



Triagem Neonatal

A **Triagem Neonatal (TNN)** é uma estratégia preventiva em Saúde Pública, que possibilita a eliminação ou amortização das seqüelas e diminuição da mortalidade infantil, associadas a cada uma das doenças que podem ser diagnosticadas de zero até trinta dias de vida, cujo Teste do Pezinho é o modelo histórico exitoso.

No Brasil, o estado de São Paulo na década de 70, foi pioneiro na implantação do primeiro programa de triagem neonatal do país, com a pesquisa da Fenilcetonúria em papel de filtro.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal - PNTN, Portaria GM/MS 822, de 6/06/2001, instituiu no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN. O estado de São Paulo é aderente a esse programa desde 2001.

A implantação total do PNTN em São Paulo deu-se em fevereiro de 2010, com a implantação da Fase III do PNTN – Pesquisa de Fibrose Cística.

As patologias do Teste do Pezinho são classificadas como Erros Inatos do Metabolismo (EIM). Todas são crônicas, congênitas, genéticas e incuráveis, com manifestações clínicas que se iniciam no primeiro ano de vida. Mas, que se tratadas precocemente, garantem uma sobrevida normal com integração social total dos doentes. No Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria pela preservação da capacidade cognitiva – intelectual e melhora da qualidade de vida, assim como, o aumento da sobrevida na Anemia Falciforme / Hemoglobinopatias e Fibrose Cística.

Em São Paulo, a cobertura da TNN é de 84% dos nascidos vivos pelo Sistema Único de Saúde e 16% na área privada, sendo que 70% dos nascidos vivos realizam o primeiro exame do Teste do Pezinho após 48 horas de vida, ainda na maternidade, antes da alta hospitalar. Todas as famílias são orientadas, sobre o tempo ideal para realização do Teste do Pezinho, que deve ser coletado entre o terceiro e o sétimo dia de vida do bebê.

A meta atual da TNN é promover a primeira coleta do Teste do Pezinho entre o 3º e o 5º dia de vida. Hoje nós realizamos 90% das primeiras coletas, antes dos primeiros sete dias de vida. A prematuridade, baixo peso ao nascer e as transfusões sanguíneas, determinam coletas tardias do Teste do Pezinho (> 1 mês de vida).

Após a coleta do Teste do Pezinho, os bebês seguem para suas casas e o papel de filtro vai para Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) – Laboratório de Triagem Neonatal – Laboratório de TNN. Todos os dados de identificação da mãe, endereço e telefone para contato, seguem com o exame, assim como a identificação do posto de coleta.

No caso do resultado positivo, a família é contata por telefone pelo Laboratório de TNN, assim como, o Posto de Coleta, que pode ser uma maternidade pública, privada ou uma Unidade Básica de Saúde. Novos exames são coletados (papel de filtro, soro ou suor), para realizarmos os testes confirmatórios da doença suspeitada, ou o bebê é encaminhado para a primeira consulta médica especializada. Quem promove essa ação são os potentes sistemas de Busca Ativa dos Laboratórios de Triagem Neonatal, que já definem dia, hora, local e o profissional responsável que realizará esse primeiro atendimento. A família e o Bebê selecionado pelo Teste do Pezinho, tem acesso priorizado e garantido nos Serviços Médicos Ambulatoriais habilitados pelo PNTN.

São Paulo disponibiliza no SUS um total de 3500 postos de coleta, entre Maternidades e Unidades Básicas de Saúde, para a realização do Teste do Pezinho.

No estado de São Paulo nascem 600.000 crianças vivas/ano (média dos últimos 10 anos).

Os SRTN são responsáveis, pela capacitação e sensibilização continuada de todos os profissionais dos postos de coleta. Eles também monitoram a qualidade/quantidade das amostras coletadas nesses locais. O foco da capacitação, dos profissionais das linhas de frente do Teste do Pezinho, é a metodologia da coleta do exame, somada às orientações que devem ser dadas às famílias, antes e depois da realização do procedimento. Todos os profissionais são treinados para informarem os pais e os responsáveis pelo Bebê, sobre a importância das patologias pesquisadas no Teste do Pezinho, assim como, sobre a importância do resgate do resultado do exame. Também, são avisados de que a Busca

Ativa - SRTN fará contato via telefone, nos casos de necessidade da coleta de novos exames.

O intervalo de tempo, que ocorre entre cada etapa da TNN, ou seja: primeira coleta, transporte até o laboratório, tempo de processamento do exame, liberação dos resultados, captação dos casos para realização do exame confirmatório, nova coleta, outro transporte ao laboratório, novo processamento, captação do caso positivo, agendamento da primeira consulta e início do tratamento, tem por objetivo garantir os melhores resultados do tratamento do EIM, para cada criança.

A hierarquização das ações desse programa, de modo integrado e articulado, é o que faz com que sejam construídas novas histórias de vida para as crianças e famílias selecionadas pelo Teste do Pezinho. Também garante o respeito ao direito constitucional a todas as crianças que nascem em São Paulo (ECA, art.10, inciso III).

São Paulo tem quatro Serviços de Referência de Triagem Neonatal (SRTN), credenciados no Programa Nacional de Triagem Neonatal - Ministério da Saúde (MS). São eles: APAE – SP, que realiza para o SUS 64% dos exames e 95% dos exames da área privada, os outros 5% dos exames da área privada são realizados por laboratórios particulares de fora do estado de São Paulo, que vendem seus serviços para as Maternidades Privadas; Casa de Saúde Santa Marcelina, que realiza 0,5% dos exames e atende exclusivamente, a Zona Leste da capital de São Paulo, pelo SUS; Hospital das Clínicas – USP de Ribeirão Preto, que só atua no SUS e faz 15% dos exames do estado de São Paulo e o CIPOI – HC – UNICAMP, que realiza exames exclusivamente para o SUS, que realiza 21% dos exames do estado de São Paulo (ANEXO 1 e 2).

Patologias do Teste do Pezinho e o perfil assistencial no SUS

Nos SRTN além do laboratório do Teste do Pezinho, também funcionam os Ambulatórios de Fenilcetonúria (1: 12.000 nascidos vivos) e Hipotireoidismo Congênito (1: 3000 nascidos vivos).

O perfil e a complexidade das patologias selecionadas pelo Teste do Pezinho demandam uma assistência integral, com uma visão holística das necessidades ao longo da vida das pessoas usuárias desse programa, para tal todos os Serviços da TNN dispõem de

equipes multiprofissionais, que atendem essas as famílias desde o momento do diagnóstico e por toda a vida de cada doente.

Tínhamos até dezembro de 2011, cadastrados - vivos e em seguimentos nos Ambulatórios dos SRTN, um total de 424 pessoas com Fenilcetonúria e 3801 pessoas com Hipotireoidismo Congênito.

Os Bebês com Anemia Falciforme (1: 4000 nascidos vivos) e outras Hemoglobinopatias, como Talassemia, após a confirmação do diagnóstico, realizam a primeira avaliação médica no Ambulatório do SRTN, com um médico pediatra geral, que iniciará antibioticoterapia profilática, para prevenir infecção por germes capsulados. O bebê também será encaminhado para vacinação aos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais da SESSP, o mais próximo do domicílio da família, com o mesmo objetivo.

Todos os SRTN dispõem de Médicos Geneticistas, que garantem o aconselhamento genético, voltado para o padrão de herança genética autossômica recessiva dessa e de todas as patologias do Teste do Pezinho.

Os bebês doentes são encaminhados para o primeiro atendimento e acompanhamento por equipe multiprofissional e multidisciplinar, nos Serviços de Hematologia Pediátrica, dos Hospitais de Ensino e ou Universitários do estado, sempre respeitando a proximidade do domicílio da família, de acordo com o Programa de Regionalização da Assistência da Saúde. Desde 2011, a Política de Atenção Integral às Pessoas Portadoras de Hemoglobinopatias (DOE 24/06/ 2010) norteia essa assistência no estado de São Paulo.

Os SRTN da Casa de Saúde Santa Marcelina, CIPOI - UNICAMP e da FAEPA – USP de Ribeirão Preto, também disponibilizam para os usuários, Ambulatórios de Hematologia Pediátrica e de Adultos, dentro de suas Instituições.

No caso de bebês heterozigotos para Anemia Falciforme (Traço Falciforme), os laboratórios dos SRTN realizam os exames nos pais. Todos dispõem de profissionais capacitados para realizarem orientação familiar, sobre o risco de repetição da doença na família do bebê com traço falciforme. Em nosso estado, temos uma pessoa com traço falciforme para cada 35 paulistas. A pessoa com traço falciforme é uma pessoa saudável,

não demandando nenhuma assistência especializada do SUS, por conta disso. Mas, a alta incidência de traço falciforme na população (risco potencial de adoecimento da prole), torna a Anemia Falciforme um grave problema de Saúde Pública.

No caso dos casais, onde os dois pais são portadores de traço (heterozigotos), as orientações possibilitam que o casal re programe seu planejamento familiar. O risco de um casal, que tenha esse padrão de herança genética de gerar um filho doente, é o mesmo que o da primeira gestação (25%). Esse risco do casal heterozigoto vale tanto para quem já tem um primeiro filho doente ou não.

