

ARTIGO ORIGINAL

A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening^{☆, ☆ ☆}



Isabela L. Pezzuti^a, Cristina B. Barra^a, Rafael M. Mantovani^b, José N. Januário^c
e Ivani N. Silva^{a,*}

^aDepartamento de Pediatria, Divisão de Endocrinologia Pediátrica, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^bDivisão de Endocrinologia Pediátrica, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^cDepartamento de Medicina Interna, Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 9 de agosto de 2013; aceito em 16 de setembro de 2013

KEYWORDS

Congenital Adrenal Hyperplasia;
Neonatal Screening;
Early Diagnosis;
17-hydroxyprogesterone

Abstract

Objective: congenital adrenal hyperplasia (CAH) newborn screening can prevent neonatal mortality in children with the salt-wasting form of the disease and prevent incorrect gender assignments, which can occur in females. However, the occurrence of false-positive results in preterm or low-birth-weight newborns creates some diagnostic difficulties, with consequent therapeutic implications. This study aimed to report the results of a pilot project for neonatal CAH screening conducted in the state of Minas Gerais, Brazil from 09/2007 to 05/2008 with a three-year follow-up.

Methods: dried blood specimens were collected on filter paper cards three to seven days after birth of all newborns in the period. Samples were analyzed for 17-hydroxyprogesterone using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: a total of 159,415 children were screened. The apparent incidence of the classic variant of the disease was 1:9,963, based on initial diagnoses following newborn screening. During the follow-up period, eight of 16 children initially diagnosed with CAH were reclassified as unaffected, resulting in a revised incidence of 1:19,927. The false-positive rate was 0.31%, and the positive predictive value was 2.1%. Sensitivity and specificity were 100% and 99.7%, respectively.

Conclusions: newborn screening is an important public health policy in developing countries such as Brazil, where CAH remains underdiagnosed. It has great potential to

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.09.007>

*Como citar este artigo: Pezzuti IL, Barra CB, Mantovani RM, Januário JN, Silva IN. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. J Pediatr (Rio J). 2014;90:300-7.

**Estudo realizado no Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), Faculdade de Medicina/Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Minas Gerais, MG, Brazil.

* Autor para correspondência.

E-mail: ivanins@gmail.com, ivanins@medicina.ufmg.br (I.N. Silva).

PALAVRAS-CHAVE

Hiperplasia Adrenal Congênita;
Triagem Neonatal;
Diagnóstico Precoce;
17-hidroxiprogesterona

identify children with the disease who otherwise cannot be diagnosed earlier. Long-term follow-up and monitoring of all children with positive screening results are crucial to ensure a correct diagnosis and to calculate a reliable incidence ratio of the disease.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

Um acompanhamento de três anos da triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita

Resumo

Objetivo: a triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita (HAC) pode evitar a morte de recém-nascidos com a forma perdedora de sal e o registro civil incorreto das meninas. Entretanto, a ocorrência de resultados falso-positivos em recém-nascidos pré-termos ou com baixo peso ao nascer gera dificuldades diagnósticas, com consequentes implicações terapêuticas. O objetivo do estudo foi avaliar os resultados do projeto piloto de triagem neonatal para HAC realizado no estado de Minas Gerais, Brasil, de setembro de 2007 a maio de 2008 com acompanhamento de três anos.

Métodos: a dosagem da 17-hidroxiprogesterona foi realizada por ensaio imunoenzimático (ELISA), em amostras de sangue seco coletadas em papel-filtro, três a sete dias após o nascimento de todos os recém-nascidos no período.

Resultados: foram triadas 159.415 crianças. Observou-se incidência de 1:9.963 para a forma clássica da doença, baseando-se nos diagnósticos iniciais. Durante o período de acompanhamento, 8 de 16 crianças inicialmente diagnosticadas com HAC foram reclassificadas como não afetadas, resultando em uma incidência corrigida de 1:19.927. A taxa de falsos positivos foi de 0,31%, e o valor preditivo positivo foi de 2,1%. A sensibilidade e a especificidade foram 100% e 99,7%, respectivamente.

