	-	1	-	-	-
	Hb Bart's	Doença da Hb H	27	-	-	-
	Variantes não identificadas ⁽⁵⁾	-	1.464	-	-	-
Outros	Resultados inconclusivos ⁽⁶⁾	-	3.517	-	-	-
	Amostras insatisfatórias ⁽⁷⁾	-	1.611	-	-	-
Total			4.086.397			

(1) Resultados finais definidos por focalização isoeétrica (IEF) e/ou HPLC. Em cerca de mil casos de doença falciforme, houve confirmação por PCR alelo-específica

(2) F, A, S, D, C, J, G, K, N, E, H - nomenclatura para hemoglobinas

(3) Resultado final por recém-nascido Não detectadas outras variantes

(4) Persistência hereditária de hemoglobina fetal em homozigose

(5) Variantes não identificadas, em associação com as hemoglobinas S, C, D, ou E, na presença, ou não da hemoglobina A

(6) Resultados inconclusivos por: prematuridade, presença isolada de Hb F, má qualidade da amostra, informação de transfusão prévia a coleta, suspeita de transfusão prévia pelo perfil encontrado

(7) Primeiras amostras insatisfatórias sem recebimento de nova amostra

(*) Não incluir no total abaixo. Refere-se a um subgrupo.

Etapas da triagem: desempenho

A Tabela 2 ilustra os tempos despendidos em cada etapa do processo de triagem ou *short-term follow-up*, nos dois últimos anos do estudo. A mediana de idade do recém-nascido (RN) no momento da realização da primeira consulta hematológica, foi de 37 dias.

Tabela 2 – Mediana da idade à primeira consulta e tempos despendidos nas etapas de triagem para hemoglobinopatias nos dois últimos anos do estudo (PTN-MG)

Etapas	Tempos despendidos (em dias)						Total
	I	II	III	IV	V	VI	
A	5						5
B	5	1					6
C	5	1	3				9
D	5	1	3	7			16
E	5	1	3	7	1		17
F	5	1	3	7	1	20	37*

I - coleta da primeira amostra; II - retenção da primeira amostra na unidade de saúde; III - transporte da primeira amostra pelos Correios; IV - análise laboratorial da primeira amostra; V - comunicação do resultado ao município; VI - agendamento e comparecimento para primeira consulta hematológica após comunicação do resultado; * idade à primeira consulta hematológica

Amostras insatisfatórias

A Tabela 3 mostra o índice de 1,07% de primeiras amostras consideradas insatisfatórias para a detecção laboratorial de hemoglobinopatias. Obteve-se, por reconvocação, uma segunda amostra satisfatória em 37.860 coletas. Não foram recebidas 1.254 amostras previstas. Portanto, foi possível obter um resultado, para detecção de hemoglobinopatias em 98,93% das crianças triadas.

Tabela 3 – Total de amostras recebidas para detecção de hemoglobinopatias no período de 1/3/1998 a 28/2/2014 em função de sua qualidade e grupo de resultados

Classificação da amostra	Resultado	Total 1ª. coleta	Total 2ª. coleta
Satisfatória	Normal	3.825.436 (93,61%)	37.860
Satisfatória	Alterado	191.001 (4,67%)	2.079
Satisfatória	Inconclusivo	26.022 (0,64%)	1.308
Insatisfatória	-	43.938 (1,07%)	1.437
Não recebidas	-	-	1.254
Total	-	4.086.397 (100%)	43.938

Tratamento e follow-up prolongado

A Figura 1 apresenta, por faixa etária, o número de crianças e adolescentes com doença falciforme, sob acompanhamento na Hemominas em 28 de fevereiro de 2014.

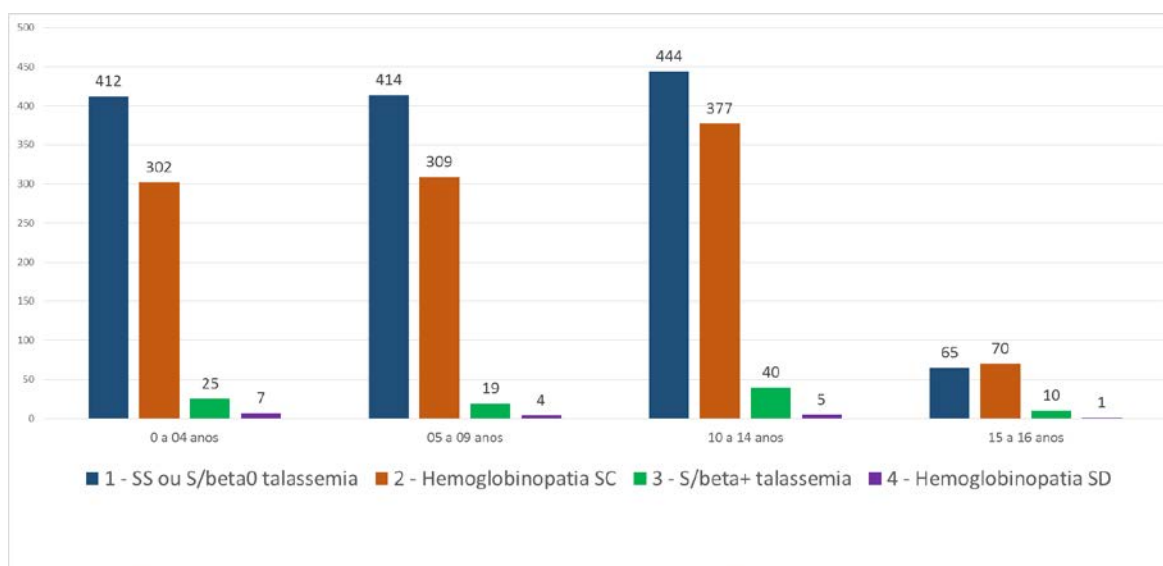


Figura 1 – Número de pacientes com doença falciforme por faixa etária sob acompanhamento hematológico na Hemominas

A Figura 2 apresenta a média anual de consultas por faixa etária, em pacientes acompanhados na Hemominas.

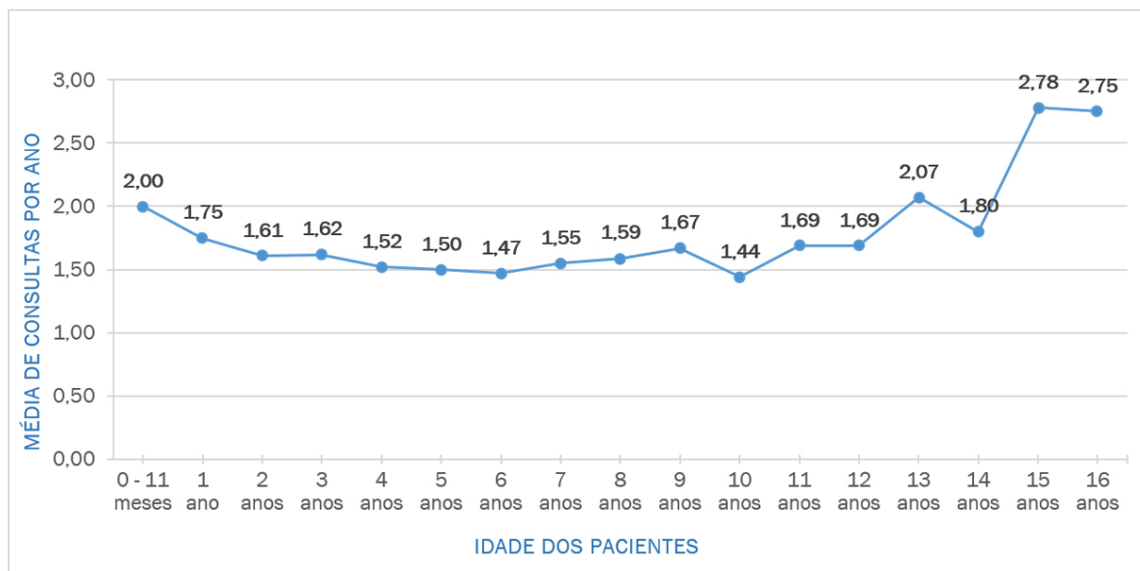


Figura 2 – Média anual de consultas por faixa etária em crianças sob acompanhamento hematológico na Hemominas

A Tabela 4 demonstra a situação global do *follow-up* – em 28 de fevereiro de 2015 – dos 2.853 recém-nascidos que receberam o diagnóstico de doença falciforme na triagem neonatal. Após período de acompanhamento clínico variando entre 6 meses e 3 anos, dez crianças com resultado final de doença falciforme por IEF/HPLC receberam alta devido à não confirmação do diagnóstico inicial. Entre estas, sete com resultado inicial de S/ β^+ talassemia foram confirmadas posteriormente como portadoras do traço falciforme. Entre as três restantes com diagnóstico inicial de SS ou S/ β^0 talassemia, duas receberam o diagnóstico final de traço falciforme e uma de S/persistência de hemoglobina fetal. Três crianças, com idade entre 9 e 14 dias, foram ao óbito antes da realização da primeira consulta hematológica. Os fenótipos encontrados à triagem foram SC (2) e SS (1).

Tabela 4 – Status do follow-up* após triagem positiva

Sob acompanhamento na Hemominas (público)	2.493
Sob acompanhamento em serviço privado	24
Mudança para outro estado	100
Excluído o diagnóstico de doença falciforme†	10
Óbito após a primeira consulta	225
Óbito antes da primeira consulta	3
Recusa ao acompanhamento	5
Não localizado	3
Total	2.863

* Em fevereiro de 2015; † Entre 6 meses a 3 anos de acompanhamento

Além dos casos detectados pelo PTN-MG, a Hemominas realiza também o mesmo tipo de acompanhamento para pacientes com hemoglobinopatias, diagnosticados antes da implantação da triagem neonatal, ou de adultos diagnosticados após a mesma. Em dezembro de 2014, encontravam-se sob o acompanhamento da Hemominas, 7.480 pacientes com hemoglobinopatias.

Estudos moleculares

A Tabela 5 demonstra a contribuição que a técnica de biologia molecular, como método confirmatório dos resultados de casos suspeitos e duvidosos de doença falciforme e outras hemoglobinopatias, obtidos inicialmente com a IEF (outubro de 2010 a fevereiro de 2015).

Tabela 5 - Resultados obtidos por IEF na primeira amostra e reavaliados por PCR alelo-específica na mesma amostra de sangue seco

IEF	Genótipo por PCR alelo específica											
	?+?	A	A+?	A+C	A+S	C	S+C	S+D ^{Punjab}	S+?	C+?	S	Total
A+Var	0	0	105*	2	8*	0	0	0	0	0	0	115
FC	0	0	0	16*	0	93	0	0	0	0	0	109
FCA	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	6
FF	1*	2*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
FS	0	0	0	0	47*	0	0	0	0	0	444	491
FSA	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0	13*	29
FSC	0	0	0	0	0	0	334	0	0	0	0	334
FSD	0	0	0	0	0	0	0	8*	5*	0	0	13
FCD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2*	0	2
Total	0	2	105	24	71	93	334	8	5	2	457	1102

* As caselas marcadas com * representam casos em que a PCR contribuiu para o esclarecimento diagnóstico

?+?: Todas as PCRs alelo-específicas negativas

A: PCR positiva apenas para códon 6 GAG

A+?: PCR positiva apenas para códon 6 GAG; variante "rara" em heterozigose

A+C: PCR positiva para códon 6 GAG e AAG

A+S: PCR positiva para códon 6 GAG e GTG. No caso de IEF ser FS, trata-se de S/Beta-talassemia

C: PCR positiva apenas para códon 6 AAG; negativa para GAG

S+C: PCR positiva para códon 6 GTG e AAG

S+D^{Punjab}: PCR positiva para códon 6 GTG e GAG, além de positiva para códon 121 GAA e CAA (D^{Punjab})

S+?: PCR positiva para códon 6 GTG e GAG; negativa para códon 121 CAA (D^{Punjab}); portanto, SD^{não-Punjab}

C+?: PCR positiva para códon 6 AAG e GAG; negativa para códon 121 CAA (D^{Punjab}); portanto, CD^{não-Punjab}

S: PCR positiva apenas para códon 6 GTG; negativa para GAG

De 1.102 casos submetidos à PCR alelo específica, em 207 casos (18,8%) essa técnica foi útil no esclarecimento diagnóstico. A contribuição no diagnóstico de doença falciforme foi de 11,5%: em 520 casos de recém-nascidos FS ou FSA, o diagnóstico de SS ou S β -talassemia foi alterado em 60 casos. A contribuição no diagnóstico da hemoglobinopatia SD^{Punjab} foi a seguinte: de 13 casos SD, 8 eram, realmente, SD^{Punjab} e 5 SD^{não-Punjab}.

Educação em saúde

Com o objetivo de exercer atividades educacionais e de apoio social para pacientes e seus familiares, foi criado em 2005 o Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias de Minas Gerais (Cehmob-MG)¹⁴, por meio de parceria entre o

Nupad, Hemominas e Ministério da Saúde. Os principais projetos desenvolvidos pelo Cehmob-MG, na área educacional, e uma síntese de seus resultados foram os seguintes:

a) *Doença Falciforme: linha de cuidados na Atenção Primária à Saúde*¹⁵ - O projeto utiliza prioritariamente ferramentas de Educação à Distância (EAD), com duração de 90 horas. Iniciou-se em 2010 e, até dezembro de 2014, formou 801 facilitadores em 158 municípios. Do total de 28 Unidades Regionais de Saúde (URS) da SES-MG, 25 contam com facilitadores formados. Estima-se que, aproximadamente, 1.500 crianças com doença falciforme triadas pelo PTN-MG residam nos municípios já alcançados pelo projeto.

b) *Projeto Aninha: cuidando da gestante com doença falciforme*¹⁶ - Entre o início do projeto (2006) até o final de 2014, foram cadastradas 214 gestantes. Em 2014, 41 gestantes encontravam-se sob acompanhamento. Além dos aspectos educacionais, humanização do atendimento e apoio social, foi desenvolvido protocolo assistencial hematológico/obstétrico em conjunto com a Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital Odilon Behrens e outras instituições. Estudos específicos foram realizados e publicados, visando ao aperfeiçoamento do protocolo assistencial.^{17, 18}

b) *Saber para Cuidar: Doença Falciforme na Escola*¹⁹ - O projeto, criado em 2012, conta com a parceria do Cehmob-MG, SES-MG e Secretaria de Estado de Educação de Minas Gerais. A metodologia utilizada é EAD, com duração de 30 horas com foco nos servidores estaduais de educação. Por meio de cooperação internacional com a De Montfort University no Reino Unido, produziu-se material educacional voltado para profissionais da educação,¹⁹ tendo realizado, até o momento, cinco oficinas preparatórias na região metropolitana de Belo Horizonte.

Discussão

Entre as hemoglobinas variantes estruturais, a hemoglobina S (HbS) é a mais comum em termos mundiais, sendo também aquela com maiores repercussões clínicas.²⁰ As prevalências mais elevadas ocorrem na África subsaariana, Oriente Médio, Índia e regiões para onde afluíram correntes migratórias oriundas da África, como a Europa Ocidental e costa leste das Américas.²¹ No Brasil, a prevalência estimada da doença falciforme (DF) varia entre 1:650 (Bahia) a 1:13.500 (Santa Catarina).⁶

No presente estudo, a incidência neonatal de todos os subtipos da DF foi de cerca de um caso para 1.400 recém-nascidos. Para o subtipo SS, o mais grave, a incidência foi de, aproximadamente, 1: 2.500. Minas Gerais, portanto, situa-se no grupo de estados com a segunda maior incidência no Brasil.^{6, 22} Destaca-se, também, a elevada proporção do subtipo SC, em contraste com a incidência muito menor em estados da região Sul e, mais ainda, em comparação com o estado americano da Califórnia, de composição múltipla étnica.^{22, 23} A incidência de β -talassemia maior (1:340.000) é bem mais baixa que aquela verificada, por exemplo, em São Paulo, onde a imigração italiana foi bem mais acentuada do que em MG.

A cobertura populacional do PTN-MG em seus últimos anos atinge aproximadamente 92% dos nascimentos no estado, ficando cerca de 8% sob cobertura de serviços privados. Considerando-se essa elevada cobertura e o fornecimento de resultados em 98,93% das crianças triadas (Tabela 3), pode-se afirmar que os dados epidemiológicos apresentados pelo PTN-MG podem ser considerados de base populacional.

