

Prevalência de doenças congênitas identificadas no teste de triagem neonatal do Município de Chapecó, Santa Catarina, Brasil: 2014-2018

Prevalence of congenital diseases identified in newborn screening test in the City of Chapecó, Santa Catarina, Brazil: 2014-2018

DOI:10.34117/bjdv7n9-014

Recebimento dos originais: 01/08/2021

Aceitação para publicação: 01/09/2021

Carlos Alberto do Amaral Medeiros

Docente do curso de Medicina. Universidade Comunitária da Região de Chapecó -
Unochapecó.

E-mail: carlosmedeiros@unochapeco.edu.br

Arthur Zaro

Estudante de Medicina. Universidade Comunitária da Região de Chapecó -
Unochapecó.

E-mail: arthurzaro@unochapeco.edu.br

Daniel Giachini

Estudante de Medicina. Universidade Comunitária da Região de Chapecó -
Unochapecó.

E-mail: daniel_giachini@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O Programa de Triagem Neonatal (PTN) é uma iniciativa de saúde pública que visa a detecção precoce de anomalias congênitas do recém-nascido, garantindo uma intervenção e acompanhamento adequados visando redução da morbimortalidade dos indivíduos afetados. No município de Chapecó, o PTN abrange as doenças: Fibrose Cística (FC), Hipotireoidismo congênito (HC), Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC), Fenilcetonúria (FNC), Hemoglobinopatias (HB) e Deficiência de Biotinidase (DB). **Objetivos:** Avaliar a prevalência das doenças diagnosticadas pelo teste de triagem neonatal em Chapecó-SC, o encaminhamento ao especialista e adesão ao tratamento, bem como verificar se o teste está sendo realizado em tempo oportuno, buscando a caracterização do perfil populacional do município em relação a essas patologias. **Metodologia:** Estudo observacional, descritivo por meio da análise retrospectiva de prontuários de recém-nascidos no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, que realizaram o TTN vinculado ao Sistema Único de Saúde no município de Chapecó-SC. **Resultados:** No recorte temporal de cinco anos, houve um total de 17.170 nascidos vivos e 13.317 testes realizados pelo programa. A taxa de cobertura do TTN foi de 77,62%. Dos 240 testes positivos, 66,36% fizeram teste confirmatório. A média de idade de coleta foi 6.24 (\pm 9,38) dias. As incidências obtidas foram: FC: 1:951 nascidos vivos; HC: 1:1110; HAC: 1:4439; HB: 1:238. Nenhum caso de FNC e DB foi detectado. **Conclusão:** A cobertura do programa foi menor que o preconizado. Houve um baixo encaminhamento para confirmação diagnóstica. As prevalências das doenças FC, HC, HAC e HB encontram-se acima da média estadual. A pronunciada incidência de HB ocorre possivelmente devido ao recente fluxo migratório

de Haitianos ao município. Este estudo reforça a necessidade da avaliação constante do perfil epidemiológico favorecendo a elaboração de políticas públicas direcionadas.

Palavras-Chave: Doenças Congênitas, Epidemiologia, Assistência à saúde.

