

TESTE DO SUOR COM DOSAGEM DE CLORETO PARA DIAGNÓSTICO DA FIBROSE CÍSTICA

Demandante: Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde
– DAE/SAS/MS

1. A DOENÇA

A fibrose cística (FC), também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, com incidência de 1: 3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos¹. No Brasil a incidência ainda é ignorada, contudo estudos regionais (PR, SC e MG) mostram dados estatísticos variáveis que sugerem uma incidência em torno de 1: 10.000^{2,3}. Considerando-se que, em 2010, nasceram 2.861.868 crianças no Brasil⁴, é possível estimar que, por ano, haja aproximadamente 300 casos novos de fibrose cística no país. O prognóstico da doença é relacionado a vários fatores, como por exemplo, à presença ou não de suficiência pancreática, estado nutricional, colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e idade ao diagnóstico⁵.

Trata-se de doença multissistêmica, sendo o acometimento pulmonar responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes. As alterações pulmonares iniciam nas vias aéreas menores, são progressivas e evoluem para bronquiectasias, insuficiência respiratória crônica e *cor pulmonale*.

Em Minas Gerais, no início da década de 1990, a sobrevida média dos fibrocísticos, segundo Reis e cols., era de 12,6 anos, sugerindo já àquela época as deficiências das condições diagnósticas e terapêuticas⁶.

A sobrevida dos pacientes com FC depende, entre outros aspectos, da confirmação diagnóstica o mais precocemente possível, idealmente nas primeiras semanas de vida; melhor suporte nutricional; prevenção da colonização crônica; desenvolvimento de centros regionais de referência para o diagnóstico e tratamento da FC; promoção de suporte médico por equipe multidisciplinar e educação em saúde para todos os pacientes⁶.

A mediana de sobrevida em pacientes com fibrose cística tem aumentado progressivamente, alcançando a terceira década de vida nos países desenvolvidos, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença^{7,8}. A triagem neonatal, por reunir essas condições, é uma forma de melhorar ainda mais esses resultados.

2. O DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado de acordo com os seguintes critérios:

1. Presença de sinais e sintomas sugestivos e/ou
2. História familiar positiva e/ou
3. Resultados alterados da tripsina imunorreativa (IRT) na Triagem Neonatal confirmados por:
 - a. Teste do suor alterado ou
 - b. Presença de duas mutações conhecidas para fibrose cística ou
 - c. Diferença de potencial nasal alterado.

Sinais e sintomas da Fibrose Cística

Tosse crônica, ganho de peso insuficiente ou desnutrição, esteatorréia e suor salgado são sintomas clássicos de fibrose cística. Entretanto, a gravidade e a frequência dos sintomas são muito variáveis e podem ser diferentes conforme a faixa etária do paciente, mas a maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida. Já ao nascer, 10 a 18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial.

O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, que pode inicialmente ser seca e tornar-se aos poucos produtiva. A radiografia de tórax destes pacientes pode inicialmente apresentar sinais de aumento de volume pulmonar, espessamento brônquico, mas, com o tempo, podem surgir atelectasias e bronquiectasias. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se por aumento do caráter da tosse, taquipnéia, dispnéia, mal estar, anorexia e perda de peso. Insuficiência respiratória e cor pulmonale são eventos finais.

Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes, porém geralmente é assintomática. Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos e pode ser a primeira manifestação da doença. Distensão abdominal, evacuações com gordura e baixo ganho de peso são sinais e sintomas fortemente sugestivos de má absorção intestinal que, na maioria dos casos, deve-se à insuficiência pancreática exócrina. No sistema reprodutor observa-se azoospermia em até 98% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres⁹.