Diversos parâmetros são propostos atualmente para avaliar o desempenho dos programas de triagem neonatal.²⁴ A idade à primeira consulta especializada é, seguramente, um dos principais, pois demonstra se a intervenção foi realizada em tempo oportuno ou não. A mediana de idade encontrada neste estudo foi de 37 dias, observando-se que o resultado foi disponibilizado com uma mediana de 17 dias. Não existe recomendação unânime sobre o momento exato de se iniciar o tratamento, especialmente, o início da penicilina profilática. Em recente consenso promovido

pelo *National Institutes of Health* (NIH) dos EUA, recomendou-se que a triagem, exames confirmatórios e a avaliação clínica devem ser concluídos nos primeiros dois meses de idade.²⁵ Em relação aos resultados do PTN-MG, pode-se observar que a diminuição do tempo para emissão do resultado e agendamento das consultas pode contribuir para uma redução sensível no tempo encontrado. O tempo de emissão do resultado encontra-se, em 2015, no patamar adequado de dois dias.

Observa-se na Figura 1 que a faixa etária de 10 a 16 anos corresponde a 35% dos quase 3 mil pacientes oriundos da triagem neonatal, sob acompanhamento na Hemominas. Essa constatação tem relevância para orientar os gestores da necessidade de se estabelecerem ações específicas de atenção aos adolescentes, especialmente na transição da assistência pediátrica para a adulta. Apesar de existirem, no plano formal, diretrizes governamentais para as chamadas “linhas de cuidados”, “ciclos de vida” e outras, elas não foram viabilizadas, na prática, para pessoas com doença falciforme, sobrecarregando os serviços de referência em triagem neonatal do PNTN com responsabilidades assistenciais fora do seu escopo de ação. Essa lacuna assistencial, associada com a premente necessidade de ações em saúde reprodutiva nesse grupo etário, deve merecer especial atenção na organização dos serviços de saúde para a doença falciforme. Encontram-se bem documentadas evidências sobre a subestimação de cuidados assistenciais para adolescentes com DF.²⁶

Ainda em relação aos adolescentes, observa-se na Figura 2, nítido aumento da média de consultas eletivas hematológicas, realizadas por ano nos ambulatórios da Hemominas, a partir dos 12 anos de idade. Isso poderia ser explicado pela identificação, nesse período, de alterações orgânicas crônicas em adolescentes com DF e pela inclusão em protocolos especiais de tratamento, como o uso de hidroxiuréia, quelação de ferro e/ou hipertransfusão. Poderia, ainda, dever-se a aumento de eventos agudos, como a crise álgica, no momento de transição para a vida adulta. É sabido que, nessa faixa etária, as ações de autocuidado e responsabilização precisam ser divididas entre a família e o adolescente, sendo frequente o afastamento do jovem das ações de vigilância à saúde desenvolvidas pela atenção primária.

Os dados de *follow-up*, explicitados na Tabela 4, foram atualizados para fevereiro de 2015 e reforçam a intrínseca relação entre programas de triagem neonatal e o sistema formal de saúde. Considerando os 2.745 casos de DF com evolução conhecida até a data de atualização dos dados, constata-se a elevada taxa de mortalidade de 8,3% para pacientes do PTN-MG com até 17 anos de idade. Dois estudos de probabilidade de sobrevivência mostram que a taxa de mortalidade para DF em Minas Gerais vem se mantendo elevada nos últimos anos, reforçando as considerações já emitidas sobre a necessidade de melhorias assistenciais sob responsabilidades da gestão estadual e municipal.^{4, 27, 28}

Um dos grandes desafios atuais dos programas de triagem neonatal é garantir, portanto, um adequado *follow-up*, pois essa etapa depende diretamente da forma de organização geral do sistema de saúde em que o programa de triagem se desenvolve. Por estas razões, a conceituação de triagem neonatal, caminha cada vez mais para uma abordagem sistêmica em saúde pública,^{29, 30} evitando reducionismos no plano laboratorial. Para a doença falciforme, esta abordagem é crucial, dado que o paciente, pela cronicidade e gravidade de sua condição, necessita de cuidados em todos os níveis de atenção à saúde. Além da taxa de mortalidade, ainda não estão descritos parâmetros consensuais para medir os resultados do seguimento clínico.

A adoção, pelo PTN-MG, de testes moleculares para confirmação do diagnóstico dos diversos subtipos de DF, desde outubro de 2010, mostrou-se experiência exitosa, conforme demonstrado na Tabela 5. Em primeiro lugar, o método permite a distinção das formas SS e S β^0 -talassemia, ambas com padrão FS, tanto se utilizada a IEF ou a HPLC, como teste inicial de triagem. Também permite fazer, com segurança, o diagnóstico da forma homozigótica SS em criança na qual foi feita hemotransfusão não relatada e que aparenta ser portadora de S β^+ -talassemia, pela presença da hemoglobina A, proveniente do doador e não da própria criança. Permite, ainda, distinguir a criança com Hb SD^{Punjab} daquela com Hb SD^{nao-Punjab}. Em todas essas situações, já na primeira consulta especializada, o pediatra ou hematologista disporá da informação correta para explicar o prognóstico da criança para os familiares. Experiência similar, embora com particularidades inerentes à realidade local, na qual a imigração de chineses e coreanos é muito pronunciada, é

relatada pelo programa californiano de triagem. Em 5% dos casos, métodos moleculares modificaram o diagnóstico inicial feito pela triagem.²³

A adoção de atividades de educação permanente como fator essencial para o êxito de programas de triagem neonatal encontra hoje evidências bem estabelecidas.^{31, 32} A criação do Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias de Minas Gerais (Cehmob-MG), apoiada pelo Ministério da Saúde, trouxe novo alento para o PTN-MG, na medida que concentra todas as iniciativas institucionais ou informais relacionadas à educação em hemoglobinopatias, em forte sintonia com a Associação de Pessoas com Doença Falciforme e Talassemia de Belo Horizonte e Região Metropolitana (Dreminas) e Federação Nacional de Pessoas com Doença Falciforme (Fenafal). Por meio das ações do Projeto Aninha¹⁶ as gestantes com doença falciforme encontram hoje em Minas Gerais um local seguro e humanizado para tratar de sua condição especial, assegurado por acordo entre os gestores locais do Sistema Único de Saúde. Da mesma forma, caminha-se rapidamente para estender o processo educacional aos profissionais da rede estadual de educação.³³ Nesse contexto, são louváveis as iniciativas internacionais na área de educação, expressas pela *Worldwide Initiative on Social Studies in Haemoglobinopathies* <http://www.wissh.net/> e *Global Sickle Cell Disease Network* <http://www.globalsicklecelldisease.org/>.

Em função dos resultados apresentados, pode-se concluir que o PTN-MG vem cumprindo adequadamente sua responsabilidade institucional de detectar, em tempo oportuno, crianças com doença falciforme e outras hemoglobinopatias. Por meio deste estudo, pode-se verificar também seu compromisso com o monitoramento do cuidado aos casos detectados, ao longo de seu ciclo de vida, dentro de uma visão humanizada e integral. Para otimização de suas ações, visando melhores resultados para ações de tratamento, há necessidade de medidas – com pouco impacto financeiro – de regulação por parte, especialmente da gestão estadual, visando facilitar o acesso desses pacientes aos cuidados de urgência, emergência e atenção especializada.

Referências

1. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1593-9.
2. Sá V, Freire VT. Saúde pública ignora doença hereditária mais comum no Brasil. *Folha de São Paulo, São Paulo, 19 de janeiro. 1997. Caderno Ciência, p. 5-7.*
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Grupo de Trabalho Interministerial para Valorização da População Negra [internet]. Construindo a democracia racial. Brasília; 1998 [acesso em jan 2013]. Disponível em: <http://www.biblioteca.presidencia.gov.br/ex-presidentes/fernando-henrique-cardoso/publicacoes-1/construindo-a-democracia-racial>.
4. Wang WC. Newborn screening for sickle cell disease: necessary but not sufficient. *Jornal de Pediatria.* 2015;DOI: 10.1016/j.jped.2015.01.002.
5. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2007;29:204-206.
6. Naoum PC. Sickle cell disease: from the beginning until it was recognized as a public health disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):7-9.
7. NHS Sickle Cell & Thalassaemia Screening Programme - [Internet] International Workshop on haemoglobinopathy screening to inform the screening developments in England - Kings Fund - 2001. [acesso em fev 2015]. Disponível em: <http://sct.screening.nhs.uk/research-evidence>.
8. Serjeant GR. Screening for sickle-cell disease in Brazil. *Lancet.* 2000;356(9224):168-9.
9. Serjeant GR, Serjeant BE. *Sickle Cell Disease.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2001.
10. Brandelise S, Pinheiro V, Gabetta CS, Hambleton I, Serjeant B, Serjeant G. Newborn screening for sickle cell disease in Brazil: the Campinas experience. *Clin Lab Haematol.* 2004;26(1):15-9.
11. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA.* 1987;258(9):1205-9.
12. Sickle cell disease: guideline overview. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, Maryland. *J Natl Med Assoc.* 1993;85(8):581-3.
13. CLSI. CLSI. Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard—Sixth Edition. CLSI document NBS01-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.; 2013.
14. Cehmob-MG - Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias [homepage na internet]. Belo Horizonte: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - Nupad/UFMG - e Fundação Hemominas; c2013 [atualizado em 26 agosto 2014; acesso em 25 set 2014]. Disponível em: <http://www.cehmob.org.br/>
15. Cehmob-MG - Doença Falciforme: linha de cuidados na Atenção Primária à Saúde [acesso em 25 fev 2015]. Disponível em: http://www.cehmob.org.br/?page_id=224

16. Cehmob-MG - Projeto Aninha: cuidando da gestante com doença falciforme [acesso em 23 jan 2015]. Disponível em: http://www.cehmob.org.br/?page_id=226
17. Resende Cardoso PS, Lopes Pessoa de Aguiar RA, Viana MB. Clinical complications in pregnant women with sickle cell disease: prospective study of factors predicting maternal death or near miss. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36(4):256-63.
18. Costa VM, Viana MB, Aguiar RA. Pregnancy in patients with sickle cell disease: maternal and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014:1-5.
19. Cehmob-MG. Doença falciforme: Escola, Saúde e Segurança- Manual para políticas sobre a doença falciforme na escola [acesso em jan 2015]. Disponível em http://www.sicklecellanaemia.org/wp-content/uploads/2015/01/Portuguese-Language-Version_FINAL_Nov-2014-2.pdf.
20. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood.* 2010;115(22):4331-6.
21. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet.* 2013;381(9861):142-51.
22. Castro Lobo CL, Ballas SK, Domingos ACB, Moura PG, Nascimento EM, Cardoso GP, et al. Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatric Blood & Cancer.* 2014;61(1):34-9.
23. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters MC, Lubin B, Lorey F, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(4):486-90.
24. Therrell BL, Jr., Schwartz M, Southard C, Williams D, Hannon WH, Mann MY, et al. Newborn Screening System Performance Evaluation Assessment Scheme (PEAS). *Semin Perinatol.* 2010;34(2):105-20.
25. NIH - National Institutes of Health [internet] Evidence-based management of sickle cell disease: expert panel report, 2014 [atualizado em set 2014; acesso em jan 2015]. Disponível em <http://www.nhlbi.nih.gov/evidence/periodicos.capes.gov.br/health-pro/guidelines/sickle-cell-disease-guidelines/>.
26. Blinder MA, Vekeman F, Sasane M, Trahey A, Paley C, Duh MS. Age-related treatment patterns in sickle cell disease patients and the associated sickle cell complications and healthcare costs. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(5):828-35.
27. Sabarense AP, Lima GO, Silva LML, Viana MB. Survival of children with sickle cell disease in the comprehensive newborn screening programme in Minas Gerais, Brazil. *Paediatrics and International Child Health.* 2015;DOI:10.1179/2046905515Y.0000000001.
28. Fernandes AP, Januario JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(4):279-84.
29. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, Parks JS, et al. US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr.* 2000;137(4 Suppl):S1-46.
30. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Newborn Screening Follow-up; Approved Guideline. CLSI document I/LA27-A [ISBN 1-56238-606-9]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006.; 2006.

31. Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Linzer D. Enhancing communication in the 21st century. *Pediatrics*. 2006;117(5 Pt 2):S315-9.
32. Davis TC, Humiston SG, Arnold CL, Bocchini JA, Jr., Bass PF, 3rd, Kennen EM, et al. Recommendations for effective newborn screening communication: results of focus groups with parents, providers, and experts. *Pediatrics*. 2006;117(5 Pt 2):S326-40.
33. Cehmob-MG - Saber para Cuidar, Doença Falciforme na Escola [acesso em 25 fev 2015]. Disponível em: http://www.cehmob.org.br/?page_id=222

Considerações Finais

No que se refere à triagem neonatal no país, Minas Gerais ocupa papel de destaque, em termos da resolutividade do Programa, pioneirismo, universalidade e caráter integralmente público. Manifestações de reconhecimento internacional têm sido também registradas, especialmente sobre sua metodologia de monitoramento do cuidado pós-diagnóstico e o tratamento integral das crianças com doença falciforme.

Inovando estratégias, desde 1993, de estrito controle no seguimento dos casos suspeitos ou positivos, aliadas à utilização de tecnologias modernas para rastreamento laboratorial de doenças, o Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais trouxe contribuições significativas para a elaboração das bases do Programa Nacional de Triagem Neonatal, lançado em 2001 pelo Ministério da Saúde.

Considerando as dificuldades metodológicas — pela abrangência do tema — esta Tese procurou registrar e compartilhar cientificamente essa vivência, do modo mais consolidado possível, com outros atores e estudiosos também comprometidos com processos semelhantes no plano nacional e internacional. Trata-se de experiência que interessa principalmente àqueles que acreditam ser possível prover assistência integral de saúde à população, mesmo nas condições de um país, cujo modelo de economia é dependente e prisioneiro dos movimentos especulativos internacionais, chamado atualmente de “mercado”. Seu relativo isolamento dos centros de decisões políticas e econômicas no mundo leva à completa dependência tecnológica do país, especialmente no setor saúde, no que se refere às chamadas “tecnologias duras”. Uma rápida visita aos laboratórios de triagem neonatal nos diversos centros de referência que compõem o PNTN é ilustrativa para respaldar esta afirmação. O estudo realizado por iniciativa do Ministério da Saúde, "Diagnóstico Situacional do PNTN nos Estados Brasileiros " — mencionado na seção anterior — desvela com clareza essa realidade.

As barreiras a serem superadas no PTN-MG, mas também no âmbito das políticas públicas nacionais, não são poucas. O modelo de financiamento em saúde

— baseado em procedimentos — vem afetando de maneira sensível os resultados dos programas estaduais de triagem neonatal, na medida em que distorce o principal objetivo da triagem que é o tratamento em tempo oportuno. As preocupações têm ainda muito foco em atividades de cunho laboratorial, deixando as famílias à mercê de sua própria iniciativa, em um sistema de saúde pouco afeito ao cuidado a pessoas com doenças congênitas e genéticas. Isolados das principais ações programáticas das gestões estaduais, os Serviços de Referência em Triagem Neonatal se desdobram em esforços para serem reconhecidos na rede de atenção à saúde, contudo, nem sempre obtêm êxitos nesse propósito. A criação recente da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras aponta um possível caminho, mas ainda não se efetivou na prática.

A evolução do PTN-MG e de seus resultados positivos — enquanto componente do PNTN — sempre contou com a condução técnica do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (Nupad), respaldada pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, instância responsável pela gestão política do programa.

A análise cuidadosa de toda essa experiência, no seu contexto histórico, político-institucional e técnico-científico — exposta nesta Tese — poderá servir de base para a elaboração, calcada em experiências reais, de modelos futuros que possam agregar ao Sistema Único de Saúde princípios doutrinários de universalidade, integralidade e equidade.

A trajetória e os resultados de 22 anos de trabalho interativo Nupad-PTN/MG remetem a algumas reflexões no contexto da universidade e da saúde pública.

No plano da universidade, possibilitam uma compreensão mais profunda da ação impulsionadora da extensão rumo a um rico manancial de oportunidades para o arejamento do ensino, crescimento da pesquisa e desenvolvimento tecnológico. Mais que isso, refletem o almejado alinhamento entre conhecimento e prática, esta exercida onde dela se necessita. Neste caso, junto às centenas de municípios mineiros, cada um com sua história, com seu povo, com sua sabedoria.

Na medida em que o país avança para colocar em prática uma formulação universal do seu sistema de saúde, ficará no passado a universidade

preponderantemente contemplativa. Haverá necessidade de se evoluir para estruturas mais participativas, de cooperação com outras estruturas e inseridas fortemente na sociedade que a abriga e sustenta.

