



RESUMO DA PESQUISA

ESTUDO DE DADOS DE TRIAGEM NEONATAL DA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA EM PACIENTES ACOMPANHADOS PELO SETOR DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UNICAMP

Autora: Yasmin Soares Lázaro Pereira

Orientadora: Prof. Dra. Sofia Helena Valente de Lemos-Marini

Financiado por: CNPq

Palavras-chave: Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC); Triagem Neonatal (TNN); Hospital de Clínicas da Unicamp (HC-Unicamp)

1- INTRODUÇÃO

Hiperplasia adrenal congênita (HAC) é o nome dado a uma família de doenças autossômicas recessivas nas quais há deficiência de enzimas adrenais responsáveis pela biossíntese de cortisol, levando a secreção cronicamente aumentada de hormônio adrenocórticotrófico. Outros produtos adrenais também podem ser produzidos em quantidades alteradas ¹⁻².

A forma mais prevalente de HAC (95% dos casos) é a causada pela deficiência de 21-hidroxilase (21-OH) ³, enzima que faz parte da cadeia de síntese do cortisol e da aldosterona. Quando a atividade enzimática é pouco afetada, tem-se a variante não clássica da doença ⁴. Já se a atividade residual é mínima, ocorre a variante clássica, cuja incidência no estado de São Paulo é de 1:10.460 ⁵. A HAC clássica é dividida em duas formas: a virilizante simples ou não perdedora de sal (HAC-FNPS) e a perdedora de sal (HAC-FPS) ¹⁻⁵.

A deficiência de glicocorticóides e a hiperprodução de andrógenos por desvio da cadeia de biossíntese são responsáveis pelo quadro clínico da doença, envolvendo baixa tolerância ao estresse, hipoglicemia e virilização da genitália de crianças do sexo feminino ^{1-2,6}. Mais tardiamente, podem ocorrer efeitos pós-natais, com pseudo-puberdade precoce, crescimento avançado e maturação óssea acelerada ⁷. No caso da HAC-FPS, correspondente a até 75% dos casos ¹, há ainda deficiência de mineralocorticóides, que causa crises de perda de sal já nas primeiras semanas de vida, cujos sintomas são: baixo ganho de peso, vômitos, desidratação hiponatrêmica, hipercalemia e hipotensão, o que pode levar ao choque hipovolêmico e ao óbito ^{4,6,8-11}. O mecanismo pelo qual a deficiência enzimática leva a essas consequências clínicas é ilustrado na Figura 1.

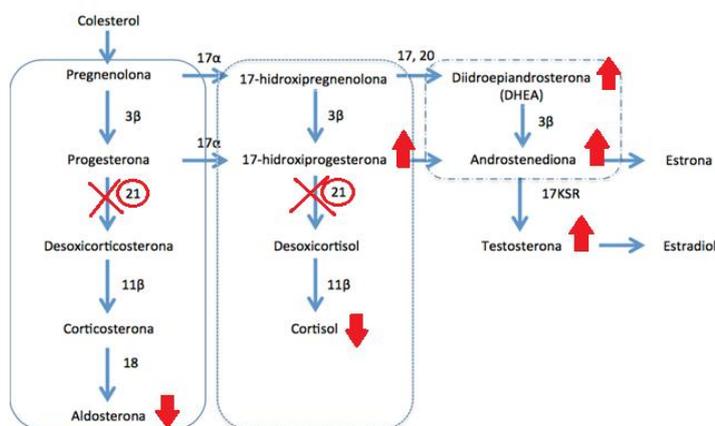
Em 2012, a HAC por deficiência de 21-OH foi

incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal –

(PNTN) ¹², objetivando possibilitar o diagnóstico e o tratamento precoces da variante clássica e, dessa forma, reduzir a mortalidade de recém-nascidos com a forma perdedora de sal e evitar a determinação errônea do sexo nas meninas com ambiguidade genital ^{3,13}. Conhecida como “teste do pezinho”, a triagem neonatal (TNN) para HAC ocorre pela quantificação do metabólito 17-hidroxi-progesterona (17-OHP) em amostra de sangue do calcâneo, coletada em papel filtro, cujas concentrações estão elevadas nessa doença ¹³.

