

A importância da triagem neonatal como diagnóstico precoce da hiperplasia adrenal congênita**The importance of neonatal screening as an early diagnosis of congenital adrenal hyperplasia**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-339

Recebimento dos originais: 25/07/2019

Aceitação para publicação: 28/08/2020

Letícia Rezende de Moraes

Estudante de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115
E-mail: leticiar92@hotmail.com

Caio Assis Abreu

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte
Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte
Endereço: Av. Prof. Mário Werneck, 1685, Bairro Buritis - Belo Horizonte, Minas Gerais,
CEP: 30455-610
E-mail: assiscaio97@gmail.com

Glauco Giuliano Lima da Silva

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: giulianolima@sempreceub.com

Isabela Cristina de Oliveira Campos

Estudante de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115
E-mail: isabelacristina.oliveiracampos@gmail.com

Letícia Maria Guimarães Maia

Estudante de Medicina, pela Universidade de Itaúna
Instituição: Universidade de Itaúna
Endereço: Rodovia MG 431, km 45, s/n - Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142
E-mail: lets77@hotmail.com

Letícia Ribeiro Silva

Estudante de Medicina, pela Universidade de Itaúna
Instituição: Universidade de Itaúna
Endereço: Rodovia MG 431, km 45, s/n - Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142
E-mail: leticiaritauna@hotmail.com

Mariana Monteiro de Carvalho Berardo

Estudante de Medicina, pela Universidade Estácio de Sá do Rio de Janeiro
Instituição: Universidade Estácio de Sá do Rio de Janeiro
Endereço: Av. Presidente Vargas, 642, Bairro Centro - Rio de Janeiro, RJ, CEP: 20071-906
E-mail: marianamcberardo@gmail.com

Mariela Sthefany Silva

Estudante de Medicina, pela Universidade de Itaúna
Instituição: Universidade de Itaúna
Endereço: Rodovia MG 431, km 45, s/n - Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142
E-mail: sthefanyMari17@gmail.com

Roberta Ellen Santos Oliveira

Estudante de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115
E-mail: robertaellensoliveira@gmail.com

Maria Luiza Andrade Aquino

Médica generalista, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115
E-mail: mlandradeaquino@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Exames de triagem neonatal são realizados nos primeiros dias de vida do recém-nascido, ajudam a identificar precocemente algumas doenças e a prevenir futuras consequências. Dentre os exames realizados nessa triagem, disponíveis na Atenção Primária à Saúde, tem-se o teste do pezinho, o qual é fundamental para identificação de distúrbios, como a hiperplasia adrenal congênita (HAC). **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com busca nas bases de dados U.S National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) utilizando os descritores “Adrenal Hyperplasia, Congenital” e “Neonatal Screening”. **RESULTADOS:** Foram identificados seis artigos essenciais para o desenvolvimento deste estudo. Esses trabalhos ocorreram nos últimos três anos, sendo o ano de 2019 o de maior evidência. **DISCUSSÃO:** A hiperplasia adrenal congênita constitui-se como um grupo de doenças autossômicas recessivas que geram um comprometimento metabólico do cortisol e da aldosterona. Esta pode ser classificada em três tipos e cada uma se apresenta de uma forma no corpo. Nos casos mais graves, pode causar déficit cognitivo ou até a morte. **CONCLUSÃO:** A triagem neonatal é uma estratégia eficaz para o diagnóstico precoce da HAC e é benéfica no contexto da saúde pública e da qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Atenção Primária à Saúde, Hiperplasia Suprarrenal Congênita, Triagem neonatal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Neonatal screening tests are performed in the first days of the newborn's life, which identifies diseases early and prevents consequences. Among the tests performed in this screening, available in Primary Health Care, there is the heel prick test, which is essential

for the identification of disorders, such as Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). **METHODOLOGY:** This is a narrative review of the literature, using the U.S National Library of Medicine (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases using the descriptors “Congenital Adrenal Hyperplasia” and “Neonatal Screening”. **RESULTS:** Six essential articles were identified for the development of this study. These works took place in the last three years, with 2019 being the year of greatest evidence. **DISCUSSION:** Congenital Adrenal Hyperplasia is a group of autosomal recessive diseases that generate a metabolic impairment of cortisol and aldosterone. This can be selected in three types and each one presents itself in a different way on the body. In the most severe cases, it can cause cognitive impairment or even death. **CONCLUSION:** Neonatal screening is an effective strategy for the early diagnosis of CAH and beneficial in the context of public health and the patient's quality of life.