Os Ambulatórios da TNN encaminham todas as crianças doentes para a Unidade Básica de Saúde mais próxima do domicílio da família, para seguimento de Puericultura (acompanhamento do crescimento e desenvolvimento), vacinação regular e apoio local para atendimento integral das necessidades da criança e de sua família.

Anualmente, as Assistentes Sociais dos Serviços de Busca Ativa dos SRTN entram em contato com as famílias das pessoas, cujo diagnóstico de sua patologia foi feito no Teste do Pezinho, apenas para saber se elas continuam aderentes aos acompanhamentos médico e se estão bem. Monitoram os óbitos e as mudanças de domicílio da família, ou se localizamos ou não o doente.

Até dezembro de 2011 tínhamos feito 4400 diagnósticos de Hemoglobinopatias, sendo 1650 de Anemia Falciforme. De 2001 a 2011, 180.000 famílias já foram orientadas sobre o traço falciforme.

No Programa de Assistência à Pessoa com Fibrose Cística da SESSP – TNN, pela necessidade de estrutura hospitalar complexa de retaguarda para assistência integral e complexa dessa patologia, temos organizada e operante, uma Rede de Assistência, composta por sete Centros Especializados de Referência para Fibrose Cística – CERFC, todos lotados em Hospitais de Ensino e Universitários. São Eles: Instituto da Criança – ICR – HC – FMUSP, Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de São Paulo, Hospital São Paulo – UNIFESP, Hospital das Clínicas – UNICAMP, Hospital das Clínicas – USP de Ribeirão Preto, Hospital de Base de São José do Rio Preto e Hospital das Clínicas da UNESP de Botucatu.

Entre 2010 e 2012, fizemos pelo Teste do Pezinho 98 diagnósticos de Fibrose Cística pelo Teste do Pezinho.

Todos os Hospitais Universitários e Ensino do estado de São Paulo, que atendem os pacientes do PNTN estão integrados, assim como, todos os SRTN, com a Coordenação estadual do PNTN de São Paulo.

Anualmente, são emitidos relatórios, onde são avaliados os Indicadores de Qualidade desse Programa ao Ministério da Saúde, pela Coordenação Estadual.

Todos os municípios, que tem Maternidades, também têm pelo menos uma Unidade Básica, disponível para a coleta do Teste do Pezinho, por tanto a criança nascida na área pública e ou privada, que não coletar esse exame na maternidade, poderá fazê-lo na Unidade Básica de Saúde, mais próxima do seu domicílio, designada pela Secretaria Municipal de Saúde para o PNTN, como Posto de Coleta.

Os SRTN disponibilizam por via eletrônica e ou telefônica, apoio matricial com orientações para qualquer profissional da Saúde, assim como, para qualquer pessoa da população que buscar orientações sobre o Teste do Pezinho. Como realizá-lo? Onde? Por quê? Quando? Sinais e sintomas das doenças? Onde buscar tratamento?

O PNTN dispõe no site do Ministério da Saúde, um Manual Técnico do PNTN - bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal. Esse Manual Técnico pode e deve ser acessado, tanto por profissionais da Saúde da área pública como privada, assim como pela população em geral, que tenham interesse em obter informação, sobre o assunto.

Ampliação do Teste do Pezinho

Na PORTARIA nº 2.829, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2012 o MS autorizou a ampliação do Teste do Pezinho (FASE IV) incluindo mais duas patologias: Deficiência da Biotinidase (DB) e a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC). Considerando na PORTARIA Nº 506, DE 6 DE MAIO DE 2013, que o estado de São Paulo está apto a iniciar a implantação da Fase IV – TNN.

Para promovermos essa ação organizamos um Grupo de Trabalho (FASE IV – GT), composto por: médicos com expertise no cuidado de Pessoas com HAC e DB, técnicos dos laboratórios dos SRNT, coordenadores desses serviços e a coordenação estadual do PNTN (DOE 09-10- 2013 - ANEXO 3).

Para compartilhar/divulgar o conhecimento sobre essas duas novas patologias do Teste do Pezinho, foi composta uma monografia para profissionais da Saúde, técnicos operadores do SUS e população em geral, por esse GT. Essa produção também servirá de referência para a integração de todas as ações técnicas, operacionais e assistenciais da TNN no SUS.

Deficiência da Biotinidase (DB)

A deficiência da biotinidase (DBT) é um erro inato do metabolismo, que causa um defeito no metabolismo da vitamina biotina, o organismo não consegue reciclar ou usar a biotina da dieta. As pessoas não tratadas e com deficiência grave, por volta da sétima semana de vida, iniciam alterações neurológicas como crises epiléticas de difícil controle, hipotonia, microcefalia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e alterações cutâneas: dermatite eczematóide, candidíase e alopecia. Crianças e adolescentes com deficiência grave diagnosticados tardiamente, apresentam fraqueza dos membros, paresia espástica, diminuição da acuidade visual, perda auditiva e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Os indivíduos com deficiência parcial podem ter hipotonia, *rash* cutâneo e perda de cabelos, principalmente durante períodos de estresse.

Prevalência

Varia com a população estudada. Mundialmente é em torno de 1: 60.000 nascidos vivos, forma grave e parcial, juntas. No Brasil temos um estudo de 1998 realizado em Curitiba (PINTO et cols.) que encontrou 2 pacientes em pesquisa de 125.000 amostras, valor próximo a 1:60.000. Outro estudo em 2004 (NETO et cols.) de 225.136 amostras foram encontrados 2 pacientes com a forma grave e 1 com a forma parcial, dando uma prevalência conjunta de 1: 41.000 nascidos vivos. Na verdade, a prevalência brasileira será estabelecida após a implantação do teste da atividade da biotinidase na Triagem Neonatal em todo território nacional.

Genética

A DB é uma doença genética, hereditária de herança autossômica recessiva, ou seja, os pais obrigatoriamente têm pelo menos uma cópia de um gene alterado e se o casal é heterozigoto (Aa) a cada gestação correm risco de ter um filho afetado ou filha afetada, uma chance em quatro, ou seja, 25% a cada gestação. O gene alterado carrega a informação para produzir a enzima biotinidase errada e por isso a enzima não funciona direito. Os pais que têm pelo menos um gene (A) com a informação correta não apresentam nenhum problema, porque produzem cerca de 50% de uma enzima normal, que vai fazer a sua função de prover biotina para um metabolismo normal. Deve ser realizado o aconselhamento genético aos pais e os irmãos, que também devem ser testados quanto a DB.

Diagnóstico

É laboratorial! Considera-se deficiência grave, quando a atividade da enzima biotinidase no plasma é menor do que 10%, e parcial quando a atividade é de 10 a 30%. O diagnóstico da forma grave e parcial já pode ser feito na triagem neonatal, garantindo diagnóstico e tratamento precoce, prevenindo as manifestações clínicas graves da doença. Todas as crianças, com teste da triagem neonatal positivo devem realizar a dosagem plasmática da biotinidase para o diagnóstico de certeza.

Tratamento

É simples e de baixo custo! Limita-se à suplementação de biotina por via oral na dose de 20 mg/dia, independentemente do peso, durante toda a vida do doente. Aquelas pessoas que já possuem os sintomas da doença têm melhora com o uso da biotina, com regressão parcial do quadro clínico. Mas, muitas vezes, eles necessitam de tratamento das alterações visuais, auditivas e do desenvolvimento. Os Bebês tratados precocemente devem permanecer assintomáticos, com desenvolvimento neurológico normal, desde que mantenham o tratamento com biotina oral pela vida toda.

Acompanhamento

Todas as crianças detectadas com DB devem fazer exame oftalmológico e teste de audição uma vez ao ano; ter atendimento regular com o médico da Unidade Básica de Saúde e avaliação anual em Centro de Referência. Para as crianças ou adolescentes com sintomas devem ser avaliados em Centro de Referência e realização da dosagem de

ácidos orgânicos na urina se houver retorno de sintomas após terapia com a biotina (em geral por falta de adesão). A dosagem de biotina em sangue ou urina pode ser útil para determinar adesão ao tratamento.

Hiperplasia Adrenal Congênita

HAC é um erro inato do metabolismo, que causa a falta de uma enzima, a 21 - Hidroxilase em 90 a 95% dos casos. Doença genética, congênita, crônica e incurável.

A deficiência dessa enzima determina a insuficiência hormonal dos glicocorticóides e dos mineralocorticóides, o que causa a deficiência na síntese da aldosterona e o excesso dos andrógenos. O conjunto de manifestações clínicas de correntes dessas falhas hormonais, podem se manifestar e sob três formas clínicas: forma clássica perdedora de sal (60% dos casos), forma clássica não perdedora de sal e a forma não clássica.

A forma perdedora de sal é a mais grave e causa nas meninas a virilização da genitália externa (malformação genital) e nos meninos, na fase tardia da doença, puberdade precoce (macrogenitossomia).