3. O PROCEDIMENTO

A hipótese diagnóstica de fibrose cística é feita em bases clínicas ou triagem neonatal positiva e confirmada pela detecção de níveis elevados de cloretos no suor e/ou pelo estudo genético com a identificação de duas mutações para a fibrose cística¹⁰. O teste mais fidedigno é a análise quantitativa do suor (titulação coulométrica) estimulado pela pilocarpina, que deve ser realizado por meio da iontoforese e a amostra de suor deve ser obtida pelo método Gibson e Cooke¹¹ ou pelo sistema de microtubo capilar, também conhecido como serpentina. O teste é positivo se a concentração de cloretos no suor estiver acima de 60mmol/L em pelo menos duas dosagens¹². Para lactentes abaixo de seis meses, considera-se suspeito ou duvidoso valores entre 30mmol/L e 59 mmol/L¹³.

Na inexistência de equipamentos e de pessoal capacitado para a coleta e análise do suor conforme descrito anteriormente, a condutividade iônica constitui-se método alternativo e válido para o diagnóstico laboratorial da fibrose cística. Valores de condutividade acima de 80 mmol/L e quadro clínico compatível autorizam a instituição do tratamento. Por outro lado, valores de condutividade entre 50 mmol/L e 80mmol/L devem realizar o teste quantitativo¹⁴.

A realização do teste do suor de forma adequada e correta tem as seguintes implicações para a prática clínica e os serviços de saúde:

- a) Padroniza a realização do exame e permite a acreditação dos laboratórios;
- b) Permite o diagnóstico correto da doença e o encaminhamento para serviços de referência;
- c) Evita diagnóstico errôneo e suas consequências e
- d) Permite a realização de estudos multicêntricos.

Para lactentes nos primeiros meses de vida, a colheita da amostra de suor com sistema de tubo capilar ou serpentina tem menor taxa de insuficiência do volume necessário para a dosagem de cloretos¹⁵.

Recomendações específicas

Emissão de laudo

- O laudo deve conter os dados de métodos utilizados (coleta e análise do suor); a identificação completa do paciente; a data de realização do teste; o peso do suor com quatro dígitos após a vírgula, quando for realizado o teste clássico e o volume de suor obtido em μL , quando for utilizado o sistema de microtubo capilar. O valor dos cloretos deve ser expresso em unidade internacional (mmol/L)^{14,16}.
- Devem ser relatados os valores de referência e interpretação.
- Nos casos necessários (amostra inadequada, divergência de resultados, valores na faixa duvidosa ou positivos, etc), deve constar no laudo a indicação explícita de repetição do teste.

Controle interno de qualidade

- Devem-se analisar controles com concentração conhecida de cloretos, dosados em mesma rotina que as amostras¹⁷. Os resultados destes controles devem ser avaliados periodicamente e o coeficiente de variação encontrado deve ser menor do que 7% e 5% quando as concentrações são respectivamente menores e maiores que 30 mmol/L .
- O percentual de amostras insuficientes deve ser avaliado periodicamente. A taxa deve ser menor que 5%¹³.

Valores de referência e interpretação do teste do suor

A técnica original de Gibson e Cooke, análise quantitativa dos cloretos no suor, foi publicada em 1959¹¹. Desde a introdução desta técnica, as definições de normal ($\leq 39\text{mmol/L}$), intermediário ou suspeito (40 a 59 mmol/L) e anormal ($\geq 60\text{mmol/L}$)

foram utilizadas como padrão internacional e estes valores foram aplicados para todos os pacientes, independentemente de sua idade. Esta classificação foi estabelecida inicialmente por Shwachman, em estudo baseado nos resultados de 7.200 testes de suor realizados entre 1959 e 1966¹⁸.