Keywords: Primary Health Care, Adrenal Hyperplasia, Congenital, Neonatal Screening.

1 INTRODUÇÃO

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) é considerado como uma importante estratégia preventiva que visa rastrear doenças, identificando-as nas primeiras horas ou dias de vida do recém-nascido assintomático, a fim de proporcionar o acompanhamento e o tratamento das crianças com diagnóstico positivo nas redes de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS) (RODRIGUES LP, et al., 2019). De acordo com o Manual Técnico de Triagem Neonatal Biológica do Ministério da Saúde (2016), nas últimas duas décadas, houve uma redução de 77% na mortalidade infantil. No entanto, apesar de ser um número significativo, a garantia do direito à vida e à saúde de todas as crianças brasileiras ainda não foi alcançada. Nesse sentido, torna-se necessário dar continuidade às estratégias para a prevenção de agravos na infância, a exemplo dos exames da triagem neonatal, com o intuito de reduzir a morbimortalidade infantil e garantir-lhes esses direitos.

É válido destacar quatro exames realizados na triagem neonatal: triagem metabólica (teste do pezinho); triagem auditiva (teste da orelhinha); triagem visual (teste do olhinho); e o exame de oximetria de pulso (teste do coraçõzinho) (BRASIL, 2017). Dentre esses, o teste do pezinho é considerado como um dos exames mais importantes, uma vez que possibilita a detecção de seis tipos de doenças: fenilcetonúria (PKU), hipotireoidismo congênito (HC), hemoglobinopatias (Hb), fibrose cística (FC), hiperplasia adrenal congênita (HAC) e deficiência da biotinidase (DB); as quais, quando não identificadas precocemente, podem trazer malefícios ao desenvolvimento da criança ou podem ainda levá-la ao óbito (RODRIGUES LP, et al., 2019).

Conforme Kopacek C et al. (2017), a triagem neonatal é uma estratégia disponível através do sistema público de saúde por meio da Atenção Primária à Saúde, e abrange a maior parte das crianças brasileiras. É uma ferramenta fundamental na área da genética que contempla os princípios e diretrizes do SUS. Nesse contexto, destaca-se os princípios da universalidade, da equidade e da integralidade, que são norteadores da Atenção Básica, da Atenção Especializada e das Maternidades, as quais representam os meios de acesso ao sistema de saúde primariamente do neonato. Desse modo, a triagem neonatal é um importante método de rastreamento e, em caso de positividade para alguma das doenças contempladas, necessita de uma investigação com outros exames complementares a fim de, confirmar o diagnóstico e de garantir intervenção benéfica e acompanhamento longitudinal por uma equipe multidisciplinar dos serviços de saúde (WITCHEL SF, 2019).

Nesta perspectiva, dentre as doenças identificadas pelo teste do pezinho, destaca-se a hiperplasia adrenal congênita (HAC), também conhecida como hiperplasia congênita da suprarrenal. Trata-se de um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por erros inatos que ocorrem na via de esteroidogênese, no córtex adrenal (CHOI JH, et al., 2016). A partir dessa condição surgem defeitos do gene bialélico que codificam as enzimas e proteínas cofatoras envolvidas na biossíntese do cortisol (GÜRAN T, et al., 2019). Há três formas clínicas de HAC, sendo que a forma clássica perdedora de sal é a mais prevalente, acometendo 75% dos recém-nascidos diagnosticados, além de ser uma das formas mais críticas e que possui pior prognóstico, quando identificada tardiamente (KOPACECK C, et al., 2017). Dessa maneira, o presente estudo objetivou discutir sobre a importância da triagem neonatal como instrumento para diagnóstico precoce de doenças, a exemplo da hiperplasia adrenal congênita, na Atenção Primária e a sua relevância para a saúde neonatal.

