

Protocolos de atendimentos específicos em Genética Médica e pandemia por coronavírus (Covid-19)

Apesar da falta de conhecimento científico sobre Doenças Raras e Infecção por Covid-19, elaboramos as seguintes orientações a médicos com situações de maior gravidade dentro da Genética Médica, que merecem estreita atenção, com necessidade de ação durante a pandemia por Covid-19.

1. Triagem Neonatal = Teste do Pezinho

Resultados alterados na primeira amostra devem ser imediatamente recoletados conforme recomendação do laboratório (existem diferentes padrões de coleta – na maternidade de nascimento, na UBS, no laboratório parceiro ou responsável pela análise). Geralmente seguir o indicado no laudo do exame. Os laboratórios de triagem neonatal continuam fazendo as coletas normalmente, checar horários de funcionamento nos sites.

Caso seja o resultado da segunda coleta alterado, entrar imediatamente em contato com Centros de Referência para Triagem Neonatal ou médico geneticista.

Situações que merecem atenção:

- ✓ Se o exame alterado for 17-OH progesterona e o bebê estiver hipoativo, sem querer mamar e urinando pouco, encaminhar à emergência mais próxima
- ✓ Em caso de bebê internado, sintomático ou em estado grave (quadro de coma, epilepsia de difícil controle, sepse ou febre, insuficiência hepática, hipoglicemia recorrente ou lesões de pele graves e disseminadas). Entre em contato imediato com o médico responsável e peça que o mesmo entre em contato com o laboratório de triagem neonatal ou Centro de Referência em Triagem Neonatal.
- ✓ Bebês com alteração na triagem neonatal que se encontrem hipoativos, com alteração no padrão de amamentação ou redução do padrão urinário, em domicílio – devem ser encaminhados à emergência mais próxima.
- ✓ Laudos com alterações descritas como mínimas ou dentro da normalidade – são considerados normais e portanto, de baixo risco.

2. Pacientes com suspeita de erros inatos do metabolismo sem diagnóstico estabelecido

- ✓ Pacientes internados em estado crítico – discutir com equipe assistente os próximos passos
- ✓ Pacientes com piora dos sintomas, ou aparecimento de sintomas agudos – sonolência excessiva, desidratação, piora da icterícia, hipoatividade e vômitos – devem ser internados para estabilização e investigação.

3. Pacientes com suspeita de erros inatos do metabolismo (EIM) com diagnóstico estabelecido

- ✓ Pacientes com leucinose, defeitos do ciclo da ureia, acidemias orgânicas como metilmalonica, propiônica e acidúria glutárica do tipo 1, defeitos de beta-oxidação e síndromes mitocondriais com sintomas agudos e crise

metabólica eminente devem ser encaminhados a emergência para estabilização ou entrar em contato imediato com o médico assistente.

- ✓ Pacientes com doenças metabólicas que cursam com imunodeficiências (Glicogenose 1B, por exemplo) devem manter precauções redobradas quanto a lavagem das mãos e uso de máscaras quando frequentarem ambientes externos ou hospitalares.
- ✓ A demora para procurar serviço de emergência em uma crise metabólica pode gerar sequelas para toda a vida.
- ✓ Mudança na dieta ou esquema terapêutico de um paciente com EIM sem consultar a equipe médica e nutricional assistente, pode induzir crise metabólica e/ou sequelas graves.
- ✓ O paciente com EIM confirmado não deve ficar em jejum maior que 6 horas com soro basal, com risco de à crise metabólica e sequelas.
- ✓ Todo paciente com doença metabólica apresenta carta de emergência que deve ser seguida à risca.

4. Outras situações graves em genética médica que merecem atenção

- ✓ Pacientes com malformações congênitas afetando os sistemas cardíaco e pulmonar – podem ser mais suscetíveis ao COVID19 - devem se encaminhar à emergência se sintomas agudos
- ✓ Pacientes com crises convulsivas de difícil controle ou de longa duração, com ou sem diagnóstico de doença rara como canalopatias ou EIM – devem se encaminhar à emergência no momento da crise
- ✓ Pacientes imunossuprimidos com quadro agudo como febre, tosse, diarreia e/ou vômitos - devem se encaminhar à emergência (apesar de única referência encontrada até o momento mostrar que não aumenta a mortalidade e morbidade nestes pacientes)
- ✓ Pacientes com câncer em estágio terminal e que precisem fazer estudo de painel molecular para genes de câncer hereditário. Coleta de swab oral na urgência para extração de DNA.
- ✓ Gestação com feto com doença grave suspeita de doença rara com risco de óbito – coleta de material de amniocentese ou cordocentese para extração de DNA. Mesmo se aplica para natimorto com suspeita de doença rara – sugere-se coleta de swab oral na urgência para extração de DNA.
- ✓ Recém nascido com suspeita de doença rara e grave com risco de morte – coleta de swab oral ou 1 tubo de 3mL sangue total em EDTA (tubo de tampa roxa) na urgência para extração de DNA.