Conclusões: a triagem neonatal é uma importante política de saúde pública para países em desenvolvimento como o Brasil, onde a HAC continua subdiagnosticada. Ela possui grande potencial para identificar crianças que poderiam não ter a doença reconhecida precocemente. O acompanhamento em longo prazo e o monitoramento de todas as crianças com resultados positivos na triagem são cruciais para confirmação diagnóstica e para o correto cálculo da incidência da doença.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

Introdução

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) consiste em um grupo de disfunções autossômicas recessivas congênitas caracterizadas pela deficiência de uma das enzimas envolvidas na síntese de cortisol no córtex adrenal. Mais de 90% dos casos de HAC devem-se à deficiência da enzima 21-hidroxilase (21-OHD), que é um dos erros inatos mais comuns do metabolismo e apresenta incidência variável de acordo com a etnia e a área geográfica.¹⁻³

A incidência global da forma clássica da HAC é 1 em 15.000 nascidos vivos, conforme determinado por programas de triagem. Foram observadas frequências que variam de 1:10.000 a 1:14.000 na Europa. Na América do Norte, a incidência varia de 1:15.000 a 1:16.000. Os índices de HAC relatados foram iguais a 1:280 entre os Yupik do Alasca e 1:2.100 na ilha francesa La Réunion, no Oceano Índico; ambas as populações são geograficamente isoladas.⁴ A incidência de HAC relatada nos dois estados brasileiros que rotineiramente incluíam, na época do estudo, a HAC em seus programas públicos de triagem neonatal é 1:11.655 no Sul (Santa Catarina) e 1:10.325 no Centro-Oeste (Goiás).^{5,6}

A triagem neonatal para HAC, agora realizada em muitos países, reduziu o número de mortes ao possibilitar o diagnóstico precoce.¹ Em mulheres, a forma clássica da doença pode ser diagnosticada por meio da detecção de genitália ambígua (GA) ao nascimento. Em homens, contudo, a ausência de sinais físicos evidentes ao nascimento pode levar a mortes evitáveis, causadas por crises de perda de sal.

Os principais objetivos da triagem são: detectar a forma grave e perdedora de sal (PS) da doença; prevenir choque, dano cerebral ou morte ao implementar o tratamento pré-sintomático; e evitar ou reduzir o período de atribuição de sexo incorreto que pode ocorrer em mulheres.^{7,8} Entretanto, a ocorrência de resultados falso-positivos em crianças doentes, recém-nascidos pré-termo ou com baixo peso gera algumas dificuldades no diagnóstico, com consequentes implicações terapêuticas.⁹ A triagem neonatal para HAC também possibilita o conhecimento da incidência real da doença na população.

O objetivo deste artigo é disponibilizar os resultados de um projeto piloto de triagem neonatal para HAC desenvolvido no estado de Minas Gerais (MG), Brasil, destinado a contribuir para o estabelecimento de um programa de rotina.

Métodos

O projeto piloto de triagem neonatal para HAC foi incluído no Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG), de setembro de 2007 a maio de 2008.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, (ETIC 392/07) e pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. O estudo incluiu apenas dados de crianças cujos responsáveis legais forneceram consentimento informado por escrito. O PTN-MG foi implantado pela Secretaria de Estado da Saúde em parceria com o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Universidade Federal de Minas Gerais em setembro de 1993. O PTN-MG abrange todos os municípios do estado e realizava, na época do piloto, triagem de rotina para quatro doenças: hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, fibrose cística e doença falciforme. O programa de triagem neonatal em Minas Gerais segue as recomendações do Ministério da Saúde brasileiro, que visam atingir 100% da população e definem o processo de triagem neonatal em cinco etapas: teste laboratorial, vigilância ativa de casos suspeitos, confirmação do diagnóstico, tratamento e acompanhamento por uma equipe multidisciplinar. Apesar de recomendada, a triagem neonatal universal ainda não foi totalmente implementada em vários estados brasileiros, devido, em parte, à desigualdade econômica e ao grande território do Brasil. Minas Gerais é um dos maiores estados brasileiros, com 853 municípios e aproximadamente 19.600.000 habitantes (censo 2010 do IBGE).

Um protocolo rigoroso é seguido para garantir resultados confiáveis. O sangue total é coletado por meio de uma punção no calcanhar em cartões de papel-filtro (S&S 903®) três a sete dias após o nascimento. As amostras de sangue em papel-filtro são obtidas em unidades básicas de saúde (ou em hospitais para recém-nascidos pré-termo ou doentes) e então enviadas por correio ao NUPAD, onde são processadas. Um resultado positivo desencadeia um processo imediato. A equipe do NUPAD entra em contato por telefone com a unidade básica de saúde (ou hospital), a fim de conseguir uma nova amostra coletada da criança ou encaminhá-la para consulta médica, segundo o protocolo específico para cada doença e o grau de alteração do resultado.