2 METODOLOGIA

Estudo do tipo revisão narrativa da literatura que foi realizado a partir de uma busca nas bases de dados U.S National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO), utilizando os seguintes descritores: “Adrenal Hyperplasia, Congenital” e “Neonatal Screening”, os quais foram combinados pelo uso do operador booleano *AND*. A pesquisa bibliográfica foi realizada no mês de julho de 2020. Baseou-se em artigos científicos completos, publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. As publicações científicas repetidas ou cujo tema não contemplavam o objetivo deste estudo não foram incluídas. A busca resultou num total de 94 artigos, sendo que desses, 63 foram

selecionados para a leitura dos títulos e dos resumos de acordo com a abordagem proposta. Feito isso, 14 artigos foram lidos na íntegra e incluídos neste trabalho.

3 RESULTADOS

Dos estudos selecionados, destacam-se seis artigos científicos, cujas informações foram fundamentais para o desenvolvimento deste. Os artigos foram separados em título, autoria, ano de publicação e método empregado, conforme **Tabela 1**. Esses estudos ocorreram nos últimos três anos, sendo o ano de 2019 de maior evidência, o que demonstra aplicabilidade e relevância da discussão.

Tabela 1. Estudos sobre a triagem neonatal como diagnóstico da hiperplasia adrenal congênita

Título	Autores	Ano de publicação	Metodologia
Cognitive function of children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia: importance of early diagnosis	MESSINA, V. et al.	2020	Estudo observacional
Teste do pezinho: condições materno-fetais que podem interferir no exame em recém-nascidos atendidos na unidade de terapia intensiva	RODRIGUES, L. P. et al.	2019	Estudo retrospectivo longitudinal
Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: beyond 17-hydroxyprogesterone concentrations	WITCHEL, S. F.	2019	Estudo de revisão
Clinical and molecular profile of newborns with confirmed or suspicious congenital adrenal hyperplasia detected after a public screening program implementation	KOPACEK, C. et al.	2019	Estudo transversal
Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods	PODGÓRSKI, R. et al.	2018	Estudo de revisão
Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil:	KOPACEK, C. et al.	2017	Estudo transversal

a population based study with 108,409
infants

Fonte: MORAIS, L.R, et al., 2020.

4 DISCUSSÃO

Determinado pela Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001, todo recém-nascido no Brasil tem direito a realizar gratuitamente os exames que compõem a triagem neonatal, cumprindo, assim, os princípios determinados pelo SUS (BRASIL, 2001). Contudo, apesar da instituição da PNTN ter acontecido em 2001, somente em 2012 a Portaria GM/MS nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012, incluiu a triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase no escopo do programa (BRASIL, 2016).

O Programa Nacional de Triagem Neonatal faz parte de uma política transversal que prevê ações compartilhadas tanto na Atenção Básica como na Média e Alta Complexidade. Desse modo, os benefícios para a saúde do indivíduo, diagnosticado precocemente, compreendem sobretudo na redução da morbimortalidade e na melhora da qualidade de vida, minimizando também, o uso da atenção secundária e terciária no que diz respeito às condições clínicas das doenças incluídas nesse programa (CARVALHO BM, et al., 2020).

Sabe-se que a triagem neonatal é socialmente reconhecida como uma efetiva ferramenta de prevenção e tem a Atenção Primária como porta de entrada no SUS. Dessa forma, é imprescindível que o PNTN seja organizado de maneira a garantir plenamente o acesso aos recém-nascidos, não só quanto à realização dos exames preconizados e à confirmação diagnóstica, mas também ao acompanhamento e ao tratamento das doenças detectadas (BRASIL, 2001).

De acordo com dados do Ministério da Saúde, uma média anual de 2,4 milhões de recém-nascidos são triados pelo PNTN, sendo que entre os anos de 2012 e 2017, aproximadamente 15 milhões deles realizaram o teste do pezinho. Desses, cerca de 17 mil foram detectados com alguma das seis doenças possíveis de rastrear por meio desse exame. Nesse sentido, percebe-se a importância do teste do pezinho para a prevenção e promoção da saúde do neonato, sendo primordial a realização entre o 3º e o 5º dia de vida do recém-nascido, visto que, hipotireoidismo congênito, hiperplasia adrenal congênita e fenilcetonúria, apresentam início repentino dos sinais e sintomas (BRASIL, 2019).