A triagem neonatal para HAC (TNN-HAC) é regionalizada e organizada pelos Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), compostos por laboratórios e por ambulatórios especializados ^{14,15}. Após coleta, o papel filtro é transportado até o laboratório, com processamento da dosagem de 17-OHP e convocação e encaminhamento das crianças suspeitas ao ambulatório. O novo Protocolo Clínico, de Diretrizes Terapêuticas e de Diagnóstico Laboratorial da HAC do estado de São Paulo ⁸, de 2015, atualizou os valores de corte para os recém-nascidos (RNs), segundo faixas de idade na coleta e de peso ao nascimento. Aqueles com valores de 17-OHP superiores a duas vezes o percentil 99,8 devem ser imediatamente encaminhados para consulta e coleta de teste sérico confirmatório. Já resultados intermediários, entre o percentil 99,8 e duas vezes o mesmo, exigem nova coleta em filtro, com encaminhamento caso mantenha valor superior ao percentil 99,8 ⁸. O protocolo anterior, válido entre 2013 e 2015, considerava como resultado intermediário valores entre os percentis 99,5 e duas vezes 99,8 ¹⁶.

Figura 1- Esteroidogênese adrenal e efeitos da deficiência de 21-OH



Fonte: adaptado de <https://pedipedia.org/artigo-profissional/hiperplasia-supra-renal-congenita>

Quando a HAC é diagnosticada precocemente, com rápido início de tratamento, é possível diminuir a morbimortalidade das crianças perdedoras de sal ⁴. Para que isso ocorra, a TNN-HAC deve ser realizada em tempo hábil, sem atrasos em suas etapas de fluxo ^{2,9-11,17}. Os indicadores de tempo e qualidade da TNN são uma forma de fazer um diagnóstico situacional sobre ela e avaliar sua eficácia ^{8,18}. Consistem nos intervalos de tempo e nas idades dos lactentes em cada etapa da TNN, sendo os mais utilizados: idade do recém-nascido na coleta do primeiro papel filtro; tempo decorrido entre a coleta e a chegada da amostra ao laboratório de referência; tempo entre a chegada do filtro e a liberação do resultado de 17-OHP; tempo total entre coleta e liberação do resultado; idade do RN na data de liberação do resultado e idade do RN na data da primeira consulta no ambulatório especializado por suspeita de HAC ^{8,14,15,18}. Esses devem seguir os tempos máximos recomendados pelo PNTN ^{6,13,20} e pelo Manual Técnico de Triagem Neonatal biológica ⁸. Como realizar a TNN-HAC dentro dos intervalos de tempo preconizados permanece sendo um desafio, estudos que identifiquem e avaliem a sua efetividade são de grande importância.

2- OBJETIVO

O objetivo dessa pesquisa foi estudar a situação da TNN no Hospital de Clínicas da Unicamp (HC-Unicamp) avaliando as crianças encaminhadas por suspeita de HAC ao Ambulatório de Triagem Neonatal desse serviço; obter o valor dos indicadores de qualidade e de tempo da TNN para essas crianças e comparar os indicadores calculados com as recomendações nacionais.

3- DESCRIÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada na forma de um estudo longitudinal retrospectivo. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa como emenda da pesquisa já existente “Hiperplasia Adrenal Congênita: Avaliação do Crescimento, da Altura Final, da Puberdade e das Comorbidades”. Essa emenda recebeu o parecer número 3.270.625 e foi aprovada.

O Ambulatório de TNN do HC-Unicamp recebe encaminhamento de crianças procedentes dos Departamentos Regionais de Saúde (DRS) de Campinas (DRS 7), de São João da Boa Vista (DRS 14) e de Piracicaba (DRS 10). Os dois primeiros têm como laboratório de referência o lotado no Centro Integrado de Pesquisas Oncohematológicas na Infância (CIPOI-Unicamp), constituindo o Serviço de Referência em Triagem Neonatal do HC-Unicamp (SRTN-U). O último utiliza o laboratório da APAE-SP como referência. O ambulatório também recebe lactentes encaminhados por médicos particulares e convênios ⁶.

