



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

IANNE ACÁSSIA RAPÔSO DUARTE COSTA

**TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA:
AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE UM PROGRAMA DO NORDESTE
BRASILEIRO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2024

IANNE ACÁSSIA RAPÔSO DUARTE COSTA

**TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA:
AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE UM PROGRAMA DO NORDESTE
BRASILEIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientador(a): Carolina de Godoy Almeida

SALVADOR - BA

2024

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar e abençoar todos os dias.

À minha mãe, Efigênia, por me ensinar que a resiliência, a força de vontade e o trabalho duro são as melhores ferramentas para alcançar meus sonhos.

À minha irmã, Inês, por ser minha conselheira e melhor amiga.

Ao meu cunhado, Loel, por ser grande exemplo de ética e responsabilidade.

À minha orientadora, Carolina Godoy, por toda a paciência e dedicação.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é uma doença autossômica recessiva caracterizada por deficiências enzimáticas que afetam a síntese dos esteroides adrenais. A HAC pode se apresentar nas formas clássicas (perdedora de sal e virilizante simples) e não clássica, sendo potencialmente fatal na forma perdedora de sal caso essa não seja identificada e tratada rapidamente. A HAC pode ser identificada na triagem neonatal através da análise da concentração de 17 – hidroxiprogesterona no sangue. **MÉTODOS:** Estudo observacional de abordagem populacional que analisou a incidência de HAC no estado, bem como os parâmetros de qualidade da Triagem Neonatal realizada pelo Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) no estado da Bahia, entre os anos de 2014 e 2022, através de seus indicadores operacionais, com dados obtidos no banco de dados SMART® e nos prontuários eletrônicos das crianças no próprio SRTN. **RESULTADOS:** Entre 2014 e 2022 houve 1.765.439 nascidos vivos na Bahia, sendo que 1.510.591 (85,5%) desses realizaram a TN pelo SRTN baiano. Dentre os triados, 1345 (0,08%) tiveram resultado alterado para HAC e, desse montante, 175 (13%) vieram a óbito antes de obter um diagnóstico, 253 (18,8%) foram considerados perdas de seguimento e 917 (68,2%) realizaram avaliação clínica e exames confirmatórios, sendo, posteriormente, confirmados 110 casos de HAC. Além disso, a incidência da HAC na Bahia variou durante os anos estudados, atingindo valor máximo em 2018, de 1:10.345 triados. Também foi possível identificar uma diminuição expressiva na idade no momento da coleta. Contudo, houve tendência à estabilidade no tempo de retenção da amostra, permanecendo entre 7 e 8 dias, e no tempo de processamento da amostra pelo SRTN, que ficou entre 4 e 6 dias. **CONCLUSÃO:** O presente trabalho elucidou pontos importantes no processo de TN realizado pelo SRTN na Bahia, visto que a qualidade da TN em determinados indicadores é mais do que satisfatória, mas ainda há margem para aperfeiçoamento do serviço em algumas instâncias, o que pode trazer melhorias significativas para a população assistida.

Palavras-chave: Hiperplasia Adrenal Congênita, Triagem Neonatal, SUS, 17 hidroxiprogesterona

ABSTRACT

INTRODUCTION: Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disease characterized by enzymatic deficiencies that affect the synthesis of adrenal steroids. CAH can present in classic forms (salt-wasting and simple virilizing) and non-classic forms, being potentially fatal in the salt-wasting form if not promptly identified and treated. CAH can be identified in neonatal screening through the analysis of 17-hydroxyprogesterone concentrations in the blood. **METHODS:** An observational population-based study that analyzed the incidence of CAH in the state, as well as the quality of Neonatal Screening carried out by the Neonatal Screening Reference Service (NSRS) in Bahia, between the years 2014 and 2022, using operational indicators, with data obtained from the SMART® database and electronic medical records of the children at NSRS. **RESULTS:** Between 2014 and 2022, there were 1,765,439 live births in Bahia, of which 1,510,591 (85.5%) underwent Neonatal Screening (NS) by the state's NSRS. Among those screened, 1,345 (0.08%) presented altered results for CAH, and of these, 917 (68.2%) underwent clinical evaluation by a specialist and confirmatory testing, with 110 cases of CAH being subsequently confirmed. 175 children (13%) died before obtaining a diagnosis and other 253 newborns (18.8%) were considered lost to follow-up. Furthermore, the incidence of CAH in Bahia varied over the years studied, reaching a maximum in 2018, with 1:10,345 screened. In further analysis it was also possible to identify a significant decrease in age at the time of collection of the blood sample, and a trend towards stability in sample retention time and in sample processing time by NSRS. **CONCLUSION:** This study elucidated important points in the NS process conducted by NSRS in Bahia, since the quality of NS in certain indicators is more than satisfactory, but there is still room for improvement of the service in some instances, which can bring significant improvements to the assisted population.