ABSTRACT

Introduction: The Neonatal Screening Program (NSP) is a public health initiative that aims at early detection of congenital anomalies of the newborn, ensuring an adequate follow-up, thus reducing morbidity and mortality of affected individuals. In the municipality of Chapecó, the NSP covers the following diseases: Cystic Fibrosis (CF), Congenital Hypothyroidism (CH), Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH), Phenylketonuria (PKU), Hemoglobinopathies (HB) and Biotinidase Deficiency (BD). **Objectives:** To evaluate the prevalence of diseases diagnosed by the NSP in Chapecó-SC, referral to a specialist, treatment adherence and to verify if the test is being performed in appropriate age, in order to characterize the population profile of the municipality in relation to these pathologies. **Methodology:** Observational, descriptive study by retrospective analysis of newborns' medical records from January 2014 December 2018, who undertook the NSP linked to the public health system in the municipality of Chapecó-SC. **Results:** In five years, there were a total of 17,170 live births and 13,317 tests performed by the program. NSP coverage rate was 77.62%. Of the 240 positive tests, 66.36% children did confirmatory test. The average test age was 6.24 ($\pm 9,38$) days. The incidences obtained were: CF: 1: 951 newborns; CH: 1: 1110; CAH: 1: 4439; HB: 1: 238. No cases of PKU and BD were detected. **Conclusion:** The program coverage was unsatisfactory. There was a low rate of diagnostic confirmation referral. The prevalence of CF, CH, CAH and HB were above average. The pronounced incidence of HB is possibly due to the recent immigration of Haitians to the municipality. The prevalence of PKU and BD was not possible to measure due to the sample size. This study reinforces the need for constant evaluation of the epidemiological profile, favoring the elaboration of directed public interventions.

Keywords: Congenital Diseases, Epidemiology, Delivery of Health Care.

1 INTRODUÇÃO

O Programa Nacional de Triagem Neonatal foi criado e instaurado no Brasil pelo Ministério da Saúde em 2001. É uma iniciativa de saúde pública que visa por meio de um conjunto de exames a detecção precoce de anomalias congênitas do recém-nascido em tempo oportuno, garantindo assim uma intervenção adequada e acompanhamento contínuo (BRASIL, 2016).

Através do Teste de Triagem Neonatal (TTN) busca-se identificar indivíduos que possuem o risco de desenvolver determinada doença, para que então se assegure a esses um teste diagnóstico confirmatório, e caso indicado, recebam o tratamento adequado em serviços multidisciplinares, visando melhoria da qualidade de vida e redução da morbimortalidade (LEÃO e AGUIAR, 2008).

O TTN é realizado através da punção do calcanhar do recém-nascido em papel filtro e as amostras devem ser coletadas entre o 3º e o 5º dias de vida. Os resultados alterados devem realizar o teste uma segunda vez, e caso positivo necessitam ser encaminhados para confirmação diagnóstica com testes mais específicos e acompanhamento em serviço de referência (BRASIL, 2016).

Segundo Berry (2015), a triagem deve ser entendida como um sistema que inclui a coleta da amostra e seu encaminhamento; a análise e notificação do resultado; a comunicação entre a família do paciente e o especialista; o teste confirmatório; o início do tratamento e o seguimento a longo prazo.

O Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros, que apurou dados do ano de 2012, mostrou que 87.43% dos nascidos vivos no estado de Santa Catarina participaram da triagem neonatal (Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico, 2013).

No município de Chapecó, o PNTN teve início em 1992 e contempla, desde 2008, a triagem das doenças: fenilcetonúria (FNC), hipotireoidismo congênito (HC), fibrose cística (FC), hemoglobinopatias (HB), hiperplasia adrenal congênita (HAC) e deficiência de biotinidase (BIO). O responsável pela análise das amostras coletadas no sistema público do município era o Laboratório Central de Saúde Pública de Santa Catarina (LACEN), localizado em Florianópolis-SC e passaram a ser, a partir de agosto de 2016, encaminhadas e analisadas pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE), em Curitiba-PR.

HC é um distúrbio endócrino resultante de disgenesias tireoidianas durante a embriogênese que causa icterícia neonatal prolongada, letargia, choro rouco, engasgos frequentes, fontanela ampla, fâscies típica com nariz em sela, problemas auditivos, hipotonia e atraso no crescimento (MACIEL, 2013).

A FC resulta de mutações no gene regulador da condutância transmembrana CF (CFTR) que causam disfunção na proteína reguladora do transporte de íons na membrana de células de diferentes epitélios (ATHANAZIO *et al.*, 2017). O início e a gravidade das manifestações da doença dependem do grau de disfunção do CFTR e relacionam-se ao aumento do muco nas vias aéreas e consequente infecção crônica respiratória, além de obstrução dos ductos pancreáticos impedindo a ação de enzimas digestivas podendo levar à desnutrição (COHEN-CYMBERKNOH; SHOSEYOV; KEREM, 2016).