As amostras de sangue são processadas e analisadas no laboratório do NUPAD e os resultados são enviados de volta às unidades básicas de saúde (ou hospitais) o mais rápido possível. Ocorrem aproximadamente 20.000 nascimentos mensais em Minas Gerais, e quase o mesmo número de recém-nascidos são triados pelo programa público mencionado. A cobertura atual da população pelo programa é de 98%.

A triagem neonatal para HAC foi implementada como parte de uma pesquisa para preparar o estado para uma expansão em seu programa, que espera incluir essa doença no quadro de rotina. Ela foi realizada por medição dos níveis de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) na mesma amostra de sangue em papel-filtro utilizada para a triagem de rotina realizada pelo PTN-MG. Os níveis de 17-OHP foram medidos utilizando o ensaio Umelisa 17-OH Progesterona Neonatal (Havana, Cuba), com valor de referência (VR) de

80 nmol/L (fator de conversão: nmol/L de sangue = 0,73 ng/mL de soro) para neonatos com peso normal (≥ 2.500 g) e nascidos a termo (≥ 37 semanas de gestação). Um fluxograma com base nos protocolos estabelecidos na literatura foi proposto, e os pontos de corte 80 e 160 nmol/L foram adotados para definição das condutas (fig. 1).

Após análise preliminar dos dados, um ponto de corte específico da 17-OHP foi determinado para neonatos pré-termo (< 37 semanas de gestação) e crianças com peso ao nascimento abaixo de 2.500 g com base no percentil 99 dos resultados analisados. Todas as amostras com valores de 17-OHP abaixo de 160 nmol/L foram consideradas normais para essas crianças.

Todas as crianças que atenderam aos critérios e precisaram de acompanhamento foram encaminhadas a endocrinologistas pediátricos no ambulatório do Hospital das Clínicas da UFMG, onde foram avaliadas clinicamente. Testes séricos confirmatórios para 17-OHP, androstenediona, testosterona e Sódio (Na^+) e Potássio (K^+) foram conduzidos em todas as crianças em sua primeira visita ao endocrinologista. A 17-OHP sérica foi medida através de radioimunoensaio (VR < 204 ng/dL). A androstenediona (VR $< 1,6$ ng/mL) e a testosterona (VR = homens nascidos a termo: 0,75-4,0 ng/mL; mulheres nascidas a termo: 0,20-0,64 ng/mL; pré-termos do sexo masculino: 0,37-1,98 ng/mL e pré-termos do sexo feminino: 0,05-0,22 ng/mL) foram medidas utilizando quimiluminescência.

O diagnóstico de HAC foi atribuído a crianças que apresentaram comprovação clínica de perda de sal (perda de peso ou ganho insuficiente de peso e/ou sinais de desidratação) e mulheres com sinais de virilização (graus I-V na classificação de Prader), além de aumento dos hormônios séricos (17-OHP, androstenediona e testosterona), baixo nível de Na^+ (< 135 mmol/L) e alto nível de K^+ ($> 5,5$ mmol/L). Elas foram tratadas com esteroides, diariamente: 10-15 mg/m² de acetato de hidrocortisona e 0,1-0,2 mg de fludrocortisona.

O diagnóstico foi considerado inconclusivo quando os hormônios séricos confirmatórios apresentavam alterações, mas o ionograma era normal e não havia sinais clínicos de doença. As crianças diagnosticadas com HAC ou com diagnóstico inconclusivo foram acompanhadas clinicamente e por meio da dosagem sérica da 17-OHP e androstenediona, regularmente. Os casos inconclusivos foram monitorados até que os níveis de 17-OHP das crianças se normalizassem. Nesse momento, esses casos foram classificados como falso-positivos e as crianças receberam alta do programa.

Os dados foram obtidos dos registros da triagem e analisados utilizando o software Microsoft® SQL Server™ 2000 (Washington, EUA). Para calcular a incidência da HAC, o número de casos confirmados em três anos de acompanhamento foi dividido pelo número de crianças triadas. O valor preditivo positivo (VPP), a sensibilidade e a especificidade foram calculados.