Keywords: Congenital Adrenal Hyperplasia, Neonatal Screening, SUS, 17-hydroxyprogesterone

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	8
2.1. Geral.....	8
2.2 Específicos.....	8
3. REVISÃO DE LITERATURA	9
4. MÉTODOS	14
4.1 Perfil epidemiológico.....	14
4.2 Amostra.....	14
4.3 Local	14
4.4 Período	14
4.5 Triagem neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita.....	14
4.6 Processamento das amostras em papel filtro	15
4.7 Variáveis	15
4.8 Análise de dados	16
4.1.1 Aspectos Éticos	17
5. RESULTADOS	18
6. DISCUSSÃO	24
REFERÊNCIAS	30
APÊNDICE A	34
APÊNDICE B	38
ANEXO A	41

1. INTRODUÇÃO

A denominação da Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) engloba um conjunto de síndromes transmitidas de forma autossômica recessiva, que se caracterizam por diferentes deficiências enzimáticas na síntese dos esteroides adrenais .

As glândulas adrenais, ou suprarrenais, são duas glândulas que se localizam acima dos rins e produzem, a partir do colesterol, três tipos de hormônios esteroides: mineralocorticoides, glicocorticoides e hormônios sexuais. O cortisol e a aldosterona são exemplos de dois hormônios essenciais produzidos por essa glândula¹.

A HAC pode se apresentar em duas formas: a clássica, que se divide em perdedora de sal e não perdedora de sal (também chamada de virilizante simples), ou não clássica, a primeira, conhecida como perdedora de sal, é a mais comum, correspondendo a 75% dos casos. Essa forma é caracterizada pela produção de quantidades insuficientes de cortisol e aldosterona, uma vez que há uma deficiência total na atividade da enzima 21-hidroxilase. Por isso, é o tipo mais grave e perigoso de HAC, que sem o devido cuidado e tratamento, pode levar, rapidamente, à morte da criança.

Nesse cenário, quanto mais cedo a patologia em questão for diagnosticada, mais rápido é iniciado o tratamento com reposição hormonal, e menos chances a criança terá de manifestar os sinais e sintomas característicos da doença.

Dessa forma, o diagnóstico de HAC é feito através da triagem neonatal biológica. Por isso, o sangue do recém-nascido (RN) deve ser coletado após o período de estabilização da função hormonal, ou seja, entre 3^o e 5^o dias de vida, por meio do papel-filtro. Se for necessário realizar a coleta em maternidade, ela só deverá ser feita após 48 horas de vida. Para identificar os casos positivos é necessária a quantificação da 17-hidroxi-progesterona (17-OHP), que é um substrato estável da enzima 21-hidroxilase, nas amostras de sangue colhidas de todas as crianças. Em algumas situações como estresse perinatal, infecções, prematuridade e/ou baixo peso ao nascimento, os valores da 17-OHP podem variar, aumentando sua concentração no sangue².

Em um contexto histórico, no final da década de 70, a triagem neonatal para HAC foi implementada nos Estados Unidos da América (EUA) pela primeira vez, no estado do Alasca, onde há uma incidência excepcionalmente alta da HAC. Desde esse marco, outros estados americanos e outros países como Japão, França e Brasil tiveram essa condição implementada no seu programa de rastreio de doenças neonatais³.

