

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Gláuria Ilusca Cordeiro Martins
Herek Duarte Araujo da Silva Santana
Lude Bittencourt Silveira
Marcela Sá Bernardes
Danielle Pinto Zanella
Jaqueline de Melo Soares**

**INCIDÊNCIA DAS PATOLOGIAS DETECTADAS PELO
PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL EM IPATINGA-MG**

IPATINGA

2014

Gláuria Ilusca Cordeiro Martins
Herek Duarte Araujo da Silva Santana
Lude Bittencourt Silveira
Marcela Sá Bernardes
Danielle Pinto Zanella
Jaqueline de Melo Soares

**INCIDÊNCIA DAS PATOLOGIAS DETECTADAS PELO
PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL EM IPATINGA-MG**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^{as} orientadoras: Danielle Pinto Zanella e
Jaqueline de Melo Soares

IPATINGA
2014

INCIDÊNCIA DAS PATOLOGIAS DETECTADAS PELO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL EM IPATINGA-MG

Glória Ilusca Cordeiro Martins¹, Herek Duarte Araujo da Silva Santana¹, Lude Bittencourt Silveira¹, Marcela Sá Bernardes¹, Danielle Pinto Zanella² & Jaqueline de Melo Soares³.

- 1- Discente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
- 2- Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC
- 3- Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Co-orientador do TCC

RESUMO

Introdução: O programa de triagem neonatal (PTN) consiste em um conjunto de ações que têm por objetivo a detecção precoce de erros inatos do metabolismo e de outras afecções assintomáticas no período neonatal. Assim, essas ações permitem a interferência no curso da doença e promovem a diminuição ou até mesmo a eliminação das sequelas associadas à patologia triada. **Objetivo:** Avaliar a incidência das patologias triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG): fenilcetonúria (PKU), fibrose cística (FC), hipotireoidismo congênito (HC), hemoglobinopatias (HP), deficiência de biotinidase (DB) e hiperplasia adrenal congênita (HAC) no município de Ipatinga-MG. Além disso, objetiva enfatizar a importância da triagem neonatal (TN), incentivando a sua adesão pela população. **Métodos:** Foi realizado um levantamento de dados a partir de relatórios fornecidos pela Vigilância Epidemiológica do município, baseado no banco de dados do laboratório de referência em TN no estado de Minas Gerais, Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), no período de janeiro a dezembro de 2013. **Resultados:** No período do estudo, o total de nascidos vivos no município de Ipatinga foi de 3.829 indivíduos, com 92,34% de cobertura pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Observou-se que a média é de 4,58 dias de vida entre o nascimento e a coleta da amostra. Os testes foram repetidos em 11% dos casos. Obteve-se as seguintes incidências: HAC 1:884, HP 1:1.179, HC 1:3.536, DB 1:3.536, PKU 0:3.536 e FC 0:3.536 para crianças triadas. **Conclusão:** Este estudo reforça a importância da TN como programa de saúde pública e sugere melhorias logísticas em prol da diminuição de possíveis falso-positivos. Reafirma também o papel dos profissionais de saúde nas Unidades Básicas de Saúde e maternidades de incentivar a realização da TN, demonstrando-a como ação de grande valor para diagnóstico e intervenção precoce das doenças, com consequente redução da morbimortalidade e melhorias da qualidade de vida das crianças.

Palavras-chave: Triagem neonatal. Incidência. Anormalidades congênitas.

INTRODUÇÃO

A triagem neonatal (TN) objetiva fazer o diagnóstico precoce de algumas doenças congênitas e infecciosas assintomáticas no período neonatal. Sendo assim, a TN fornece a oportunidade de interferência, em tempo hábil, no curso da patologia através da instituição de tratamento específico, minimizando ou eliminando as sequelas associadas. As gestantes devem ser orientadas e esclarecidas sobre a importância do “teste do pezinho” ainda durante o pré-natal e a procurar um posto de coleta e/ou um laboratório privado, indicado pelo médico, para realização do exame entre o terceiro e o sétimo dia de vida do recém-nascido (BOTLER et al., 2010; LOPES, 2011; BRASIL, 2002).