As HB são um grupo de desordens sanguíneas hereditárias que propiciam a mudança morfológica dos eritrócitos de sua forma clássica bicôncava para uma forma

alongada e rígida. Essas mudanças resultam da codificação anormal de cadeias globínicas alfa (α) e beta (β) da hemoglobina (WARE *et al.*, 2017). A anemia falciforme é a doença de maior representação no grupo, junto das anomalias estruturais Hb S e Hb C. As complicações decorrentes destas doenças normalmente são resultantes da propensão do indivíduo a anemia e formação de eventos tromboembólicos, com importante morbidade e diminuição de expectativa de vida do indivíduo (PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

A BIO é uma doença metabólica que causa depleção de biotina endógena e consequentemente, deficiência múltipla de carboxilases (BINDU *et al.*, 2009). Após esgotarem-se os estoques de biotina acumulados durante a vida intrauterina iniciam-se os sintomas: alopecia, dermatite eczematoide, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbios auditivos e visuais, crises epiléticas, hipotonia e microcefalia (LARA *et al.*, 2014).

FNC é uma condição causada por um erro inato no metabolismo da fenilalanina, a qual chega a níveis tóxicos no cérebro resultando em disfunções mentais 'graves e irreversíveis (BLAU *et al.* 2010).

A HAC caracteriza-se por alterações na biossíntese do cortisol, sendo a deficiência da enzima 21-hidroxilase responsável por 95% dos casos da doença. A sintomatologia da doença está relacionada ao excesso de androgênio (WITCHEL, 2017).

É fundamental que se realizem avaliações periódicas da qualidade do programa de triagem neonatal, reportando estes dados às autoridades responsáveis, visando aprimoramento e racionalização de gastos com saúde pública.

Sendo assim, o principal objetivo do presente estudo é avaliar a prevalência das doenças diagnosticadas pelo TTN em Chapecó-SC no período de 2014 a 2018, o encaminhamento ao especialista e adesão ao tratamento, bem como verificar se o teste está sendo realizado em tempo oportuno.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional e descritivo por meio da análise retrospectiva de 13.321 prontuários de recém-nascidos no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, que realizaram o TTN vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) no município de Chapecó-SC.

Os indivíduos triados para FNC, FC, HC, HAC, HB e BIO foram obtidos através da análise dos resultados de exames de triagem neonatal, que se encontram armazenados de forma documental na Clínica da Mulher vinculada à Secretaria Municipal de Saúde de

Chapecó-SC, a qual centraliza a coleta de todos os TTN da rede pública realizados no município. Os casos diagnosticados foram obtidos através de acesso ao prontuário eletrônico de cada paciente vinculado ao SUS. O número de nascidos vivos no município de Chapecó foi obtido através do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Ministério da Saúde.

As doenças tiveram seus diagnósticos confirmados segundo os métodos: FNC: níveis séricos de fenilalanina e tirosina; FC: teste do suor complementado por teste genético; HC: dosagem de TSH e T4 séricos; HAC: dosagem de 17-hidroxi progesterona, sódio, potássio e atividade de renina plasmática; HB: eletroforese de hemoglobina; BIO: dosagem quantitativa da atividade da biotinidase.

Os dados constantes nos prontuários foram transcritos para formulário próprio contendo as variáveis de gênero, data de nascimento, idade de realização do teste, Unidade Básica de Saúde referência, positividade do teste para qual patologia, confirmação do diagnóstico, histórico familiar da doença detectada, encaminhamento e consulta com especialista, bem como adesão ao tratamento. Foram tabelados em planilha eletrônica no *software Microsoft Excel* e transferidos para análise estatística utilizando o *IBM SPSS Statistics 21*.