No cenário brasileiro, a testagem para a HAC iniciou-se em 2012, como forma piloto, em 9 estados brasileiros, a Bahia era um deles⁴. Atualmente, todo território brasileiro possui esse teste na sua grade de exames incluídos na triagem neonatal, popularmente conhecido como “teste do pezinho”. Isso se deve ao fato de tal patologia ter uma importante incidência na população brasileira, variando de 1:10.000 a 1:18.000 entre os nascidos vivos⁵. Esse dado se refere, sobretudo, às regiões Sudeste e Sul, uma vez que grande parte dos trabalhos científicos sobre essa doença e suas implicações são feitos nessas localidades. Por esse motivo é tão importante e urgente a realização de pesquisas deste âmbito na região Nordeste, uma vez que ainda é muito escasso o perfil epidemiológico e clínico da HAC, no Nordeste e na Bahia. Além disso, é primordial a avaliação da qualidade da triagem neonatal de HAC, devido à alta morbimortalidade da forma perdedora de sal, e somado às grandes sequelas físicas e psicológicas causadas pela hiperandrogenemia nesses pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral: Avaliar a qualidade da triagem neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) através dos seus indicadores operacionais.

2.2 Específicos:

- 1- Identificar a incidência anual da HAC no estado da Bahia
2. Calcular a cobertura da triagem neonatal para HAC
3. Observar possíveis falhas na triagem neonatal para HAC, como coletas fora do período ideal, busca ativa não eficaz, amostras inadequadas e tempos de processamento demasiado longos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Hiperplasia adrenal congênita (HAC) é o termo utilizado para caracterizar um conjunto de doenças, de herança autossômica recessiva, potencialmente letais, resultantes da deficiência das enzimas responsáveis pela síntese de cortisol nas glândulas adrenais. Nessa patologia, baixas concentrações de cortisol plasmático levam ao aumento da secreção de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) produzido na hipófise que atua como estimulante na produção de esteroides pelo córtex adrenal. Com isso, há um estímulo crônico das suprarrenais, o que provoca uma hiperplasia funcional com superprodução de metabólitos intermediários pré-bloqueio enzimático, subprodução dos metabólitos pós-bloqueio e consequente desvio na produção hormonal⁶.

As formas clínicas da HAC dependem do grau de acometimento da função enzimática (total ou parcial). Logo, são tradicionalmente divididas em dois grandes grupos: forma clássica, com manifestações ao nascimento e subdividida em forma perdedora de sal (PS) e virilizante simples (VS) e forma não clássica, cujos sintomas se iniciam tardiamente, podendo ser na infância, puberdade ou vida adulta, mas com intensidades e complicações muito menos graves que a forma clássica.

Na forma clássica VS, os pacientes são carreadores de mutações que resultam em total comprometimento da atividade enzimática. Nesse contexto, as glândulas adrenais produzem quantidades suficientes de aldosterona, mas não suficientes de cortisol e há um excesso de hormônios andrógenos desde o nascimento. A menos que detectada por triagem neonatal, por não haver sintomas no nascimento, os meninos com a forma VS podem não ser diagnosticados por vários anos, tendo diagnóstico somente quando eles desenvolvem sinais de excesso de androgênios, geralmente na infância ou na adolescência⁷.

A forma PS, corresponde a 70-75% das formas clássicas. Estes pacientes são carreadores de mutações que resultam em comprometimento total ou quase total

da atividade enzimática (< 2%). O comprometimento na síntese de aldosterona resulta em perda de peso seguido de desidratação hiponatrêmica nas primeiras semanas de vida, com potencial evolução para choque hipovolêmico e óbito, se o diagnóstico não for precoce. Essa manifestação, conhecida como crise de perda de sal, surge, em geral, entre o 8º e 15º dias de vida. Além disso, nessa forma clínica, também há virilização pós-natal em ambos os sexos, com aumento progressivo do clitóris ou pênis, surgimento precoce dos pelos pubianos, aumento da massa muscular, acne e engrossamento da voz. Ocorre também, incremento da velocidade de crescimento e avanço da idade óssea, resultando em fechamento epifisário precoce e baixa estatura final⁸.

No Brasil, a HAC é bem proeminente, no entanto, a variação da incidência muda entre os estados, e nessa situação, o estado que se destaca pela maior incidência de HAC é Minas Gerais com, em média, 1: 19.000 nascidos vivos. Logo após, estão outros estados das regiões Sudeste e Sul. Contudo, esses dados são justificados também pela falta de representatividade epidemiológica da HAC em estados do Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Portanto a incidência média brasileira de HAC (sem especificações de variantes) é de 1:10.000 a 1:18.000 entre os nascidos vivos, o que demonstra a importância do contínuo estudo e investigação dessa doença para melhor compreensão da sua epidemiologia, colaborando de forma substancial no diagnóstico e no tratamento⁹.