No Brasil, a TN enfrentou diversos desafios, sendo regulamentada e obrigatória apenas em 1990 com a criação do Estatuto da Criança e do Adolescente. Através da portaria 822 de 6 junho de 2001 foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), pelo Ministério da Saúde (MS), a fim de realizar a triagem em todos os recém-nascidos. Desde então esse programa tem sido implementado nos diversos estados brasileiros em quatro fases, graduadas de acordo com as patologias pesquisadas (BOTLER et al., 2010; LOPES, 2011; BRASIL, 2002; VESPOLI et al., 2011).

Atualmente o estado de Minas Gerais (MG) está inserido na fase IV do programa, cujas patologias triadas são seis: hipotireoidismo congênito (HC), fenilcetonúria (PKU), fibrose cística (FC), hemoglobinopatias (HP), deficiência de biotinidase (DB) e hiperplasia adrenal congênita (HAC). Para estabelecer as afecções pesquisadas foram priorizados requisitos como a relevância de uma doença com história natural bem descrita; a possibilidade de diagnóstico e tratamento precoces, minimizando as sequelas, o desenvolvimento de testes simples para sua detecção, dentre outros parâmetros (BOTLER et al., 2010; LOPES, 2011).

Os laboratórios privados realizam testes para outras patologias além das incluídas no PNTN, cabendo ao médico selecionar aquelas que são de interesse para o paciente e orientar quanto à existência do diagnóstico fora do Sistema Único de Saúde (LEAO; AGUIAR, 2008).

Em relação às afecções supracitadas, todas possuem importância epidemiológica. Dados nacionais mostram que o HC, FC e HP são as mais frequentes entre as seis patologias triadas na fase IV do programa. Entretanto, sabe-

se que a incidência regional é extremamente variável, sofrendo influência principalmente do grupo étnico predominante e do gênero (PEZZUTI et al., 2009; KUHLEN et al., 2010; GUIMARÃES et al., 2009; BAMDEIRA et al., 2008).

Devido à sua relevância e a fim de contribuir para o seu fortalecimento, o presente trabalho objetiva enfatizar a importância da TN e determinar, dentre as patologias triadas, as mais prevalentes no município de Ipatinga-MG. Os dados também poderão auxiliar a criação de políticas públicas municipais para melhorar a implementação e adesão ao programa.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo transversal utilizando-se os exames de todos os recém-nascidos triados para HC, PKU, FC, HP, DB e HAC em Ipatinga-MG, no período de janeiro a dezembro de 2013, não havendo qualquer critério de exclusão para os neonatos avaliados. As informações foram obtidas a partir de relatórios fornecidos pela Vigilância Epidemiológica do município de Ipatinga-MG. Esses relatórios foram emitidos baseados no banco de dados do laboratório de referência em TN no estado de MG, Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) (NUNES et al., 2013).

Foram analisados: o número de neonatos que realizaram a TN, o total de nascidos vivos, a média da idade em dias entre o nascimento e a coleta da primeira amostra, o número de exames alterados para cada patologia pesquisada e o total de exames que foram necessários refazer. A busca levou em consideração o número total de crianças triadas no ano de 2013 (NUNES et al., 2013).

O número de casos diagnosticados de HC, HP, DB e HAC foi confirmado pelo NUPAD. Obteve-se o valor de nascidos vivos no município de Ipatinga-MG por pesquisa no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A análise estatística descritiva dos dados baseou-se em cálculos percentuais das variáveis qualitativas.

O Comitê de Ética em Pesquisa Humana - CEP/UnilesteMG aprovou o estudo na reunião do dia 11 de novembro de 2013 com o número do parecer 463.181.

RESULTADOS

Durante o período estudado, o total de nascidos vivos no município de Ipatinga-MG foi de 3.829. Desse total, 3.536 realizaram o “teste do pezinho” em Unidades Básicas de Saúde da cidade, correspondendo a uma cobertura de 92,34% dos nascidos vivos. Das coletas realizadas, aproximadamente 500, segundo a Vigilância Epidemiológica, foram feitas no Hospital Márcio Cunha, única maternidade da cidade. As amostras restantes foram das Unidades Básicas de Saúde. A média de idade entre o nascimento e a coleta da amostra durante o período estudado foi de 4,58 dias.

