



## Triagem Neonatal e Diagnóstico Confirmatório para a Deficiência de Biotinidase: Taxa de Falso-Positivos e Interferentes

Lorena de Oliveira<sup>1</sup>, José Oliveira<sup>1</sup>, Camilla Pimentel<sup>1</sup>, Rafaela de Sousa<sup>1</sup>, Leonardo Amorim<sup>1</sup>, Laurent Viana<sup>1</sup>, Luiz Costa<sup>1</sup>, Rosilena Mesquita<sup>2</sup>, Geralda Lima<sup>1</sup>, Mislene Cisz<sup>1</sup>, Luiz Carlos Santana da Silva<sup>1</sup>.

1. Lab. de Erros Inatos do Metabolismo (Universidade Federal do Pará; 2. Lab. Central do Pará.

### Introdução/Fundamentos

A Deficiência de Biotinidase é uma doença rara de origem genética que pertence ao grupo de erros inatos do metabolismo e apresenta padrão de herança autossômica recessiva. A DB leva a não reciclagem da vitamina biotina, um importante cofator para várias enzimas carboxilases envolvidas no metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos. Os principais sintomas da DB são: alopecia, atraso no desenvolvimento, alterações na visão e audição, hipotonia, erupções cutâneas, dentre outros. O Programa Nacional de Triagem Neonatal (Teste do Pezinho) desde 2012 incorporou o diagnóstico de DB em todo território brasileiro. No entanto, a atividade da enzima pode sofrer interferência por vários fatores como: prematuridade, icterícia, fármacos, temperatura elevada, tempo de transporte das amostras de sangue impregnado em papel filtro. Para evitar esta interferência é necessário que as etapas pré-analítica seja seguida adequadamente. O Laboratório Central do Pará (LACEN), localizado em Belém, realiza o teste do pezinho. O Pará é o segundo estado brasileiro em dimensão geográfica e municípios mais distantes da capital apresentam dificuldades para enviar em tempo hábil as amostras de RN para o LACEN, favorecendo a presença de interferentes na quantificação da enzima, como a temperatura e o tempo de transporte.

### Objetivos

Investigar a presença de interferentes durante a fase pré-analítica que podem influenciar na quantificação da enzima Biotinidase em recém-nascidos (rn) que apresentaram resultados alterados na triagem neonatal realizada no Laboratório Central do Pará (LACEN-PA)

### Parte Experimental

Trata-se de estudo transversal quantitativo. No período de março de 2022 a abril de 2023, um grupo de 188 rn com atividade de biotinidase abaixo do ponto de corte de 70 U/dL adotado pelo LACEN-PA foi reconvocato para diagnóstico confirmatório no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (LEIM-UFPA). Foi realizada coleta de uma amostra de 3,0 mL de sangue em tubo contendo heparina. O plasma foi separado e posteriormente armazenado em temperatura -20°C. Foi realizado método colorimétrico para a mensuração da atividade da enzima biotinidase. O Teste T de Student para amostras independentes e correlação e regressão linear foram as ferramentas estatísticas utilizadas

### Referências Bibliográficas

Wolf, B. Molecular Genetics and Metabolism 6-13, 2010; Wolf, B. Genet. Med 1-7, 2016

### Resultados e Discussões

Dos 188 rn com resultados positivos 120 compareceram ao LEIM-UFPA, destes 6,7% demonstraram redução da atividade de Biotinidase, considerando os valores de referência adotados. A média da distância dos municípios que enviaram rn foi menor que a média da distância dos municípios dos rn (n: 68) que não compareceram à confirmação diagnóstica. Para avaliar se a distância entre o LACEN-PA e os pontos de coleta interfere na atividade da enzima biotinidase. A figura 01 mostra uma correlação inversamente proporcional considerada forte (R=0,75), indicando que quanto maior a distância dos municípios em relação ao LACEN-PA, menor a atividade da enzima biotinidase

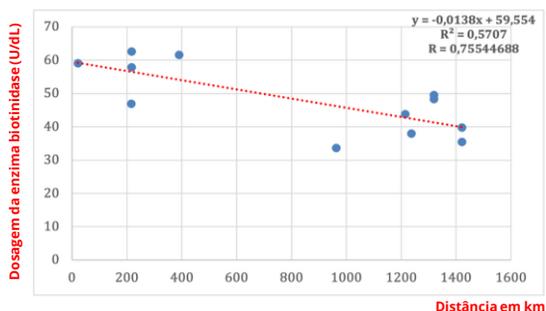


Figura 1. Correlação entre a distância dos municípios onde as amostras foram coletadas e a quantificação da enzima biotinidase no LACEN-PA.

### Conclusões

A distância entre os municípios paraenses e o LEIM-ICB foi responsável por um absenteísmo de 36,2% (68/188). A taxa de falso-positivos foi de 92,0% considerando o grupo de 120 rn que compareceu ao LEIM-UFPA. A importância de definir a taxa de falso-positivos tem a ver com 3 considerações: (1) maior número de resultados falso-positivos significa maior número de testes que precisam ser repetidos desnecessariamente, o que acarretará custos mais elevados; (2) o sucesso na obtenção de uma amostra de sangue repetida é variável e geralmente muito inferior a 100%; e (3) talvez o mais importante, o efeito psicológico que esses resultados falso-positivos podem causar nos pais e nas famílias. Oito rn reconvocato apresentaram valores abaixo do intervalo de referência adotado pelo LEIM/UFPA, mas apenas 3 destes foram considerados com deficiência parcial de biotinidase. Estes rn foram encaminhados ao Serviço de Referência em Doenças Raras da UFPA para tratamento baseado na suplementação de biotina e, também, aconselhamento genético.