O projeto foi desenvolvido de acordo com a Resolução CNS 466/12, após análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – CEP/UNOCHAPECÓ e aprovado sob o parecer 3.061.183. A identidade de todos os pacientes do estudo foi preservada.

3 RESULTADOS

No período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, 13.317 amostras de sangue seco foram triadas para as seis patologias detectadas pelo TTN, correspondendo a uma média de 2.663,4 ($\pm 107,53$) recém-nascidos triados anualmente pelo SUS de Chapecó. Neste período, verificou-se um total de 17.170 nascidos vivos no município, representando um percentual médio de cobertura de 77,62% na rede pública municipal, variando de 82,1% em 2014 a 75,76% em 2018 (Tabela 1). Durante o período estudado, 240 testes apresentaram alteração para alguma doença, perfazendo uma média anual de 48 ($\pm 11,55$). Destes, 99,2% (238) positivaram o reteste e 0,8% (2) não.

Das 238 crianças com o TTN positivo, 158 (66,39%) foram encaminhadas para consulta com especialista para realização da confirmação diagnóstica. Destas, 149 (94,3%) compareceram a consulta e efetivamente realizaram o teste confirmatório.

A partir destes, 85 diagnósticos relacionados às patologias do TTN foram confirmados, com média anual de 17 ($\pm 9,30$), sendo destes 51 (60%) indivíduos do sexo masculino e 34 (40%) indivíduos do sexo feminino.

Tabela 01 – Percentual anual de cobertura, indivíduos detectados e diagnósticos confirmados por ano, nos recém-nascidos triados para FNC, FC, HC, HAC, HB e BIO – Chapecó – SC, 2014 a 2018 (N= 13.317).

Ano	Nascidos vivos	Nº indivíduos triados		Casos detectados		Casos confirmados	
		n	%	n	%	n	%
2014	3273	2687	82,1	55	2,0	15	27,3
2015	3449	2777	80,5	42	1,5	7	16,7
2016	3314	2513	75,8	60	2,4	29	48,3
2017	3516	2599	73,9	31	1,2	10	32,3
2018	3618	2741	75,8	52	1,9	24	46,2
Total	17.170	13.317	77,5	240	1,8	85	35,4

Fonte: SINASC e Secretaria de Saúde de Chapecó, 2018. FNC: fenilcetonúria. FC: fibrose cística. HC: hipotireoidismo congênito. HAC: hiperplasia adrenal congênita. HB: hemoglobinopatias. BIO: deficiência de biotinidase.

Dos 85 diagnósticos confirmados, 56 foram para HB, predominantemente do fenótipo Hb S, com 39 (69,64%) indivíduos, seguido por Hb C com 17 (30,36%) indivíduos. Entre as crianças com HB, 31 (55,4%) eram do sexo masculino.

Entre os outros diagnósticos confirmados, 14 se deram para fibrose cística, sendo 8 (57,1%) indivíduos do sexo feminino. Das 12 crianças diagnosticada com hipotireoidismo congênito, 11 (91,7%) eram do sexo masculino. O número de casos de HAC totalizou 3 crianças, sendo 2 (66,7%) do sexo masculino. Não houve confirmação do diagnóstico para fenilcetonúria e deficiência de biotinidase. A Tabela 2 descreve a prevalência das doenças detectadas pelo TTN no município de Chapecó.

Tabela 02 – Número, porcentagem de casos detectados, confirmados e prevalência entre os triados pelas doenças contempladas pelo Teste de Triagem Neonatal em Chapecó – SC, 2014 a 2018 (N= 13.317).