Dos exames propostos e repetidos, nove apresentaram alterações mostrando uma incidência global de, aproximadamente, 0,25% de todas as seis patologias triadas pelo programa na amostra estudada.

De acordo com os resultados encontrados, verifica-se um caso de DB, um de HC, três de HP e quatro de HAC. Quanto à PKU e FC não houve casos detectados, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Frequência e percentual dos testes positivos do PNTN, de acordo com cada patologia, durante o ano de 2013 na cidade de Ipatinga-MG

Alteração detectada	Número de testes positivos	Percentual dos testes positivos
Fenilcetonúria	0	0
Fibrose cística	0	0
Deficiência de biotinidase	1	0,03
Hipotireoidismo congênito	1	0,03
Hemoglobinopatias	3	0,08
Hiperplasia adrenal congênita	4	0,11
TOTAL	9	0,25

DISCUSSÃO

A Portaria nº 2.829 do MS (14 de dezembro de 2012), incluiu a fase IV no PNTN e deixou aos estados, como critério para habilitação desse estágio, o compromisso de buscar a cobertura de 100% dos nascidos vivos triados pelo “teste do pezinho”. De acordo com o MS, a cobertura nacional do PNTN foi de 83% em 2013, mesmo ano em que o estado de MG cobria 90% dos neonatos com a triagem neonatal. O presente estudo revelou abrangência do programa de 92,34% de recém-nascidos, o que no contexto representa uma boa cobertura. Provavelmente esse

dado não é representativo, pois parte dos nascidos-vivos no município estudado é residente em cidades circunvizinhas, podendo ter realizado a TN na sua respectiva Unidade Básica de Saúde, portanto não foi contabilizado na amostra.

O “teste do pezinho” deve ser realizado em todos os neonatos entre o 3º e o 5º dia de vida, incluindo os prematuros e hospitalizados (NASCIMENTO, 2011). A maioria das coletas é realizada nas Unidades Básicas de Saúde, com média de 4,58 dias de vida para a primeira amostra, adequado ao período preconizado pelo PNTN. Nos casos duvidosos ou alterados para as respectivas patologias, nova coleta foi realizada para confirmação do primeiro teste (PIMENTE et al., 2010; BOTLER, 2010). No ano de 2013, no município estudado, foram solicitadas 405 contraprovas, correspondendo a 11% das primeiras amostras obtidas. Considerando o contexto da realização do estudo, com inclusão de duas novas afecções no ano de 2013, o número de trabalhos científicos comparáveis para análise de dados sobre DB e HAC foi restrito.

Introduzida em 2013 na TN do estado de MG, a HAC consiste na deficiência de enzimas que participam da síntese de cortisol, sendo a deficiência da 21-hidroxilase, por mutações ou deleções no gene CYP21A2, a responsável por 95% dos casos de HAC. A triagem analisa as formas clássicas da patologia (virilizante e perdedora de sal), visto sua maior morbimortalidade, podendo apresentar-se clinicamente com genitália ambígua no gênero feminino e ter a crise de perda de sal como a primeira manifestação em meninos (PEZZUTI et al., 2012; MORIKAWA, 2014). Destacou-se como a patologia de maior incidência deste estudo (1:884 neonatos triados), representando 44% dos diagnósticos dentre as seis patologias triadas. O resultado obtido contrasta com as principais estimativas epidemiológicas, corroboradas por NUNES et al. (2013) e dados do NUPAD acessados em 2014, que apresentam, respectivamente, incidência de 1:11.655 neonatos em Santa Catarina entre 2004 e 2008 e 1:15.000 neonatos em MG no ano de 2013.

Entre setembro de 2007 e maio de 2008, 159.415 crianças foram triadas para HAC pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal - Minas Gerais (PETN-MG), verificando-se incidência de 1:9.963. Entretanto, em apenas oito crianças o diagnóstico foi confirmado e o tratamento mantido. Portanto, ao final deste projeto piloto em MG, a incidência real de HAC foi de 1:19.927 nascidos vivos triados, excluindo-se os falso-positivos (PEZZUTI et al., 2012).