Resultados

De setembro de 2007 a maio de 2008, a triagem para HAC foi realizada em 159.415 crianças em Minas Gerais, número que corresponde a praticamente todas as crianças nascidas

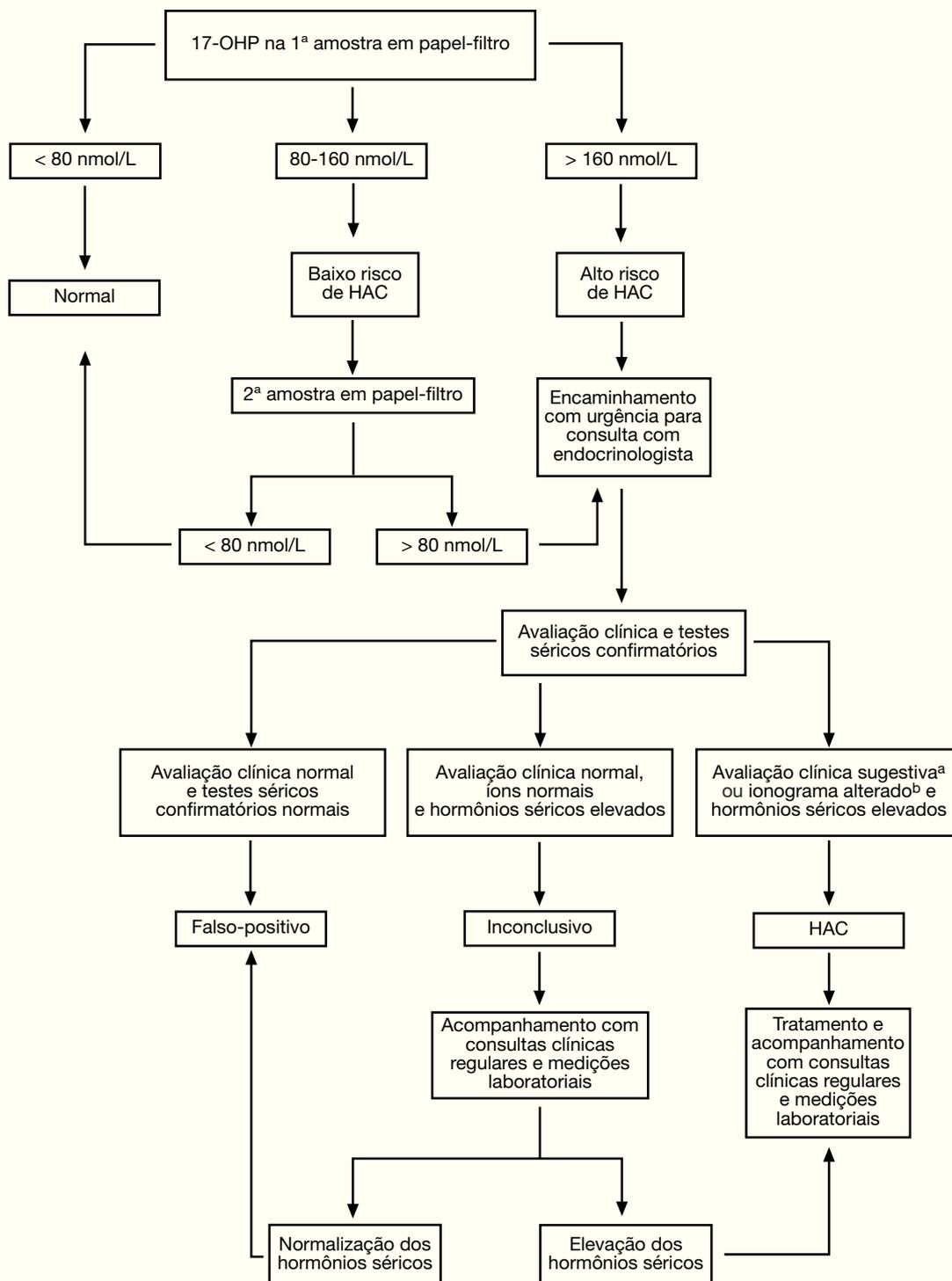


Figura 1 Fluxograma da triagem neonatal do PTN-MG para hiperplasia adrenal congênita (HAC).