Os resultados apresentados neste trabalho são fruto de um esforço interinstitucional que se move pela perspectiva da garantia de uma saúde integral, por mais distante e difícil que isso possa parecer. O esforço para atingi-la, como mostrou esta experiência, exigiu o resgate de princípios simples de humanização, há muito abandonados nos bancos das salas de espera.

O reconhecimento espontâneo pelos usuários e gestores municipais dos resultados alcançados, no que foi possível ser feito nas condições dadas, mostra que este pode ser um bom caminho a seguir.

Por se tratar de estudo observacional e descritivo, envolvendo aspectos diversos de organização de triagem populacional e cuidado em saúde pública, não foi possível o desenvolvimento de modelos quantitativos de comparação com outras experiências, assim como estudos aprofundados de custo-benefício.

O estudo teve como principal preocupação organizar as diferentes facetas de uma experiência em saúde pública de 22 anos, alinhando-as em torno de um objetivo bem definido, assim como caracterizando, com a melhor precisão possível, o papel dos seus atores institucionais

Acredita-se que o estudo possa ter organizado os fatos e tecido as interconexões que, muitas vezes, ficam velados ou mal compreendidos quando não analisados na sua totalidade. Espera-se que este esforço de análise venha estabelecer um novo patamar para o aperfeiçoamento da triagem neonatal no estado de Minas Gerais e no País, facilitando a organização de estudos posteriores mais aprofundados sobre seus diferentes tópicos.

Anexos

Recomendações do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Criança e do Adolescente, para formato de tese

RESOLUÇÃO 03/2010, de 05 de fevereiro de 2010

O Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG, no uso de suas atribuições, e considerando a necessidade de regulamentar o formato de teses e dissertações do Programa,

RESOLVE:

Art. 1º - A tese de doutorado e a dissertação de mestrado poderão ser elaboradas no formato convencional e no formato de artigo.

Parágrafo único - O formato de artigo é considerado preferencial pelo colegiado do Programa, principalmente para o doutorado.

Art. 2º - O Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente propõe o seguinte roteiro para elaboração da dissertação/tese no formato de artigo:

- Introdução: duas a três páginas para contextualizar a dissertação/ tese e explicar sua estrutura cujos resultados serão apresentados sob formato de artigos;
- Revisão da literatura: preferencialmente sob formato de artigo de revisão;
- Objetivos: redigido da forma convencional (uma ou duas páginas);
- Métodos: redigido da forma convencional e detalhado;
- Resultados e discussão: sob a forma de artigo ou artigos;

- Conclusão ou considerações finais: até cinco páginas.
- Anexos/Apêndices

Art. 3º - Outros aspectos de formatação:

Referências bibliográficas: serão apresentadas após cada sessão da dissertação/tese de acordo com as normas de Vancouver e conforme as recomendações específicas de cada periódico para os quais os artigos serão submetidos.

A dissertação de mestrado e a tese de doutorado poderão conter os textos escritos na língua inglesa, de acordo com esta resolução.

Art. 4º. Os casos omissos e especiais serão decididos pelo Colegiado de Pós-Graduação. Art. 5º. Esta Resolução entra em vigor na data de sua aprovação.

Prof. Joel Alves Lamounier

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Saúde da Criança e do Adolescente

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – Coep



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP


Projeto: CAAE – 38996614.7.0000.5149

Interessado(a): Prof. José Nélio Januário
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 18 de dezembro de 2014, o projeto de pesquisa intitulado **"Triagem Neonatal em Minas Gerais: análise de seu contexto histórico e político-institucional com enfoque nas estratégias empregadas e resultados alcançados"**.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.


Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

Apêndices

Livro publicado (2013): *Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros*

Januario JN, Campos FC, Vaz FA, Castro IP, Faria LC, Paranhos L. Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros. Versão resumida [internet]. Belo Horizonte: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2013 [atualizado em 4 nov 2014; acesso em 4 nov 2014]. 34p. Disponível em: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2014/10/Diagnostico-situacional-PNTN1.pdf>

Esta publicação é uma síntese da pesquisa “Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros e encontra-se disponível no endereço eletrônico citado acima. O conteúdo completo encontra-se nos acervos da Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – MS
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE – SAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
NÚCLEO DE AÇÕES E PESQUISA EM APOIO DIAGNÓSTICO – NUPAD/FM/UFMG

Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros



NUPAD
Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
UFMG



UFMG

Ministério da
Saúde

BRASIL
PAÍS RICO E PAÍS SEM POBREZA

MINISTÉRIO DA SAÚDE – MS

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE – SAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS NÚCLEO DE AÇÕES E
PESQUISA EM APOIO DIAGNÓSTICO – NUPAD/FM/UFMG

Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros

Belo Horizonte

2013

NUPAD
FACULDADE DE MEDICINA
UFMG



UFMG

Ministério da
Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

Diagnóstico Situacional do

Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros

Direitos exclusivos Copyright

© 2012 by NUPAD

Av. Professor Alfredo Balena, 189 – 10º

andar Bairro: Santa Efigênia

30130-100 – Belo Horizonte, MG –

Brasil Tel. (31) 3409-8900

www.nupad.medicina.ufmg.br

Projeto gráfico: Folium

Ficha catalográfica

N964d Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico-NUPAD Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos estados brasileiros: relatório técnico / Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico – NUPAD. Belo Horizonte: NUPAD, 2013.

34 p.: il.

ISBN: 978-85-62352-10-2

1.Triagem Neonatal. 2. Avaliação de Programas e Projetos de Saúde. 3.Recém-Nascido. 4. Diagnóstico. 5. Diagnóstico da Situação em Saúde. I.Título.

NLM: WA 540

CDD: 614

Ficha catalográfica elaborada pela Central de Projetos do Nupad.

Bibliotecária responsável: Andréia Ribeiro Farah.

Todos os direitos autorais estão reservados e protegidos pela Lei nº 9.610 de 19 de fevereiro de 1998. É proibida a duplicação ou reprodução desta obra, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem a permissão prévia, por escrito, do NUPAD.

Diagnóstico Situacional do PNTN nos Estados Brasileiros*

Coordenação Geral da Pesquisa

José Nelio Januario

Consultor Especial

Francisco C. Cardoso de Campos

Equipe de Pesquisa

*Francisco C. Cardoso de Campos
Fernando Antônio Camargos Vaz
José Nelio Januario*

*Isabel Pimenta Spínola Castro
Lívia Cecília Cimini Martins Faria
Lucíola Paranhos*

Equipe técnica PNTN/CGSH/MS

Ana Stela Goldbeck

Ana Clécia Santos Marchi

*Paula Juliana Antoniazzi Zamaro
Renata Augusto Martins Rodrigo
Lino de Brito*

Tânia Marini de Carvalho

Pesquisadores Associados

*Adriana Temponi Antônio
Carlos Ribeiro Bruna
Pereira Lopes Carolina
Lopes de Freitas Cléia
Santos*

*Daniel Uirapuru Guaraci
Fernando Antônio Camargos Vaz
Gustavo Cesar Augusto Moreira
Laura Jardim*

*Liliane Moraes Amaral
Lucas Cunha*

Luís Tôres Barros

*Maria Flávia Pires Barbosa
Mariana Dias*

*Mauro Lucio Jeronymo Michele
Cristina de Assis Dutra Rafael
Câmara*

Raul Costa Duarte

*Robson Alvarenga de Carvalho
Vero Pinto*

Wiliane Viriato Rolim

*O Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal compõe uma das ações estratégicas do Projeto de Reformulação do Programa Nacional de Triagem Neonatal, conforme Termo de Cooperação 183/2011 firmado entre o Ministério da Saúde e a Universidade Federal de Minas Gerais.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1

Fluxograma da proposta de reformulação do PNTN

Tabela 1

Início dos serviços de triagem neonatal no estado

Tabela 2

Formação profissional dos Coordenadores Estaduais

Tabela 3

Formação profissional dos Coordenadores do SRTN

Tabela 4

Ano de admissão na função de Coordenador Estadual

Tabela 5

Ano de admissão na função de Coordenador do SRTN

Tabela 6

Caracterização dos Serviços de Referência por UF

Tabela 7

Principais argumentos usados para justificar o déficit na cobertura

Tabela 8

Avaliação do serviço dos Correios

Tabela 9

Uso do serviço dos Correios para transporte das amostras para os SRTNs

Tabela 10

Padrões de controle de qualidade usados nos laboratórios

Tabela 11

Caráter institucional dos laboratórios de triagem neonatal

Tabela 12

Os 3 procedimentos com valores mais defasados na visão dos Coordenadores do SRTN

Tabela 13

Modalidade de remuneração do SRTN com os recursos federais do SUS

Tabela 14

Relação entre a Coordenação Estadual e SRTN na visão do coordenador do SRTN

Tabela 15

Participação da CIB na Triagem Neonatal

Tabela 16

Visão da Coordenação Estadual quanto à cobertura dos custos com educação permanente por parte do MS

Tabela 17

Sistema de Informação utilizado no SRTN

Tabela 18

Classificação do acesso da associação ao SRTN

Tabela 19

Classificação do acesso da associação à Coordenação Estadual

LISTA DE SIGLAS

- AIDPI ____ Atenção Integral às Doenças Prevalentes na Infância
- AME ____ Ambulatório Médico de Especialidades
- APAC ____ Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
- APAE ____ Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
- CDC ____ Centers for Disease Control and Prevention
- CEID ____ Coordenadoria Estadual para Integração da Pessoa Portadora de Deficiência
- CIB ____ Comissão Intergestores Bipartite
- CIPOI ____ Centro Integrado de Pesquisas Oncohematológicas na Infância
- CIR ____ Comissão Intergestores Regional
- CNES ____ Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
- COSEMS _ Colegiado dos Secretários Municipais de Saúde
- CPS ____ Coordenadoria de Planejamento de Saúde
- DAS ____ Departamento de Ações em Saúde
- DATASUS _ Departamento de Informática do SUS
- DHO ____ Desenvolvimento Humano Organizacional
- DF ____ Doença Falciforme
- DNV ____ Declaração de Nascido Vivo
- DRS ____ Departamentos Regionais de Saúde
- DSEI ____ Distrito Sanitário Especial Indígena
- ECA ____ Estatuto da Criança e do Adolescente
- FAMEMA _ Faculdade de Medicina de Marília
- FC ____ Fibrose Cística
- FEPE ____ Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional

FISEPE __ Empresa de Fomento da Informática de Pernambuco

HAC ____ Hiperplasia Adrenal Congênita

HC ____ Hipotireoidismo Congênito

HCCPG __ Hospital Central Coronel Pedro Germano

HCFMRP_ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

HEMOAM_ Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas

HEMOAP _ Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá

HEMOBA _ Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia

HEMOCE _ Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará

HEMOES _ Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo

HEMOMAR_ Centro de Hemoterapia e Hematologia do Maranhão

HEMONORTE_ Hematologia e Hemoterapia do Rio Grande do Norte

HGCC __ Hospital Geral César Cals

HIAM __ Hospital Infantil Arlinda Marques

HIAS ____ Hospital Infantil Albert Sabin

HIJG ____ Hospital Infantil Joana Gusmão

HU ____ Hospital Universitário

ICB ____ Instituto de Ciências Biomédicas

IEDE __ Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione

IPED __ Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos

ISO ____ International Organization for Standardization

LACEN __ Laboratório Central

LAPAD __ Laboratório de Pesquisa e Apoio Diagnóstico

MS ____ Ministério da Saúde

NAN __ Núcleo de Atendimento Neonatal

NPP ____ Nutrição Parenteral Periférica

NUPAD __ Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico

PAISMCA _ Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Criança e Adolescente

PAM ____ Posto de Atendimento Médico

PCR ____ Proteína-C Reativa

PEEC ____ Programa de Evaluación Externa de Calidad

PKU ____ Fenilcetonúria (Phenylketonuria)

PNCQ ____ Programa Nacional de Controle de Qualidade

PNTN ____ Programa Nacional de Triagem Neonatal

PSF ____ Programa Saúde da Família

RDC ____ Resolução da Diretoria Colegiada

SAME ____ Serviço de Arquivo Médico e Estatística

SAS ____ Secretaria de Atenção à Saúde

SES ____ Secretaria Estadual de Saúde

SESAP __ Secretaria de Estado da Saúde Pública

SGQ ____ Sistema de Gestão de Qualidade

SIASUS __ Sistema de Informação Ambulatorial do SUS

SMS ____ Secretaria Municipal de Saúde

SRTN ____ Serviço de Referência em Triagem Neonatal

SSCA ____ Seção de Saúde da Criança e do Adolescente

SUS ____ Sistema Único de Saúde

T4 ____ Hormônio Tetraiodotironina

TFD ____ Tratamento Fora de Domicílio

TNN ____ Triagem Neonatal

TSH ____ Hormônio Estimulante da Tireoide

UBS ____ Unidades Básicas de Saúde

UEPA ____ Universidade Estadual do Pará

UFMG __ Universidade Federal de Minas Gerais

UFPB ____ Universidade Federal da Paraíba

UFPR __ Universidade Federal do Paraná

PREFÁCIO

O diagnóstico precede o tratamento. Este truísmo é particularmente aplicável à triagem neonatal. No caso de algumas doenças congênitas é crítico, não só o diagnóstico, mas sua precocidade, de modo a permitir um tratamento efetivo, capaz de corrigir ou minimizar as suas consequências. A partir das pesquisas pioneiras de Guthrie, publicadas em 1963, que permitiram a primeira triagem sistemática da fenilcetonúria nos recém-nascidos, vários países introduziram a tecnologia de coleta de sangue em papel de filtro para diagnóstico precoce desta e de outras doenças, que foram se juntando ao rol das doenças pesquisadas. Diversas nações incluíram a triagem neonatal em suas políticas de saúde pública, em grau maior ou menor de abrangência e complexidade. Algumas se limitam à realização do Teste do Pezinho e identificação dos recém-nascidos afetados, outras incluem o tratamento e acompanhamento das crianças diagnosticadas.

Quando se diz que o diagnóstico precede o tratamento, isso se aplica, não só às doenças, como a diversas outras situações, inclusive às ações de saúde pública, como o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Instituído oficialmente em seis de junho de 2001, a partir da experiência de algumas iniciativas isoladas e não coordenadas já existentes, este Programa representou um grande avanço, pela sua concepção abrangente – que incluía, desde o diagnóstico, até o tratamento das crianças identificadas como portadoras das doenças triadas. Ao longo de onze anos, todos os estados implantaram o Teste do Pezinho, de acordo com suas possibilidades, sendo credenciados na fase I (hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria), fase II (que inclui hemoglobinopatias) ou fase III (em que se acrescenta a fibrose cística). Depois de mais de dez anos de sua implantação, era necessário um diagnóstico do seu funcionamento, para que se institíssem as medidas *terapêuticas* necessárias ao seu aperfeiçoamento.

O Brasil, com sua gigantesca área territorial, suas diferenças geográficas, culturais e econômicas, representa um desafio especial para qualquer política nacional de saúde pública, em especial a triagem neonatal. Este livro é o registro de um trabalho extremamente bem planejado e executado, com o objetivo de estabelecer um diagnóstico da situação do PNTN e propor os ajustes necessários para ampliar sua eficiência. A iniciativa, coordenada por uma das maiores autoridades no assunto deste país, o Prof. José Nélio Januário, chama a atenção pela abrangência e pelo cuidado metodológico que permeia toda a obra.

Pesquisadores percorreram todos os estados brasileiros, coletando dados de forma sistematizada, de modo a permitir uma análise comparativa bem embasada e capaz de fornecer subsídios para propostas de reformulação do Programa. Pela primeira vez temos a oportunidade de conhecer a estrutura e o funcionamento de todos os Serviços de Referência em Triagem Neonatal, com suas particularidades, semelhanças e diversidades.

Salienta-se o cuidado de iniciar o relatório de cada estado pelo seu histórico em relação à triagem neonatal. Michael Crichton escreveu que “*Se você não sabe história, você não sabe nada. Você é uma folha que não sabe que é parte de uma árvore*”. O conhecimento dos caminhos percorridos para chegar à situação atual da triagem neonatal não só explica como se chegou àquele ponto, mas também ensina como evitar os desvios que podem atrasar a chegada.

Em 1989, havia no Brasil algumas iniciativas isoladas de triagem neonatal em diversos estados, sem qualquer interação ou integração entre elas. A maioria era conduzida por entidades filantrópicas. Nessa ocasião, organizamos o primeiro Fórum de Debates sobre Triagem Neonatal, através da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, com o objetivo de reunir os interessados no Teste do Pezinho para discutir seus aspectos técnicos, administrativos e políticos, bem como aproximar os seus realizadores. A partir daí, realizamos mais nove reuniões, com número progressivamente maior de participantes, culminando com a criação, no ano de 1999, da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal, que passou a ter vida própria. Dois anos depois, era implantado o Programa Nacional de Triagem Neonatal – primeira ação federal no sentido de criar um programa de saúde pública universal para diagnóstico e tratamento precoce de doenças congênitas selecionadas. A reavaliação deste Programa se impunha e é bem-vinda.