5. Doenças Lisossômicas (DLs)

Alguns dos fatores de risco associados a complicações graves da COVID-19 fazem parte das manifestações clínicas das DLs, incluindo:

- ✓ Hipertensão arterial sistêmica [1, 2], em pacientes com Doença de Fabry ou mucopolissacaridoses.
- ✓ Doenças respiratórias graves [1], em pacientes com Doença de Pompe, Mucopolissacaridoses (MPS) e doença de Gaucher tipo III.
- ✓ Insuficiência cardíaca, em pacientes com Doença de Pompe, Doença de Fabry ou Mucopolissacaridoses.
- ✓ Insuficiência renal crônica grave [1], em pacientes com Doença de Fabry.

Ainda não há dados suficientes que determinem se pacientes em uso de imunossupressores (como alguns pacientes com MPS ou Doença de Fabry) ou que tenham realizado esplenectomia (como alguns pacientes com Doença de Gaucher) tem risco aumentado de desenvolver complicações da COVID-19, embora isso seja esperado considerando dados sobre outras doenças virais [3–5]. Além disso, alguns pacientes individualmente podem

apresentar outras características ou comorbidades associadas a maior risco de complicações graves, como sexo masculino [2], idade acima de 60 anos [2] e diabetes mellitus [2].

6. Pacientes em Terapia de Reposição Enzimática

A definição sobre a modificação do esquema da terapia de reposição enzimática (TRE) durante o período da pandemia deve ser realizada de modo individualizado considerando características do paciente, idade, envolvimento multissistêmico e comorbidades. Entre os fatores que devem ser considerados estão:

- ✓ **O risco individualizado do paciente para complicações da COVID-19.** Pacientes com mucopolissacaridoses apresentam não só um maior risco para complicações graves, mas também riscos associados ao manejo das vias aéreas, por exemplo dificuldades de intubação caso o paciente necessite de ventilação assistida.
- ✓ **O impacto da interrupção da TRE.** Pacientes com DL mais comprometidos de forma multissistêmica que tenham iniciado TRE, podem ter um maior impacto relacionado à interrupção da TER. Por outro lado, caso a doença já esteja associada a complicações graves e não reversíveis pela TRE, o próprio benefício da continuidade do tratamento pode ser pequeno [6] em detrimento dos riscos de contrair COVID 19 e não puder ser manejado para tal infecção aguda. Por exemplo, risco de intubação caso seja afetado pela pneumonia.
- ✓ **O ambiente em que a TRE é realizada.** Alguns pacientes recebem o tratamento em ambientes compartilhados ou mesmo unidades de pronto-atendimento, emergências ou ambientes hospitalares não isolados, com risco aumentado para contágio. Por outro lado, o risco pode ser muito menor caso o paciente receba a infusão em local individualizado ou em casa.
- ✓ **Como é o deslocamento do paciente ao local de TRE:** Há necessidade de precaução quando foi um transporte compartilhado com outros pacientes ou pessoas como no transporte público. Avaliar a possibilidade de transporte individualizado.

Algumas condutas que podem ser consideradas incluem:

- ✓ Interrupção temporária da TRE, caso não haja possibilidade de prosseguir com a TRE com segurança e os riscos superarem os benefícios de prosseguir com TRE durante a pandemia.
- ✓ Providenciar infusão em nível domiciliar, contanto que o paciente esteja em regime estável de TRE e sem apresentar reações infusionais pelo período de 3-6 meses de acordo com o medicamento utilizado e a doença [7, 8].
- ✓ Espaçar as infusões e ajustar a dose por infusão, respeitando as orientações do fabricante sobre a diluição do produto de TRE, a velocidade de infusão recomendada e as evidências científicas com posologia alternativas para a condição do paciente [9].