No entanto, apesar de sua extrema importância para a saúde infantil, a falta de informações dos pais, familiares e profissionais de saúde, é um fator que, devido à falta de conscientização sobre a importância da realização do teste, compromete a sua eficácia para a

detecção das doenças (RODRIGUES LP, et al, 2019). Nota-se que cerca de 80% destas doenças são raras e de origem genética, sendo que metade delas ocorrem ou se manifestam na infância. Nessa linha, percebe-se que a hiperplasia adrenal congênita é uma destas e, que deve ser destacada, uma vez que afeta a produção de hormônios essenciais à vida. Entretanto, o seu diagnóstico precoce possibilita modificar o curso da doença, permitindo que o tratamento se inicie antes mesmo das manifestações clínicas e, assim, evoluam com uma melhora significativa do seu prognóstico. Por esse motivo, ressalta-se a importância da realização do teste do pezinho, como estratégia fundamental para o diagnóstico da HAC (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2019).

A hiperplasia adrenal congênita, compreende um grupo de doenças autossômicas recessivas que comprometem a síntese de cortisol e outros esteroides adrenais como a aldosterona, causando um aumento compensatório do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), crise adrenal, prejuízo na manutenção do equilíbrio hidrosalino e acúmulo de metabólitos (HERNANDEZ EES, et al., 2015). Essa condição se deve, em aproximadamente 90% dos pacientes, a uma mutação do gene CYP21A2, gerando um déficit enzimático da 21-hidroxilase (21-OHD) e acúmulo de precursores de androgênio (EL-MAOUCHE D, et al., 2017). Quando isso acontece, o cortisol é o hormônio que se torna deficiente e os hormônios andrógenos (masculinizantes) aumentam seus níveis ocasionando um quadro clínico denominado genitália externa ambígua, com variados graus de virilização nas meninas e macrogenitossomia nos meninos (BRASIL, 2017b). Já outros 5% dos casos correspondem a uma deficiência da 11-beta-hidroxilase como consequência da mutação do gene CYP11B1. Cabe ressaltar que na população brasileira a falha da 11-beta-hidroxilase é rara e outras deficiências enzimáticas relacionadas a outras mutações são descritas, como no gene CYP17, levando a um déficit da 17-alfa-hidroxilase (BRASIL, 2015).

Atualmente, sabe-se que as formas clínicas da hiperplasia adrenal congênita dependem da enzima envolvida e do grau de deficiência enzimática. A partir disso, elas são classificadas como forma clássica perdedora de sal (PS), forma clássica virilizante simples (VS), também conhecida como não perdedora de sal, e a forma tardia, denominada HAC não clássica (NC) (GÜRAN T, et al., 2019). De acordo com a literatura, a incidência geral de HAC é de 1:15.000 em recém-nascidos vivos e a prevalência de HAC não clássica é estimada em 1:1000 indivíduos. Em 2/3 dos casos das formas clássicas, a perda de sal afeta ambos os sexos e os sintomas começam na segunda semana de vida, reforçando a importância de um diagnóstico precoce (KOPACECK C, et al., 2019).

A forma clássica perdedora de sal representa aproximadamente 70% dos casos dentre as duas formas clássicas, e o comprometimento enzimático envolvido no mecanismo desta, leva ao aumento da concentração de andrógenos no período intrauterino, gerando consequências clínicas tanto para neonatos do sexo feminino quanto do sexo masculino. Os recém-nascidos (RN) do sexo feminino podem apresentar formação do seio urogenital, aumento do clitóris e fusão labial como um processo de virilização externa da genitália. Enquanto que nos RN do sexo masculino, essa condição pode se apresentar, em alguns casos, como um desenvolvimento precoce e excessivo dos órgãos genitais (BRASIL, 2015). Essa forma é considerada grave e pode vir a ocasionar óbito se não tratada, pois a baixa concentração de mineralocorticóides que se inicia de forma precoce, em torno da segunda semana de vida, leva a consequências metabólicas como a crise adrenal, que com perda de sal e hipoglicemia podem impactar negativamente o desempenho cognitivo (MESSINA V, et al., 2020).

A forma clássica não perdedora de sal é caracterizada por apresentar uma virilização de forma semelhante da perdedora de sal em ambos os sexos. Como nesta forma não há déficit de mineralocorticóides com consequências clínicas, no recém-nascido do sexo masculino são identificados sinais de hiperandrogenismo, em idade tardia. Já a deficiência de outras enzimas como a 17-alfa-hidroxilase e a 11-beta-hidroxilase também podem contribuir para o aparecimento de sinais clínicos e distúrbios metabólicos, pois ocorre um aumento na concentração de desoxicorticosterona, e como consequência a elevação dos níveis pressóricos e hipopotassemia (BRASIL, 2015).