Os pesquisadores colheram dados de todas as etapas de funcionamento dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), incluindo o perfil dos coordenadores, a relação do SRTN com a Secretaria de Estado de Saúde, a composição das equipes de trabalho, a rede de coleta e a infraestrutura laboratorial. Como o Programa inclui o acompanhamento das crianças diagnosticadas, foram registradas também informações sobre os processos de busca ativa e tratamento das diversas doenças. Não foram esquecidos o financiamento do Programa, seu alinhamento e planejamento estratégico e o monitoramento.

É preciso salientar a atenção que foi atribuída aos processos de apoio técnico e educação permanente, bem como às ações relacionadas à pesquisa, desenvolvimento e inovação em cada Serviço.

A análise criteriosa das informações coletadas permitiu elaborar um relatório técnico que sintetiza a situação do PNTN e, a partir daí, fazer recomendações para seu aperfeiçoamento.

Mais do que um instrumento de diagnóstico situacional e propostas de reformulação do PNTN, este trabalho serve de fonte de consultas não só para os vinculados à triagem neonatal no Brasil, mas também para aqueles de outros países – que podem aproveitar esta experiência para traçar seus próprios rumos nessa área.

Ricardo M. R. Meirelles

Presidente da Comissão de Comunicação Social da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia/SBEM
Diretor do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione
Professor Associado de Endocrinologia da PUC-Rio

APRESENTAÇÃO

A partir da constatação de desigualdades regionais importantes no acesso aos benefícios da triagem neonatal, o Ministério da Saúde tem se pronunciado publicamente no sentido de tornar esta ação universal e integral em todo o país.

Neste contexto, ao ser proposto este estudo, o conhecimento detalhado das formas de organização desenvolvidas nos estados, a partir da criação – no ano de 2001 – do Programa Nacional de Triagem Neonatal, foi considerado pela Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, como um ponto de partida essencial para implementar ações de reformulação em bases reais.

A partir deste *Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros* o Ministério da Saúde rompe com um longo período de frágil interlocução com os atores institucionais responsáveis pela execução das ações de diagnóstico precoce e tratamento das doenças envolvidas no escopo desse importante programa de preservação da saúde infantil.

O estudo, entretanto, não pretende ser uma peça acadêmica. Nem deve ser interpretado como um processo de auditoria operacional. Deve ser entendido como uma oportunidade da explicitação das conquistas e dos problemas enfrentados pelos coordenadores estaduais e serviços de referência nas condições mais adversas.

Ao mesmo tempo, encontra-se também inserido em um amplo esforço de reformulação das práticas que confluem para apoiar as gestões estaduais e os centros de referência na configuração de uma rede assistencial altamente comprometida, em todos seus níveis, com o cuidado aos casos diagnosticados.

Considerando limitações metodológicas, especialmente o curto tempo disponível para a realização do estudo, a abordagem qualitativa das condições político-institucionais e de processos dos programas estaduais foi a principal ferramenta utilizada para se obter esta análise.

Pela inexistência de dados prévios de desempenho, validados oficialmente, tornou impossível neste momento, incluir indicadores de performance no plano técnico-operacional. Isto poderá ser desenvolvido posteriormente, a partir do patamar de análise alcançado pelo atual estudo.

Acreditamos que, pela sua abrangência e pelo zelo na qualidade das informações, deu-se um passo importante na construção de um acervo de informações sobre o PNTN em todas as regiões do país.

Nossos agradecimentos especiais aos coordenadores estaduais e gestores dos SRTN, que tão bem receberam nossos pesquisadores, atenderam prontamente aos chamados para as oficinas, e franquearam, com destemor, os problemas e avanços de seus serviços que, como veremos, compartilham muitas semelhanças estruturais e operacionais.

José Nelio Januario

Coordenação de Apoio Técnico ao Projeto de Reformulação do PNTN Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	01
Objetivo Geral	01
Objetivos específicos.....	01
METODOLOGIA.....	02
Estratégia metodológica	02
Momentos da pesquisa.....	02
Momento 1 – Levantamentos preliminares e questionário eletrônico.....	02
Momento 2 – Trabalho de Campo	04
Momento 3 – Análise dos resultados e formulação de recomendações	04
Momento 4 – Atualização das informações em visitas técnicas posteriores	05
ANÁLISE DA SITUAÇÃO DA TRIAGEM NEONATAL	05
Histórico da triagem neonatal nos estados brasileiros.....	06
Indefinições no papel das Coordenações Estaduais	06
Perfil dos coordenadores	07
Modelo de organização e gestão do SRTN	10
Rede de coleta.....	12
Déficit de cobertura de coleta	12
Transporte das amostras.....	13
Laboratório.....	14
Busca ativa e controle de tratamento.....	16
Financiamento das ações.....	16
Alinhamento estratégico	17
Relação e integração com a Rede de Atenção à Saúde	19
Planejamento das ações.....	20
Monitoramento das ações	20
Comunicação.....	20
Educação permanente e apoio técnico	21

Sistemas de informação	22
Organizações de controle social	23
RECOMENDAÇÕES	26
Redesenho do Programa Nacional de Triagem Neonatal.....	26
Fortalecimento do papel gestor das Secretarias Estaduais de Saúde na triagem neonatal.....	27
Definição dos papéis da Coordenação Estadual.....	29
Integração com a rede de atenção	30
Educação permanente e apoio técnico	30
Sistema de planejamento	31
Sistemas de informação	31
Parceria com os Correios	31
Revisão e padronização de técnicas e procedimentos.....	32
Obrigatoriedade de notificação de coletas e exames pela rede privada.....	32
Experimentação de modalidades de financiamento de custeio global de serviços	32
Fórum de troca de experiências entre os serviços.....	33
Aquisição de equipamentos	33
REFERÊNCIAS	34

INTRODUÇÃO

Este relatório apresenta os resultados da pesquisa avaliativa de análise situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) no âmbito dos estados brasileiros e Distrito Federal, com vistas a subsidiar a elaboração de propostas para a sua reformulação no plano nacional.

A pesquisa *Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros* integra o *Projeto Triagem Neonatal Universal com Atenção Integral – Projeto de Apoio Técnico às Ações de Reformulação do Programa Nacional de Triagem Neonatal*, desenvolvido pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), por meio do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), em parceria com o Ministério da Saúde.

Com base na análise de situação do PNTN em todos os estados brasileiros, foram propostas recomendações de melhorias dos processos de apoio técnico e financeiro do Ministério da Saúde, com vistas à ampliação do escopo do programa, devido ao aumento do número de doenças objeto da triagem neonatal – o que trará benefícios evidentes para a população e para os gestores.

Objetivo Geral

Realizar um estudo visando diagnóstico situacional (análise de situação) do *Programa Nacional de Triagem Neonatal* em todos os estados brasileiros.

Objetivos específicos

- levantar o histórico da implantação e o desenvolvimento do PNTN nos estados brasileiros, desde a edição da Portaria nº 822 no ano de 2001;
- levantar o escopo e descrever as estruturas organizacionais incumbidas da gestão e da execução do Programa no nível das secretarias estaduais de saúde e nos Serviços de Referência de Triagem Neonatal – SRTN, atentando para as modalidades de vinculação institucional, atores sociais envolvidos, eventuais projetos concorrentes, mecanismos decisórios e articulação interinstitucional (*diagnóstico institucional*);
- analisar comparativamente a produção de serviços diagnósticos e assistenciais relacionados ao PNTN entre os estados;
- realizar análise comparativa entre os SRTN, atentando para seus modelos de organização e articulação com a Rede de Atenção à Saúde, estabelecendo agrupamentos de serviços com base na distância em que se encontram do modelo de organização e funcionamento pré-definido (*diagnóstico operacional*);
- estabelecer medidas gerais de desempenho dos SRTN nas dimensões de cobertura de neonatos, eficiência dos processos diagnósticos, terapêuticos e de acompanhamento dos casos (relação custo-efetividade) – (*avaliação de desempenho*).

METODOLOGIA

Estratégia Metodológica

Para o diagnóstico situacional adotou-se uma dupla abordagem metodológica:

- **quantitativa:** levantamento e análise de dados de estrutura (recursos humanos, infraestrutura), processo (produção de serviços) e resultado (indicadores de desempenho do programa);
- **qualitativa:** entrevistas estruturadas com atores em posição de direção nas *Secretarias Estaduais de Saúde – SES* – e nos *Serviços de Referência em Triagem Neonatal – SRTN* – e observação participante do funcionamento dos mesmos.

O desenho da pesquisa assumiu como pressuposto o modelo de reformulação do PNTN previsto no Projeto Triagem Neonatal Universal com Atenção Integral – Projeto de Apoio Técnico às Ações de Reformulação do Programa Nacional de Triagem Neonatal, aprovado pela SAS/MS em outubro de 2011, que será tomado como imagem objetivo para todos os programas estaduais e, a partir do qual, será feita a comparação entre os diversos modelos estaduais atuais e entre estes e o modelo idealizado.

Assume-se, portanto, diversos atributos da política estadual de triagem neonatal, como desejáveis:

- integração diagnóstico-tratamento/acompanhamento;
- integração pactuada dos SRTN com a Rede de Atenção à Saúde;
- adoção de mecanismos de regulação de acesso e de acompanhamento dos casos identificados na triagem neonatal.

Os instrumentos da pesquisa – questionários eletrônicos e roteiros de entrevistas – foram elaborados para permitir o conhecimento da estrutura e o funcionamento dos processos de triagem neonatal existentes em cada um dos estados, permitindo uma análise comparativa com o modelo proposto no *Projeto de Apoio técnico às ações de reformulação do Programa Nacional de Triagem Neonatal* – apresentado na Figura 1.

Momentos da Pesquisa

A execução da pesquisa se deu em quatro momentos distintos, quais sejam:

Momento 1 – Levantamentos preliminares e questionário eletrônico

- levantamento e sistematização das informações disponíveis sobre os SRTN e programas estaduais de triagem neonatal por meio de busca na internet;
- levantamento e sistematização de informações contidas em publicações (artigos científicos, comunicações etc.) disponíveis na internet e base de dados de periódicos científicos;

Proposta de Reformulação do Programa Nacional de Triagem Neonatal

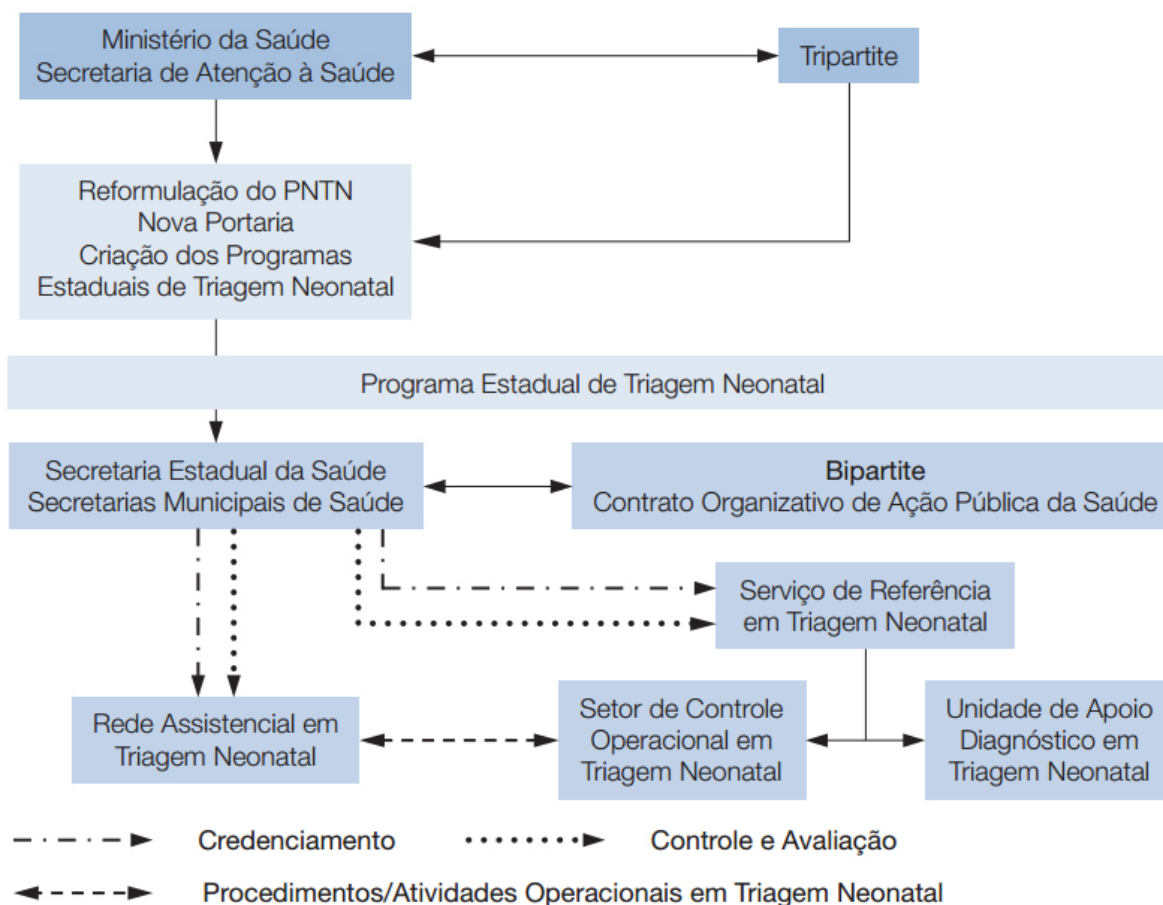


Figura 1 - Fluxograma da proposta de reformulação do PNTN.

Fonte: Projeto de Apoio Técnico às Ações de Reformulação do Programa Nacional de Triagem Neonatal.

- elaboração e aplicação online de questionário eletrônico aos gestores dos SRTN, aos coordenadores estaduais, e às associações de controle social envolvendo os seguintes passos metodológicos:
 - a. definição das categorias de análise e variáveis a serem consideradas no diagnóstico dos SRTN, e das Coordenações Estaduais dos programas de triagem neonatal e das associações de controle social;
 - b. elaboração de proposta de instrumento de pesquisa (questionário eletrônico) – incluindo campos para *upload* (via web) de arquivos eletrônicos, procurando facilitar a utilização pelos respondentes, na medida em que evita-se a digitação de textos pré-existentes;
 - c. validação do questionário pelo Comitê Gestor do Projeto (NUPAD e MS);
 - d. aplicação de piloto do questionário com gestor de um SRTN;
 - e. elaboração de material instrucional e minuta de correspondência oficial para

os gestores e presidente das associações apresentando a pesquisa e solicitando o preenchimento do questionário eletrônico;

f. contato telefônico com os gestores dos SRTN e coordenadores estaduais para agendamento das entrevistas *in loco*;

g. acompanhamento e suporte à distância aos respondentes dos questionários.

Elaboração e aplicação *online* de Questionário Eletrônico às organizações da sociedade civil que exercem algum papel de prestação de serviços assistenciais; controle e fiscalização das políticas de triagem neonatal, com base em uma listagem de entidades apontadas pela equipe do PNTN/MS/CGSH.

Momento 2 – Trabalho de campo

Foram realizadas entrevistas com os gestores dos SRTN e coordenadores de programas estaduais de triagem neonatal e observação participante *in loco*.

Para isso, foram desenvolvidas as seguintes atividades:

- contato e seleção de entrevistadores, agendamentos das visitas aos estados, apoio administrativo para programação e marcação das passagens, diárias;
- elaboração de roteiro de entrevistas com responsáveis pelos SRTN e coordenadores de programas estaduais de triagem neonatal e organizações da sociedade civil de pacientes das doenças abrangidas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal;
- elaboração de instrumento eletrônico para preenchimento das entrevistas e registros de observação participante – as entrevistas foram gravadas e seu conteúdo sistematizado resumidamente pelos entrevistadores em instrumento eletrônico (chamadas de *síntese das entrevistas*);
- optou-se pela seleção de entrevistadores, preferencialmente, com experiência em pesquisa qualitativa, área de formação mista (saúde, ciências humanas) e não envolvidos previamente com atividades em triagem neonatal;
- os pesquisadores que realizaram as entrevistas no trabalho de campo participaram de duas oportunidades de capacitação presencial:
 - a. oficina de capacitação – realizada no mês de julho em Belo Horizonte, com discussões sobre a organização da triagem neonatal, discussão do roteiro de entrevista;
 - b. seminário nacional realizado em Brasília, com a presença dos Coordenadores Estaduais de Triagem Neonatal, equipe da Coordenação Nacional e equipe da pesquisa.