Os Bebês de maior risco de morte são os meninos e meninas, nos quais a virilização da genitália não é identificada. A deficiência dos hormônios mineralocorticóides causa a crise adrenal ou fase aguda da HAC. O início dos primeiros sinais de adoecimento, já acontece na primeira semana de vida desses bebês. As alterações mais frequentes são: desidratação grave, hipotensão, hiponatremia, hiperpotassemia e morte.

Prevalência

Em 2011 foram estudados 67.640 amostras de sangue coletados no Teste do Pezinho em São Paulo (piloto TNN - SP : HC - FMUSP X APAE –SP), foram confirmados 77 casos positivos para HAC, mas foram gerados 6600 resultados falso – positivos (crianças saudáveis, com exame alterado).

Diagnóstico

O hormônio marcador do diagnóstico da HAC-21OH é a 17OH-progesterona no papel de filtro. Após o Teste do Pezinho precisamos confirmar o diagnóstico, com uma dosagem hormonal no plasma sanguíneo e a metodologia disponível no mundo todo, dura entre 7 a 10 dias (Radioimunoensaio). Considerando, que o intervalo de tempo entre o nascimento do bebê doente, a realização do Teste do Pezinho e a obtenção do resultado do exame

confirmatório é muito grande (15 dias no mínimo). Considerando que hoje a maioria, desses Bebês perdedores de sal morre na segunda semana de vida.

A ação da TNN em para salvar da morte o bebê perdedor de sal, será encaminhar todos os bebês selecionados como suspeitos de HAC, para avaliação nos Serviços de Urgência e Emergência, o mais próximo do domicílio da família e ou da confiança dela, logo após o resultado do Teste do Pezinho, para que eles não morram da crise adrenal sem o tratamento adequado. A família portará em mãos o resultado o Teste do Pezinho + Carta de Suspeita + Algoritmo da conduta médica para diagnóstico e tratamento da Fase Aguda da HAC + Tratamento Medicamentoso pós – Crise Aguda Adrenal e encaminhamento para o Centro Especializado Referenciado Regional (ANEXO 4, 5, 6).

Diagnóstico da fase aguda da HAC

Os sinais e sintomas causados pela desidratação da HAC, não são os clássicos das desidratações por perdas comuns, mais freqüentes na infância, como diarreia e vômitos. O bebê doente não ganha o peso esperado nas primeiras semanas de vida e mesmo desidratado não apresenta a boca seca, continua urinando normalmente e só altera o turgor da pele, na fase de tardia da desidratação. O conjunto de distúrbios hidroeletrólíticos da HAC associado à desnutrição aguda, determina uma instabilidade hemodinâmica extremamente grave, na qual só os tratamentos preconizados para as outras causas de desidratação, sem a reposição simultânea dos hormônios deficientes da HAC conduzem esses bebês a um quadro de choque hipovolêmico irreversível e morte.

Tratamento

Objetivos gerais do tratamento da HAC-21OH, são:

- Prevenir morte por insuficiência adrenal
- Fornecimento de dose fisiológica do glicocorticoide e evitar excesso de glicocorticoide.
- Redução da hipersecreção adrenocortical dos esteroides androgênicos.
- Promover crescimento e puberdade adequados.

Doses de Manutenção

a) GLICOCORTICOIDE:

- Hidrocortisona*: 10 a 15mg/m² - 3x/dia, oral

- Acetato de Cortisona*: 10 a 15 mg/m² - 2 a 3 vezes ao dia.

*(em comprimidos/cápsulas. Na forma líquida somente formulação industrial)

b) MINERALOCORTICOIDE:

- 9 α fluor-hidro cortisona (acetato de fludrocortisona): 0,05 a 0,2mg/dia - 1 ou 2x/dia, oral.

c) SAL

- Cloreto de Sódio para lactentes: 1 a 2g/dia – diluir 1g de sal em 100ml de água e oferecer entre as mamadas até o final do primeiro ano de vida.

Situações de Estresse

Aumentar as doses em situações de estresse

1. Extração dentária única processos febris simples (temp.> 37.8°C), traumatismo leve: Dobrar a dose do Glicocorticóide de manutenção
2. Cirurgias com anestesia local, extrações dentárias múltiplas:
 - Dobrar a dose no dia do procedimento e aplicar 50mg de Hidrocortisona intramuscular (IM) 2 horas antes.
3. Infecções sistêmicas, traumatismos graves:
 - 50 a 100mg de Hidrocortisona intravenosa (IV) a cada 6 horas.
4. Cirurgias sob anestesia geral:
 - Hidrocortisona 50mg IV, 2 horas antes.
 - Hidrocortisona 100mg em 250 ml de Soro Glicosado 5%, IV gota a gota durante o ato cirúrgico.

Após a cirurgia prescrever o triplo da dose IV, por dois dias.

Prescrever o dobro da dose IV no terceiro dia

Dose de manutenção por VO no quarto dia.
5. Cirurgia de urgência: aplicar 100mg de Hidrocortisona IV e manter 100mg em soro glicosado 5% durante o ato cirúrgico. Após cirurgia, seguir item anterior.
6. Em casos e vômitos frequentes e/ou diarreia grave: aplicar 50mg de Hidrocortisona IM ou IV.
7. Não se deve aumentar a dose da Fludrocortisona em situações de estresse.

Seguimento Clínico-Laboratorial e Radiológico

Depois de iniciado o tratamento, e após obter a normalização dos eletrólitos e o ganho adequado de peso nos pacientes perdedores de sal deve-se, a cada consulta, observar a aderência ao tratamento, o ganho pondero-estatural, procurando sinais de hiperandrogenismo ou de hipercortisolismo, além de realizar exames complementares rotineiros, como está descrito a seguir.

Frequência das consultas:

- 0 a 6 meses de vida: mensal, com dosagem de Na/K
- 6 a 12 meses de vida: 2/2 meses, com dosagem de Na/K
- A partir de 1 ano: a cada 3 ou 4 meses
- Dosagem de Androstenediona, Testosterona e 17OH progesterona*: a cada 3 ou 4 meses. * Não se deve esperar normalização completa da 17-OHP.
- Dosagem da Atividade de Renina Plasmática (ARP): semestral ou anualmente.
- Radiografia do punho e mão esquerda para idade óssea: anualmente, após a idade de 2 anos.

LABORATÓRIO DA TRIAGEM NEONATAL PARA DEFICIÊNCIA DA BIOTINIDASE e HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

Recomendações gerais para a coleta do teste do pezinho na Fase IV – PNTN

Amostra: O período ideal de coleta da amostra é após 48 horas do nascimento, idealmente entre o 3º e 5º dia de vida do recém-nascido em papel filtro (S & S 903).

Realizar a assepsia do calcanhar com algodão ou gaze levemente umedecida com **álcool 70%**. Massagear bem o local, ativando a circulação. Certificar-se de que o calcanhar esteja avermelhado e aguardar a secagem completa do álcool.

Nunca utilizar álcool iodado, mertiolate colorido ou qualquer outra substância que não tenha sido indicada, para não causar interferências no resultado do exame.

Realizar a punção lateralizada, no quadrante superior com uma lanceta de ponta fina no calcâneo do recém-nascido, conforme as instruções de coleta de teste do pezinho. Aplicar um curativo no local da punção.

Armazenamento: Após o período de secagem de 3 horas na posição horizontal, embalar as amostras dentro de um papel alumínio e guardar dentro de um recipiente plástico

tampado e armazenar em geladeira à 2° - 8°C até o envio para o Laboratório de Triagem Neonatal.

A conservação das amostras em temperatura adequada é essencial para a realização destes exames.

Transporte: As amostras devem ser encaminhadas dentro de um isopor. O transporte das amostras deve ser priorizado desde a coleta nas Unidades de Saúde e/ou Maternidades até o Laboratório de Triagem Neonatal.

Conservação e agilidade no transporte da amostra são de extrema importância, essencialmente por dois motivos: 1) a atividade da Biotinidase decai com o tempo e com o calor, podendo ser um fator de risco para o aumento do número de casos falso-positivos e 2) necessidade de agilidade na liberação dos resultados da triagem da Hiperplasia Adrenal Congênita, uma vez que a crise de perda de sal em geral ocorre nos primeiros 15 dias de vida.

Testes de triagem alterados serão classificados como suspeitos até a confirmação do diagnóstico, podendo ser complementados com estudo genético-molecular.

DEFICIÊNCIA DA BIOTINIDASE

O diagnóstico da Deficiência da Biotinidase será realizado em papel filtro quantitativamente e nos casos de resultados alterados será realizado o exame confirmatório quantitativo no plasma heparinizado (Método Wolf). Estudo complementar de biologia molecular é necessário para a conclusão diagnóstica.

Interpretação dos Resultados

Os pacientes com testes de triagem alterados (parcial ou total) serão classificados como suspeitos até a confirmação do diagnóstico, que será estabelecido a partir do teste quantitativo da atividade da Biotinidase e quando indicado, estudo de biologia molecular.

Triagem Neonatal

Para a triagem neonatal, todos os recém-nascidos com resultado da atividade da Biotinidase superior a 70,0 U, serão considerados **NORMAIS**.