7. Pacientes virgens de tratamento com indicação de TRE

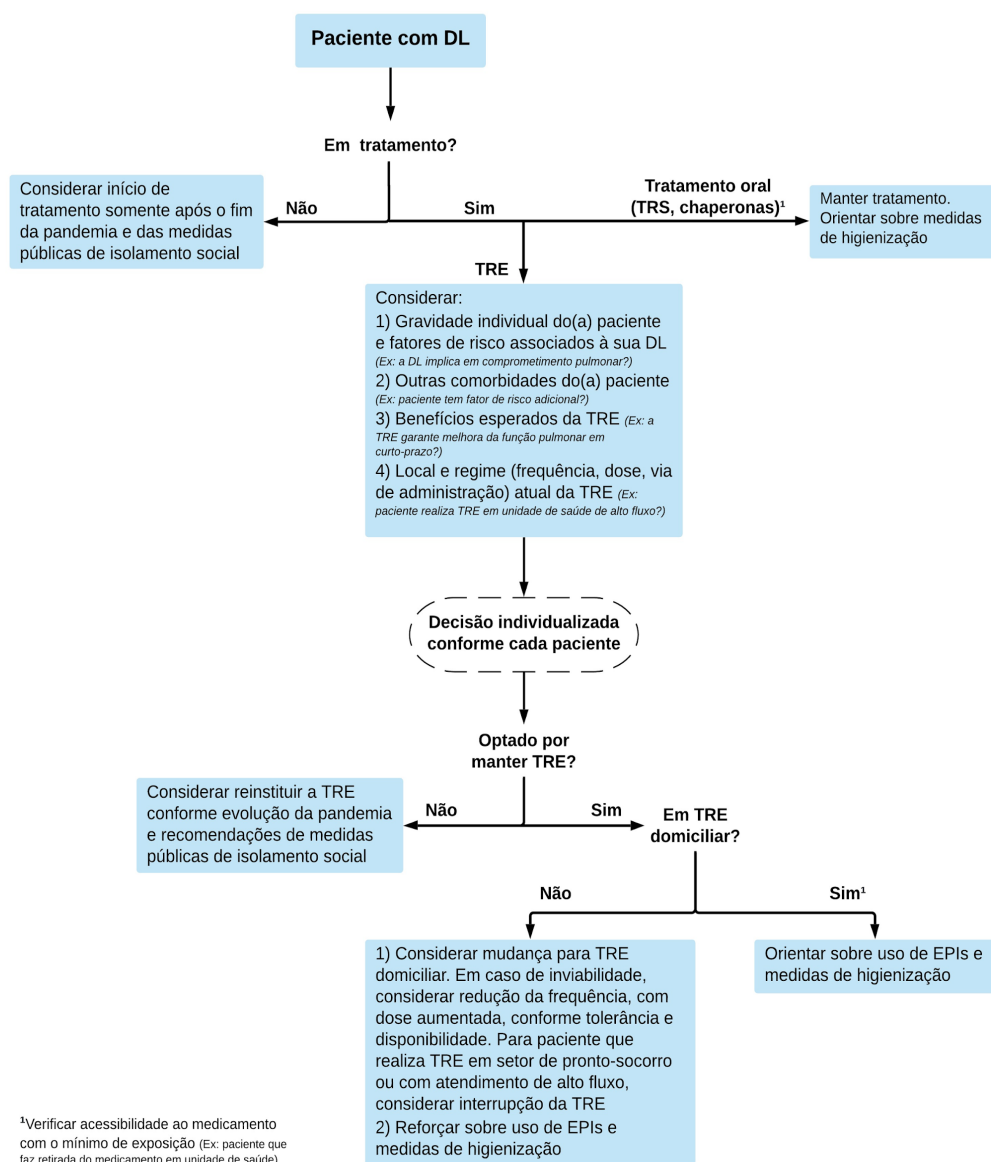
As considerações em relação ao risco e benefício da TRE em pacientes virgens de tratamento são semelhantes para os pacientes já em TRE. Entretanto, as evidências sugerem que a interrupção brusca do tratamento seja mais danosa do que o atraso no início da TRE, ao menos para pacientes com MPS [10, 11]. Desse modo, sugere-se cautela

adicional na decisão de se iniciar a TRE durante a pandemia, caso não for possível garantir a realização da TRE de modo seguro pelo período previsto.