As limitações desta classificação são devidas às variações metodológicas introduzidas no decorrer destes anos, por não existirem protocolos laboratoriais rígidos e homogêneos, baseados em evidências científicas, aliado ao fato de que a maioria destes estudos, relacionados ao teste de suor, não possuem controles com indivíduos realmente saudáveis, para que se possa definir claramente os intervalos válidos destes valores¹⁹. Apesar destas limitações, estes valores clássicos de referência de cloretos no suor têm sido usados de maneira ampla e irrestrita e com resultados considerados satisfatórios. No Registro de Pacientes da *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) de 2005 (n= 25.000 pacientes), somente 3,5% dos pacientes com Fibrose Cística diagnosticada por outros métodos, apresentavam o valor de cloretos no suor ≤ 60 mmol/L, e somente 1,2% tinham um valor de cloretos no suor ≤ 40 mmol/L²⁰.

Estes valores de referência se aplicam aos pacientes com FC que apresentam insuficiência pancreática exócrina e doença pulmonar supurativa; entretanto, com o advento da triagem neonatal para FC, o diagnóstico tem sido muito precoce inclusive se antecipando às manifestações clínicas clássicas. A previsão é que se faça o diagnóstico de 90% dos pacientes com a idade de até seis semanas de vida²¹.

Valores de referência para lactentes até seis meses de idade

Tendo como base os valores disponíveis de cloretos no suor em lactentes saudáveis e com FC, o Comitê de Consenso da CFF recomenda as seguintes faixas de valores de referência para cloretos no suor em lactentes até 6 meses de idade: ≤ 29 mmol/L: FC pouco provável; 30 a 59mmol/L: intermediário ou suspeito ou possível FC; ≥ 60 mmol/L: indicativo de FC²².

À medida que sejam publicados novos dados dos programas de triagem neonatal para FC, o limite superior de referência de normalidade poderá ser modificado. Indivíduos com níveis de cloretos na faixa intermediária devem repetir a dosagem de cloretos no suor, além de serem seguidos periodicamente em centros de referência, onde devem ser acompanhados pela equipe multiprofissional, até que se esclareça definitivamente o diagnóstico.

Valores de referência para maiores de seis meses de idade

O Comitê de Consenso da CFF recomenda os seguintes valores de referência de dosagem de cloretos no suor em lactentes maiores de seis meses de idade: ≤ 39 mmol/L: FC pouco provável; 40 a 59mmol/L: FC possível; ≥ 60 mmol/L: indicativo de FC^{13,23}. Indivíduos com níveis de cloretos na faixa intermediária devem repetir a dosagem de cloretos no suor, além de serem seguidos periodicamente em centros de referência, onde devem ser acompanhados de perto pela equipe multiprofissional, até que se esclareça definitivamente o diagnóstico, através de exames clínicos detalhados, repetições do teste de suor e testes genéticos mais abrangentes.