A partir de prontuários médicos arquivados, de fichas de registro dos pacientes no ambulatório, de laudos do resultado da TNN e de exames presentes em plataformas digitais do HC-Unicamp e do CIPOI-Unicamp, foram coletados, em ficha elaborada pela autora, dados de 108 crianças registrada no Ambulatório de TNN do HC-Unicamp devido a consulta e acompanhamento por suspeita da HAC. As informações coletadas foram referentes ao nascimento dessas crianças, à realização e às etapas da TNN, às condições clínicas e à primeira consulta no HC-Unicamp, envolvendo o período do nascimento até a data da confirmação ou afastamento do diagnóstico de HAC. Esses dados foram organizados em planilha do Excel®.

Foram incluídos na pesquisa lactentes nascidos entre 01/01/2014 e 01/07/2019 que realizaram a TNN-HAC no SRTN-U ou na APAE-SP e foram encaminhados ao Ambulatório de TNN-HAC do HC-Unicamp por um dos motivos a seguir: I - Resultado do papel filtro superior a 2 vezes o percentil 99,8 para idade na coleta e peso ao nascimento; II - Suspeita clínica de HAC envolvendo ambiguidade genital e/ou sinais de crise perdedora de sal; III - Resultado do papel filtro superior ao percentil 99,5 ou 99,8, segundo protocolo adotado na data da coleta, e inferior a duas vezes o percentil 99,8 para idade na coleta e peso ao nascimento e com segundo filtro coletado mantendo resultado acima do valor de referência; IV - Protocolo específico do laboratório para coleta de teste sérico e avaliação no ambulatório.

A exclusão de sujeitos baseou-se nos pacientes que atendiam às seguintes situações: I- Sexo feminino encaminhadas por clitoromegalia e/ou ambiguidade genital com TNN-HAC normal; II-Encaminhados exclusivamente por antecedente familiar de HAC, com TNN-HAC normal; III-Sexo masculino com macrogenitossomia e com TNN-HAC normal; IV-Diagnosticados com formas de HAC que não por deficiência de 21-OH; V-Primeira consulta no HC-Unicamp foi com idade superior a 7 meses, sendo esse atraso não relacionado ao mecanismo de realização da TNN; VI-Encaminhados ao ambulatório de HAC erroneamente; VII-Registados no ambulatório, porém sem dados suficientes para análise.

Das 108 crianças, 53 atenderam aos critérios citados e foram incluídas para análise de dados, enquanto as outras 55 foram excluídas. Esses dados foram utilizados para calcular os parâmetros indicadores de qualidade e tempo da TNN: idade do recém-nascido na coleta do primeiro papel filtro; tempo decorrido entre a coleta e a chegada do papel filtro ao laboratório de referência; número de dias, após o recebimento da amostra, até a liberação do resultado da 17-OHP; intervalo total de dias entre a coleta do material e a liberação do resultado da 17-OHP; idade da criança na liberação do resultado de 17-OHP e idade da criança na primeira consulta por suspeita de HAC com coleta do teste sérico.

Para esses parâmetros, foram calculados média (MÉDIA), mediana (MED), número máximo (MÁX), número mínimo (MÍN) e número de sujeitos (N) em cada intervalo de tempo, os quais foram demonstrados na forma de tabelas e gráficos, e comparados de forma descritiva com dados encontrados em outros estudos.

Uma das maiores dificuldades da pesquisa foi com relação a coleta de dados, uma vez que muitas informações estavam ausentes, incompletas ou discordantes nas fontes utilizadas e havia prontuários sem os laudos da TNN, impossibilitando obter as datas referentes a algumas etapas da triagem. Por isso, nem todos os parâmetros calculados

consideraram os dados de todos os sujeitos. Outra dificuldade foi a de encontrar estudos semelhantes, principalmente no que diz respeito a TNN-HAC, especificamente ^{14,15,18,19}.

Uma limitação desse estudo refere-se a amostra pequena, de 53 sujeitos, o que era esperado considerando que a HAC é uma doença genética relativamente rara. Todos os pacientes registrados no ambulatório de TNN por suspeita de HAC que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, elegidos para aumentar a acurácia do estudo, participarão da análise de dados, ou seja, a amostra utilizada foi a amostra disponível no contexto do estudo.