Nas experiências supracitadas, a existência de falso-positivos sempre foi um desafio. As causas que podem justificá-los são fatores estressantes ao nascimento destacando-se a prematuridade, o baixo peso ao nascer e as infecções perinatais, que elevam os níveis de cortisol e outros precursores mimetizadores da 17-hidroxiprogesterona (esteroide pesquisado nos portadores de HAC) (RYCKMAN et al., 2012; HAYASHI et al., 2011; FERNANDEZ et al., 2013).

RODRIGUES et al., (2012) descrevem as HP como desordens hematológicas genéticas que apresentam a hemoglobina (Hb) S, ora em homozigose - anemia falciforme (AF) - ora em heterozigose com hemoglobinas mutantes variantes (Hb S, Hb SD-Punjab, etc) - doença falciforme (DF). Na AF, a hemácia sofre uma deformidade estrutural pela presença da HbS, o que pode gerar oclusões microvasculares em vários órgãos, além de complicações infecciosas por asplenia e vasculopatias. O diagnóstico precoce é imprescindível e realizado pela detecção dos tipos de Hb na gota de sangue em papel-filtro (GIORDANI et al., 2014; IVO et al., 2014).

Na presente pesquisa, a incidência de HP foi de 1:1.179 crianças triadas. A distribuição demográfica dessa patologia, contudo, ocorre de forma heterogênea, com maior prevalência nos estados que possuem maior concentração de afrodescendentes. Devido ao afluxo histórico de escravos negros para regiões açucareiras do nordeste e para a extração de minerais em MG, justifica-se a maior incidência prevista pelo MS de 1:1.400 nascidos vivos triados pelo PNTN para o estado de MG (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; AMORIM et al., 2010; MARTINS et al., 2010). Esse fato corrobora também com a incidência encontrada no atual estudo.

O grupo de portadores das HP é o de maior incidência dentre as patologias triadas pelo PETN-MG e responde por mais de 66% dos novos diagnósticos. Trata-se de variável que sofre interferência de fatores como o número de patologias triadas, etnia prevalente e miscigenação local, o que gera resultados discrepantes (NUNES et al., 2013; RODRIGUEZ et al., 2012). O presente estudo evidenciou as HP como responsáveis por, aproximadamente, 33% dos novos diagnósticos, sendo a segunda patologia mais diagnosticada.

Neste estudo foi diagnosticado apenas um caso de HC, representando incidência de 1:3.536 nascidos vivos, o que corresponde aos resultados descritos na literatura. Segundo RASTOGI e LAFRANCHI (2010), o HC possui uma prevalência global de aproximadamente 1:4.000 a 1:2.000 nascidos vivos. No Brasil, dois

estudos recentes, um realizado na Paraíba (PB) e outro realizado no estado da Bahia (BA), encontraram razão semelhante à incidência global citada (SOUZA, 2011; COSTA et al., 2012).

No Brasil, a prevalência de HC é de 1:3.694 neonatos, não diferindo significativamente da literatura estrangeira. Em MG, desde a implantação do PNTN até outubro de 2002, observou-se incidência também semelhante, de 1:4.375 recém-nascidos vivos. Se incluídos também os portadores de hipotireoidismo congênito transitório, a ocorrência pode ser 5 a 10% maior, ou até mais elevada em regiões com deficiência de iodo (NASCIMENTO et al., 2012; PEZZUTI et al., 2009).

A incidência de DB foi encontrada também em um recém-nascido na amostra avaliada (1:3.536). Em projeto piloto, realizado no estado de MG nos anos de 2008 e 2009, foram triadas 180.000 neonatos e identificados dez casos da doença (1:18.000). Baseado em dados do MS (2012), estima-se que no Brasil possam existir cerca de 3.200 pacientes com a doença em uma população de 190 milhões de habitantes (aproximadamente 1:60.000). Há poucas publicações nacionais sobre a predominância de DB, sendo os dados discordantes, com taxas variadas de prevalência, uma vez que se trata de uma patologia recentemente incluída no PNTN. Dados referentes à TN em nove países europeus (2007), numa amostra de 1.321.989 recém-nascidos, a prevalência foi de 1:47.486 (PNTN, 2014; LARA, 2010).