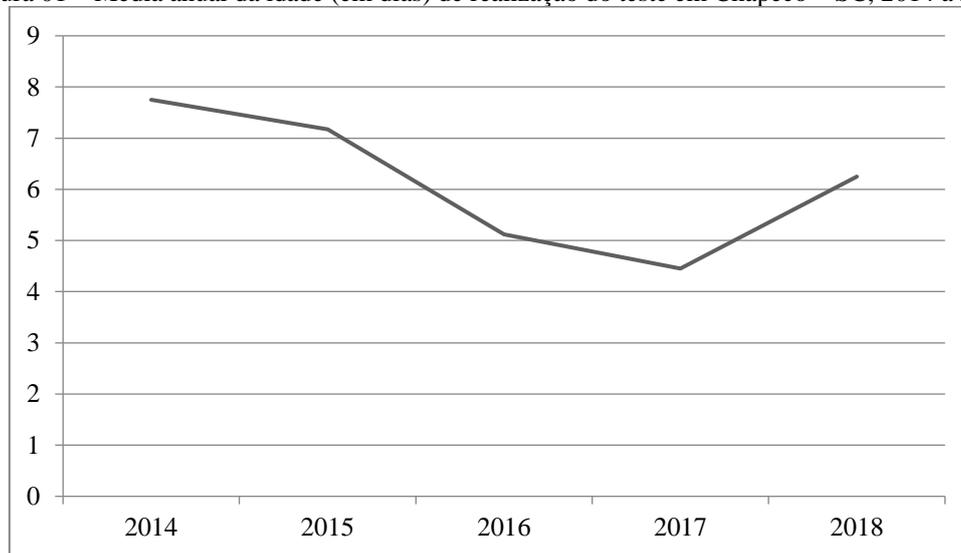
Doença	Casos detectados		Casos confirmados		Prevalência	
	n	%	n	%	%	
FNC	1	0,4	0	-	0	0
FC	24	10,1	14	58,3	0,11	1:951
HC	14	5,9	12	85,7	0,09	1:1110
HAC	5	2,1	3	60,0	0,02	1:4439
HB	196	81,5	56	28,9	0,42	1:238
BIO	0	0,0	0	-	0	0

Fonte: Secretaria de Saúde de Chapecó, 2018. FNC = fenilcetonúria. FC = fibrose cística. HC = hipotireoidismo congênito. HAC = hiperplasia adrenal congênita. HB = hemoglobinopatias. BIO = deficiência de biotinidase.

O tempo de coleta do teste de triagem neonatal entre os indivíduos com o TTN alterado variou de 1 a 117 dias de vida, com idade média de 6,24 ($\pm 9,38$) dias e mediana de 4 dias. Destes, coletaram o exame até o 2º dia de vida 0,83% (2), entre o 3º e 5º dia de vida 73,33% (178), do 6º ao 7º dia de vida 14,17% (34) e restando 28 (11,67%) crianças que realizaram o teste após essa idade.

Analizou-se estatisticamente a discrepância do tempo de realização do TTN em cada ano e evidenciou-se uma diferença significativa na mediana de coleta do teste no período estudado. A média de idade de realização do TTN a cada ano variou de 7,75 dias em 2014, para 4,45 em 2017 a 6,25 dias em 2018 (Figura 1).

Figura 01 – Média anual da idade (em dias) de realização do teste em Chapecó – SC, 2014 a 2018.



Fonte: Secretaria de Saúde de Chapecó, 2018.

Não houve relação estatística significativa entre história familiar e posterior diagnóstico.

Das 85 crianças com o diagnóstico confirmado, 73 (85,88%) passaram a realizar o tratamento adequado.

4 DISCUSSÃO

Desde 2001, quando foi criado, o PNTN preconiza a cobertura de 100% dos nascidos vivos do país (BRASIL, 2001). O presente estudo, no entanto, demonstrou uma cobertura média de 77,62% no município de Chapecó, abaixo da cobertura encontrada no estado de Santa Catarina, de 86% (ELLER e SILVA, 2016) e da média nacional, que foi de 85,8% em 2017 (BRASIL, 2018). A cobertura abaixo do ideal pode ser explicada por

uma parcela das crianças que realizam o teste em rede privada e não deve refletir a cobertura real de rastreamento de todos os nascidos vivos.