^a Virilização em meninas ou comprovação de perda de sal em ambos os sexos.

^b Hiponatremia e hipercalemia.

no estado nesse período. As crianças tinham idade mediana de seis dias à triagem (média = 8 ± 14 dias).

Nesse período, 16 crianças foram diagnosticadas e iniciaram o tratamento para HAC, e a incidência da forma clássica da doença foi 1:9.963, com base nos diagnósticos iniciais. Contudo, após três anos de seguimento clínico-laboratorial, confirmou-se que apenas oito dessas crianças

(três homens com a forma PS) apresentavam HAC, sendo mantidas sob tratamento contínuo. As outras oito crianças receberam tratamento com glicocorticoide durante o primeiro ano de vida (posteriormente descontinuado), e o diagnóstico de HAC foi descartado a partir de avaliações clínicas e de níveis de 17-OHP sérica normais após a retirada da medicação. Essas crianças apresentaram altos níveis

Tabela 1 Achados clínicos e laboratoriais de crianças com hiperplasia adrenal congênita diagnosticadas pelo programa de triagem neonatal

Caso	Sexo	IG (semanas)	PN (g)	Forma clínica/ Prader*	Idade à triagem (dias)	Idade ao tratamento (dias)	Suspeita clínica?	17-OHP papel-filtro (nmol/L)	17-OHP sérica (ng/dL)	Androstenediona (ng/mL)	Testosterona (ng/mL)	Na+	K+
1	F	41	3620	PS/III	6	14	Sim	250	2270	31	-	125	6,3
2	F	39	3390	PS/III	7	23	Sim	660	3.630	0,3	6,0	120	7,1
3	F	37	2515	PS/IV	5	13	Sim	660	3.680	0,3	0,3	131	5,9
4	F	38	2900	VS/II	5	45	Sim	214,46	2.790	51	1,5	135	5,5
5	F	36	2500	VS/I	6	581	Não	196,17	4.180	38	-	133	5,9
6	M	39	3900	PS	9	45	Não	250	2.690	5,7	1,0	135	7,6
7	M	40	4000	PS	9	81	Não	213,43	2.880	32	1,2	129	7,9
8	M	40	3380	PS	8	32	Não	660	2.160	310	5,5	121	-

F, feminino; M, masculino; IG (semanas), idade gestacional em semanas; PN, peso ao nascer.

* graus de virilização genital; PS, perdedora de sal; VS, virilizante simples.

de 17-OHP e pelo menos um sinal clínico que sugeriu HAC (ganho de peso insuficiente, hiponatremia leve ou ambos) na primeira consulta. Durante o acompanhamento, normalização completa da 17-OHP foi atingida sem ajustes periódicos na dosagem da hidrocortisona. As crianças continuaram assintomáticas após a retirada da medicação e foram consideradas falso-positivas.

Portanto, com base nos resultados finais deste projeto piloto, a incidência da forma clássica da HAC em Minas Gerais, Brasil, foi determinada como 1:19.927, com uma proporção masculino-feminino de 1:1,6. A tabela 1 resume as características das oito crianças afetadas.

Todas as crianças com HAC foram consideradas casos de alto risco após a triagem e foram imediatamente encaminhadas para avaliação médica. A mediana da 17-OHP na primeira amostra de sangue em papel-filtro dessas crianças foi de 250 nmol/L (196-660 nmol/L).

Das oito crianças diagnosticadas com HAC, seis (75%) apresentaram a forma perdedora de sal, e duas, a forma virilizante simples. Todas as cinco recém-nascidas do sexo feminino apresentaram sinais clínicos de GA ao nascimento (graus I-IV na classificação de Prader), que sugeriram o diagnóstico antes da divulgação dos resultados da triagem. Uma menina (genitália grau I de Prader) e todos os três meninos foram diagnosticados basicamente por meio da triagem neonatal. Em nenhuma das meninas afetadas houve atribuição de sexo incorreto. Consanguinidade foi identificada entre os pais dos Casos 3 e 7; contudo, nenhuma das crianças apresentou histórico familiar positivo de HAC.