8. Recomendações para a infusão:

O ambiente deve ter pouca circulação de pacientes, o uso de EPIs aos profissionais da saúde são obrigatórios. A distância entre uma paciente e outro deve ser de pelo menos 1,5 metro. Há necessidade de ingressar no local com uso de máscara cirúrgica. Higienizar as mãos com água e sabão e álcool gel ao ingressar na unidade e ao sair da unidade.

Em caso de infusão domiciliar a enfermagem deve tomar todas as medidas necessárias para evitar contágio dos pacientes, como trocar os sapatos ao entrar na casa, higienizar as mãos e usar avental, máscaras e luvas.



Fluxograma de decisão terapêutica para paciente com doença lisossômica (DL) durante a pandemia por COVID-19.

Autores: Carolina F. M. de Souza, Fabiano O. Poswar, Ida V. D. Schwartz, Thiago O. Silva

Referências

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* S0140673620305663 . [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
3. Williams M, Le Calvez K, Mi E, Chen J, Dadhania S, Pakzad-Shahabi L (2020) Estimating the Risks from COVID-19 Infection in Adult Chemotherapy Patients. *Oncology*
4. Lee N, Chan MCW, Lui GCY, Li R, Wong RYK, Yung IMH, Cheung CSK, Chan ECY, Hui DSC, Chan PKS (2015) High Viral Load and Respiratory Failure in Adults Hospitalized for Respiratory Syncytial Virus Infections. *Journal of Infectious Diseases* 212:1237–1240 . <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv248>
5. Ritchie AI, Singanayagam A (2020) Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *The Lancet* S0140673620306917 . [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30691-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30691-7)
6. Broomfield A, Davison J, Roberts J, Stewart C, Hensman P, Beesley C, Tylee K, Rust S, Schwahn B, Jameson E, Vijay S, Santra S, Sreekantam S, Ramaswami U, Chakrapani A, Raiman J, Cleary MA, Jones SA (2020) Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England. *Molecular Genetics and Metabolism* 129:98–105 . <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.07.016>
7. Concolino D, Amico L, Cappellini MD, Cassinerio E, Conti M, Donati MA, Falvo F, Fiumara A, Maccarone M, Manna R, Matucci A, Musumeci MB, Nicoletti A, Nisticò R, Papadia F, Parini R, Peluso D, Pensabene L, Pisani A, Pistone G, Rigoldi M, Romani I, Tenuta M, Torti G, Veroux M, Zachara E (2017) Home infusion program with enzyme replacement therapy for Fabry disease: The experience of a large Italian collaborative group. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 12:85–91 . <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.06.005>
8. Brunelli MV, Rabhansl MM, Delacré C, Dankert MM, Cuevillas MV, Frias CT (2019) Home-Based Care for Patients with Lysosomal Storage Disease: Experiences in Argentina. *J inborn errors metab screen* 7:e20180002 . <https://doi.org/10.1590/2326-4594-jiems-2018-0002>
9. Horovitz DDG, Acosta AX, Giugliani R, Hlavatá A, Hlavatá K, Tchan MC, Lopes Barth A, Cardoso L, Embiruçu de Araújo Leão EK, Esposito AC, Kyosen SO, De Souza CFM, Martins AM (2016) Alternative laronidase dose regimen for patients with mucopolysaccharidosis I: a multinational, retrospective, chart review case series. *Orphanet J Rare Dis* 11:51 . <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0437-8>
10. Jurecka A, Žuber Z, Opoka-Winiarska V, Węgrzyn G, Tyłki-Szymańska A (2012) Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: A report of 5 cases and a review of the literature. *Molecular Genetics and Metabolism* 107:508–512 . <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.08.013>
11. Solano MarthaL, Fainboim A, Politei J, Porras-Hurtado GL, Martins AM, Souza CFM, Koch FM, Amartino H, Satizábal JM, Horovitz DDG, Medeiros PFV, Honjo RS, Lourenço CM (2020) Enzyme replacement therapy interruption in patients with Mucopolysaccharidoses: Recommendations for distinct scenarios in Latin America. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 23:100572 . <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100572>
12. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020 Mar 20. PMID: 32196933.

Contribuíram nesta edição os seguintes médicos geneticistas:

Carolina Fischinger Moura de Souza
Erlane Ribeiro
Fabiano de Oliveira Poswar
Flavia Piazzon
Ida Vanessa Schwartz
Thiago Oliveira Silva