Os recém-nascidos com resultados entre **30,0 e 70,0 U** da atividade da Biotinidase necessitam de nova coleta de sangue para o teste confirmatório em plasma.

Os recém-nascidos com resultados da triagem neonatal **inferiores a 30,0 U** da atividade da Biotinidase também necessitam de nova coleta para o teste confirmatório em plasma, além do agendamento de consulta para início da medicação com acompanhamento pelo Laboratório de Triagem Neonatal ou Centro Especializado (ANEXO 7).

Teste Confirmatório

O teste confirmatório consiste na dosagem quantitativa da atividade da Biotinidase no plasma.

Amostra: A coleta da amostra para o teste quantitativo confirmatório deverá ser realizada no Laboratório de Triagem Neonatal para seu adequado processamento, armazenamento e realização imediata do teste.

A atividade da Biotinidase degrada com o calor, podendo levar a um resultado falso-positivo e conseqüentemente a um diagnóstico equivocado. Portanto, é imprescindível o comparecimento do recém-nascido no Laboratório de Triagem Neonatal, ficando como responsabilidade de cada Município a organização do transporte e a garantia da presença do recém-nascido o mais rápido possível para a realização da coleta.

Se eventualmente, em condições especiais, houver a necessidade da coleta do teste confirmatório no próprio município, um acordo entre o SRTN e Município deverá ser previamente estabelecido.

Para os casos que tiverem que coletar a amostra no local, fora da esfera do Laboratório de Triagem Neonatal, seguir as etapas abaixo:

Tempo de jejum: 3 a 4 horas

Tipo de amostra: Plasma heparinizado

Tipo de tubo: heparina sódica (tubo de tampa verde)

Quantidade: 4 ml de sangue total

Preparação da Amostra:

Realizar a punção venosa de 4mL de sangue total em tubo com heparina sódica (tubo de tampa verde), homogeneizar delicadamente por inversão por 5 a 8 vezes.

Centrifugar a amostra, separar o sobrenadante (plasma) com o auxílio de uma pipeta e transferir para um tubo seco.

Acondicionar a amostra em saquinho plástico vedado. Reserve.

A amostra deverá ser congelada imediatamente após a transferência.

O tubo deverá estar devidamente identificado com as mesmas informações do primeiro teste do pezinho.

Preparo da amostra para congelamento imediato com o gelo seco:

Preparo da amostra com gelo seco: colocar de 2 a 3 cubos de gelo seco com o auxílio de uma pinça dentro de um copo descartável. Reserve.

Colocar o material (tubo contendo plasma embalado no saquinho) dentro do copo descartável contendo gelo seco.

Acrescentar álcool 70% suficiente para cobrir o tubo e ocorrer o congelamento da amostra. Este processo ocorrerá em minutos.

Preparação do isopor com gelo seco:

Colocar o gelo seco dentro de um saco plástico vedado e transferir para dentro do isopor. Reserve. Este procedimento auxiliará na proteção da amostra.

Armazenamento:

Após o congelamento desta amostra, descartar o copo contendo gelo seco. Transferir este material (tubo contendo plasma embalado no saquinho) para dentro da caixa de isopor contendo gelo seco.

Levar a caixa de isopor destampada para o congelador da geladeira (temperatura entre -4°C a -10°C) de amostras biológicas até o envio para o Laboratório de Triagem Neonatal.

Transporte:

No momento do envio para o laboratório, retirar o isopor do congelador, tampar e lacrar a caixa de isopor com uma fita crepe.

Enviar preferencialmente a amostra ao Laboratório de Triagem Neonatal no mesmo dia da coleta, o mais rápido possível devido à enzima perder a atividade gradativamente. Este material deverá ser enviado somente de segunda-feira à quarta-feira.

Conduta para diagnóstico Tardio para a Deficiência da Biotinidase

Tardio: casos de crianças acima de 28 dias que ainda não realizaram o teste do pezinho são considerados como “tardio”, neste caso se faz necessário a coleta de plasma heparinizado para a pesquisa da deficiência da Biotinidase.

Interpretação do Resultado do Exame Confirmatório

Para o diagnóstico da deficiência de Biotinidase, todos os recém-nascidos que apresentarem resultados da atividade de Biotinidase superior a 30% da atividade enzimática serão considerados **NORMAIS**.

Os recém-nascidos com resultados entre 10 a 30% da atividade enzimática podem ser heterozigotos ou portadores de **Deficiência Parcial da Biotinidase**.

Os recém-nascidos com resultados inferiores a 10% da atividade enzimática apresentam a **Deficiência Total da Biotinidase**.

Biologia Molecular

A pesquisa para Biologia Molecular será efetuada para casos em que houver:

1- **Deficiência Parcial da Biotinidase**

Caso o resultado identificar a alteração em heterozigose (identificado apenas uma cópia de mutação no gene da BTD – Biotinidase) a medicação será suspensa e a criança receberá alta com carta/resumo da alta ao pediatra.

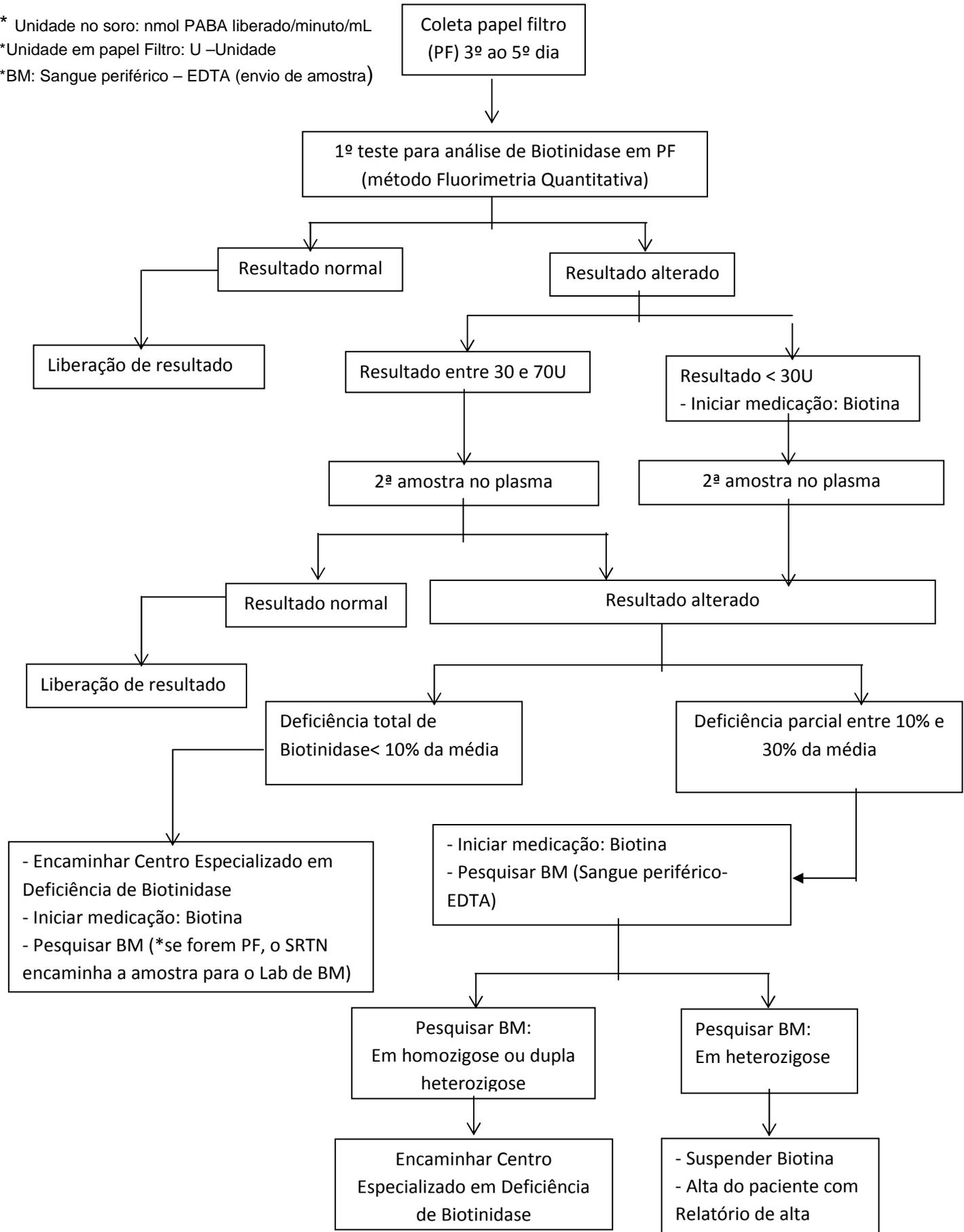
Caso o resultado identificar a alteração em homozigose ou dupla heterozigose, a criança será encaminhada ao Centro Especializado em Deficiência de Biotinidase.