A idade média na triagem das crianças diagnosticadas com HAC foi de 7 ± 2 dias. A mediana de idade ao diagnóstico (e início do tratamento) foi de 39 dias (13-581 dias). Houve atraso no diagnóstico da forma virilizante simples da HAC de uma criança do sexo feminino, que nasceu prematura (Caso 5), com genitália grau I na classificação de Prader. Ela foi examinada aos 49 dias de idade; contudo, nenhum tratamento foi iniciado antes dos 19 meses de idade, quando o diagnóstico foi confirmado.

A mediana de 17-OHP sérica ($VR < 204$ ng/dL) estava elevada: 2.835 ng/dL (2.160-4.180 ng/dL). Os níveis de 17-OHP das crianças com a forma perdedora de sal não diferiram dos níveis das crianças com a forma virilizante simples ($p = 0,43$). A mediana da androstenediona sérica ($VR < 1,6$ ng/mL) estava muito elevada: 32 ng/mL (0,3-310 ng/mL). A mediana da testosterona sérica estava elevada e não diferiu entre crianças do sexo masculino e feminino ($p = 0,83$). Os níveis de Na^+ e K^+ nas crianças com a forma perdedora de sal estavam em uma faixa anormal: 127 ± 6 mmol/L ($VR = 135-145$ mmol/L) e $7,0 \pm 0,8$ mmol/L ($VR = 3,5-5,5$ mmol/L), respectivamente, ao diagnóstico.

A taxa de falso-positivos e o VPP foram calculados nos primeiros seis meses do projeto. Durante esse período, a triagem para HAC foi realizada em 106.476 crianças, e 328 casos foram classificados como falso-positivos após a triagem e seguimento clínico-laboratorial. Nenhum caso falso-negativo foi identificado durante os três anos de acompanhamento, porém, uma busca ativa não foi realizada. Portanto, a taxa de falsos positivos foi 0,31%, e o VPP foi 2,1%. A sensibilidade e a especificidade foram 100% e 99,7%, respectivamente. Das 315 crianças classificadas como falso-positivas e monitoradas pelo PTN-MG, 63% nas-

ceram prematuras ou apresentaram baixo peso no nascimento, ou ambos os fatores. Os casos falso-positivos foram acompanhados por um período médio de 17 meses após o nascimento (2,6-34 meses), até que seus níveis de 17-OHP se normalizassem.

Discussão

Uma taxa de incidência de 1:19.927 foi calculada para a forma clássica da HAC em Minas Gerais, seguindo o projeto piloto de triagem. Essa incidência foi inferior às dos outros estados brasileiros onde a triagem para HAC foi realizada: 1:7.500 e 1:13.809 no Sul e 1:10.325 no Centro-Oeste.⁵ Goiás (na região Centro-Oeste do Brasil) foi o primeiro estado brasileiro (na região Centro-Oeste do Brasil) a incluir a HAC em seu programa público de triagem neonatal, implementado em 1997 e agora amplamente estabelecido. Uma taxa de incidência de 1:10.325 foi relatada para a forma clássica da HAC no estado, após acompanhamento médio das crianças por dezesseis meses.⁵

Outro estado brasileiro que incluiu rotineiramente a HAC em seu programa público de triagem desde 2000 é Santa Catarina (na região Sul do Brasil), com uma taxa de incidência relatada de 1:11.655 entre 378.337 recém-nascidos triados.⁶

A incidência da HAC em outro estado do Sul (1:7.500) foi relatada como uma das mais altas no mundo.¹⁰ Contudo, esse número foi contestado por um estudo recente, no qual os autores enfatizaram que essa incidência foi obtida a partir de triagem realizada por meio de testes voluntários e pagos pelos pacientes, com resultados clínicos não confirmados.⁵

Essa grande variação na prevalência relatada pode ocorrer devido ao grande território e à grande diversidade do Brasil, e também devido a diferenças metodológicas entre os estudos.

A triagem em Minas Gerais foi realizada no período de oito meses, mas os acompanhamentos clínico e laboratorial das crianças que tiveram testes de triagem positivos duraram até 34 meses, até que o diagnóstico fosse confirmado ou comprovado como sendo um falso-positivo.