A taxa de incidência da DB nas crianças que realizaram a TN no município de Ipatinga-MG no período estudado é maior do que o esperado. A explicação seria uma possível variação regional, sinalizando a importância da realização de mais estudos locais. Além disso, nos exames de triagem neonatal para DB podem ocorrer resultados falso-positivos (na presença de icterícia e prematuridade) ou sofrer interferência de fatores ambientais e técnicos (coleta da amostra) (LARA, 2010).

A PKU é uma doença metabólica rara, cuja prevalência global apresentada pelo MS (2014) possui média estimada de 1:10.000 recém-nascidos. De acordo com revisão de BOTLER et al. (2012) na Europa, a incidência dessa patologia está entre 1:35.552 a 1:3.042 recém-nascidos e na América Latina, a incidência varia entre 1:51.989 a 1:12.473, demonstrando influência étnica em sua frequência. LOPES et al. (2010) demonstrou que, no Brasil, há variação epidemiológica da incidência de 1:30.000 até 1:10.000 nascidos vivos, também em virtude da diversidade étnica da população. De acordo com dados acessados em 2014 do NUPAD, a prevalência em

MG é de 1:21.000 nascidos vivos, compreendendo pacientes que foram submetidos à Triagem entre os anos de 1994 a 2014.

A FC ou mucoviscidose é uma doença autossômica recessiva, cuja prevalência é diferenciada pelo grupo étnico, sendo mais comum em caucasianos (1:2.500 a 1:4.000) e rara em negros (1:30.000) e amarelos (1:90.000). No Brasil, a incidência ainda é duvidosa, mas de acordo com o NUPAD, em dados referentes ao PETN-MG de 2013 a 2014, a prevalência é de 1:10.811 nascidos vivos (BRASIL, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; MANNA et al., 2008; FRANCO et al., 2009; GALLEGO, 2012).

No trabalho em questão não foram detectados casos de PKU e FC nos recém-nascidos avaliados (0:3.536). Esse dado pode ser explicado ao se considerar a interferência sofrida à incidência dessas patologias devido à pequena amostra avaliada, insuficiente para alcançar os valores previstos na literatura, que são de 1:10.000 em ambas patologias (BOTLER, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

CONCLUSÃO

O presente estudo serviu como uma avaliação inicial da TN no município de Ipatinga e propõe utilizá-la em prol de fomentar o desejo, nos formadores de opinião da área da saúde, de instruírem a população sobre a importância de realizar o “teste do pezinho” no intervalo correto, apresentando os benefícios particulares e populacionais da triagem e os possíveis riscos da negligência. Pode-se promover também políticas de treinamento, controle e armazenamento das amostras coletadas, bem como padronizar e qualificar a comunicação entre maternidade e Unidades Básicas de Saúde. Essas melhoras logísticas, juntamente com o esclarecimento documentado das condições do recém-nascido na alta hospitalar e no momento da triagem, constituem as propostas para minimizar os casos de falso-positivos. No caso da HAC e DB, acrescentam-se à proposta a prevenção de situações estressantes ao recém-nascido, com a realização de pré-natal adequado. Contudo, os resultados confirmatórios não fizeram parte dos dados desta pesquisa, impossibilitando justificar a alta incidência dessas patologias no município pela presença de falso-positivos. Tal análise pode ser aprofundada em pesquisas posteriores, a fim de esclarecer essa discrepância. As demais patologias não

apresentaram diferenças significativas de incidência das encontradas na literatura, como era esperado.

A análise do PNTN é ainda útil na identificação dos portadores das patologias avaliadas, permitindo a prática de aconselhamento genético, a possibilidade de planejamento familiar, a redução de morbimortalidade infantil, o aumento da qualidade de vida, com consequentes elevações dos indicadores de saúde e diminuição dos gastos públicos futuros, o que contempla, por fim, a última análise dos objetivos do “teste do pezinho”.