2- **Deficiência Total da Biotinidase**

Espera-se encontrar alteração em homozigose ou dupla heterozigose no gene BTD - Biotinidase. Caso isso não ocorra e seja encontrada só uma cópia de mutação, indica-se aprofundar a análise genética com a técnica de *Multiplex-ligation dependent probe amplification* (MLPA) para tentar identificar a segunda cópia da alteração do gene com alterações de rearranjos no mesmo. Todos os casos serão acompanhados no Centro Especializado em Erros Inatos de Metabolismo e a medicação não será suspensa em hipótese alguma, mesmo se a segunda mutação não for encontrada.

FLUXO DO PROTOCOLO DA DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

* Unidade no soro: nmol PABA liberado/minuto/mL
 *Unidade em papel Filtro: U –Unidade
 *BM: Sangue periférico – EDTA (envio de amostra)



Fatores responsáveis por resultados falso-positivos e falso-negativos na Triagem Neonatal da Deficiência da Biotinidase

Os testes utilizados para triagem neonatal em sangue seco e dosagem sérica da atividade da Biotinidase podem sofrer a interferência de alguns fatores:

Falso-positivos:

- ✓ Prematuridade;
- ✓ Doença Hepática;
- ✓ Icterícia;
- ✓ Fatores ambientais e técnicos (coleta, conservação, tempo de processamento, transporte, etc)

Falso-negativos:

- ✓ Uso de sulfonamidas;
- ✓ Transfusões podem predispor a resultados falso-negativos, nesta situação a coleta deve ser realizada antes da transfusão ou uma nova coleta após 5 dias da data da transfusão.

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

Para identificação da Hiperplasia Adrenal Congênita, a coleta de sangue para triagem em papel filtro deve ser realizada preferencialmente entre o 3º e 5º dia de vida (após 48hs de vida), quando existe a possibilidade do diagnóstico e tratamento precoce, a fim de se evitar a crise de perda de sal, choque hipovolêmico e óbito. Será utilizado teste imunofluorimétrico quantitativo da 17hidroxi-progesterona (17OHP ng/mL em soro equivalente) em amostras de sangue colhidas em papel filtro.

Alguns critérios para convocação serão adotados de acordo com o peso da criança ao nascimento e idade na coleta. Dependendo dos valores de normalidade (cut-off), a segunda coleta poderá ser realizada em papel filtro ou será necessária a realização de testes confirmatórios no soro e consulta médica imediata.

Será realizado estudo complementar dos pacientes afetados e familiares, além do acompanhamento ambulatorial e tratamento das crianças portadoras da doença.

Como os valores da 17OHP podem variar em crianças submetidas a situações de estresse perinatal e/ou com baixo peso ao nascimento, foram estabelecidos valores de

normalidade ajustados de acordo com o peso ao nascimento e idade no momento da coleta.

Interpretação dos Resultados para Triagem em Papel Filtro

As concentrações da 17OHP serão avaliadas de acordo com os valores de normalidade (cut-off) determinadas pela tabela abaixo, considerando:

1) Convocação para segunda coleta da 17OHP neonatal em papel de filtro:

Para os valores de cut-off da 17OHP neonatal acima do percentil 99,5th (primeira coluna para ambos os tempos de coleta, Tabelas 1 e 2) será solicitada uma nova coleta em papel filtro e a mãe receberá a "**Carta de Investigação**", que possui orientações para os profissionais de saúde para avaliação de emergência (ANEXO 4,5,6), enquanto aguarda-se a liberação deste resultado. Caso o segundo teste em papel filtro mantenha-se com valores alterados, haverá a necessidade da coleta em soro para realização dos testes confirmatórios;

2) Convocação de emergência para coleta dos exames confirmatórios:

Para os valores de cut-off da 17OHP neonatal acima de duas vezes o percentil 99,8th (segunda coluna para ambos os tempos de coleta, Tabelas 1 e 2), imediatamente convoca-se o bebê para a realização dos testes confirmatórios em soro e imediato agendamento de consulta médica no Centro Especializado de Referência de HAC (ANEXO 8).

O objetivo da triagem da Hiperplasia Adrenal Congênita é a detecção dos casos graves das formas clássicas, perdedoras de sal e virilizantes simples.

Índices de convocação de acordo com a Idade na Coleta da 17OH-progesterona neonatal (unidade: ng/mL em soro equivalente)

Tabela 1.17OHPN (ng/mL) nas coletas de 48 -<72 horas de vida

Grupos	Cut-off para 2ª coleta no papel (99,5 th)	Cut-off para coleta no soro e consulta (2 x 99,8th)
G1 ≤ 1500 g	49	105
G2 1501 - 2000 g	39	110
G3 2001 - 2500 g	29	75
G4 ≥ 2501 g	17	40

Fonte:Hayashi,G. Dissertação de Mestrado FMUSP / APAE de SÃO PAULO

Tabela 2.17OHPN (ng/mL) nas coletas ≥ 72 horas de vida

Grupos	Cut-off para 2ª coleta no papel (99,5 th)	Cut-off para coleta no soro e consulta (2 x 99,8th)
G1 ≤ 1500 g	134	304
G2 1501 - 2000 g	58	150
G3 2001 - 2500 g	42	122
G4 ≥ 2501 g	19	51

Fonte:Hayashi,G. Dissertação de Mestrado FMUSP / APAE de SÃO PAULO

Testes Confirmatórios

Para os casos identificados como suspeitos pela triagem neonatal, a coleta dos testes confirmatórios será realizada em soro (2 tubos secos de tampa amarela/gel ou vermelha contendo 3 ml em cada). As amostras de soro serão utilizadas nas dosagens da 17hidroxi-progesterona, Cortisol, Androstenediona, Testosterona, Sódio e Potássio.

As coletas das amostras para os testes confirmatórios quantitativos deverão ser realizadas nos Laboratórios de Triagem Neonatal para seu adequado processamento e armazenamento.

Se eventualmente, em condições especiais, caso haja a necessidade da coleta dos testes confirmatórios nos Hospitais ou Postos de Saúde do próprio município, um acordo entre os Laboratórios de Triagem Neonatal e o Município deverá ser previamente estabelecido.

Condições adequadas de coleta e transporte do Teste Confirmatório

A coleta deve ser realizada o quanto antes, com envio imediato para o Laboratório de Triagem Neonatal, a fim de se permitir tempo hábil para realização do diagnóstico e tratamento precoce para os bebês afetados pela forma perdedora de sal da Hiperplasia Adrenal Congênita;

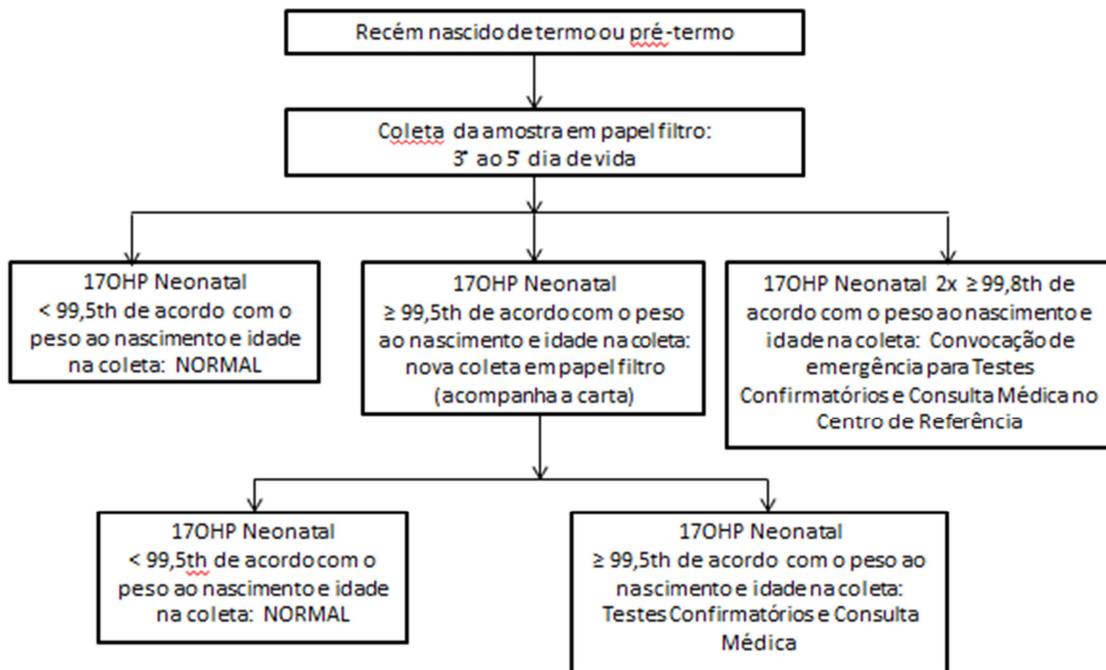
Unidade de coleta que não possui centrífuga, manter o tubo seco contendo o sangue por 30 minutos até que o processo natural de separação do soro e do coágulo se complete, evitando que sofra hemólise, pois pode interferir no resultado do exame. A amostra deve ser armazenada em geladeira (2 - 8°C) até o momento do envio.

Os tubos coletados devem ser encaminhados o quanto antes em uma caixa de isopor contendo gelox para melhor conservação desse material.