4- RESULTADOS

Após avaliação e acompanhamento das 53 crianças que compõem a amostra estudada, foi descartada a hipótese de HAC clássica em 27 (50,9%) delas. As outras 26 (50,1%) tiveram diagnóstico confirmado, sendo que 19 (73,1%) tem HAC-FPS e sete (26,9%) HAC-FNPS. Os parâmetros obtidos com os dados desses RNs podem ser visualizados na Tabela 1.

Tabela 1- Média, mediana, mínimo e máximo referentes aos indicadores de tempo e qualidade da TNN-HAC e número de sujeitos que se adequam e não se adequam às idades e aos intervalos recomendados pelo PNTN

INDICADORES	N (%)	MÉDIA	MED	MIN	MAX
Idade em dias na coleta do 1º filtro	53 (100)	4,5	4	2	13
≤ 5 dias de vida (adequado à recomendação)	40 (75,5)				
> 5 dias de vida	13 (24,5)				
Dias entre coleta e chegada do material	40 (100)	5,0	4	1	19
≤ 3 dias (adequado à recomendação)	19 (47,5)				
> 3 dias	21 (52,5)				
Dias entre chegada e liberação do resultado	35 (100)	4,8	5	1	11
≤ 7 dias (adequado à recomendação)	31 (88,5)				
> 7 dias	4 (11,4)				
Dias entre coleta e liberação do resultado	37 (100)	9,8	9	2	25
≤ 10 dias (adequado à recomendação)	12 (62,1)				
> 10 dias	14 (37,8)				
Idade em dias na liberação do resultado	37 (100)	14,3	14	5	29
≤ 14 dias de vida (adequado à recomendação)	21 (56,7)				
> 14 dias de vida	16 (43,2)				
Idade em dias na 1ª consulta por suspeita de HAC	53 (100)	20,3	16	5	61
≤ 15 dias de vida (adequado à recomendação)	26 (49,1)				
> 15 dias de vida	27 (50,9)				

MED=mediana; MÍN=número mínimo; MÁX=número máximo; N=número de sujeitos;

O Gráfico 1 apresenta a comparação entre os tempos e idades encontrados na amostra da pesquisa e os recomendados nacionalmente ^{6,8,13,20}. A recomendação do Manual Técnico de Triagem Neonatal Biológica ⁸ é a de que a coleta seja realizada no RN com mais de 48 horas e com no máximo 5 dias de vida ^{8,13}. A média encontrada na amostra estudada foi de 4,5 dias, com mediana de 4 dias e máximo de 13 dias. Um total de 75,5% dos lactentes atendeu ao tempo preconizado. Dados nacionais obtidos pelo Ministério da Saúde indicam as porcentagens de crianças que realizaram a coleta do filtro na data correta em cada ano, de 2014 a 2017. O ano de 2016 teve a porcentagem máxima de 55,03% dos lactentes ¹⁸.

O transporte da amostra no estado de São Paulo é feito por via rodoviária, devendo ocorrer em até um dia. Como o tempo máximo recomendado de armazenamento do papel filtro no serviço de coleta é de dois dias ⁸, o intervalo entre a coleta e recebimento da amostra no laboratório não deve ultrapassar três dias. A média foi de 5,0, a mediana de 4 e o máximo de 19 dias, considerando dados de 40 recém-nascidos para os quais a informação estava disponível. Menos da metade das amostras chegou em tempo adequado.