INCIDENCE OF DISORDERS DETECTED BY THE PROGRAM NEWBORN SCREENING IN IPATINGA-MG

ABSTRACT

Introduction: The newborn screening program (NSP) consists of a set of preventive actions that aims for early detection of inborn errors of metabolism and others neonates asymptomatic pathologies. These actions allow interference in the course of the disease and promote the reduction or even elimination of the consequences associated with each screened pathology. **Objective:** To evaluate the incidence of pathologies screened by "guthrie test", phenylketonuria (PKU), cystic fibrosis (CF), congenital hypothyroidism (CH), hemoglobinopathies (HP), biotinidase deficiency (BD) and congenital adrenal hyperplasia (CAH) in the city of Ipatinga-MG. Furthermore, it aims to emphasize the importance of newborn screening (NS), encouraging participation of the community. **Material and methods:** A survey of data from reports provided by municipal service of epidemiology, based on database reference laboratory in NS in the state of Minas Gerais, Center for Action and Research Diagnostic Support (CARDS) was conducted in the period January-December 2013. **Results:** During the study period, the total number of live births was 3.829 individuals, with 92.34% coverage by the National Neonatal Screening Program (NNSP). It was observed that the average is 4,58 days of life between birth and sample collection. The test had to be repeated in 11% of cases. There were obtained the following incidence: CAH 1: 884, HP 1: 1179, CH 1: 3536, BD 1: 3536, PKU 0:3.536 and FC 0:3.536 from children screened. **Conclusion:** This study reinforces the importance of NSP as a public health program, highlighting the increasing improvement in coverage. Also reaffirms the role of health professionals in Basic Health Units and hospitals to encourage the realization of NSP, demonstrating how action as valuable for early diagnosis and intervention of diseases, with consequent reduction in mortality and improvements in quality of life children.

Keywords: Neonatal screening. Incidence. Congenital Abnormalities.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, T.; PIMENTEL, H.; FONTES, M. I. M. M.; PURIFICAÇÃO, A.; Lessa, P.; Boa-Sorte, N. Evaluation of a neonatal screening program of bahia from 2007 to 2009 – lessons of hemoglobinopathies. *Gazeta Médica da Bahia*, Salvador, v. 80, n. 3, p. 10-13, 2010.
- BANDEIRA, F. M. G. C.; SANTOS, M. N. N.; BEZERRA, M. A. C.; GOMES, Y. M.; ARAUJO, A. S.; BRAGA, M. C.; SOUZA, W. V.; ABATH, F. G. C. Triagem familiar para o gene HBB*S e detecção de novos casos de traço falciforme em Pernambuco. *Rev. Saúde Pública*, v. 42, n. 2, p. 234-241, 2008.
- BOTLER, J.; CAMACHO, L. A. B.; CRUZ, M. M.; GEORGE, P. Triagem neonatal: o desafio de uma cobertura universal e efetiva. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 493-508, 2010.
- BOTLER, J. Avaliação de desempenho do programa de triagem neonatal do estado do Rio de Janeiro. 2010. 239 p. Tese (Doutorado em Ciências na área de Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2010.
- BOTLER, J.; CAMACHO, L. A. B.; CRUZ, M. M. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 9, p. 1623-1631, 2012.
- BRASIL. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 90p.
- BRASIL. Portaria nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012. Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822/GM/MS, 6 de junho de 2001.

BRASIL. Lei Federal 8.069 de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente. Brasília; 1990. Disponível em: < www.presidencia.gov.br/CCivil/Leis/L8069.htm >. Acesso em: 14 de jul, 2014.

COSTA, S. N.; BOA-SORTE, N.; COUTO, R. D.; OLIVEIRA, E. G.; COUTO, F. D. Triagem neonatal para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e hemoglobinopatia no recôncavo baiano: Avaliação da cobertura em Cruz das Almas e Valença, Bahia, Brasil. *Rev Baiana de Saúde Pública*, Salvador, v. 36, n. 1, p. 831-843, 2012.

DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de educação em saúde. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_educacao_saude_v2.pdf. Acesso em: 16 de jul, 2014.

FERNÁNDEZ, J. L.; GONZÁLEZ, E. C.; CARVAJAL, F.; FRÓMETA, A.; ARTEAGA, A. L.; CASTELLS, E. M.; ESPINOSA, T.; COTO, R.; PÉREZ, P. L.; TEJEDA, Y.; DEL RÍO, L.; SEGURA, M. T.; ALMENARES, P.; ROBAINA, R. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: six years of experience. *Clin Chim Acta.*, v. 5, n. 421, p. 73-78, 2013.