Conduta para diagnóstico Tardio na Hiperplasia Adrenal Congênita

Tardio: casos de crianças acima de 28 dias de vida que ainda não realizaram o teste do pezinho são considerados como "Tardio", nestes casos, se faz necessária a coleta de soro (tubo seco) para a pesquisa da 17hidroxi-progesterona.

FLUXOGRAMA DA TRIAGEM NEONATAL PARA A HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA



- OBS: 1 – Testes Confirmatórios séricos : 17OH-progesterona, Cortisol, Androstenediona , Testosterona , Sódio e Potássio;
2 – Nova Convocação para todos os RNs de baixo peso extremo do 16º ao 30º dia de vida (≤1.500 gramas).

Fatores responsáveis por resultados falso-positivos e falso-negativos na Triagem Neonatal para a Hiperplasia Adrenal Congênita

Falso-positivos:

- ✓ Prematuridade, baixo peso ao nascimento e bebês em situações de estresse perinatal podem apresentar elevadas concentrações de 17OHP, sem significar a presença de doença.

Falso-negativos:

- ✓ Bebês prematuros cujas mães fizeram uso de corticoides nos últimos 15 dias antes do parto: deve-se proceder à coleta de uma amostra no 15° dia de vida;
- ✓ Bebês com baixo peso extremo, menor do que 1.500 gramas, coletar nova amostra entre 16° ao 30° dia de vida;
- ✓ Transfusões podem predispor a resultados falso-negativos, nesta situação a coleta deve ser realizada antes da transfusão ou uma nova coleta após 5 dias da data da última transfusão.

Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID -10):

E88.8 – Outros distúrbios especificados do metabolismo

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Triagem Neonatal para Deficiência de Biotinidase – Recomendações do Grupo de Assessoramento Técnico do Programa de Triagem Neonatal (PNTN) – GAT DBT. 2012.

1. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about Biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010; 100:6–13.
2. Pindolia K, Jordan M, Wolf B. Analysis of mutations causing Biotinidase deficiency. *Human Mutation* 2010; 31:983-91.
3. Wolf B. The neurology of Biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 104(1-2): 27-34.
4. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, De Mari J, Castilhos C, Brites A, Giugliani R, Jensen KP, Wolf B. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2004; 37:295-9.
5. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2004; 46(7):481-4.
6. Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheinbeinreiter S, Tiefenthaler M, Mühl A, Seidl R, Strobl W, Plecko B, Suormala T, Baumgartner ER. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and Family studies in Austria. *European Journal of Pediatrics* 2001; 160:277-82.

7. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, Item CB, Pollak A, Herkner KR. The National Austrian Newborn Screening Program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, presente and future goals. Wiener KlinischeWochenschrift 2010; 122:607-13.
8. Hoffman T, Simon EM, Ficicioglu C. Biotinidase deficiency: importance of adequate follow-up for na inconclusive newborn screening result. European Journal of Pediatrics 2005; 164:298-301.
9. National Newborn Screening and Genetics Resource Center (2012) National Newborn Screening Status Report, Austin, TX, USA. Updated 15/02/2012. Available at: <http://genesrus.uthscsa.edu/nbsdisorders.pdf>. Accessed August 2012.
10. Pinto AL, Raymond KM, Bruck I, Antoniuk SA. Prevalence study of biotinidase deficiency in newborns.Revista de SaúdePública 1998; 32(2):148-52.
11. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, et al (1997a) Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. Health Technology Assessment 1(7): 1–iv, 1–202.
12. Wolf B, Grier R, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect of late-onset multiple carboxylase deficiency. Clinica Chimica Acta 1983; 131(3):273-81.
13. Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B; A Working Group of the American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. Genetics in Medicine 2010; 12(7):464-70.
14. Wolf B. Biotinidase deficiency: “if you have to have a inherited metabolic disease, this is the one to have” [Genetest Review]. Genetics in Medicine 2012; advance online publication 5 January 2012. doi:10.1038/gim.2011.6.
15. Kaye CI and the Committee on Genetics / American Academy of Pediatrics [Technical Report]. Introduction to the newborn screening fact sheets. Pediatrics 2006; 118(3):1304-1312. doi:10.1542/peds.2006-1782.
16. Kaye CI and the Committee on Genetics / American Academy of Pediatrics [Technical Report]. Newborn screening facts heets. Pediatrics 2006; 118 (3):e934-e963. doi:10.1542/peds.2006-1783.

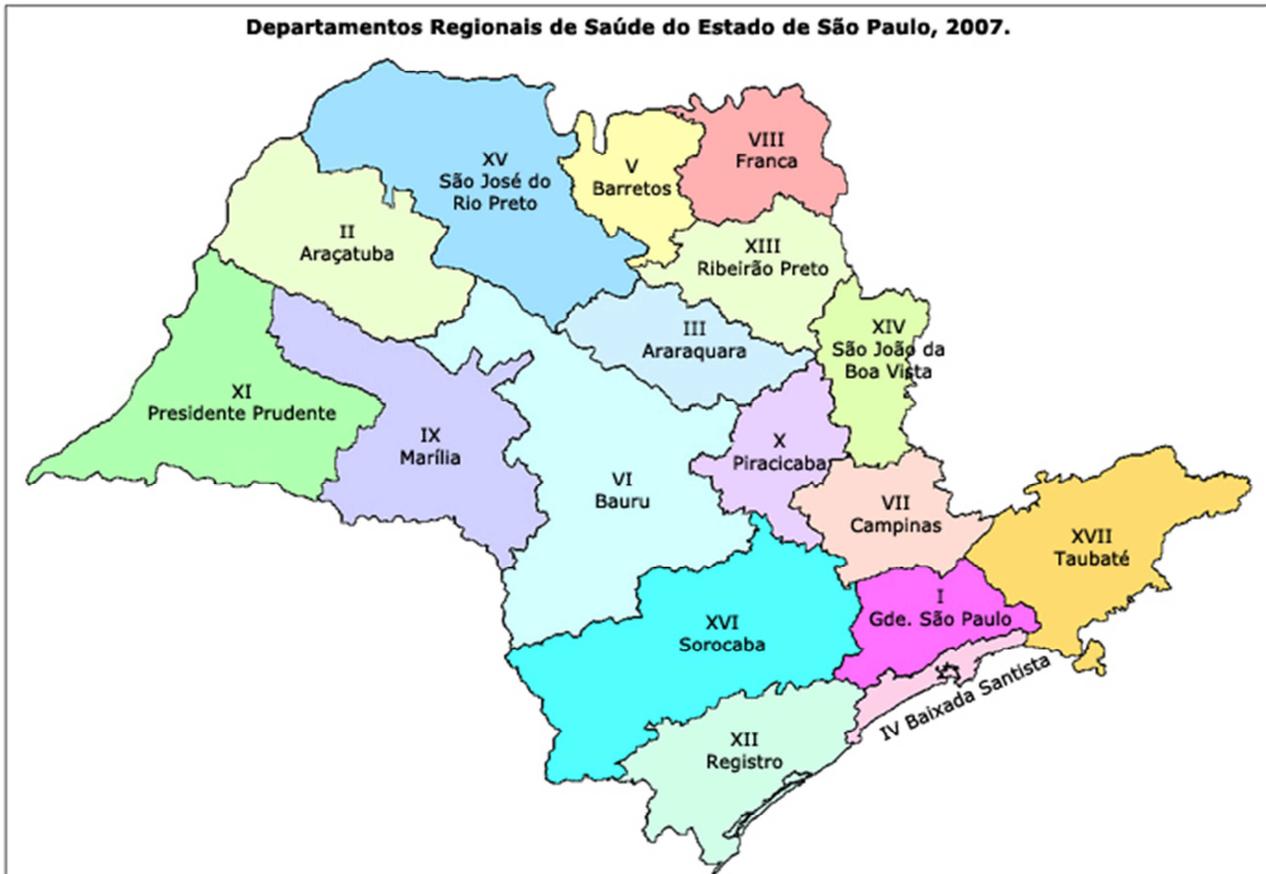
Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hiperplasia Adrenal Congênita. Recomendações do Grupo de Assessoramento Técnico do Programa de Triage Neonatal (PNTN) – GAT. 2012

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2005;365(9477):2125-36.
2. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med. 2002; 136(4):320-34.

3. Pang S, Murphey W, Levine LS, Spence DA, Leon A, La Franchi S, et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(3):413-20.
4. Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 1998;101(4):583-90.
5. Pang SY, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *J Med Screen.* 1993; 2:105-39.
6. Silveira EL, dos Santos EP, Bachega TA, van der Linden Nader I, Gross JL, Elnecave RH. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred: an Estimate based on public neonatal screening program in the state of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(5):455-60.
7. Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ; Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):49-60.
8. Labarta JI, Bello E, Ruiz-Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, et al. Childhood-onset congenital adrenal hyperplasia: long-term outcome and optimization of therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(3):411-22.
9. Speiser PW. Prenatal and neonatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res.* 2007; 68(5):90-2.
10. Van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff Levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(7):3904-7.
11. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12):5790-4.
12. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J Pediatr.* 2005; 147(4):493-8.
13. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: Implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res.* 2004; 56(5):701-5.
14. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78(4):810-5.