Uma explicação para a menor incidência de HAC em Minas Gerais encontrada no presente estudo, em comparação àquelas de outros estados brasileiros, pode ser o longo período de acompanhamento, o que permitiu a exclusão de falso-positivos. Uma incidência alta de 1:9.963 foi apurada inicialmente de forma incorreta - após o acompanhamento clínico e laboratorial, aproximadamente metade dos diagnósticos iniciais de HAC foram considerados falso-positivos. As crianças com esse diagnóstico apresentaram níveis séricos confirmatórios de 17-OHP elevados e pelo menos um sinal clínico que sugeria a HAC no início do acompanhamento. A HAC foi descartada e as crianças continuaram assintomáticas após a retirada da medicação. Portanto, somente os casos confirmados de HAC foram considerados no cálculo da incidência da doença. Isso indica que o acompanhamento clínico-laboratorial é uma etapa essencial para o diagnóstico confiável da HAC.

Dificuldades no diagnóstico de HAC são comuns⁹ e podem ter levado à alta incidência aparente inicial da

doença neste estudo piloto. As decisões a respeito do tratamento sempre devem ser adiadas com relação a crianças assintomáticas e com níveis de 17-OHP apenas ligeiramente elevados.¹¹ Exames com maiores detalhes para confirmação do diagnóstico, como a análise genética molecular do gene *CYP21*, foram sugeridos como forma de análise complementar nesses casos.^{9,12}

Este estudo foi o primeiro a examinar a incidência de HAC em Minas Gerais, na região Sudeste do Brasil, com um território de 586.528 km². A incidência da doença relatada neste estudo se aproxima das relatadas no Japão (1:18.000), na Nova Zelândia (1:21.270) e no nordeste da Itália (1:21,380).^{7,13,14}

A duração deste estudo pode ser considerada um limitante para as conclusões. Contudo, a incidência calculada neste projeto piloto de triagem é altamente confiável, devido à ampla cobertura da população do estado pelo PTN-MG (quase 100%) e o grande número de crianças triadas, apesar do curto período de tempo dedicado ao projeto. A avaliação deste projeto piloto de triagem neonatal para HAC indica o potencial de redução das taxas de morbi-mortalidade relacionadas à HAC entre as crianças afetadas.

A suspeita clínica de HAC ao nascimento foi baixa: metade dos casos, no presente estudo, foi diagnosticada somente pela triagem. Uma menina com a forma virilizante simples da doença e genitália com grau I na classificação de Prader, bem como três meninos com a forma perdedora de sal da doença, não poderiam ter sido diagnosticados precocemente sem o uso da triagem, e os meninos poderiam ter morrido de desidratação e choque. Sabe-se que mais mulheres que homens são diagnosticadas na ausência de triagem (4:1), o que indica que existem óbitos não reconhecidos devido à HAC entre meninos.^{15,16}

O início do tratamento da HAC foi tardio neste estudo piloto, devido, principalmente, às dificuldades iniciais para implementação de um protocolo para a HAC no PTN-MG, sem experiência prévia no tratamento dessa doença no programa estadual de triagem neonatal. Segundo o Grupo de Trabalho sobre Triagem Neonatal da Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica [Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Pediatric Endocrinology], os resultados da triagem neonatal para HAC devem, idealmente, estar disponíveis em até dez dias após o nascimento.¹⁷ Esse prazo é razoável, porque os atrasos no início do tratamento geram preocupações sobre os possíveis benefícios da implementação dos programas de triagem para HAC no futuro. Diagnósticos atrasados podem invalidar o objetivo principal da triagem para HAC, ou seja, evitar as crises de perda de sal, reduzindo assim a morbi-mortalidade da doença. Dados da Holanda, publicados em 2001, mostraram que a coleta de amostras nesse país é normalmente realizada em até dois dias de vida, e todas as crianças com HAC diagnosticadas por meio de triagem conseguiram iniciar o tratamento antes do 10º dia de vida, impedindo, assim, a perda grave de sal.¹⁸ Contudo, durante o projeto piloto em Minas Gerais foi possível identificar crianças com a doença que poderiam não ter sido diagnosticadas antes da triagem, apesar da realização do teste não ter sido tão precoce, isto é, mesmo com a idade média de sete dias.

Taxas de falso-positivos reduzidas e VPPs melhorados de exames podem ser obtidos otimizando os pontos de corte da 17-OHP de acordo com um número maior de categorias de peso ao nascer ou idade gestacional, e implementando um teste de segunda linha. Essas estratégias são utilizadas em muitos países¹⁹⁻²³ para compensar o fato de que os níveis de 17-OHP sérica podem levar meses para retornar ao normal em casos falso-positivos. Esse tempo pode representar um estresse psicológico significativo para a família.