Momento 3 – Análise dos resultados e formulação de recomendações

Na análise foram utilizadas categorias desenvolvidas no momento da formulação das questões. Parte dessas categorias foi construída refletindo os

macroprocessos observados nos SRTN, permitindo o levantamento dos principais problemas percebidos no funcionamento do Programa.

- histórico do PNTN no estado;
- perfil das coordenações;
- o Programa de Triagem Neonatal na estrutura organizacional da SES;
- setorização e equipe do SRTN;
- rede de coleta/recoleta;
- laboratório;
- busca ativa e controle de tratamento;
- financiamento;
- alinhamento estratégico;
- integração com a rede de saúde;
- planejamento das atividades da Coordenação Estadual e do SRTN;
- monitoramento das atividades da Coordenação Estadual e do SRTN;
- comunicação da Coordenação Estadual e do SRTN;
- apoio técnico e educação permanente;
- informação;
- pesquisa e desenvolvimento;
- apoio social;
- mudança de Fase.

Procedeu-se a uma análise da situação da triagem neonatal para cada estado separadamente e uma análise geral contendo as principais características e problemas encontrados. Elaborou-se também um conjunto de recomendações gerais para a melhoria da triagem neonatal.

Momento 4 – Atualização das informações em visitas técnicas posteriores

Os técnicos do NUPAD/UFMG incumbidos da realização de vistorias solicitadas pela Coordenação Nacional do PNTN para avaliação das condições e requisitos para mudança de fase, nos últimos meses de 2012, procederam à atualização de algumas informações relevantes e incluídas no presente relatório.

ANÁLISE DA SITUAÇÃO DA TRIAGEM NEONATAL

Com base nas respostas dos Coordenadores Estaduais e Coordenadores dos SRTN aos questionários eletrônicos, comparadas às entrevistas concedidas aos pesquisadores de campo, foi elaborada uma análise sucinta das questões julgadas

mais relevantes. Os dados apresentados, pelo reduzido número de estados, não têm a pretensão de estabelecer significâncias estatísticas, ocupando um papel predominantemente ilustrativo.

Histórico da Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros

A história da implantação das ações de triagem neonatal nos estados vai marcar profundamente a configuração atual desses serviços.

A publicação da Portaria 822, que cria o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), em 2001, vai encontrar 19 estados (70%) já executando algum tipo de triagem neonatal. Certamente influenciados pela estrutura diagnóstica e assistencial existente e pela maior experiência adquirida, todos os estados que estão atualmente habilitados na Fase 3 iniciaram suas atividades em triagem neonatal antes da publicação da Portaria 822/2001. Por outro lado, a maioria dos estados que ainda permanecem na Fase 1 do PNTN somente iniciaram suas atividades em triagem neonatal após 2001.

Tabela 1 - Início dos serviços de triagem neonatal no estado

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Antes da publicação da Portaria 822/2001	19	70%
Depois da publicação da Portaria 822/2001	8	30%
TOTAL	27	100%

Fonte: questionário eletrônico.

Indefinições no Papel das Coordenações Estaduais

São observadas variadas formas de inserção dos Coordenadores Estaduais na triagem neonatal nos estados. Nota-se uma clara indefinição quanto aos papéis a serem desempenhados pelos coordenadores estaduais no programa, que chega a ser percebida e questionada por vários deles. O papel do coordenador vai desde uma posição de formulador de políticas e de monitoramento de resultados até casos nos quais este assume funções operacionais, como a participação direta na *busca ativa* e busca de leitos hospitalares para os pacientes.

Essa relativa indefinição de papéis pode ser atribuída, em grande parte, à própria Portaria 822, que prevê, no seu artigo 5º, parágrafo 2º, que:

Compete aos estados e ao Distrito Federal a organização das Redes Estaduais de Triagem Neonatal, designando um Coordenador Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal, articulando os Postos de Coleta Municipais com o(s) Serviço(s) de Referência, os fluxos de exames, a referência e contra-referência dos pacientes triados. (BRASIL, 2001).

Essa formulação genérica da atribuição dos coordenadores estaduais do Programa Nacional de Triagem Neonatal (sic) possibilitou essa pluralidade de arranjos

institucionais entre a SES e o SRTN.

A função de coordenador estadual em geral é acumulada por profissionais das áreas técnicas de atenção à saúde da criança ou da saúde da mulher – áreas que geralmente se situam na estrutura organizacional das SES. Em muitos casos, há grande rodízio de técnicos ocupando a função, sem uma capacitação específica prévia adequada.

Na maioria dos casos, o coordenador estadual fica incumbido da capacitação dos técnicos dos postos de coleta. Em outros casos, divide a responsabilidade pelas capacitações com os SRTN. Existe caso em que a Coordenação Estadual e a Coordenação do SRTN são exercidas por uma mesma pessoa, com evidentes prejuízos para o controle da execução das ações do Programa.

Em alguns casos, os papéis dos coordenadores estaduais e do SRTN encontram-se invertidos, com o coordenador estadual resolvendo questões clínicas e registros de pacientes e o coordenador do SRTN decidindo questões relacionadas à relação com os municípios. Essa inversão muitas vezes é facilitada pelo compartilhamento da mesma área física pelos profissionais.

Foi observado em alguns estados que os coordenadores estaduais encontram-se inseridos na equipe multiprofissional do SRTN, atendendo pacientes como psicólogos, pediatras etc.

A indefinição de papéis tem também sido fonte de conflitos de competência entre os coordenadores e o SRTN.

Mesmo em caso no qual o SRTN é um prestador de serviço contratado pela SES, também se observou indefinição de papéis, com a invasão de competências do SRTN, onde seu coordenador interpreta como sua esfera de competências a condição de convocar municípios para reuniões sem conhecimento da Coordenação Estadual.

Aliada a essa indefinição de papéis, depreende-se dos relatos certo esvaziamento político dos atributos institucionais da instância de Coordenação Estadual da triagem neonatal. Registraram-se muitas queixas quanto ao desprestígio da função, que é ampliado pelo isolamento dos coordenadores em relação à Coordenação Nacional e aos demais coordenadores estaduais, devido a um fluxo reduzido de informações e troca de experiências entre os atores. Existem solicitações por parte de coordenadores estaduais para que o Ministério da Saúde exerça sua influência junto aos secretários de saúde para um maior reconhecimento da função.

Perfil dos Coordenadores

Os coordenadores estaduais são, em sua maioria, médicos (52% dos casos) – a maioria pediatras (40%). Seguem os enfermeiros (33%) e os assistentes sociais (11%) e biomédicos (4%). Veja a Tabela 2.

Como pode ser verificado na Tabela 3, os coordenadores dos SRTN são, em sua maioria, médicos (47% dos casos). Seguem os farmacêuticos/bioquímicos (23%) e enfermeiros e psicólogos (10% cada). Além destes, há também um biólogo, um professor e um assistente social.

Tabela 2 - Formação profissional dos Coordenadores Estaduais

Profissão	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Enfermeiro	9	33%
Assistente Social	3	11%
Biomédico	1	4%
Médico Pediatra	9	33%
Médico Pediatra Endocrinologista	2	7%
Médico Endocrinologista	3	11%
Total de médicos	14	52%
TOTAL	27	100%

Fonte: entrevista eletrônica.

Tabela 3 - Formação profissional dos Coordenadores do SRTN

Profissão	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Médico	14	47%
Farmacêutico/Bioquímico	7	23%
Biólogo	1	3%
Professor	1	3%
Enfermeiro	3	10%
Assistente Social	1	3%
Psicólogo	3	10%
TOTAL	30	100%

Fonte: entrevista eletrônica.

O posto da Coordenação Estadual tem sido alvo de constantes mudanças de responsável. Onze deles passaram a ocupar o cargo em 2012 (40,7% dos casos), três em 2011 e um em 2010. Disso resulta que 55,6% dos casos ocupam o cargo há menos de 3 anos. Apenas seis coordenadores (22,2%) se mantêm desde o início do PNTN, sendo que, desses, alguns já vinham coordenando programas estaduais de triagem neonatal anteriores à Portaria 822 (Veja a Tabela 4).

Registre-se que a motivação para a designação de um dos coordenadores estaduais foi a realização do *Seminário Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros e Distrito Federal*, promovido pelo Ministério da Saúde, no mês de agosto passado, para o qual todos os estados haviam sido convidados.

Essa rotatividade dos coordenadores estaduais representa um fator de instabilidade das ações em vários estados e que suscita a necessidade de reiterados processos de capacitação desses profissionais para as tarefas inerentes à função. Essas capacitações poderiam resultar numa melhor compreensão das diretrizes do Programa, bem como das atribuições e responsabilidades do coordenador. Facilitaria também o relacionamento entre os novos coordenadores e a Coordenação Nacional, aumentando o fluxo de informações.

Tabela 4 - Ano de admissão na função de Coordenador Estadual

Ano	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
2001	6	22%
2004	1	4%
2005	2	7%
2007	2	7%
2008	1	4%
2010	1	4%
2011	3	11%
2012	11	41%
TOTAL	27	100%

Fonte: entrevista eletrônica.

Nove coordenadores (33% do total) acumulam a função com a coordenação das áreas de saúde da criança e do adolescente.

Os coordenadores dos SRTN apresentam uma estabilidade muito maior na função, com 57% deles completando dez anos no posto, como pode ser observado na tabela seguinte (Tabela 5).

Tabela 5 - Ano de admissão na função de Coordenador do SRTN

Ano	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
2001	15	50%
2002	2	7%
2003	2	7%
2006	1	3%
2007	1	3%
2008	1	3%
2010	3	10%
2011	2	7%
2012	3	10%
TOTAL	30	100%

Fonte: entrevista eletrônica.

Modelo de Organização e Gestão do SRTN

Em alguns casos em que todos os serviços pertencem e são de responsabilidade do setor público, observam-se os problemas inerentes à gestão pública como fragmentação e burocratização dos processos, dificuldades na gestão financeira, compras, dificuldades de contratação de profissionais etc.

Em outros estados, o programa é gerido por entidades de natureza jurídica privada (APAEs, empresa privada). Nesses casos, observou-se maior agilidade nos processos, mas dificuldades na relação com a rede pública assistencial, postos de coleta e gestores municipais. Nesses casos, o papel da coordenação estadual é decisivo para intermediação entre os atores – papel esse que muitas vezes não é desempenhado a contento. Quanto à vinculação institucional dos SRTN, temos 2 empresas privadas, 7 APAES e 1 serviço filantrópico assemelhado (FEPE-PR), 4 universidades estaduais, 3 universidades federais, 9 hospitais estaduais, 2 hospitais municipais e 2 hospitais filantrópicos. A Tabela 6 permite visualizar o tipo de vinculação institucional dos SRTN e a participação de cada tipo na produção dos serviços.

Deve ser ressaltado que os dados em destaque na Tabela 6 (referentes ao estado de São Paulo) foram fornecidos pela Coordenação Estadual de SP; os demais têm como fonte o Ministério da Saúde.

Observa-se que os serviços filantrópicos (APAEs e assemelhados) são responsáveis por 44% das triagens realizadas no Brasil. Os hospitais estaduais realizam 26%; seguidos pelas universidades federais com 13% e universidades estaduais com 11%. Os hospitais municipais somam 4% e empresas privadas 2%.

Tabela 6 - Caracterização dos serviços de referência por UF

UF	Serviço de Referência	Natureza do SRTN	Fase	Número de Crianças Triadas 2011	Nasc. vivos SINASC 2010
AC	Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal	Empresa Privada	2	12406	16495
AL	Maternidade Escola Santa Mônica / UNCISAL	Univ. Estadual	2	44447	54164
AM	Maternidade Balbina Mestrinho	Hospital Estadual	1	48991	74188
AP	Maternidade e Hosp. da Mulher Mãe Luzia	Hospital Estadual	1	8549	15008
BA	APAE de Salvador	APAE	2	190648	212201

Continua...

... continuação

Tabela 6 - Caracterização dos serviços de referência por UF

UF	Serviço de Referência	Natureza do SRTN	Fase	Número de Crianças Triadas 2011	Nasc. vivos SINASC 2010
CE	Hospital Infantil Albert Sabin	Hospital Estadual	2	105710	128831
DF	Hospital da Criança de Brasília	Hospital Filantrópico	1	42323	44251
ES	APAE de Vitória	APAE	3	47757	51853
GO	APAE de Anápolis	APAE	3	75569	87476
MA	APAE de São Luiz	APAE	2	96256	119566
MG	NUPAD / UFMG	Universidade Federal	3	236512	255126
MS	APAE de Campo Grande	APAE	2	35521	40132
MT	Hosp. Universitário Júlio Muller / UFMT	Universidade Federal	2	36351	48929
PA	Centro de Saúde Escola do Marco / UEPA	Univ. Estadual	2	109174	140687
PB	Complexo de Pediatria Arlinda Marques / SES	Hospital Estadual	1	43779	58699
PE	Hosp. Barão de Lucena	Hospital Estadual	2	98580	136591
PI	Hosp. Infantil Lucídio Portela	Hospital Estadual	1	35886	49424
PR	Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional	Filantrópico	3	168671	152051
RJ	IEDE / Fundação Francisco Arduíno	Hospital Estadual	3	156382	215262
RN	Hosp. Central Cel. Pedro Germano	Hospital Estadual	1	36595	47668
RO	Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal	Empresa Privada	3	26765	25835

Continua...

... continuação

Tabela 6 - Caracterização dos serviços de referência por UF

UF	Serviço de Referência	Natureza do SRTN	Fase	Número de Crianças Triadas 2011	Nasc. vivos SINASC 2010
RR	Hosp. Criança Santo Antônio	Hospital Municipal	1	6202	9738
RS	Hospital Materno Infantil Presidente Vargas	Hospital Municipal	3	103734	133243
SC	Hospital Infantil Joana de Gusmão	Hospital Estadual	3	73977	84611
SE	Hospital Universitário daUFS	Universidade Federal	1	27791	34016
SP	USPRibeirão Preto	Univ. Estadual	3	31348	601352
SP	CIPOI - UNICAMP	Univ. Estadual	3	78855	
SP	APAE de São Paulo	APAE	3	346226	
SP	Hosp. Santa Marcelina	Hospital Filantrópico	3	28039	
TO	APAE de Araguaína	APAE	1	20339	24471
Total de crianças triadas em 2011				2.373.383	2.861.868

Em resumo, os órgãos públicos cobrem 54% do total das triagens. Os serviços filantrópicos cobrem 44% e apenas 2% pertence ao setor privado (não filantrópico).

Rede de Coleta

Déficit de cobertura de coleta

As baixas coberturas de coleta são justificadas com os argumentos mais variados que vão desde a falta de prioridade por parte dos gestores municipais até a falta de informação das mães sobre as doenças triadas no programa.

As justificativas mais comuns para as baixas coberturas obtidas nos questionários eletrônicos, com as causas pós-codificadas (isto é, em categorias construídas com base nas respostas livres dos atores), estão listadas na Tabela 7.

Tanto os traços culturais da população que considerariam irrelevante a triagem neonatal, quanto uma hipotética resistência de alguns povos indígenas à realização dos exames, precisariam ser melhor entendidos, visto seu impacto negativo na saúde desses povos e da responsabilidade federal pela assistência à sua saúde, podendo se tratar, inclusive, de mero preconceito ou falha na comunicação interétnica.

Tabela 7 - Principais argumentos usados para justificar o déficit na cobertura

Argumentos citados	Número de vezes
Exames realizados na rede suplementar	14
Pouca divulgação do PNTN	10
Traços culturais que não consideram relevante a triagem neonatal	7
Falta de estrutura e suprimentos	7
Dificuldade de acesso ao posto de coleta	6
Alta rotatividade dos profissionais	6
Pouco compromisso dos gestores com o PNTN	4
Resistência dos povos indígenas	3
Ausência de educação permanente	3
Exames realizados em outros estados (região de fronteira)	2

Fonte: questionário eletrônico.

Uma questão crítica que é notada em vários estados, principalmente naqueles com parcela significativa de cidadãos cobertos pela saúde suplementar, é o desconhecimento da proporção de coletas feitas neste segmento. O número exato de exames realizados e de pacientes em acompanhamento é desconhecido pelas gestões estaduais e pelo Ministério da Saúde. Esse desconhecimento fragiliza em muito a precisão das taxas de cobertura e de prevalência das doenças calculadas com base nos dados gerados pelos SRTN.