15. Bachega TA, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, Mendonca BB. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol*. 2000; 52(5):601-7.
16. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(9):4133-60.
17. Schnaider-Rezek GS, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Guerra-Júnior G, Morcillo AM, Mello MP, et al. Metabolic evaluation of young women with congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011; 55(8):646-52.
18. Elnecave RH, Kopacek C, Rigatto M, Brenner JK, de Castro JAS. Bone mineral density in girls with classical congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008; 21(12):1155-62.
19. Rasat R, Espiner EA, Abbott GD. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. *N Z Med J*. 1995;108(1005):311-4.
20. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349(8):776-88.
21. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:1635-39.
22. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(9):4048-53.
23. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippel WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society *Horm Res*. 2002; 58:188-95.
24. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Zucker KJ, Kessler SJ, Schober JM, New MI. The recalled childhood gender questionnaire-revised: a psychometric analysis in a sample of women with congenital adrenal hyperplasia. *J Sex Res*. 2006; 43(4):364-7.
25. Sircili MH, de Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, Silva FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics*. 2006; 61(3):209-14.
26. Gomes LG, Mendonça BB, Bachega TA. Hiperplasia Adrenal Congênita, em *Proendócrino*. 2011, pags 113-140, Eds Hans Graf, Ruth Clapauch, Ruy Lyra; Artmed Panamericana Editora.
27. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4161-72.

**ANEXO 1 – DEPARTAMENTOS REGIONAIS DE SAÚDE DA SECRETARIA
ESTADUAL DE SAÚDE.**



**ANEXO 2 - LABORATÓRIOS DE TRIAGEM NEONATAL E COBERTURA NO
ESTADO DE SÃO PAULO.**

APAE – SP : DRS 1 – Gde. São Paulo, DRS 15 – São José do Rio Preto, DRS 3 – Araraquara, DRS 10 – Piracicaba, DRS 16– Sorocaba, DRS 12– Registro, DRS 4 – Baixada Santista, DRS 17– Taubaté.

Médica Responsável: Dra. Márcia Maria Costa G. Giusti

Casa de Saúde Santa Marcelina – Zona Leste da Capital de São Paulo

Médico Responsável: Dr. Fábio Valdetaro

CIPOI – UNICAMP – DRS 7– Campinas, DRS 14– São João da Boa Vista, DRS 11 – Presidente Prudente, DRS 9– Marília, DRS 6 – Bauru.

Médico Responsável: Dra. Vitória Régia Pereira Pinheiro

FAEPA – Ribeirão Preto – DRS 13 – Ribeirão Preto, DRS 5 – Barretos, DRS 8– Franca, DRS 2 – Araçatuba.

Médico Responsável: Dra. Léa Zanini Maciel

ANEXO 3 – GRUPO DE TRABALHO DA FASE IV – TNN SÃO PAULO

1. **Carmela Maggiuzzu Grindler – RG: 7661432-3** (SSP-SP) - Coordenadora Estadual da Triagem Neonatal da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo;
- 2 – **Fábio Valderato – RG: 27.938.821-4** (SSP - SP) – Médico Coordenador do Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) da Casa de Saúde Santa Marcelina;
- 3– **Léa Zanini Maciel –RG: 4498553-8** (SSP – SP) - Médica Coordenadora do Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) - FAEPA – Ribeirão Preto;
- 4– **Márcia M.C.G. Giusti – RG 18120665-1** (SSP–SP) - Médica Coordenadora do Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) - APAE – SP;
- 5– **Vitória Regia Pereira Pinheiro – RG: 1.077.971** (SSP–BA) - Médica Coordenadora do Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) - CIPOI – UNICAMP;
- 6– **Carmen Silva Gabetta – RG: 19.271.154** (SSP–SP) - Biomédica do Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) – CIPOI – UNICAMP;
- 7– **Giselle Y. Hayashi – RG: 18.013.418** (SSP- SP)- Biomédica do Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) – APAE de São Paulo;
- 8- **Sônia Marchezi Hadachi – RG: 19.219.613-3** (SSP-SP) Biomédica do Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) – APAE de São Paulo;
- 9– **Adriana Siviero Miachon - RG: 21.932.614-9** (SSP-SP) – Médica Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita - Hospital São Paulo – UNIFESP;
- 10– **Ana Paula C.Normando - RG: 39723269-X** (SSP-SP) - Médica Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita - Casa de Saúde Santa Marcelina;
- 11– **Angela Spinola e Castro - RG: 982598277** (SSP-SP) - Médica Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita – Hospital São Paulo – UNIFESP;
- 12– **Carlos Alberto Longui – RG: 8056122-6** (SSP–SP) - Médico Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita - Santa Casa de Misericórdia de São Paulo;
- 13 – **Cristiane Kochi – RG: 15783646** (SSP–SP) - Médica Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita - Santa Casa de Misericórdia de São Paulo;
- 14 – **Durval Damiani - RG: 4.632.095** (SSP–SP) - Médico Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita – Instituto da Criança do HC – FMUSP;
- 15 – **Gil Guerra Júnior - RG: 218.193.014** (SSP–SP) - Médico Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita – Hospital das Clínicas da UNICAMP;
- 16 – **Larissa Garcia Gomes - RG: 1.296.235** (SSP- SP) - Médica Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita – Instituto da Criança do HC – FMUSP;
- 17– **Margareth de Castro – RG: 9.811.147** (SSP – SP) – Médica Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita - Hospital das Clínicas – FMUSP – Ribeirão Preto;

18 – **Sofia Helena Valente de Lemos Marini – RG: 5.484.386** (SSP–SP) - Médica Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita – Hospital das Clínicas – UNICAMP;

19 – **Sonir Roberto Antonini – RG: 4.036.013.581** (SSP- RS) - Médico Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita – Hospital das Clínicas – FMUSP – Ribeirão Preto;

20 – **Tânia Bachega – RG: 11.620.480-1** (SSP – SP) - Médica Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita – HC – Instituto Central – FMUSP;

21 – **Vaê Dichtche kenian - RG: 3.256.657-8** (SSP – SP) - Médico Especialista em Hiperplasia Adrenal Congênita – Instituto da Criança do HC – FMUSP.

ANEXO 4 – CARTA DA SUSPEITA



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO

Coordenação Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal

CRIANÇA SELECIONADA COMO SUSPEITA DE TER HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE (HAC-21OH) NO TESTE DO PEZINHO E VIRGEM DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.

Nome:

Nascimento: ___/___/____

O(A) paciente acima está em investigação de Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) por deficiência da enzima 21-hidroxilase por sido selecionado pelo TESTE DO PEZINHO e apresentado 17-OH progesterona alterada.

Não iniciou tratamento para HAC.

Caso venha a apresentar sinais sugestivos de descompensação da doença como hipoglicemia ou desidratação hiponatrêmica, hipercalemia com ou sem acidose metabólica, sugerimos a seguinte conduta:

- 1) tratar a hipoglicemia com glicose a 10% 2 mL/kg EV;
- 2) tratar a desidratação e os distúrbios metabólicos conforme orientação anexa;
- 3) iniciar glicocorticóide (hidrocortisona) EV (ou IM se não tiver acesso venoso) na dose de:
 - **Hidrocortisona (25 mg EV em dose única, seguida de 25 mg EV por dia 6/6 h)**
- 4) se hiponatremia e hipercalemia presentes, iniciar **mineralocorticóide** na dose de 1 comprimido de 0,1 mg por dia dividido em duas doses oral ou por sonda;
- 5) sempre iniciar tratamento antes da alta hospitalar;
- 5) Assim que possível, entrar em contato com:

Nome do serviço:

Médico/responsável:

Telefones:



ANEXO 5 - TRATAMENTO DA DESIDRATAÇÃO HAC

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO

Coordenação Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal

CRIANÇA SELECIONADA COMO SUSPEITA DE TER HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE (HAC-21OH) – PERDEDORA DE SAL NO TESTE DO PEZINHO

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DA FASE AGUDA DA HAC.

A desidratação observada na HAC-21OH é consequência da redução na síntese de cortisol e aldosterona e pode se manifestar desde o final da primeira semana de vida, levando ao choque e/ou óbito, quando não tratada de forma adequada. Crianças com HAC geralmente não apresentam a clínica dos recém-nascidos (RN) ou lactentes desidratados, como taquicardia, diminuição do turgor cutâneo, mucosas secas, olhos encovados, fontanelas deprimidas, letargia, oligúria e má perfusão periférica. Levando em conta o peso do nascimento, ganho de 30 g / dia. **A perda progressiva de peso, ou o ganho inadequado de peso, é uma manifestação clínica mais importante e que deve ser sempre levada em consideração sempre.**

*Recém-nascidos ou lactentes com algum grau de desidratação **iniciar terapia com hidrocortisona imediatamente.** Crianças sem vômitos podem ser tratados com reposição oral de acordo com o esquema a seguir.*

➡ Fase de Reparação Oral

- Avaliar o peso da criança antes do início da terapia de reidratação. Reavaliar a criança a cada hora.