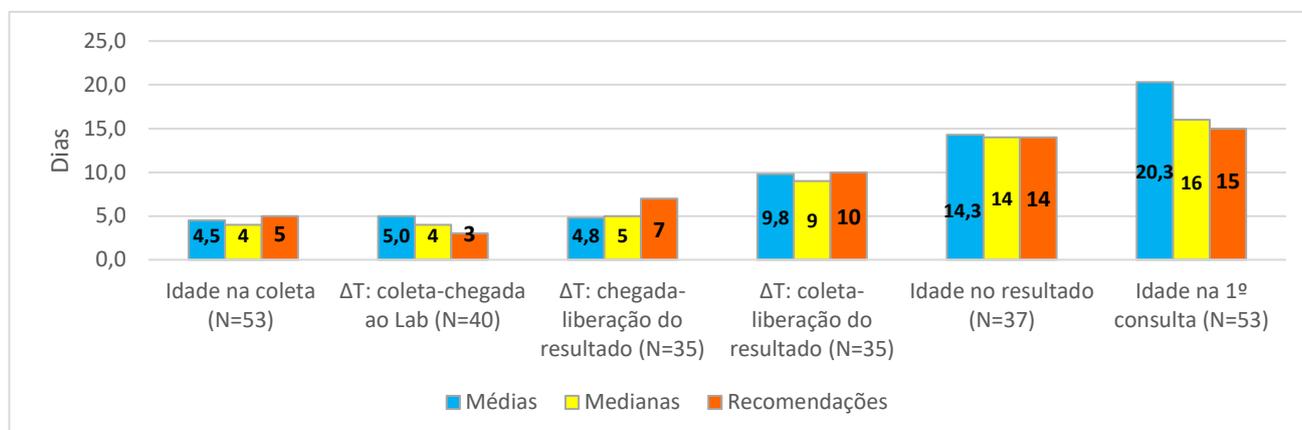
Quanto ao tempo entre a chegada do material e a liberação do resultado de 17-OHP, foi encontrada média de 4,8 dias, mediana de 5 e máximo de 11 dias, considerando dados de 35 pacientes. Para esse parâmetro, a indicação é de no máximo sete dias ¹⁹, o que foi seguido por 88,5% dos sujeitos. Um total de 37,1% teve um tempo ainda menor de até quatro dias.

Já o intervalo total entre a coleta e a liberação do resultado do TNN-HAC não deve ultrapassar 10 dias, considerando três de transporte e sete para processamento da amostra. Para aqueles que tiverem processamento de até quatro dias, esse intervalo deve ser de no máximo sete dias ²⁰. A média obtida foi de 9,8 dias, com mediana de 9 e máximo de 25 dias, considerando 37 dados. Apenas 62,1% dos lactentes teve o intervalo correto.

Um aspecto crucial da TNN-HAC é que a primeira consulta por suspeita da doença precisa ser realizada em tempo hábil para evitar consequências graves de uma crise perdedora de sal, que inicia manifestações geralmente entre o 8º e o 15º dia de vida da criança. Isso significa que a idade máxima recomendada para primeira avaliação da criança é de 15 dias de vida ^{4-6,8,13}. Como a criança é convocada imediatamente após liberação do resultado, agendando avaliação para o mesmo dia ou para o dia seguinte, a idade da criança nessa liberação não pode ultrapassar 14 dias. Considerando os 37 dados disponíveis, os parâmetros referentes a idade na liberação da 17-OHP foram: média de 14,3, mediana de 14 e máximo de

29 dias. Já quanto a idade na primeira consulta, obteve-se média de 20,3 dias, mediana de 16 e máximo de 61, com aproximadamente metade dos lactentes seguindo a recomendação. A análise realizada pelo Ministério da Saúde com dados brasileiros, de 2014 a 2017, mostrou que a idade das crianças na primeira consulta por suspeita de HAC teve medianas de 21, 29, 30 e 27 dias para cada ano, respectivamente ¹⁸.

Gráfico 1- Médias, medianas e recomendações dos parâmetros considerados como indicadores de tempo e de qualidade da TNN-HAC



Legenda: N=número de sujeitos para os quais os dados estavam disponíveis e foram utilizados para cálculo; Lab=laboratório de referência

5- DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu comparar os indicadores obtidos a partir dos dados das crianças avaliadas no ambulatório de TNN do HC-Unicamp com as recomendações do PNTN. Os indicadores idade na coleta do primeiro papel filtro, tempo entre o recebimento do material e a liberação do resultado, tempo total entre a coleta e a liberação do resultado, e idade do recém-nascido na data do resultado mostraram-se adequados e respeitaram as recomendações nacionais.