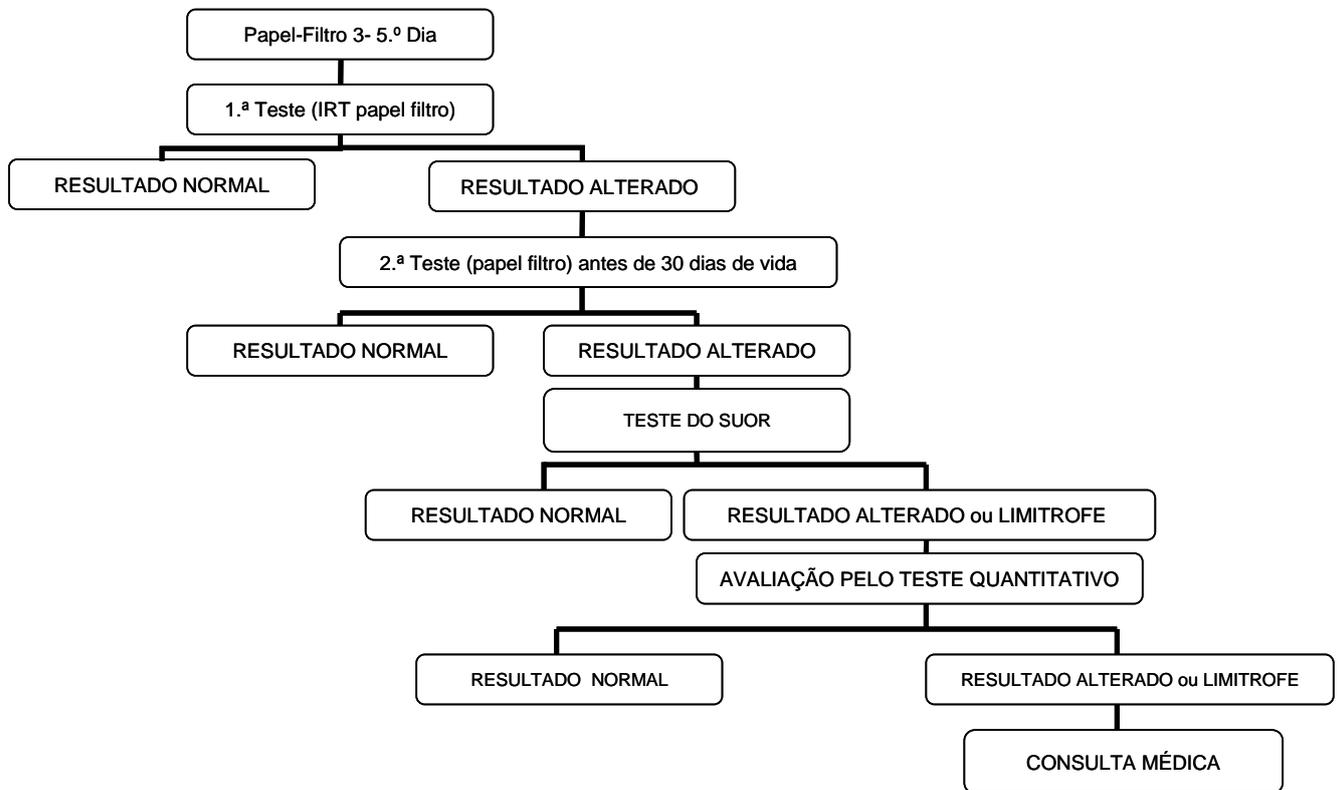
Limitações do teste

Há uma série de fatores técnicos e clínicos que podem gerar resultados falsos²³, como descrito na tabela abaixo.

Fator	FALSO POSITIVO	FALSO NEGATIVO
CLÍNICO	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiência da suprarrenal - dermatite atópica - displasia ectodérmica - doença celíaca - fucosidose - deficiência de G6PD - glicogenolise tipo I (Von Gierke) - hipotireoidismo - hipoparatiroidismo - MPS tipo I (S. de Hurler) - diabetes insipidus nefrogênico 	<ul style="list-style-type: none"> - edema - desidratação

	- síndrome nefrótica	
TÉCNICO	- evaporação da amostra - contaminação da pele ou amostra; - imprecisão da balança analítica - erro de pesagem do suor; - falha de procedimento na diluição ou eluição da amostra - erro de análise do suor	- imprecisão da balança analítica; - erro de pesagem do suor; - falha de procedimento na diluição ou eluição da amostra; - erro de análise

FLUXOGRAMA NA TRIAGEM NEONATAL PARA O DIAGNÓSTICO



4. Impacto Orçamentário

Custos

Procedimento	Custo	Custo total
COLETA (serpentina)	R\$ 106,69	R\$ 147,49
TITULAÇÃO COULOMÉTRICA	R\$ 40,81	

Cenário da incorporação no SUS do teste do suor nas 27 Unidades da Federação

Nº nascidos vivos (2010)	2.861.868
% Teste suor	0,10%
Estimativa do nº de testes/ano	2862
Valor unitário do teste aprox.	R\$ 150,00
Impacto/ano	R\$ 429.300,00