Devido ao manejo precário da HAC em países em desenvolvimento, acreditamos que a implementação de um programa de triagem neonatal para HAC é uma importante política de saúde pública, com benefícios confirmados, conforme relatado neste estudo. Programas de triagem neonatal representam um dos grandes avanços no cuidado precoce de doenças tratáveis na infância.²⁴ Com base no desenvolvimento deste projeto piloto, concluímos que a implementação de um programa de rotina de triagem neonatal para HAC pode ser benéfica. Além disso, concluímos que o acompanhamento em longo prazo e o monitoramento de todas as crianças com resultados positivos na triagem são cruciais para garantir um diagnóstico correto e calcular um índice de incidência da doença confiável. Além disso, para evitar a ocorrência de tratamento excessivo, melhores métodos de diagnóstico e procedimentos de acompanhamento devem ser introduzidos antes que a triagem neonatal para HAC seja implementada. São necessárias análises multicêntricas e em longo prazo para a avaliação apropriada desses dados. Os resultados relatados neste estudo poderão ajudar a superar dificuldades na implementação de programas futuros.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem Scott Grosse, do Centro Nacional de Defeitos Congênitos e Deficiências de Desenvolvimento, Centros para Controle e Prevenção de Doenças [National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention], Atlanta, por seus comentários sobre o manuscrito.

Referências

1. Kovács J, Votava F, Heinze G, Sólyom J, Lebl J, Pribilincová Z, et al. Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in five middle European countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2958-64.
2. Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New MI. Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45:1003-8.
3. Marumudi E, Khadgawat R, Surana V, Shabir I, Joseph A, Ammini AC. Diagnosis and management of classical congenital adrenal hyperplasia. *Steroids.* 2013;78:741-6.

4. Pang S, Murphey W, Levine LS, Spence DA, Leon A, LaFranchi S, et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:413-20.
5. 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 a public neonatal screening program in the state of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:455-60.
6. Nunes AK, Wachholz RG, Rover MR, Souza LC. Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina. Prevalência das doenças detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57:360-7.
7. Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, Tatò L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: a report three years into the program. *Horm Res.* 2005;63:180-6.
8. Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res.* 2007;67:284-91.
9. Silveira EL, Elnecave RH, dos Santos EP, Moura V, Pinto EM, van der Linden Nader I, et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet.* 2009;76:503-10.
10. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:15-30.
11. Fernández BH, Fernández ME, Iñiguez ED, Zubicaray BE, Martín MB, Arnao MD, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: transitory elevation of 17-hydroxyprogesterone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24:155-62.
12. Németh S, Riedl S, Kriegshäuser G, Baumgartner-Parzer S, Concolino P, Neocleous V, et al. Reverse-hybridization assay for rapid detection of common CYP21A2 mutations in dried blood spots from newborns with elevated 17-OH progesterone. *Clin Chim Acta.* 2012;24:211-4.
13. Tajima T, Fujikura K, Fukushi M, Hotsubo T, Mitsuhashi Y. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10:72-8.
14. Pang S. International Newborn Screening (NBS) Collaborative Study on 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia frequency, phenotype variability and effectiveness of NBS. Joint Meeting of Pediatric Academic Societies/American Academy of Pediatrics. May 5, 2003. Seattle, WA [resumo]. *Pediatr Res.* 2003;52:155.
15. 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;95:4133-60.
16. Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, et al. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. *Horm Res.* 2005;63:22-8.
17. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Procedure for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res.* 2001;55:201-5.
18. Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in The Netherlands. *Pediatrics.* 2001;108:1320-4.
19. Barra CB, Silva IN, Pezzuti IL, Januário JN. JN. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58:459-64.
20. Sarafoglou K, Banks K, Gaviglio A, Hietala A, McCann M, Thomas W. Comparison of One-Tier and Two-Tier Newborn Screening Metrics for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics.* 2012;130:1261-8.
21. 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;88:5790-4.
22. White PC. Optimizing newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr.* 2013;163:10-2.
23. Janzen N, Sander S, Terhardt M, Steuerwald U, Peter M, Das AM, et al. Rapid steroid hormone quantification for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in dried blood spots using UPLC liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids.* 2011;76:1437-42.
24. Leão LL, Aguiar, MJ. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84:S80-90.