O tempo necessário para liberar o resultado da 17-OHP a partir da chegada do material teve média e mediana muito abaixo do tempo máximo preconizado. Isso demonstra que, em comparação com as recomendações, os laboratórios de referência têm demonstrado funcionamento ágil. Percebeu-se também que quase 40% das crianças conseguiu realizar essa etapa em no máximo quatro dias, de forma que essa pode ser uma meta mais adequada para esse intervalo, visando uma agilidade ainda maior na TNN-HAC e capaz de compensar por outros atrasos que possam vir a prejudicar a idade na primeira consulta.

Os valores calculados para o tempo total entre a coleta do filtro e a liberação do resultado, entretanto, estão muito próximos do tempo máximo recomendado, indicando que há crianças que não seguem esse prazo (quase 40%). Da mesma forma, a mediana na idade na data da liberação do resultado é igual ao limite máximo recomendado, com uma média que ultrapassa discretamente essa recomendação. Esses dois últimos indicadores são, portanto, parâmetros que podem ser melhorados

Os indicadores obtidos para o tempo entre a coleta do filtro e a chegada ao laboratório, não foram adequados. A mediana é superior ao tempo recomendado, e a média o ultrapassa em dois dias. Esse atraso, de forma cumulativa com as outras etapas da TNN, pode levar a uma primeira consulta em idade mais tardia.

Sobre a idade dos lactentes na primeira consulta por suspeita de HAC, evidenciou-se uma mediana de 16 dias, muito próxima à recomendação de 15 dias, com cerca de 34% dos lactentes não respeitando esse limite. A média de 20,3 dias não é adequada e demonstra que dentre essas crianças, há recém-nascidos cuja idade na primeira consulta é muito superior a 15 dias, decorrente, para alguns deles, de coleta não adequada que exigiu realização de um segundo filtro. Isso é um fator negativo para a TNN-HAC, pois para crianças portadoras da forma perdedora de sal pode haver desfechos graves, com risco de óbito e encarecimento dos cuidados em saúde, tornando a triagem para HAC pouco eficaz. Contudo, mesmo considerando essa inadequação, com parâmetros indicando idade tardia na primeira consulta, os valores encontrados no presente estudo foram muito melhores do que aqueles obtidos pelo Ministério da Saúde, a partir de dados nacionais. A melhor mediana do país foi em 2013, com 21 dias, e a mais recente, de 2017, foi de 27 ¹⁸ dias, ambas muito superiores a mediana de 16 dias encontrada para as crianças encaminhadas ao HC-Unicamp por suspeita da doença.

Em suma, é notável que tornar a triagem para HAC eficaz é um desafio. Apesar da idade dos lactentes na primeira consulta não atender a recomendação, percebe-se nessa pesquisa que, em comparação aos dados do Ministério da Saúde, a TNN-HAC no HC-Unicamp tem sido realizada com qualidade. O maior problema identificado é com relação ao tempo prolongado entre a coleta da amostra e a sua chegada no laboratório de referência, que ultrapassou o tempo máximo orientado pelo PNTN. Esse atraso é refletido na idade na primeira consulta, sendo um fator que a torna tardia e demonstrando a necessidade de uma melhor articulação entre os serviços de coleta e os laboratórios, e de um melhor planejamento logístico, para que as amostras sejam armazenadas por curto período de tempo e para que o

transporte seja o mais rápido possível. Diminuir esse intervalo deve ser a principal estratégia para que a TNN-HAC seja feita em tempo hábil, da mesma forma que é preciso almejar e investir na melhora dos outros indicadores, ainda que dentro das recomendações, para que a triagem da HAC seja ainda mais eficaz em possibilitar o diagnóstico e tratamento precoces das crianças afetadas, principalmente pela HAC-FPS.