A média de idade de coleta do teste entre os indivíduos com o TTN alterado apresentou uma queda entre os anos de 2014 (7,75 dias) e 2017 (4,45 dias), retornando a 6,25 dias em 2018. Idealmente, os exames devem ser coletados até o 5º dia de vida, fato que foi observado em 74,17% dos indivíduos. O percentual de coleta na idade ideal é insatisfatório, mas ainda assim permanece acima da média nacional, que foi de 53,51% em 2017 (BRASIL, 2018).

Todas as crianças com o TTN alterado devem realizar testes para confirmação laboratorial do diagnóstico. No entanto, no período estudado, somente 66,39% desses indivíduos de fato foram encaminhadas para tal confirmação, o que pode refletir uma falha grave no fluxo de atendimento das crianças, fato que pode acarretar o subdiagnóstico de patologias importantes, tornando o programa ineficaz em sua proposta de tratamento precoce e diminuição de morbimortalidade infantil (BOTLER *et al.*, 2010). É importante considerar que parte das crianças com o teste de triagem alterado possam estar realizando a confirmação diagnóstica e posterior seguimento na rede de saúde privada, justificando a baixa taxa de encaminhamento.

A prevalência de HB encontrada foi de 1:238 nascidos vivos, número que discorda da prevalência encontrada no mesmo estado, Santa Catarina, que foi de 1:18.728 (ELLER e SILVA, 2016) e dos outros estados da região, como o Rio Grande do Sul, que registrou uma incidência de 1:10.226 (CARDOSO *et al.*, 2017). No Brasil a HB tende a se apresentar de maneira heterogênea devido a diversidade genética de sua população. Estudos no Rio de Janeiro apontam uma prevalência de 1:1.288 (BOTLER; CAMACHO; CRUZ, 2012) enquanto na Bahia observa-se uma prevalência de 1:601 nascidos vivos triados (AMORIM *et al.*, 2010).

A HB é uma doença que registra uma alta prevalência mundialmente e predomina na população negra (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010). O recente fluxo migratório de haitianos para o município de Chapecó pode ser uma das causas da elevada prevalência dessa doença. Estima-se que 15,1% da população do Haiti seja portadora de HB (RANDOLPH, 2010), e até o ano de 2014, Chapecó era a segunda cidade brasileira que mais recebeu esses imigrantes (MAGALHÃES e BAENINGER, 2016).

Em um estudo de 2001 a 2010, a incidência de HAC no estado de Santa Catarina foi de 1:14.967 (NASCIMENTO *et al.*, 2014). Nesse mesmo estudo, a região do Oeste Catarinense apresentou a segunda maior incidência, abaixo apenas da região do Vale do

Itajaí. No Brasil a prevalência de HAC foi de 1:15.460 em 2001 e de 1:17.091 em 2002 (SBTEIM). O estado de Goiás foi o primeiro a implantar a triagem de HAC no país e apresentou uma incidência acumulada de 1:10.846 no período de 2006 a 2012 (SOUZA *et al.*, 2015). O presente estudo observou em Chapecó uma prevalência de 1:4.439, valor acima da média estadual e nacional, sendo maior a prevalência entre o sexo masculino. A discrepância dos valores pode estar relacionada às diferentes metodologias utilizadas pelos estudos, às variações geográficas ou aos resultados falso-positivos.

Segundo o último levantamento de dados da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal Erros Inatos do Metabolismo, nos anos de 2001 e 2002 a prevalência de HC no Brasil foi de 1:3.694 e 1:3.808, respectivamente. Já em Santa Catarina, um estudo de 2013 identificou uma variação de prevalências entre 1:3.065 no ano de 2004 e 1:2.781 no ano de 2007. Em Chapecó a prevalência de HC foi de 1:1.110, valor acima da média nacional e estadual segundo estudos comparados (NUNES *et al.*, 2013). Indivíduos do sexo masculino tiveram uma maior prevalência em comparação aos do sexo feminino.