Transporte das amostras

Entre os estados que utilizam os Correios, a maioria (67%) acusa problemas diversos no transporte das amostras, como o extravio de amostras, demoras no tempo de entrega, amostras molhadas ou mofadas etc. Em um dos estados foi relatado que algumas agências dos Correios se negam a receber material biológico. Vários estados, curiosamente, não usam os Correios como forma preferencial para o transporte das amostras para os laboratórios e outros o usam apenas parcialmente (Tabela 8). Esses estados, pelas características do território, preferem adotar outras formas de envio, principalmente utilizando portadores em veículos das prefeituras municipais que levam ou buscam doentes nas capitais. Essa última modalidade de transporte, em geral, ocasiona aumento nos tempos esperados de coleta/diagnóstico/tratamento na triagem neonatal, uma vez que nem sempre a frequência desse transporte é diária.

Nos estados da Região Norte, pela característica dispersão das populações em áreas muito extensas e com enormes deficiências na infraestrutura viária, o transporte das amostras é feito muitas vezes por via fluvial, com grandes atrasos nas remessas de material coletado.

Tabela 8 - Avaliação do serviço dos Correios

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Relata problemas	14	67%
Sem problemas	7	33%
TOTAL	21	100%

Fonte: questionário eletrônico.

Alguns estados adotam a prática de transportar amostras em meio refrigerado (caixas de isopor com gelo), justificando esse procedimento pelo clima exageradamente quente e pelas grandes distâncias e tempos de deslocamento. Nesses casos informam a ocorrência de amostras danificadas pelo derretimento do gelo nas caixas de isopor.

Tabela 9 - Usos do serviço dos Correios para transporte das amostras para os SRTNs

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Utilizam o serviço dos Correios	18	60%
Não utilizam o serviço dos Correios	9	30%
Quase não utilizam o serviço dos Correios	3	10%
TOTAL	30	100%

Fonte: questionário eletrônico.

Laboratório

Não há um padrão claro que unifique o funcionamento dos laboratórios. Às várias modalidades de funcionamento correspondem tempos de resposta também muito diferentes. Em dois casos os laboratórios se localizam em outros estados, resultando em maior lentidão nos diagnósticos, comprometendo o início do tratamento das crianças com resultado positivo.

Os procedimentos internos de fluxo das amostras, desde seu recebimento até a liberação dos resultados, são muito variados, resultando em tempos muito diferenciados. Verificou-se que em alguns laboratórios o mero cadastramento das amostras pode levar até 3 dias para ser executado. Foram relatadas situações em que as amostras não são processadas diariamente, aguardando um número determinado de amostras para justificar a escala econômica (uso do kit de reagentes).

Os laboratórios adotam padrões de controle de qualidade variados, como pode ser verificado na Tabela 10.

Tabela 10-Padrões de controle de qualidade usados nos laboratórios

Padrão	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
CDC	15	50%
PEEP	11	37%
CONTROL-LAB	11	37%
CONTROLE PRÓPRIO	11	37%
GEESTHACHT	2	7%
ISO	1	3%
CENTRO DE IMUNOENSAIO DE HAVANA	1	3%
PROG. NAC. DE CONTROLE DE QUALIDADE	1	3%
NÃO SOUBE INFORMAR	1	3%

Fonte: questionário eletrônico. Obs: questão com múltiplas respostas.

Quanto à vinculação institucional dos laboratórios aos SRTN, observa-se que a maioria deles (20 casos) possuem laboratórios próprios. Em três casos, os laboratórios são terceirizados, sendo dois deles localizados em outros estados. Em 6 estados, o laboratório funciona junto ao Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN). Há um caso em que o SRTN se relaciona com dois laboratórios diferentes, com as dificuldades inerentes ao crescimento da complexidade dos processos e trâmites interinstitucionais (Tabela 11).

Tabela 11 - Caráter institucional dos laboratórios de triagem neonatal

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Laboratório próprio	20	66,7%
Laboratório privado terceirizado localizado no mesmo estado	1	3,3%
Laboratório privado terceirizado localizado em outro estado	2	6,7%
Laboratório central do estado (LACEN)	6	20,0%
Outros	1	3,3%
TOTAL	30	100%

Fonte: questionário eletrônico.

Apenas 5 (16,6 %) dos laboratórios funcionam aos sábados.

Busca Ativa e Controle de Tratamento

A chamada busca ativa de pacientes e reconvocação para novas amostras, em geral, é realizada pelos SRTN, algumas vezes contando com o apoio direto dos coordenadores estaduais. Os maiores problemas identificados para a localização dos pacientes são os registros inadequados de nomes e endereços e as mudanças de endereço.

Não há procedimentos padronizados nacionalmente para orientar o processo de busca ativa, sendo este construído por cada SRTN. Não há também um critério padronizado para a desistência de continuação das buscas de pacientes.

Alguns SRTN criaram um setor específico para operar a busca ativa e o controle dos agendamentos de pacientes, com procedimentos definidos quanto às ações sucessivas que devem ser feitas para a localização dos pacientes.

A grande maioria dos coordenadores estaduais relatou que não exerce nenhum papel no controle de tratamento e que esta atividade fica a cargo dos SRTN.

Financiamento das Ações

O financiamento federal das ações específicas de triagem neonatal restringe-se, em sua maioria, ao pagamento dos exames laboratoriais e consultas especializadas, estas últimas com limites de frequência anual pré-definidos. Alguns suplementos e medicamentos especiais são garantidos. Todas as demais atividades são custeadas com esses recursos. Assim, as ações de controle de tratamento, apoio técnico e capacitações, divulgação à comunidade e apoio social a famílias e pacientes são custeadas – em parte financiadas com o aporte federal e, em parte, com apoio financeiro dos estados e municípios.

Os coordenadores estaduais demonstram pouca familiaridade com as formas e montantes de recursos de financiamento das ações de triagem neonatal, estando na maioria das vezes distantes dos fluxos e processos de pagamento dos SRTN. Muitos, inclusive, julgam que a produção é paga por orçamento global – o que não é fato, sendo os pagamentos feitos por produção.

Serviços diversos, como as estruturas de busca ativa e de controle do tratamento e de apoio social às famílias, não são financiados pelos recursos federais. Mesmo nos SRTN que contam com aportes de recursos para alguns desses serviços, a reivindicação dominante é pela ampliação do escopo do financiamento para a cobertura de custeio desses serviços que extrapolam a realização dos exames laboratoriais e as consultas de acompanhamento.

Mesmo em SRTN vinculados a serviços públicos, como hospitais universitários federais ou estaduais, não foram registradas modalidades mais avançadas de remuneração de serviços – como contratos por orçamento global (*contratualização global*) ou outros – predominando maciçamente o formato por produção de procedimentos com valores da Tabela de Procedimentos do SUS.

Na visão dos coordenadores dos SRTN, os três procedimentos com valores mais defasados, em ordem decrescente, podem ser vistos na Tabela 12.

Tabela 12 - Os 3 procedimentos com valores mais defasados na visão dos Coordenadores do SRTN

Procedimento	1°	2°	3°
SRTNs	Teste de triagem neonatal (TSH e fenilalanina)	Coleta de sangue para triagem	Acompanhamento de paciente com Fenilcetonúria
SRTNs da fase 2	Dosagem de fenilalanina TSH ou T4 e detecção de variantes da hemoglobina	Acompanhamento de paciente com Fenilcetonúria	Acompanhamento de paciente com Hipotireoidismo Congênito
SRTNs da fase 3	Dosagem de tripsina imunorreativa	Coleta de sangue para triagem	Dosagem de fenilalanina TSH ou T4 e detecção de variantes da hemoglobina

Fonte: questionário eletrônico.

Houve reclamações sobre retenção de pagamentos aos SRTN por parte de municípios em *gestão plena*, com evidentes prejuízos à estabilidade econômico-financeira e continuidade dos serviços.

Em casos em que os SRTN estão localizados em serviços públicos, aparecem reclamações quanto à baixa autonomia financeira. Nesses casos os coordenadores têm pouca ou nenhuma informação sobre os valores dos recursos captados e seus fluxos financeiros (Tabela 13).

Tabela 13- Modalidade de remuneração do SRTN com os recursos federais do SUS

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Por produção, por procedimento realizado	24	80%
Por orçamento global, com valores fixos	3	10%
Por modalidade mista, com parcela global e por produção	1	3%
Desconhece a modalidade de pagamento	2	7%
TOTAL	30	100%

Fonte: questionário eletrônico.

Alinhamento Estratégico

Em geral as relações políticas entre os coordenadores estaduais e os SRTN são cordiais, cooperativas, com poucos casos de histórico de conflitos que chegaram a interromper as relações ou comprometê-las definitivamente. De fato, o papel esvaziado dos coordenadores estaduais reduz em muito a possibilidade de conflitos, visto a pouca densidade de poder e de recursos que manipulam.

Em alguns casos, foi reclamada a participação da Coordenação Nacional na mediação de conflitos entre a Coordenação Estadual e SRTN. Mediações entre a

Coordenação Estadual e a própria direção da SES são também cobradas da Coordenação Nacional na sensibilização dos Secretários Estaduais e demais dirigentes para a importância do Programa (Tabela 14).

Tabela 14 - Relação entre a Coordenação Estadual e SRTN (na visão do coordenador do SRTN)

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Muito cooperativa	14	47%
Cooperativa	13	43%
Neutra	1	3%
Conflitiva	0	0%
Muito conflitiva	0	0%
Não soube responder	2	7%
TOTAL	30	100%

Fonte: questionário eletrônico.

A participação das Comissões Intergestores Bipartite (CIB) no programa foi avaliada como baixa ou muito baixa na maior parte dos casos, como pode ser observado na Tabela 15. Apenas em cerca de 4 a 5 estados, essa participação é significativa; em geral, verificada em momentos de informação aos municípios ou questões relacionadas a mudanças de fase.

Tabela 15 - Participação da CIB no PNTN

	Visão do Coordenador do SRTN	Visão do Coordenador Estadual
Muito alta	0	2
Alta	5	4
Neutra	4	5
Baixa	8	5
Muito baixa	7	11
Não soube responder	6	0
TOTAL	30	27

Fonte: questionário eletrônico.

A relação com a Coordenação Nacional é bem avaliada por todos os coordenadores estaduais e dos SRTN, mas há um reclame geral pelo reduzido fluxo de comunicação. Os contatos são esporádicos, motivados por dúvidas técnicas e esclarecimentos sobre normas; em geral, dirimidos a contento, intensificados nos momentos de mudança de fase. Não há, porém, um canal permanente de comunicação entre a Coordenação Nacional e os atores nos estados.

Relação e Integração com a Rede de Atenção à Saúde

O padrão dominante é a organização de serviço especializado isolado, por meio de equipe multiprofissional, restringindo-se às exigências da norma nacional (Portaria 822). A integração com a Rede de Atenção à Saúde é incipiente, necessitando-se da intervenção dos funcionários do SRTN para garantir o atendimento especializado em casos que extrapolam a capacidade resolutive do serviço (atendimento hospitalar, complicações etc.). Em alguns casos, a própria Coordenação Estadual é chamada a apoiar o SRTN na busca de atendimentos diversos, como internações ou atendimentos de urgência.

Alguns estados evoluíram para modelos mais integrados com a rede de atenção geral do SUS. Assim, Minas Gerais e São Paulo, não por coincidência, são os estados que têm maior número de doentes cadastrados; organizaram mecanismos de articulação com a rede de serviços. Os casos são monitorados quanto à sua adesão ao tratamento, porém seus atendimentos são realizados em outros serviços que não o SRTN. No caso de Minas Gerais, o tratamento de crianças com hipotireoidismo congênito começou a ser descentralizado há cerca de sete anos. O SRTN presta um serviço de apoio técnico a médicos de cerca de 400 municípios, por telefone. Um especialista presta apoio semanal aos colegas do interior do estado, por telefone e internet, num período de trabalho por semana.

Há um protocolo que define os padrões do acompanhamento e os pacientes tem consultas periódicas no SRTN. O modelo é muito bem avaliado e há grande adesão dos médicos locais, que passam por capacitação e há relatos de terem seu prestígio ampliado junto aos colegas e à comunidade local. O tratamento da fenilcetonúria também está sendo descentralizado gradativamente para os municípios. Um serviço de teleconsultoria, integrando o sistema de *call center* do SRTN e o hemocentro do estado, permite o aconselhamento por um médico de plantão aos médicos dos serviços de urgência de todo o estado no atendimento aos pacientes com doença falciforme.

No caso de São Paulo, desde junho de 2011, além do atendimento nos ambulatórios próprios dos SRTN, os casos de fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito estão sendo atendidos em hospitais universitários e de ensino mais próximo de seu domicílio, num Programa de Regionalização da Assistência.

Esses modelos descentralizados não estavam previstos no desenho inicial do PNTN e foram se conformando pela própria pressão do número de pacientes diagnosticados pela triagem, que passaram a pressionar as estruturas assistenciais do SRTN.

Planejamento das Ações

Na maioria dos estados não se encontra organizado um processo de planejamento das ações de triagem neonatal de forma estruturada e sistemática e que envolva continuamente os atores relevantes do programa.

Os processos de planejamento envolvendo os SRTN e os coordenadores

estaduais dão-se com alto grau de informalidade – limitando-se a questões pontuais, pouco ou nada formalizados em documentos específicos, restringindo seu alcance e eficácia ao estabelecimento de sólidos compromissos pelos atores e as instituições que eles representam.

A maioria dos SRTN declara realizar planejamentos anuais, geralmente sem uma participação direta dos coordenadores estaduais. A grande maioria de coordenadores estaduais e de SRTN não dispõe de sistemas informatizados de gestão para apoiar o planejamento e monitoramento das ações.

Monitoramento das Ações

O processo de monitoramento das ações por parte das Coordenações Estaduais é muito incipiente, sendo em geral realizado pelos SRTN. Os SRTN, por terem que informar mensalmente sua produção de serviços à Coordenação Estadual ou apresentar o faturamento ao órgão de regulação (municipal ou estadual), muitas vezes confundem a geração dos dados a partir de seus sistemas de informação com monitoramento das ações. Há processos mais organizados, com elaboração de relatórios anuais.

Em geral, as Coordenações Estaduais participam, de alguma forma, de atividades não formalizadas de monitoramento junto aos SRTN – não sendo possível encontrar registros escritos analíticos dessas atividades.

Apenas em um estado, a Coordenação Estadual acompanha as suas próprias ações planejadas num sistema informatizado específico.

Os dados enviados mensalmente ao Ministério da Saúde, além dos consolidados anuais, não são devolvidos nem geram análises periódicas com críticas ou com sugestões de melhoria.

Comunicação

Grande parte das Coordenações Estaduais não conta com recursos para promover campanhas publicitárias para divulgação do Programa junto à população geral e às mulheres grávidas, em particular, reforçando a importância da realização do *Teste do Pezinho*. São frequentes as reivindicações para que o Ministério da Saúde promova essas campanhas nacionais nos meios de comunicação de massa ou apoie a realização de campanhas estaduais.

Muitos coordenadores estaduais e dos SRTN reivindicam que o Ministério da Saúde lidere a elaboração de material educativo como cartilhas, pôsteres e outros materiais para a divulgação do teste junto à população.

Educação Permanente e Apoio Técnico

As atividades educativas restringem-se, na maioria dos estados, à capacitação dos técnicos responsáveis pela coleta de amostras nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) e nos demais postos de coleta. A responsabilidade pelas capacitações é, na maioria dos casos, atribuída aos Coordenadores Estaduais. Em alguns estados, as capacitações são realizadas conjuntamente com os SRTN e, em outros, em menor número, são ministradas pelo SRTN (Tabela 16).

Tabela 16 - Visão da Coordenação Estadual quanto à cobertura dos custos com educação permanente por parte do MS

	Visão do Coordenador do SRTN	Visão do Coordenador Estadual
Não cobre	21	77,8%
Cobre parcialmente	6	22,2%
Cobre totalmente	0	0%
TOTAL	27	100%

Fonte: questionário eletrônico.

Na maioria dos estados, ambas as coordenações realizam atividades de capacitação em triagem neonatal, mas de maneira independente (em 4 estados a Coordenação Estadual não realiza atividade de capacitação e apenas 1 coordenador do SRTN não realiza atividades de capacitação, alegando ser responsabilidade do coordenador estadual e do laboratório).

Somente em 7 estados a capacitação é realizada em parceria entre a Coordenação Estadual e Coordenação do SRTN.

Vários estados apontam uma alta rotatividade dos servidores municipais, resultantes de mudanças políticas nos municípios – o que obriga a organização de repetidos treinamentos para os técnicos recém-contratados.