5. Recomendação da CONITEC

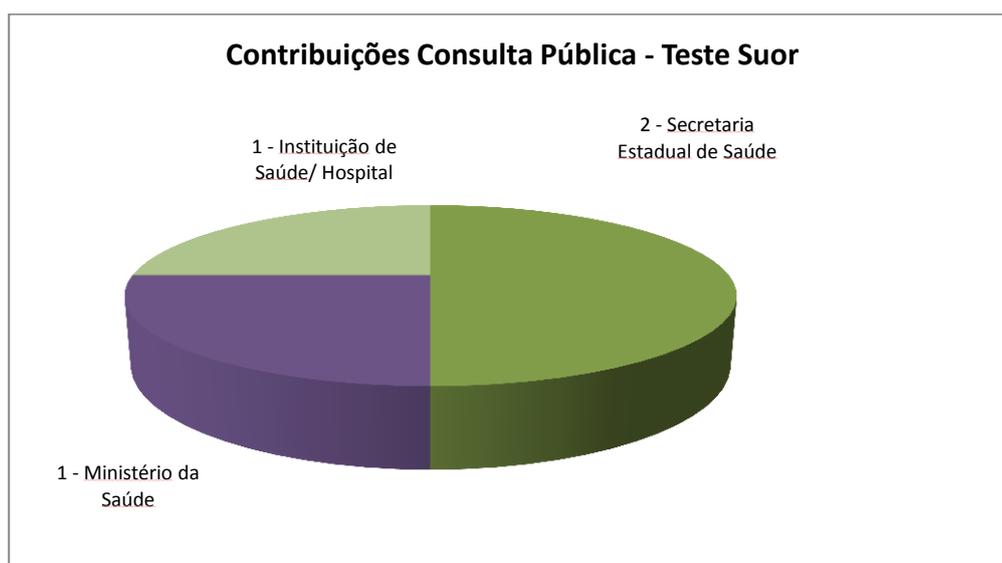
O método diagnóstico confirmatório para fibrose cística considerado padrão-ouro – teste do suor – não está disponível no SUS, apesar da triagem neonatal para essa enfermidade ter sido implementada no Programa Nacional de Triagem Neonatal desde 2001.

Fora do contexto da triagem neonatal, este método é indispensável para o esclarecimento etiológico das pneumopatias crônicas que afetam crianças, adolescentes e adultos, situações nas quais a exclusão ou confirmação da fibrose cística está incorporada a inúmeros protocolos e diretrizes nacionais e internacionais.

Considerando o exposto, os membros da CONITEC, presentes na 9ª reunião ordinária do dia 11/10/2012, por unanimidade, recomendaram a incorporação no SUS do teste do suor com dosagem de cloreto, mediante a garantia da qualificação técnica dos recursos humanos e porte tecnológico dos laboratórios executantes.

6. Consulta Pública

A consulta pública foi realizada entre 26/10/12 e 04/11/12. Foram enviadas quatro contribuições à consulta pública. Duas das contribuições foram encaminhadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Notou-se, nesse caso, que as contribuições trouxeram algumas críticas relacionadas à implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal, como a baixa disponibilidade de locais para o teste e demora na sua execução, além de informações sobre a metodologia de análise e erros no teste e monitoramento. Entretanto, as contribuições não trouxeram novas informações de caráter científico, mas apenas de implantação do Programa.



CP	Tema	Resposta
1	Ressalta importância da inclusão do procedimento no SUS	
2	Ressalta pouca disponibilidade de locais para o teste => demora	
3	Metodologia de análise	Já descrito no procedimento
	CQ – interno e externo	Manual Técnico
	Treinamento	Capacitação 2012: 11 UF, 24 técnicos e 15 serviços
	Monitoramento	Manual Técnico
	Erros no teste	Manual Técnico

Outras contribuições:

Outras	Tema	Resposta
4	Cuidados com material de trabalho	Manual Técnico
RS	Realização do exame	Manual Técnico
	IRT não dá diagnóstico	Manual Técnico
	Valores de Referência p/ crianças maiores	Manual Técnico
	CQ: cloreto e sódio	Manual Técnico
	Iontoforese ó pilocarpina	Manual Técnico
	Condutividade apenas como triagem	Manual Técnico
	Fluxograma	Manual Técnico
	Confirmatório: 2 testes	Manual Técnico
	5	Valor vinculado à forma de coleta e metodologia
MG	Fraude na metodologia de coleta	Já descrito no procedimento
	Habilitação para Teste de Suor	Capacitação do MS

7. Deliberação Final

Os membros da CONITEC presentes na 11ª reunião ordinária reunião do plenário do dia 07/12/2012 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do teste do suor com dosagem de cloreto para confirmação diagnóstica da fibrose cística, mediante normas técnicas a serem estabelecidas pelo Ministério da Saúde que incluam: garantia da qualificação técnica dos recursos humanos e porte tecnológico dos laboratórios executantes.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 25/2012.

8. Decisão

PORTARIA No- 24, DE 12 DE JUNHO DE 2013

Decisão de incorporar o teste do suor com dosagem de cloreto para confirmação diagnóstica da fibrose cística no Sistema Único de Saúde – SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o teste do suor com dosagem de cloreto para confirmação diagnóstica da fibrose cística no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611 .

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

9. Referências Bibliográficas

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al (1998). Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 132:255-59.
2. Rodrigues R, Gabetta CS, Pedro KP, et al (2008). Cystic Fibrosis and Neonatal Screening. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro 24(Sup 4): S475-S484.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC et al (2008). Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibrosis* 7(1):15-22.
4. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> acessado no dia 3 de setembro de 2012.
5. Ribeiro JD, Ribeiro MAG, Ribeiro AF (2002). Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J)* 78 (Supl.2): S171-S186.
6. Reis FJ, Camargos PA, Rocha SF (1998). Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais State, Brazil. *J Trop Pediatr* 44: 329-31.
7. <http://www.cff.org/UploadedFiles/Chapters/losangeles/ChapterEvents/2010%20Fact%20Sheet.pdf>.
8. Gerritsen J (2008). Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 358:1873-1877.
9. O’Sullivan B, Freedman SD (2009). Cystic Fibrosis. *Lancet* 373:1891-1904.
10. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al (2006). Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 61:627-631.
11. Gibson LE, Cooke RE (1959). A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 23:545–549.
12. Mishra A, Greaves R, Smith K et al (2008). Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr* 153:758-63.
13. Clinical Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). (2009). Approved guideline. National Committee for Clinical

- Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis. Document C34-A3.
14. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J et al (2003). Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cystic Fibrosis* 2:1-7.
 15. Laguna TA, Lin N, Wang Q, Holme B et al (2012). Comparison of quantitative sweat chloride methods after positive newborns screening for cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 47:736-742.
 16. Mastella G, Di Cesare G, Borruso A et al (2000). Reliability of sweat-testing by the Macroduct collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. *Acta Paediatr* 89:933-937.
 17. Schales O, Schales SS (1941). A simple and accurate method for the determination of chloride in biological fluids. *J Biol Chem* 140:879-884.
 18. Shwachman H, Mahmoodian A (1967). Pilocarpine iontophoresis sweat testing: results of seven years' experience. In: Rossi E, Stoll E, editors. *Modern Problems in Pediatrics*. Basel: Karger; pp. 158–182.
 19. Mishra A, Greaves R, Massie J (2007). The limitations of sweat electrolyte reference intervals for the diagnosis of cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Biochem Rev* 28:60–76.
 20. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (2005). *Annual Data Report to the Center Directors*. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation.
 21. Massie RJ, Olsen M, Glazner J, Robertson CF, Francis I (2000). Newborn screening for cystic fibrosis in Victoria: 10 years' experience (1989–1998). *Med J Aust* 172:584–587.
 22. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB et al (2008). Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 153:S4-S14.
 23. Legrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, et al (2007). Diagnostic Sweat Testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr* 151:85-89.