Nos dias atuais, a hiperplasia adrenal congênita é descrita, como a causa mais comum de insuficiência adrenal primária na infância e é uma condição potencialmente fatal que requer diagnóstico preciso e tratamento urgente com reposição de glicocorticóides e mineralocorticóides (GÜRAN T, et al., 2019). Segundo Dörrl HG et al. (2018), a crise adrenal que se instala frente a situações de estresse, em alguns casos, associado a níveis baixos de glicocorticóides, pode levar a um comprometimento das respostas compensatórias do organismo, resultando em óbito, principalmente em crianças, que representam uma variação da taxa de mortalidade infantil por razão da HAC, entre 3% e 13%.

Além das complicações graves com risco de morte nas formas clássicas da HAC, o hiperandrogenismo não tratado ou tratado incorretamente, causa virilização progressiva, aparecimento de pelos pubianos precocemente, maturação óssea avançada e puberdade precoce induzida em ambos os sexos. Assim, vale destacar o custo-benefício quando comparado ao

tratamento tardio para bloqueio da puberdade, o qual possui um custo elevado (PODGÓRSKI R, et al., 2018).

Nessa conjuntura, a detecção da HAC pelo teste do pezinho apresenta uma abordagem preventiva que busca evitar a evolução da doença e contribuir para um desfecho desfavorável (WITCHEL SF, 2019). Isso pode ser observado em um estudo realizado por Kopacek C et al. (2019) no Rio Grande do Sul, o qual ressaltou a eficácia do teste na detecção das formas clássicas, perdedora de sal e virilizante simples, não diagnosticadas clinicamente anterior a triagem. Nesse estudo, a atribuição incorreta do sexo foi identificada em dois casos, permitindo a correção no registro social e a intervenção terapêutica hormonal, diminuindo, dessa forma, as repercussões biopsicossociais negativas que poderiam ocorrer se diagnosticadas tardiamente.

Devido todo o contexto que envolve a hiperplasia adrenal congênita, a triagem neonatal voltada para seu rastreamento, vem sendo realizada de forma crescente em países do mundo inteiro. Um exemplo disso, é que a Suécia, que realiza uma triagem neonatal desde 1986, e tem se mostrado eficaz na prevenção de crise adrenal e morte neonatal em bebês com HAC na forma clássica perdedora de sal. No entanto, os efeitos de longo prazo sobre a cognição das crises neonatais são difíceis de avaliar, mas podemos hipotetizar que o diagnóstico precoce evitando o hipocortisolismo e as crises de sal no período neonatal, levam a um desenvolvimento cognitivo mais favorável (MESSINA V, et al., 2020).

No que diz respeito ao padrão de crescimento do paciente, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado melhoram o seu padrão de crescimento podendo normalizá-lo na maior parte dos casos. Apesar disso, o tratamento deve ser contínuo ao longo da vida com o intervalo entre consultas sendo sugerido pelo especialista que acompanha o caso, levando em consideração os dados clínicos e a realização de exames laboratoriais. Em relação às modificações hormonais no corpo do paciente, já se sabe que o tratamento com corticóides pode reverter esses quadros, quando instituído precocemente (BRASIL, 2017a). No caso específico da forma que apresenta a perda de sal, o tratamento requer a administração de hormônios mineralocorticóides com a máxima urgência, pois a suplementação de cortisona provoca a diminuição da síntese de hormônios androgênicos, relacionados à virilização. Além disso, medidas cirúrgicas auxiliam a recompor o aspecto anatômico da genitália nas meninas afetadas (BRASIL, 2017b)

Por fim, vale destacar que a triagem para HAC é justificada também pelo fato de evitar a atribuição incorreta do sexo masculino de recém-nascidos do sexo feminino gravemente virilizados nos casos em que há um descontrole nos níveis dos hormônios andrógenos (LEVY-

SHRAGA Y e PINHAS-HAMIEL O, 2016). Desse modo, é perceptível a relevância da realização da triagem metabólica para a redução da morbimortalidade infantil e para a melhoria da qualidade de vida das crianças, bem como a garantia do direito à vida e à saúde destas a partir do diagnóstico precoce da hiperplasia adrenal congênita (MENDONZA-ROJAS VC, et al., 2017).