- Administrar 50 a 100 ml/kg de soro de reidratação oral, no período de 4 a 6 horas, de forma constante e em pequenos volumes, **desde que não esteja vomitando.**

- O soro recomendado é o soro caseiro—recomendado pela OMS, que contém quantidades isosmolares de sódio e glicose (favorece a absorção de água e sódio).

Atenção: Soro com potássio, das apresentações comerciais VO, só deve ser administrado naquelas crianças que já estão em tratamento e que não apresentam hipercalemia. Não usar em crianças virgens de tratamento.

-Recomendação: Criança em aleitamento materno ao seio mantém-se a amamentação, mas deve-se suspender a dieta da criança não amamentada ao seio durante a fase de reparação.

- Após 1 hora caso não ocorra boa aceitação ou se não houver melhora clínica → hidratação endovenosa.

- *Desidratação moderada ou grave, está indicada a hidratação endovenosa imediatamente de acordo com o esquema a seguir.*

- Colher Na⁺, K⁺ sérico e glicemia sempre que possível

- A hidratação endovenosa é dividida em 3 fases: reparação, manutenção e reposição.

➡ Fase de reparação

- Não há a necessidade de corrigir a hiponatremia de início

- Infundir 20ml/Kg de soro fisiológico a 0,9% para correr em pinça aberta (essa taxa de infusão pode exigir acesso venoso central).

- Glicose deve ser utilizada nesta fase (acrescentar 10ml da solução de glicose a 50% para cada 100 ml de SF o que dá uma concentração de glicose no soro de 5%).

- Reavaliar hidratação e, se necessário, repetir procedimento a cada 20 minutos até que o paciente apresente diurese > 1 ml/kg/h.

➡ Fases de reposição e manutenção

- Avaliar os eletrólitos após a hidratação e após a administração de hidrocortisona (que também tem efeito mineralocorticoide), porque a concentração de sódio deverá apresentar melhora.

- Iniciar o uso de fludrocortisona, assim que o paciente tiver condições de ingestão oral sem vômitos e consciente. (a concentração de sódio vai aumentando progressivamente, sem haver risco de hipernatremia).

- Habitualmente não há necessidade de usar quelante de potássio (concentração geralmente começa a cair logo após o início do tratamento).

Crianças em tratamento prévio com desidratação

- Importante não subestimar o grau de desidratação e valorizar muito a presença de vômitos e a não aceitação adequada do soro oral.

- Criança com vômitos e recusa alimentar, mesmo que hidratada, especialmente lactente, deverão permanecer em observação no Pronto Socorro por algumas horas (2 a 4), para avaliar a persistência desses sinais e sintomas. Caso eles, persistam recomenda-se a conduta a seguir.

- Colher sódio, potássio (que podem estar normais nesta fase) e glicemia (que muitas vezes está baixa). Caso haja persistência das alterações clínicas e a necessidade de hidratação, as fases de reparação, manutenção e reposição são semelhantes as recomendada.

ANEXO 6 – CARTA DE IDENTIFICAÇÃO



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO

Coordenação Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE

CARTA DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ **Nascimento:** ___/___/___

O(A) paciente acima é portador(a) da forma clássica perdedora de sal de Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase.

Utiliza por via oral rotineiramente glicocorticóide associado ou não a mineralocorticóide em doses de reposição fisiológica (vide receita atual anexa).

Em caso de situações de estresse sugerimos a seguinte orientação:

1) estresse leve (febre pós-vacinal, quadro infeccioso viral leve, trauma leve) quando não há comprometimento do estado geral, quando mantém boa aceitação oral e quando não tem vômito: não modificar as doses do glicocorticóide e do mineralocorticóide orais. Observar por algumas horas e se mantiver bem orientar e dar alta.

2) estresse médio (quadro infeccioso bacteriano ou trauma que necessite imobilização) quando ainda não há comprometimento do estado geral; quando mantém boa aceitação oral e quando não tem vômito: não modificar a dose do mineralocorticóide oral e aumentar 50% a 100% a dose do glicocorticóide oral por 2 a 3 dias no caso de trauma e por 5 a 7 dias no caso de infecção. Observar por algumas horas e se mantiver bem orientar e dar alta.

3) estresse grave (quadro infeccioso que necessite internação ou trauma grave ou qualquer procedimento que necessite anestesia) ou se houver comprometimento do estado geral, não aceitação oral ou vômito: internação, soro endovenoso (EV) (verificar glicemia, natremia e potassemia), não modificar a dose do mineralocorticóide oral (que deve ser dado por sonda ou assim que o paciente aceitar oral), e administrar glicocorticóide EV (ou IM se não tiver acesso EV), na seguinte dose:

- ≤ 3 anos - Hidrocortisona (25 mg EV em dose única, seguida de 10 mg EV de 6/6 ou 8/8hs)
- 3 anos e < 12 anos - Hidrocortisona (50 mg EV em dose única, seguida de 20 mg EV de 6/6 ou 8/8hs)
- ≥ 12 anos - Hidrocortisona (100 mg EV em dose única, seguida de 30 mg EV de 6/6 ou 8/8hs)

Esta dose de hidrocortisona deve ser gradualmente reduzida assim que houver melhora clínica efetiva do quadro. A redução deve ser de 50% ao dia até chegar na dose de reposição habitual.

4) estresse muito grave ou desidratação: conduzir com as doses acima de glicocorticóide e mineralocorticóide e o tratamento da desidratação sugerido (vide anexo).

Observações gerais: (a) nunca suspender o glicocorticóide; (b) raramente é necessário aumentar o mineralocorticóide; (c) tratar a causa do estresse sempre que possível

Em qualquer dúvida, contatar o seguinte serviço:

Nome _____ do _____ serviço:

Médico _____ responsável:

Telefones: _____

ANEXO 7 - CENTROS ESPECIALIZADOS DE REFERÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE.

1. Hospital São Paulo – Universidade Federal do Estado de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM)

Médica Responsável: Dra. Ana Maria Martins

2. Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina - Instituto da Criança – Divisão de Neurologia

Médico Responsável: Dr. Fernando Kok

3. Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto –Depto. Puericultura e Pediatria -

Médica Responsável: Dr. José Simon Camelo Jr.

**ANEXO 8 - CENTROS ESPECIALIZADOS DE REFERÊNCIA DE HIPERPLASIA
ADRENAL CONGÊNITA.**

1. Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina - Instituto da Criança – Unidade de Endocrinologia Pediátrica

Médico Responsável: Dr. Durval Damiani

Área de Abrangência: DRS 1 - Oeste de São Paulo /Capital; DRS 17 – Taubaté.

2. Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina - Serviço de Endocrinologia e Metabologia - Ambulatório de Hiperplasia Adrenal Congênita.

Médico Responsável: Dra. Tania Aparecida S.S. Bachega

Área de Abrangência: DRS 1 – Zona Leste de São Paulo / Capital; DRS 12 – Registro.

3. Hospital Central da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo –Depto. Pediatria e Puericultura – Serviço de Endocrinologia Pediátrica -

Médica Responsável - Dr. Carlos Longui

Área de Abrangência: DRS1 - Zona Norte de São Paulo / Capital; DRS 16 – Sorocaba.

4. Casa de Saúde Santa Marcelina – Ambulatório de Especialidades Médicas – Serviço de Endocrinologia Pediátrica.

Médica Responsável - Dra. Paula Normando

Área de Abrangência: DRS1 – Zona Leste de São Paulo/ capital;

5. Hospital São Paulo - Universidade Federal do Estado de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Depto. Pediatria – Disciplina de Especialidades Pediátricas – Setor de Endocrinologia – Ambulatório de Anomalias da Diferenciação Sexual

Médica Responsável: Dra. Angela Spinola e Castro

Área de Abrangência: DRS 1- Zona Sul de São Paulo / Capital e Grande ABC; DRS 4 - Baixada Santista.

6. Hospital das Clínicas - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – Departamento de Pediatria - Grupo Interdisciplinar de Estudo da Determinação e Diferenciação do Sexo

Médico Responsável: Dr. Gil Guerra Jr.

Área de Abrangência: DRS 7 – Campinas; DRS 14 - São João da Boa Vista; DRS 10 - Piracicaba.

7. Hospital das Clínicas - Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho - Faculdade de Medicina de Botucatu – Disciplina de Endocrinologia e Metabologia - Ambulatórios de Distúrbios da Hipófise, Doenças da Adrenal e Endócrino Geral

Médica Responsável: Dra. Vânia dos Santos Nunes

Área de Abrangência: DRS 6 - Bauru, DRS 9 - Marília, DRS 11 - Presidente Prudente.

8. Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Depto. Pediatria – Ambulatório de Endocrinologia Infantil.

Médica Responsável: Dr. Sonir Roberto R. Antonini

Área de Abrangência: DRS 13 - Ribeirão Preto; DRS 8 – Franca; DRS 5 - Barretos; DRS 3 – Araraquara; DRS 2 – Araçatuba; DRS 15 – São José do Rio Preto.