A prevalência encontrada para FC em Chapecó foi de 1:951, sendo maior entre os recém-nascidos do sexo feminino. No Brasil a prevalência em 2002 era de 13.073 (SBTEIM). Em Santa Catarina, segundo estudo de Nunes e colaboradores de 2013, a prevalência variou de 1:6.165 em 2005 a 1:3.684 em 2008. Assim como as HB, o HC e a HAC, houve uma maior prevalência para FC no município de Chapecó em comparação aos valores estaduais e nacionais.

Não foram detectados casos de FNC e de BIO em Chapecó no período em que foi realizado o presente estudo, sendo impossível calcular a prevalência dessas doenças devido ao tamanho da amostra. No Brasil a prevalência de FNC no ano de 2002, segundo último levantamento de dados da SBTEIM, foi de 1:24.310. Em Santa Catarina Nunes e colaboradores identificaram uma prevalência de 28.862 para FNC no período de 2004 a 2008. No Brasil, os dados epidemiológicos de deficiência de biotinidase são escassos. Um estudo de 2004, com RNs triados em várias regiões do país, encontrou uma prevalência de 1:9.000 (CAMARGO NETO *et al.*, 2004).

5 CONCLUSÃO

Dentre as doenças diagnosticadas pelo TTN no município de Chapecó, foi possível realizar o cálculo da prevalência de HB, FC, FNC, HAC e HC. Todas apresentaram uma incidência superior as encontradas em estudos estaduais e nacionais, com destaque para HB e FC, que se demonstraram muito mais elevadas que o esperado.

A cobertura do PNTN demonstrada por essa pesquisa pode ser considerada insatisfatória quando comparada às demais regiões brasileiras, e fica muito aquém da abrangência de 100%, preconizada com a criação do programa. A cobertura limitada, somada a baixa taxa de encaminhamento para confirmação diagnóstica podem ter impactado o cálculo da real prevalência de cada doença. Além disso, deve-se considerar o tamanho da amostra, que foi inferior a prevalência esperada para FNC e BIO, impossibilitando a avaliação do perfil dessas doenças.

Com o presente estudo foi possível observar o fluxo do atendimento dos pacientes triados pelo TTN do município e demonstra a importância do treinamento dos profissionais responsáveis, bem como a realização da busca ativa dessas crianças. Para um bom funcionamento do PNTN é necessário que ele seja efetivo de maneira integral, não parando apenas na coleta do teste de triagem. São necessárias soluções para que se afirme o acompanhamento vitalício das crianças afetadas através do SUS, reforçando-se a avaliação constante dos programas de saúde implementados.

A alta prevalência das doenças diagnosticadas pelo TTN no município de Chapecó-SC torna necessária a realização de outros trabalhos buscando uma melhor caracterização do perfil epidemiológico do município, favorecendo a elaboração de políticas públicas direcionadas, como o aconselhamento genético, planejamento familiar e ações educativas a respeito das doenças englobadas pelo programa.

REFERÊNCIAS

AMORIM, Tatiana *et al.* Avaliação do programa de triagem neonatal da Bahia entre 2007 e 2009 – As lições da doença falciforme. **Gaz. méd. Bahia**, Salvador, v. 80, n. 3, p. 10-13, out. 2010.

ATHANAZIO, Rodrigo Abensur *et al.* Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 219-245, jun. 2017.

BERRY, Susan A. Newborn Screening. **Clinics In Perinatology**, Minneapolis, v. 42, n. 2, p.441-453, jun. 2015.

BINDU, Parayil Sankaran *et al.* Biotin-Responsive Basal Ganglia Disease: A Treatable and Reversible Neurological Disorder of Childhood. **Journal Of Child Neurology**, Bangalore, v. 24, n. 6, p. 750-752, jun. 2009.