Embora utilizando os procedimentos padronizados pelo PNTN, as estratégias pedagógicas são variadas, desde treinamento em serviço, em postos de coleta modelo na capital, até processos descentralizados em regionais de saúde.

É percebida também, pelos próprios envolvidos na coordenação e execução da triagem neonatal nos estados, a necessidade de processos mais ampliados de capacitação, que vá além dos processos de coleta, envolvendo gestores municipais e técnicos dos próprios SRTN e da coordenação estadual. Várias coordenações estaduais se ressentem de terem assumido a função sem nenhum preparo ou orientação por parte do estado ou do próprio Ministério da Saúde. As funções de gestão do PNTN (também com relativa rotatividade) nos estados e municípios também demandam iniciativas de formação e capacitação permanentes.

Sistemas de Informação

Como se pode observar na tabela a seguir, a maioria dos SRTN possui sistemas de informações implantados, com uma ampla variedade de soluções. Em 8 SRTN, o sistema se restringe ao laboratório para liberação dos resultados de exames. Interessante notar que 6 SRTN possuem sistemas desenvolvidos localmente (*sistemas próprios*), de forma independente. A situação é mais preocupante em 6 SRTN que declararam não dispor de qualquer sistema de informação em uso (Tabela 17).

Tabela 17 - Sistema de Informação utilizado no SRTN

UF	Possui sistema de informação	Sistema utilizado
AC	Sim	VEGA Triagem®
AL	Não	-
AM	Apenas nolaboratório	I-Doctor®
AP	Não	-
BA	Sim	Smart Clin®
CE	Apenas nolaboratório	Vegatriagem®
DF	Apenas nolaboratório	Vegatriagem®
ES	Sim	Sistema próprio
GO	Sim	Sistema próprio / Multilab® / Argus®
MA	Não	-
MG	Sim	Sistema próprio
MS	Sim	Sistema próprio
MT	Sim	-
PA	Apenas nolaboratório	-
PB	Não	-
PE	Apenas nolaboratório	-
PI	Não	-
PR	Sim	Sistema próprio

Continua...

...continuação

Tabela 17 - Sistema de Informação utilizado no SRTN

UF	Possui sistema de informação	Sistema utilizado
RJ	Sim	Klinikos®
RN	Sim	VEGA Triagem®
RO	Sim	VEGA Triagem®
RR	Apenas nolaboratório	-
RS	Sim	VEGA Triagem
SC	Sim	Sistema do hospital/VEGA Triagem®
SE	Apenas nolaboratório	-
SP (APAE)	Sim	RM Saúde® / VEGA Triagem® / TASY®
SP (HSM)	Apenas nolaboratório	-
SP (USP-RP)	Sim	Sistema do HC / Sistema próprio
SP (UNICAMP)	Sim	Sistema próprio
TO	Não	-

Fonte: questionário eletrônico e entrevista em campo.

Organizações de Controle Social

Dezenove associações responderam ao questionário eletrônico. Destas, quatro são do estado de São Paulo, três do estado de Minas Gerais e três do estado do Rio de Janeiro. Os demais estados são Amapá, Espírito Santo, Maranhão, Paraná, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Sul e Tocantins.

A maioria das associações de apoio foi criada antes do Programa Nacional de Triagem Neonatal ser instituído no âmbito do SUS com a publicação da Portaria nº 822/2001. Antes mesmo de se constituírem como instâncias que, de alguma forma, realizam o controle social sobre a execução das políticas de Estado no campo da triagem neonatal, a maioria delas surgiu como movimentos sociais que reivindicavam a instituição dessas políticas e articulavam a mobilização dos pacientes e familiares em torno de plataformas reivindicativas. A própria realização da triagem neonatal das doenças foi uma dessas reivindicações iniciais. Em um dos casos, a mobilização de uma das entidades levou o Ministério Público a mover uma Ação Civil Pública para obrigar o estado federado a iniciar atividades de triagem neonatal (no caso, de diagnóstico de fibrose cística).

Na sua composição, além de pacientes e familiares, há profissionais médicos e outros, relacionados às instituições ligadas ao tratamento, mobilizados, muitas vezes, pelas dificuldades de garantia dos serviços e medicamentos essenciais ao tratamento dos pacientes.

As principais atividades das associações de apoio são monitorar e garantir o direito dos pacientes; divulgação da doença; realização mensal de grupo de apoio e atendimento e orientação individualizada a pacientes e familiares. Algumas entidades, além das atividades de mobilização e defesa dos interesses dos pacientes e familiares, mantêm estruturas assistenciais com composição de serviços variada, em geral com atendimento de profissionais diversos.

As atividades promovidas pelas associações são, em sua grande maioria, financiadas pelos próprios associados e por doações de empresas privadas e da sociedade em geral. O apoio recebido dos órgãos públicos se resume a locais para reunião, troca de informações etc. Um dos mecanismos utilizados para a obtenção de recursos mais vultosos, como para a aquisição de sedes próprias, tem sido as emendas parlamentares. O trabalho voluntário é uma das formas frequentemente utilizadas para suprir os serviços profissionais de caráter assistencial, visto a insuficiência de recursos próprios para a manutenção desses serviços.

Os maiores desafios/dificuldades mencionados foram a falta de recursos financeiros para execução das atividades propostas; falta de sede própria e recursos humanos; mobilização do público-alvo e dos associados e sensibilização dos gestores da saúde.

Com relação ao acesso ao SRTN, 7 associações relataram que o acesso é difícil ou não há acesso; 10 associações classificaram o acesso como fácil ou muito fácil e 2 classificaram como neutro (Tabela 18). Em relação ao acesso à Coordenação Estadual, 6 associações relataram que não há acesso ou o mesmo é difícil ou muito difícil; 8 associações classificaram o acesso como fácil ou muito fácil e 5 classificaram como neutro (Tabela 19).

Tabela 18 - Classificação do acesso da associação ao SRTN

Nenhum acesso	1
Muito difícil	0
Difícil	6
Fácil	5
Muito fácil	5
Neutro	2

Fonte: questionário eletrônico.

A maioria das associações se ressentem da falta de acesso aos dados estatísticos da triagem neonatal. Muitas reivindicam o acesso inclusive aos dados de identificação dos pacientes positivos triados – o que, segundo as mesmas, facilitaria

o contato imediato com as famílias dos pacientes, apoiando-as desde o início. As restrições ligadas ao sigilo dos dados obviamente limitam o acesso direto aos dados individualizados de pacientes, mas não justificam, de forma alguma, restrições ao livre acesso aos dados estatísticos produzidos e atividades conjuntas de monitoramento com as coordenações do programa e serviços de referência.

Tabela 19 - Classificação do acesso da associação à Coordenação Estadual

Nenhum acesso	3
Muito difícil	1
Difícil	2
Fácil	4
Muito fácil	4
Neutro	5

Fonte: questionário eletrônico.

No que se refere à participação das associações em eventos promovidos pela Coordenação Estadual do PNTN ou pelo SRTN para discussão/negociação de questões relacionadas às doenças triadas pelo PNTN, 9 associações relataram que são convidadas e participam de eventos; 5 associações relataram que poucas vezes receberam convite; 4 responderam que nunca foram convidadas nem participaram de eventos com o SRTN e Coordenação Estadual e 1 associação não respondeu essa questão.

O Programa de Triagem Neonatal foi avaliado positivamente por 9 associações; 9 avaliaram negativamente e 1 associação fez uma avaliação neutra da triagem neonatal em seu estado. As principais justificativas para uma avaliação negativa foram: cobertura insuficiente; número baixo de postos de coleta; demora no diagnóstico; não cobertura de todas as doenças propostas pela Portaria nº 822/2001 e falha no processo de busca ativa e conseqüentemente atraso no início do tratamento.

As principais sugestões para melhoria do PNTN foram: implantação da fase 3 em todos os estados; maior divulgação do programa entre os profissionais de saúde e capacitação dos mesmos; maior divulgação do PNTN à sociedade, ressaltando o período ideal para coleta da amostra; oferecer atenção integral aos pacientes triados positivamente; divulgação periódica dos dados da triagem e assessoria e atuação em conjunto com as organizações do controle social.

RECOMENDAÇÕES

Redesenho do Programa Nacional de Triagem Neonatal

O próprio desenho institucional do PNTN, instituído pela Portaria 822 como um *programa* no nível do MS e dos estados, precisa ser redefinido. De uma concepção mais tradicional de *programa vertical*, o desenho deve incorporar a noção de redes intergovernamentais – como revisto por Sonia Fleury (2009) –, mais adequado ao contexto federativo e à complexidade social e política atual envolvidas na elaboração e execução das políticas de triagem neonatal no país; entendendo-se por rede:

Um conjunto de relações relativamente estáveis, de natureza não hierárquica e independente, que vinculam uma variedade de atores que compartilham interesses comuns em relação a uma política e que trocam entre si recursos para perseguir esse interesse comum, admitindo que a cooperação é a melhor maneira de alcançar as metas comuns. (BÖRZEL, 1997, apud FLEURY, 2007).

Essas redes intergovernamentais teriam como característica serem tanto políticas, quanto administrativas, quanto interorganizacionais (AGRANOFF, 1992, p. 204). Por se tratarem de estruturas com tessitura muito mais fluidas que as organizações burocráticas típicas, a gestão dessas redes demandaria competências novas dos quadros governamentais.

Posto que não há formas de depender de instruções ou regras específicas para reger as ações dos membros da rede organizacional, a comunicação efetiva se torna o elemento crítico da execução de projetos. Por conseguinte, as redes de gerência constituem uma ferramenta para alcançar o tipo de comunicação multilateral indispensável nestes contextos. A capacidade dos gerentes para utilizar estas redes de gerência requer que dominem ‘tanto a estrutura das redes como o processo de ‘trabalhar em rede’ (construir relações). (MANDELL, 1993:192).

A alta densidade técnica envolvida nas ações da triagem neonatal e no cuidado com os pacientes portadores das doenças congênitas e hereditárias diagnosticadas, implica na necessidade de contínua atualização científica e transferência tecnológica entre as várias instâncias e serviços envolvidos. Esse papel somente poderia ser desempenhado pelo nível federal que, pela sua concentração de recursos, é o único *locus* que poderia liderar e fomentar uma *rede temática*¹ por meio da mobilização de recursos, não apenas no nível de sua coordenação nacional no MS, mas utilizando os diversos recursos de fomento a pesquisas e desenvolvimento tecnológico existentes nos órgãos do sistema de Ciência & Tecnologia. Ferramentas de comunicação poderiam ser desenvolvidas para suportar a troca de informações, textos e promover debates sobre temas acadêmicos e sobre os serviços de triagem neonatal, apoiando a transferência de conhecimentos e experiências entre os atores.

¹ O conceito de rede num contexto de comunidade científica foi abordado por PEDRO, 2008.

Fortalecimento do Papel Gestor das Secretarias Estaduais de Saúde na Triagem Neonatal

A participação das Secretarias Estaduais nos processos decisórios relacionados à triagem neonatal é bastante variada, e em muitos casos bastante marginal nos processos de triagem neonatal.

A normativa específica do Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN, a Portaria nº 822, de 06/06/2001, prevê a existência de um Coordenador Estadual, que atuaria na articulação entre os Postos de Coleta Municipais e os Serviços de Referência, garantindo o fluxo de exames e de atendimento dos pacientes triados. (BRASIL, 2001). Essa posição colateral desse Coordenador Estadual prevista na Portaria deixa um vazio político, na maioria das vezes preenchido pelo Serviço de Referência – evidente anomalia, na medida em que muitas vezes esse ente é um prestador privado de serviços de saúde. Em sua gênese, o desenho do PNTN foi feito sem uma participação ativa dos estados e de suas Secretarias Estaduais de Saúde – SES. As responsabilidades atribuídas pela Portaria nº 822 não foram fruto de negociação na instância tripartite, resultando no nível estadual ocupando uma posição periférica, desresponsabilizando-se pela condução do Programa. Disso resultou na assunção de seu papel de forma muito heterogênea, determinada pelo contexto político e pela conformação histórica dos projetos de triagem neonatal que antecederam imediatamente a entrada das SES na arena de políticas.

A normativa encontra-se também defasada em relação às diretrizes de organização da gestão do Sistema Único de Saúde – SUS – que foram sendo construídas no espaço intergovernamental na última década. A gestão dos sistemas estaduais, nos últimos anos, sofreu mudanças significativas, com a ampliação do papel das Comissões Intergestores Bipartite Estaduais – CIB – e, mais recentemente, com a instituição de Comissões Intergestores Regionais – CIR, pelo Decreto Nº 7508, de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei nº 8080. As CIR são instâncias de governança regional, que “pactuarão a organização e o funcionamento das ações e serviços de saúde integrados em redes de atenção à saúde”. (BRASIL, 2011).

Daí a necessidade de se resgatar o papel coordenador de políticas das SES e das Comissões Intergestores.

No campo da organização dos serviços de saúde, a *Rede de Atenção à Saúde – RAS* – também foi fruto de crescente conceituação e regulamentação nos últimos anos, e definida “como arranjos organizativos de ações e serviços de saúde, de diferentes densidades tecnológicas, que integradas por meio de sistemas de apoio técnico, logístico e de gestão, buscam garantir a integralidade do cuidado” (BRASIL, 2010). Tem como objetivo:

Promover a integração sistêmica, de ações e serviços de saúde com provisão de atenção contínua, integral, de qualidade, responsável e humanizada, bem como incrementar o desempenho do Sistema, em termos de acesso, equidade, eficácia clínica e sanitária; e eficiência econômica. (idem, ibidem).

Na construção da RAS foram desenhados componentes temáticos como a *Rede Cegonha*, que se configura como uma:

Rede de cuidados que visa assegurar à mulher o direito ao planejamento reprodutivo e à atenção humanizada à gravidez, ao parto e ao puerpério, bem como à criança o direito ao nascimento seguro e ao crescimento e ao desenvolvimento saudáveis. (BRASIL, 2011).

Essa rede tem, dentre suas diretrizes, a “garantia da atenção à saúde das crianças de zero a vinte e quatro meses com qualidade” (BRASIL, 2011); abrange, portanto, a triagem neonatal e o cuidado aos doentes triados nos seus primeiros anos. A organização dos serviços de triagem e de atenção aos pacientes doentes deve se adequar e reforçar a conformação dessas redes, sob pena de se manter o isolamento assistencial atual.

Observou-se também, no âmbito do SUS, uma profunda reformulação na lógica de organização dos chamados *programas verticais*, substituídos por referências técnicas que promovem o apoio técnico e apoiam a organização das redes de atenção, abandonando a lógica de uma *administração paralela* como muitas vezes se observou na história da saúde pública brasileira.

Essas mudanças indicam a necessidade de uma reformulação no modelo de governança das ações de triagem no nível dos estados, ampliando o protagonismo das SES e das instâncias bipartite (CIB e CIR) nos processos, conferindo-lhes papéis melhor definidos e responsabilidades maiores na formulação das políticas, na coordenação dos processos de planejamento e monitoramento dos objetivos, metas e resultados, no acompanhamento das ações executadas nos níveis operacionais e nos resultados esperados.

Definição dos Papéis da Coordenação Estadual

O papel dos *coordenadores estaduais* deve ser revisto, a começar pela sua denominação, de forma a reforçar a preeminência de sua posição no modelo de governança, exercendo a execução do *Plano Estadual de Triagem Neonatal*, reposicionando-se como o representante dos interesses públicos e responsável pelas ações de monitoramento e controle dos serviços que integram a *Rede de Atenção* e ator primordial na articulação das ações que objetivem o alcance das metas estabelecidas pelos gestores.

As normas federais (portarias, normas técnicas etc.) deveriam definir com maior objetividade os papéis esperados do coordenador estadual de triagem neonatal.

Os coordenadores estaduais deveriam ser responsabilizados pelo papel de referências técnicas nas doenças e tecnologias envolvidas na triagem neonatal, além das ações de formulação da política estadual; interlocução com as redes temáticas relacionadas à triagem neonatal (*Rede Cegonha*, *Rede de Urgência & Emergência*), garantindo as ações necessárias à triagem neonatal e ao

atendimento clínico dos pacientes com as doenças cobertas; monitoramento dos indicadores de processo e resultado das ações executadas; coordenação dos processos de planejamento das ações; ações de controle da execução das metas pelos SRTN; mobilização das instâncias estaduais e regionais de gestão do SUS (Comissões Intergestores Bipartite Estaduais – CIB; Comissões Intergestores Regionais – CIR); definição de modelos de atenção regionalizados dos pacientes; localizando as referências especializadas nas regiões de saúde e promovendo sua capacitação etc.