5 CONCLUSÃO

Torna-se evidente, portanto, a eficácia do Programa Nacional de Triagem Neonatal para a hiperplasia adrenal congênita no sistema público de saúde, haja vista que quando diagnosticada no tempo certo é possível se instituir o acompanhamento e o tratamento necessário ao paciente. Aliado a isso, tal condição reduz os impactos que esse distúrbio pode trazer aos indivíduos afetados, tanto a curto quanto a longo prazo. No entanto, embora seja uma ferramenta essencial, ainda existem obstáculos à sua consolidação. A limitada conscientização das famílias e de alguns profissionais da saúde frente aos seus benefícios revelam a necessidade da elaboração de novas estratégias destinadas à promoção da saúde infantil. Nesse sentido, faz-se necessária a ampliação e o desenvolvimento de maior conscientização sobre a realização da triagem neonatal, com o intuito de se fazer mais prevenções e diagnósticos de crianças acometidas pela HAC, com conseqüente redução da morbimortalidade infantil.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Exames da Triagem Neonatal**. Brasília, DF, 2017a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa de Triagem Neonatal. **Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) ou Hiperplasia Congênita da Supra-renal**. Brasília, DF, 2017b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde reforça a importância do Teste do Pezinho entre o 3º e 5º dia de vida**. Brasília, DF, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA Nº 822, DE 06 DE JUNHO DE 2001. O Ministro de Estado da Saúde no uso de suas atribuições legais. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Triagem Neonatal Biológica: Manual Técnico**. Brasília, DF, 2016. 80 p.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Triagem Neonatal: Hiperplasia Adrenal Congênita**. Brasília, DF, 2015. 44p.

CARVALHO, B. M. et al. Acesso precoce à triagem neonatal biológica: coordenação entre programas de ação de assistência à infância. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 28, 2020.

CHOI J.H., et al. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Ann Pediatr Endocrinol Metab**. v. 21, n. 1, p. 1-6, 2016.

DÖRRL, H. G. et al. Mortality in children with classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency (CAH) in Germany. **BMC Endocrine Disorders**, v.18, n. 37, 2018.

EL-MAOUCHE, D. et al. Congenital adrenal Hyperplasia. **The Lancet**. v. 390, n. 10108, p. 2194-2210, 2017.

GÜRAN, T. et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a pilot study with 38,935 infants. **Journal of clinical research in pediatric endocrinology**, v. 11, n. 1, p. 13, 2019.

HERNÁNDEZ, E. E.S. et al. Correlación fenotipo genotipo en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita diagnosticados por tamizaje neonatal. **Rev. Ciências Médicas**, v. 19, n. 5, 2015.

KOPACEK, C. et al. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita no Brasil: um estudo de base populacional com 108.409 crianças. **BMC Pediatrics**, v. 17, n. 22, 2017.

KOPACEK, C. et al. Perfil clínico e molecular de recém-nascidos com hiperplasia adrenal congênita confirmada ou suspeita detectada após a implementação de um programa público de triagem. **Jornal de Pediatria**, v. 95, n. 3, 2019.

MENDOZA-ROJAS, V. C. et al. Valores 17-hidroxiprogesterona em prematuros saudáveis. **Colombia Médica**, v. 48, n. 4, 2017.

MESSINA, Valeria et al. Cognitive function of children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia: importance of early diagnosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 3, p. e683-e691, 2020.

PODGÓRSKI, R. et al. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. **Journal Polish Biochemical Society**, v. 65, n. 1, p. 25-33, 2018.

RODRIGUES, L. P. et al. Teste do pezinho: condições materno-fetais que podem interferir no exame em recém-nascidos atendidos na unidade de terapia intensiva. **Rev. Bras. Ter.Intensiva**, v. 31, n 2, 2019.

LEVY- SHRAGA, Y. PINHAS- HAMIEL, O. High 17-hydroxyprogesterone level in newborn screening test for congenital adrenal hyperplasia. . **BMJ Case Rep.** 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Diagnóstico precoce de doenças endócrinas raras pode salvar vidas**. São Paulo, 2019.

WITCHEL, S. F. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: beyond 17-hydroxyprogesterone concentrations. **Jornal de Pediatria**, v. 95, n 3. p. 257-259, 2019.