FRANCO, P. F.; CAMARGOS, P. A. M.; BECKER, H. M. G.; GUIMARAES, R. E. S. Avaliação endoscópica nasal de crianças e adolescentes com fibrose cística. *Brazilian Journal of otorhinolaryngology*, São Paulo, v. 75, n. 6, p. 807, 2009.

GALLEGO, E. Q. Fibrosis Quística: Asociación Entre Depresión, Ansiedad Y Calidad De Vida Relacionada Con La Salud. *Rev Esp Patol Torac*, v. 24, n. 2, p. 155-157, 2012.

GIORDANO, P. C.; HARTEVELD, C. L.; BAKKER, E. Genetic Epidemiology and Preventive Healthcare in Multiethnic Societies: The Hemoglobinopathies. *International J Environ Res Public Health*, v. 11, n. 6, p. 6136-6146, 2014.

GUIMARÃES, T. M. R.; MIRANDA, W. L.; TAVARES, M. M. O cotidiano das famílias de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme. *Rev. Bras. de Hematologia e Hemoterapia*, Recife, v. 31, n.1, p. 9-14, 2009.

HAYASHI, G.; FAURE, C.; BRONDI, M. F.; VALLEJOS, C.; SOARES, D.; OLIVEIRA, E.; BRITO, V. N.; MENDONÇA.; BACHEGA, T. A. S. S. Determinação de pontos de corte para 17OH-progesterona de acordo com o peso ao nascimento melhora a eficiência da triagem neonatal da hiperplasia adrenal congênita. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 632-637, 2011.

IVO, M. L.; ARAÚJO, O. M. R.; BARBIERI, A. R.; FILHO, R. A. C. C.; PONTES, E. R. J. C.; BOTELHO, C. A. de O. Scope and efficiency of the newborn screening program in identifying hemoglobin S. *Rev bras hematol hemoter*, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 14-18, 2014.

KUHNEN, A.; SOUZA, J. M.; SILVA, C. A.; NETO, R. F. Caracterização do desenvolvimento neuropsicomotor em lactentes com fibrose cística. *Pediatria Moderna*. v. 46, n. 5, p. 91-198, 2010.

LARA, M. T. Triagem neonatal para deficiência de biotinidase de Minas Gerais. 26/02/2010. 100 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2010.

LEÃO, L. L.; AGUIAR, M. J. B. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J. Pediatr*. Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 80-90, 2008.

LOPES, F. M.; BRITO, K. W.; PEDATELLA, F. M.; SANTOS, E. P.; SILVESTRE, H. L.; ARAÚJO, D. L.; FERNANDES, K. F. Levantamento epidemiológico da fenilcetonúria no estado de Goiás. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, v.14, n. 2, p. 61-70, 2010.

LOPES, M. E. M. O exitoso “teste do pezinho” faz dez anos no Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p. 716-717, 2011.

MANNA, T. H.; SETIAN, N.; RODRIGUES, J. C. O diabetes melito na fibrose cística: uma comorbidade cada vez mais frequente. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 188-197, 2008.

MARTINS, P. R. J.; MORAES-SOUZA, H.; SILVEIRA, T. B. Morbimortalidade em doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 378-383, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Teste do Pezinho amplia exame em mais seis estados. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/noticias/arquivos/2012/12/03/teste-do-pezinho-amplia-exame-em-mais-seis-estados>. Acesso em: 03 de set, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil comemora dia nacional do “teste do pezinho” com avanços no PNTN. Informativo do Ministério da Saúde; Ed trimestral. Junho, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Biotina para o tratamento da deficiência de biotinidase. Disponível em: u.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/Biotina-final.pdf. Acesso em: 04 de jul, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Saúde Portaria nº 1.307, de 22 de novembro de 2013. Disponível em: ftp://saude.sp.gov.br/ftpseesp/bibliote/informe_eletronico/2013/iels.nov.13/iels222/U_PTMSAS1307_221113.pdf. Acesso em: 14 de jul, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS / SCTIE Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 42, 2014. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/TestedoSuor-final.pdf> >. Acesso em: 20 de jul, 2014.