BLAU, Nenad *et al.* Phenylketonuria. **Lancet**, Zurique, v. 376, n. 9750, p. 1417-1427, out. 2010.

BOTLER, Judy *et al.* Triagem neonatal: o desafio de uma cobertura universal e efetiva. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p.493-508, mar. 2010.

BOTLER, Judy; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos; CRUZ, Marly Marques da. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 9, p.1623-1631, set. 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil, 2018**. Disponível em <<http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal-no-brasil>>. Acesso em: 25 de set. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº. 822, de 06 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal/PNTN. **Diário Oficial da União**, 2001. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>>. Acesso em 22 de ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Triagem neonatal biológica: manual técnico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

CAMARGO NETO, E. et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [s.l.], v. 37, n. 3, p.295-299, mar. 2004.

CARDOSO, Carolina dos Santos et al. Triagem neonatal de hemoglobinopatias no estado do Rio Grande do Sul no período de 2004 a 2014. **Boletim Científico de Pediatria**, Porto Alegre, v. 6, n. 3, p.77-84, 2017.

COHEN-CYMBERKNOH, Malena; SHOSEYOV, David; KEREM, Eitan. Managing Cystic Fibrosis. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, Nova Iorque, v.183, n. 11, p. 1463-1471, jun. 2011.

ELLER, Rodrigo; SILVA, Denise Bousfield da. Evaluation of a neonatal screening program for sickle-cell disease. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 4, p.409-413, jul. 2016.

FELIX, Andreza Aparecida; SOUZA, Helio M.; RIBEIRO, Sonia Beatriz F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 3, p.203-208, 2010.

LARA, Marilis Tissot *et al.* Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 24, n. 3, p.388-396, jan. 2014.

LEÃO, Letícia Lima; AGUIAR, Marcos José Burle de. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p.80-90, ago. 2008.

MACIEL, Léa Maria Zanini *et al.* Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 57, n. 3, p.184-192, abr. 2013.

MAGALHÃES, Luis Felipe Aires; BAENINGER, Rosana. A imigração haitiana em Santa Catarina: fases e contradições da inserção laboral. **Blucher Social Science Proceedings**, São Paulo, n.4, v.2, p. 377-388, 2016.

METABOLISMO, Sociedade Brasileira Triagem Neonatal Erros Inatos do. **Dados Estatísticos**. [Http://www.sbteim.org.br/triagem-dados.htm](http://www.sbteim.org.br/triagem-dados.htm). Disponível em: <<http://www.sbteim.org.br/triagem-dados.htm>>. Acesso em: 28 set. 2019.

NASCIMENTO, Marilza Leal *et al.* Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 58, n. 7, p.765-771, out. 2014.

NÚCLEO DE AÇÕES E PESQUISA EM APOIO DIAGNÓSTICO – NUPAD. **Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos estados brasileiros: relatório**. Belo Horizonte: NUPAD, 2013.

NUNES, Adriana Kleist Clark *et al.* Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 57, n. 5, p.360-367, jul. 2013.

PIEL, Frédéric B.; STEINBERG, Martin H.; REES, David C.. Sickle Cell Disease. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 376, n. 16, p.1561-1573, 20 abr. 2017.

RANDOLPH, Tim. Estimated prevalence of sickle cell in Northern Haiti. **Clinical Laboratory Science**, Saint Louis, v. 23, n.2, p. 79-83, 2010.

SOUZA, João Felipe Gomide de Paula et al. Incidência e distribuição geográfica de hiperplasia adrenal congênita em Goiás entre 2006 a 2012. **Revista Educação em Saúde**, Anápolis, v. 3, n. 1, p.31-38, jul. 2015.

WARE *et al.* Sickle cell disease. **The Lancet**, Londres, v. 390, n. 10091, p. 311-323, jul. 2017.

WITCHEL, Selma Feldman. Congenital Adrenal Hyperplasia. **Journal Of Pediatric And Adolescent Gynecology**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.520-534, out. 2017.