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- MONTE, O. et al. *Endocrinologia para o Pediatra*. 3. Ed. São Paulo: Atheneu, 2006. 1220 p.
- 2- SPEISER, P. W. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 103, n. 11, p. 4043-4088, nov. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30272171>. Acesso em: 15 fev. 2019.
- 3- KAYE, C. I. Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics*, v. 118, n. 3, p. 934-963, set. 2006. Disponível em <https://pediatrics.aappublications.org/content/118/3/e934>. Acesso em: 11 set. 2020.
- 4- MERKE, D. P.; BORNSTEIN, S. R. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*, London, v. 365, n. 9477, p. 2125-2136, 2005. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)66736-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)66736-0/fulltext). Acesso em: 10 set. 2020.
- 5- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Hiperplasia Adrenal Congênita: Triagem Neonatal. *Guia Prático de Atualização: Departamento Científico de Endocrinologia*, n. 7, 16 p. Out. 2019. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22106c-GPA_-_Hiperplasia_Adrenal_Congenita-TriagemNeonatal.pdf. Acesso em: 10 jul. 2020.
- 6- SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO (Brasil). *Resolução n° 74, de 29 de julho de 2015*. Institui o novo Protocolo de Diretrizes e de Diagnóstico Laboratorial da Hiperplasia Adrenal Congênita – HAC, no Estado de São Paulo e dá outras providências correlatas. Diário Oficial do Estado de São Paulo, São Paulo, 30 jul. 2015. Seção 1, p. 44. Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssp/bibliote/informe_eletronico/2015/Iels.jul.15/Iels139/E_R-SS-74_290715.pdf. Acesso em: 28 jan. 2019.
- 7- LEMOS-MARINI, S. H. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: final height in 27 patients with the classical form. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo*, v. 49, n. 6, p. 902-907, dec. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16544012>. Acesso em: 30 jan. 2019.
- 8- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Triagem Neonatal Biológica: manual técnico*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. 80 p. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf. Acesso em: 01 de fev. 2019.
- 9- HAYASHI, G. Y. et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo*, v. 55, n. 8, p. 632-637, nov. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22218447>. Acesso em: 25 jan. 2019.
- 10- BARRA, C. B. et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)*, v. 58, n. 4, p. 459-464, 2012 Jul-Aug 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22930025>. Acesso em: 02 fev. 2019.
- 11- PEZZUTI, I. L. et al. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 90, n. 3, p. 300-307, 2014 May-Jun 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560529>. Acesso em: 02 fev. 2019.
- 12- BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria n° 2.829, de 14 de novembro de 2012*. Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) instituído pela Portaria n° 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. Diário Oficial União, Brasília, DF, 17 dez. 2012. Seção 1, p. 54. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html. Acesso em: 28 jan. 2019.
- 13- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Triagem Neonatal: hiperplasia adrenal congênita*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. 44 p. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_hiperplasia_adrenal_congenita.pdf. Acesso em: 26 jan. 2019.
- 14- SALES, R. L. U. B. et al. Análise de Indicadores de Qualidade da Triagem Neonatal Sanguínea. *Rev enferm UFPE on line*. Recife, v. 9, n. 2, p.677-682, fev. 2015. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/10387/11140>. Acesso em: 10 set. 2020.
- 15- PRAZERES, V. M. G. *Avaliação de Indicadores de Qualidade do Programa de Triagem Neonatal do Amazonas entre 2013 e 2016*. 2019. 57 f. Dissertação (Mestrado em Área da Saúde da Criança e do Adolescente – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2019).
- 16- SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO (Brasil). *Resolução n° 122, de 21 de novembro de 2013*. Institui no estado de São Paulo a Fase IV do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), incluindo a Deficiência da Biotinidase (DB) e a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) no Teste do Pezinho; Diário Oficial do Estado de São Paulo, São Paulo, 22 nov. 2013. Seção 1, p. 58.
- 17- HAYASHI, G. Y. et al. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, v. 86, n. 4, p. 480-487, apr. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978607>. Acesso em: 20 jan. 2019.
- 18- BRASIL. Ministério da Saúde. *Indicadores de Triagem Neonatal no Brasil*. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal-no-brasil>. Acesso em: 26 jan. 2019.
- 19- NASCIMENTO, M. L. Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, São Paulo, v. 58, n. 7, p. 765-771, out. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000700765&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 18 jun. 2020.
- 20- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. *Contextualização do Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal*. Seminário Diagnóstico Situacional do PNTN. Brasília: Ministério da Saúde, 2013