MORIKAWA, S.; NAKAMURA, A.; TAJIMA, T.; FUJIKURA, K.; FUKUSHI, M.; HOTSUBO, T.; MIYATA, J.; ISHIZU, K. Results from 28 Years of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Sapporo. *Clin Pediatr Endocrinol*, v. 23, n. 2, p. 35-43, 2014.

NASCIMENTO, M. L. Current situation of neonatal screening for congenital hypothyroidism: criticisms and perspectives. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 528-533, 2011.

NASCIMENTO, M. L.; RABELLO, F. H.; OHIRA, M.; SIMONI, G.; CECHINEL, E.; LINHARES, R. M. M.; SILVA, P. C. A. Programa de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito de Santa Catarina, Brasil: avaliação etiológica no primeiro atendimento. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 56, n. 9, p. 627-632, 2012.

NUNES, A. K. C.; WACHHOLZ, R. G.; ROVER, M. R. M.; SOUZA, L. C. Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 57, n. 5, p. 360-367, 2013.

PEZZUTI, I. L.; LIMA, P. P.; DIAS, V. M. A. Hipotireoidismo congênito: perfil clínico dos recém-nascidos identificados pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 85, n. 1, p. 72-79, 2009.

PEZZUTI, I. L.; BARRA, C. B.; MANTOVANI, R. M.; JANUÁRIO, J. N.; SILVA, I. N. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita. *Revista da Associação Médica Brasileira*, Belo Horizonte, v. 58, n. 4, p. 459-464, 2012.

PEZZUTI I. L., BARRA C. B., MANTOVANI R. M., JANUÁRIO J. N., SILVA I. N. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J Pediatría*, Rio de Janeiro, v. 90, n. 3, p. 300-307, 2014.

PIMENTE, E. D. C.; LUZ, G. S.; SCHIAVON, G. B.; PELLOSO, S. M.; CARVALHO, M. D. B. Teste do pezinho: a humanização do cuidado e do profissional. *Rev. Min. Enferm*, Belo Horizonte, v.14, n.1, p. 25-28, 2010.

PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS. Deficiência de biotinidase. Disponível em: <http://webserver.nupad.medicina.ufmg.br:20000-/Cadastroneonatal/Documentos/FOLDER_BIOTINIDASE_WEB.pdf>. Acesso em: 04 de jul, 2014.

RASTOGI, M. V.; LAFRANCI, S. H. Congenital hypothyroidism. *Journal of Rare Diseases*, v. 5, n. 17, p. 2-22, 2010.

RODRIGUES, D. de O. W.; FERREIRA, M. C. B.; CAMPOS, E. M. S.; PEREIRA, P. M.; OLIVEIRA, C. M.; TEIXEIRA, M. T. B. História da triagem neonatal para doença falciforme no Brasil: capítulo de Minas Gerais. *Revista Medicina Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 22, n. 1, p. 1-128, 2012.

RYCKMAN, K. K.; COOK, D. E.; BERBERICH, S. L.; SHCHELOCHKOV, O. A.; BERENDS, S. K.; BUSCH, T.; DAGLE, J. M.; MURRAY, J. C. Replication of clinical associations with 17-hydroxyprogesterone in preterm newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, São Paulo, v. 25, n. 3-4, p. 301-305, 2012.

SOUSA, C. N. S. Análise da prevalência do hipotireoidismo congênito na Paraíba com dados da triagem neonatal. 30/11/2011. 25 p. Trabalho de conclusão de curso - Universidade Estadual da Paraíba. 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico. Disponível em: http://www.nupad.medicina.ufmg.br/page_id1885
Acesso em: 19 de set, 2014.

VESPOLI, S.; MARQUES, M.; MARANE, S. S. G.; SANTOS, V. F.; CHUNG, M. C.; SANTOS, J. L. Análise das prevalências de doenças detectadas pelo programa nacional de triagem neonatal no município de Araraquara no ano de 2009. *Rev Ciênc Farma Básica Aplic*, v. 32, n. 2, p. 269-273, 2011.