Uma organização das ações no nível dos estados deveria prever uma delimitação, a mais clara possível, entre decisões de cunho operacional e as decisões que precisam ser submetidas aos níveis superiores e às instâncias de gestão do sistema de saúde. A submissão de propostas de planejamento e prestação de contas (monitoramento de processos e resultados) aos níveis decisórios estaduais e à CIB poderia representar um importante mecanismo institucional de legitimação e controle democrático das atividades técnico-burocráticas. A negociação prévia com os níveis de deliberação de políticas (Conselhos Estaduais de Saúde, Conselhos Municipais de Saúde) e de negociação da implementação (Comissões Intergestores Bipartite – CIB, Comissões Regionais de Saúde – CIR) deve estabelecer quais os espaços de autonomia das referências técnicas na estrutura dos planos, definindo quais os níveis de planejamento podem ser alterados pelos técnicos sem serem obrigados a submeter aos níveis e fóruns de decisão política. Resguarda-se, assim, a participação e comprometimento dos vários níveis de gestão com as ações de triagem neonatal, ao mesmo tempo em que se estrutura um processo de prestação de contas coerente com o atual desenho institucional do SUS.

Integração com a Rede de Atenção

Tradicionalmente a triagem neonatal é vista como um campo de doenças complexas, cujo manejo deve, conseqüentemente, ser realizado em serviços especializados. No entanto, a partir da vasta experiência do país em triagem neonatal, observa-se hoje uma melhor compreensão das linhas de cuidado necessárias. Experiências bem sucedidas mostram a necessidade de uma alta vinculação do cuidado destes pacientes com o nível da atenção primária, caminhando no sentido da integralidade de ações.

A partir de sua inserção na atenção primária, este paciente percorrerá com mais facilidade os demais fluxos de atenção secundária ou especializada, especialmente para doenças com demandas importantes de internação hospitalar, urgências e exames especializados.

Neste mesmo contexto, as linhas guia devem ser estruturadas levando-se em consideração os diversos níveis de atenção, ajustados aos cuidados necessários para o período neonatal, infância, adolescência e vida adulta. Apesar do PNTN ter sido implantado em 2001, diversos estados já realizavam a triagem neonatal antes de sua existência. Existe, portanto, um significativo número de pacientes oriundos

da triagem neonatal que demandam hoje, antes de tudo, sua inserção completa nos diferentes níveis de atenção, e não uma vinculação exclusiva a centros especializados nesta ou naquela doença considerada como complexa.

As experiências de alguns SRTN no sentido da descentralização do cuidado e da integração com a atenção primária à saúde podem ser estendidas aos demais serviços, mantendo o seu papel de referência técnica e tutoria dos profissionais da atenção primária, bem como do controle estrito da adesão dos pacientes triados ao tratamento. Avaliações periódicas dos pacientes no serviço especializado podem medir e garantir a qualidade do tratamento realizado no nível primário.

Especial ênfase deve ser dada à organização de serviços e ações no campo da orientação e aconselhamento genético, dado que a maioria das doenças triadas pertence ao grupo de doenças hereditárias, trazendo situações novas para o sistema de saúde durante o período pré e pós-concepcional e para ações de planejamento familiar e saúde reprodutiva.

Educação Permanente e Apoio Técnico

As ações de educação permanente podem contar com recursos específicos transferidos pelo Ministério da Saúde para este fim, passando a integrar os Planos Estaduais de Educação Permanente. Para isso, as coordenações estaduais deverão se articular internamente às SES e pleitear esses recursos nos espaços de negociação bipartite (CIB e CIR). O planejamento sistemático dessas ações, em articulação com os SRTN, facilitaria em muito o pleito de recursos para as capacitações.

As iniciativas de descentralização do atendimento dos pacientes, que visam à integração dos SRTN à Rede de Atenção do SUS, demandam a expansão das ações de capacitação aos profissionais da atenção primária e dos demais serviços, como os de Urgência & Emergência e de atenção hospitalar que atendem os pacientes cadastrados. O apoio técnico pode ser viabilizado por meio de serviços de tele-saúde e plantão telefônico de especialistas, além de outras estratégias educacionais presenciais ou à distância.

Sistema de Planejamento

Propõe-se a organização de um processo de planejamento conjunto entre a Coordenação Estadual e SRTN e informado à Coordenação Nacional, com detalhamento de prioridades, objetivos, metas e detalhamento das ações com responsabilidades institucionais, pessoais e prazos de execução. Um plano anual, formalizado e aprovado nas instâncias institucionais como Comissão Intergestores Bipartite (CIB) poderia representar um potente mecanismo institucional de estabelecimento de consensos sobre os problemas e as intervenções necessárias, ao mesmo tempo em que formalizaria compromissos e explicitaria os recursos alocados pelas instituições participantes.

Sistemas de Informação

A grande variedade de sistemas de informação em uso nos SRTN, sem acesso direto *online* pelos coordenadores estaduais e pela Coordenação Nacional, sugere a necessidade de padronização dos registros eletrônicos essenciais para a triagem neonatal e o desenvolvimento de soluções informatizadas de forma compartilhada entre os SRTN. Registre-se que, pelo menos 6 SRTN, desenvolveram sistemas próprios, demonstrando algum grau de capacidade de desenvolvimento.

O desenvolvimento de sistema de informações baseado na web e com prontuário eletrônico a ser utilizado pelos diversos pontos de atenção: postos de coleta, laboratórios, ambulatórios especializados, farmácias que atendem os pacientes da triagem neonatal, coordenadores estaduais, Coordenação Nacional etc. poderia apoiar todas as fases do processo de triagem, permitindo o monitoramento em tempo real do desempenho dos serviços e a instituição imediata de ações corretivas.

Parceria com os Correios

Embora parte dos estados não utilize a remessa das amostras dos postos de coleta para os laboratórios por meio dos Correios, sugere-se a celebração de um contrato global que abranja todo o território nacional. Isso permitiria a padronização dos processos de envio das amostras, com a utilização de uma embalagem que identifique inequivocadamente a correspondência como de interesse sanitário e de necessária urgência de trâmite e entrega.

A modalidade de postagem carta-resposta, semelhante ao porte-pago, diminuiu a retenção de amostras onde foi utilizado. Um estoque de envelopes de maior tamanho deverá ser permanentemente mantido nas unidades para abrigar e transportar os pequenos envelopes ou formulários com identificação e contendo o papel filtro. Os envelopes maiores devem ser impressos com marcações especiais, chamando a atenção para sua condição especial em termos de postagem.

Devido aos relatos de danos causados às amostras e por não se justificar tecnicamente, sugere-se o abandono da prática de envio de amostras em meio refrigerado adotada em alguns estados.

Revisão e Padronização de Técnicas e Procedimentos

Embora não tenha sido escopo deste estudo, registraram-se alguns casos nos quais os estados adotam critérios técnicos diferentes das normas preconizadas nacionalmente. Estes alegam ter atualizado seus padrões de diagnóstico com base na literatura científica. Também o padrão adotado de idade para coleta de amostra é muito variado, assim como para os procedimentos de transporte das amostras até o laboratório.

Propõe-se a revisão dos protocolos de coleta de amostras, procedimentos e tempos dos exames laboratoriais, *pontos de corte* dos valores de exames (limites de

normalidade), procedimentos de busca ativa e critérios para a desistência da busca de pacientes reiteradamente não encontrados etc.

Obrigatoriedade de Notificação de Coletas e Exames pela Rede Privada

A ausência de informações do número de coletas e exames de triagem neonatal realizada pela rede privada de serviços de saúde compromete uma análise mais consistente dos dados e indicadores do Programa.

Faz-se necessária a instituição da obrigatoriedade da informação das coletas realizadas pela rede privada, com registros mínimos sobre os pacientes, bem como da notificação imediata dos casos positivos ao sistema público e informações de controle do tratamento. O sistema de informações deverá permitir o acesso aos serviços privados para efetuar os registros necessários, bem como as notificações e controles de tratamento.

Experimentação de Modalidades de Financiamento de Custeio Global de Serviços

Nos estabelecimentos públicos e filantrópicos, é possível a experimentação de novas modalidades de remuneração de serviços, como a *contratualização global*. Essa modalidade baseia-se na remuneração prospectiva com valores vinculados a metas de produção e qualidade. Sua adoção subentende uma grande capacidade de acompanhamento e controle por parte do gestor do SUS respectivo. Isso porque as metas devem ser acompanhadas permanentemente, sob pena de haver diminuição e/ou queda da qualidade dos serviços prestados. Uma dificuldade é a fixação dos preços, que passam a não ser necessariamente baseados nos valores da tabela nacional, podendo ser negociados preços mais condizentes com os custos reais e com os recursos efetivamente gastos na prestação dos serviços.

Fórum de Troca de Experiências entre os Serviços

A instituição de fóruns para apresentação e troca de experiências exitosas sobre a triagem neonatal no país poderia representar importante mecanismo de fortalecimento da integração entre a Coordenação Nacional, os SRTN, coordenadores estaduais, e gestores dos três níveis de governo. A premiação das melhores experiências e outros incentivos de caráter simbólico poderia representar um eficiente estímulo à inovação na gestão dos serviços de triagem.

A construção de plataformas de comunicação via internet, com fóruns de debate, exposição de experiências e bibliotecas virtuais sobre temas de interesse poderia apoiar.

Aquisição de Equipamentos

Devem ser oferecidos pelo Ministério da Saúde recursos para projetos especiais e realizadas capacitações dos atores sobre a elaboração e apresentação de projetos de investimento (construções, reformas, compra de equipamentos para laboratório ou de imagem, mobiliário etc.), assim como projetos de capacitação e realização de estudos específicos em triagem neonatal, especialmente visando a integralidade do cuidado e a organização dos serviços.

Referências

1. AGRANOFF, Robert. Marco para el analisis comparado de las relaciones intergubernamentales. *In: MERINO HUERTA, Mauricio (Org.). Cambio político y gobernabilidad. México: CONACYT, 1992.*
2. BÖRZEL, T.A. Qué tienen de especial los policy networks? Explorando el concepto y su utilidad para el estudio de la gobernanación europea. 1997. Disponível em: <http://seneca.uab.es/antropologia/redes/redes.htm>, apud FLEURY, Sônia & OUVÉNEY, Assis Mafort. *Gestão de Redes: a Estratégia de Regionalização da Política de Saúde*. Rio de Janeiro: Editora FGV, 2007, p. 16.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Portaria GM/MS nº 822/GM, de 06 de junho de 2001. Diário Oficial da União de 07 de junho de 2001, seção 1, p. 162.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
5. BRASIL. Legislação Federal. Decreto 7508, de 28 de junho de 2011. Diário Oficial da União de 29/6/11.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010. Diário Oficial da União, de 31/12/2010, Seção I, p.89.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº 1.459, de 24 de junho de 2011. Diário Oficial da União de 27/06/11, Seção 1 p. 109.
8. BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência de Média e Alta Complexidade no SUS/Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Coleção Progestores – Para entender a gestão do SUS, vol.9. Brasília: CONASS, 2007.
9. BRASIL. Biblioteca Virtual em Saúde. Ministério da Saúde. Indicadores do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/INDICADORES_TRIAGEM_NEONATAL.pdf
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Programa Nacional de Triagem Neonatal: oficinas regionais de qualificação da gestão. (Série D. Reuniões e Conferências). Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.
11. FLEURY, Sônia & OUVÉNEY, Assis Mafort. *Gestão de Redes: a Estratégia de Regionalização da Política de Saúde*. Rio de Janeiro: Editora FGV, 2007.
12. MANDELL, Myrna. Gerência intergovernamental: uma perspectiva revisada. *In: KLIKSBURG, Bernardo (Org.) Pobreza: uma questão inadiável; novas propostas a nível mundial. Brasília: ENAP, 1994.*
13. PEDRO, Rosa. Ciência, tecnologia e sociedade – pensando as redes, pensando com as redes. *Liinc em Revista*, v.4, n.1, março 2008, Rio de Janeiro, p.1-5. Disponível em <http://www.ibict.br/liinc>

Capítulo de livro publicado (2013): Triagem Neonatal. Pediatria Ambulatorial



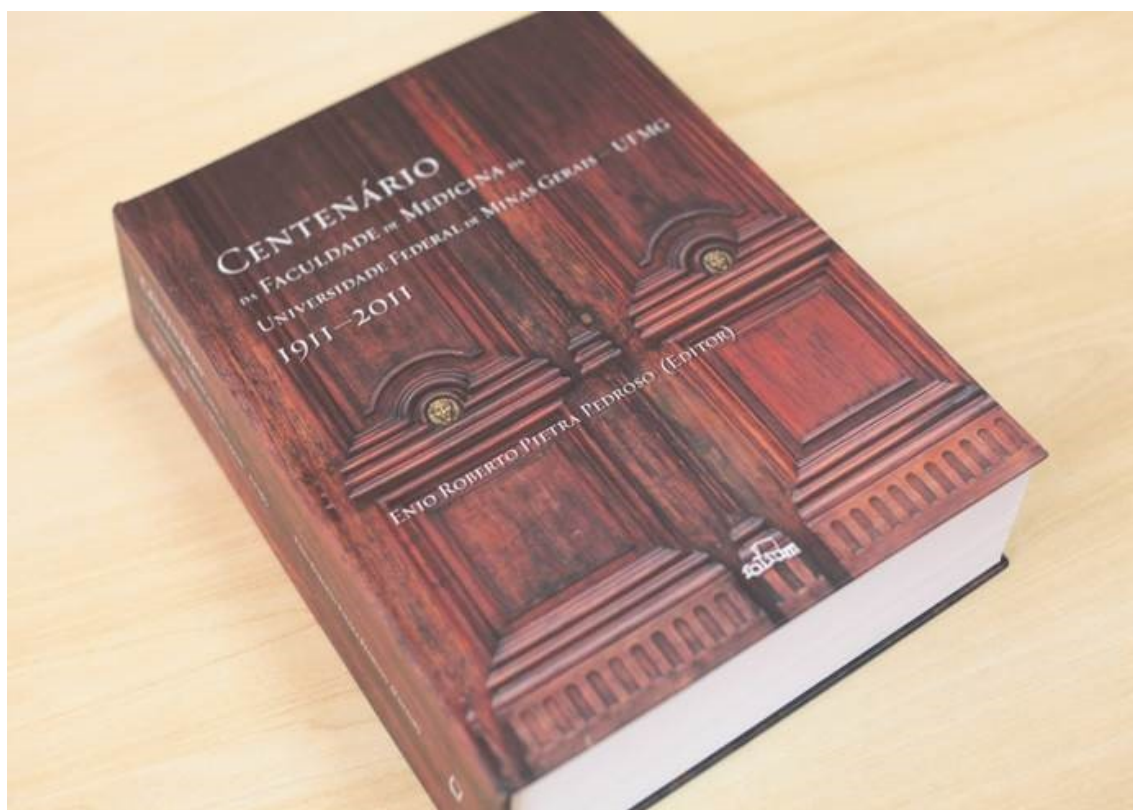
Januario JN. Triagem Neonatal In: Leão E, Corrêa EJ, Mota JAC, Viana MB, Vasconcellos MC, eds. *Pediatria Ambulatorial* 5a. ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2013.

Esta publicação, de cunho acadêmico, consta como capítulo do livro “Pediatria Ambulatorial”, em sua quinta edição. Trata-se de livro texto de grande circulação nacional entre profissionais de saúde e acadêmicos, especialmente na área de Medicina e Enfermagem.

O conteúdo principal desse capítulo, foi inserido — com adaptações — na seção “Resultados”, especialmente no relato de temas técnicos e científicos desenvolvidos no âmbito do Nupad e PTN-MG.

A publicação encontra-se disponível nas principais livrarias médicas do país e pode ser consultada no setor de documentação do Nupad e Biblioteca da Faculdade de Medicina da UFMG.

Capítulo de livro publicado (2012): *Nupad: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico – Tecnologia com Atenção Integral à Saúde*



Januario JN. Nupad - Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico - Tecnologia com Atenção Integral à Saúde In: Pedroso ERP, ed. Centenário da Faculdade de Medicina da UFMG - 1911-2011. 5a. ed. Belo Horizonte: Folium; 2012.

O conteúdo desse capítulo, publicado no livro “Centenário da Faculdade de Medicina da UFMG”, trata dos resultados obtidos pelo Nupad e PTN-MG ao longo de sua trajetória, sob um contexto histórico e institucional.

Os aspectos principais abordados, foram relatados e comentados na seção “Resultados”.

A publicação encontra-se disponível para consulta no setor de documentação do Nupad e Biblioteca da Faculdade de Medicina da UFMG.