Os primeiros relatos de triagem neonatal no Brasil datam da década de 1960, com os experimentos realizados pelo médico Benjamin Schmidt, então diretor da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais ou APAE¹⁰. Em 1990, através da Lei 8069/1990, o Estatuto da Criança e do Adolescente tornou a Triagem Neonatal obrigatória em todo o país¹¹, através do Teste do Pezinho. Logo depois, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria GM/MS nº 22, de 15 de janeiro de 1992¹², reafirmou a obrigatoriedade da Triagem Neonatal e adicionou a cobertura para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito ao Sistema Único de Saúde (SUS), o que garantiu a oferta desses procedimentos em praticamente todos os laboratórios do Brasil, aumentando grandemente as taxas de triagem neonatal nos diferentes estados brasileiros¹³.

Em 2001, o Ministério da Saúde determinou a criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal ou PNTN,^{12,14} encarregado de detectar casos suspeitos, realizar a confirmação diagnóstica, acompanhar e tratar quatro doenças congênitas - Hipotireoidismo congênito, Fenilcetonúria, Fibrose Cística e Doenças Falciformes e outras Hemoglobinopatias -, com o objetivo de ampliar o acesso à triagem neonatal no país e realizar a cobertura de 100% dos nascidos vivos¹². Por meio da Portaria Nº 2.829, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2012, o Ministério da Saúde realizou uma nova ampliação no PNTN, adicionando a triagem neonatal de caráter universal para a Hiperplasia Adrenal Congênita e a deficiência de Biotinidase⁴.

Dados oficiais do Ministério de Saúde, dentre os anos de 2016 a 2020, estimam que a taxa de cobertura do PNTN variou de 80,08% (2019) a 83,98% (2017) dos nascidos vivos. Contudo esse número pode diferir da realidade devido à ausência de dados para o cálculo da cobertura nos estados do Amapá (2015, 2017-2020) e Pará (2019).

Atualmente, 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 glicocorticoides e mineralocorticoides^{15,16}. Dessa forma, fica clara a necessidade de uma triagem neonatal de qualidade, que seja capaz de identificar de forma eficiente os sinais precoces do quadro de HAC.

Como foi previamente estabelecido, nos pacientes diagnosticados com HAC, é comum ocorrer um acúmulo de metabólitos provenientes da síntese de substâncias como o cortisol e a aldosterona. Dentre elas, é possível encontrar uma quantidade muito alta de 17-OHP, principalmente nos exames de pacientes sintomáticos com as formas clássicas da HAC, além de níveis elevados de andrógenos como androstenediona e testosterona.

O sangue do RN deve ser coletado para triagem da HAC após o período de estabilização da função hormonal, ou seja, entre 3º e 5º dias de vida, por meio

do papel-filtro. Se for necessário realizar a coleta em maternidade, ela só deverá ser feita após 48 horas de vida. Para identificar os casos positivos é necessária a quantificação da 17-OHP nas amostras de sangue colhidas de todas as crianças. Em algumas situações como estresse perinatal, infecções, prematuridade e/ou com baixo peso ao nascimento, os valores da 17-OHP podem variar, aumentando sua concentração. Portanto, para evitar erros diagnósticos, o SRTN do estado da Bahia definiu como pontos de corte para o diagnóstico da HAC, os valores de 30 ng/mL e 60 ng/mL, para RN a termo e prematuros, respectivamente.

O RN que apresentar valores da 17-OHP abaixo do valor de referência para sua condição de nascimento será considerado dentro dos parâmetros normais. Valores que superem os pontos de corte serão considerados altamente suspeitos para diagnósticos positivos e as crianças receberão convocação para consulta médica de emergência e realização de exames complementares para a confirmação do diagnóstico².

Os exames confirmatórios são: 17 – OHP (radioimunoensaio ou espectrometria de massa), cortisol, androstenediona, testosterona, sódio e potássio (ionograma), e devem ser realizados através de amostra de sangue venoso obtida o mais rápido possível depois da triagem positiva para HAC².

Para melhorar a acurácia da triagem neonatal, múltiplas covariáveis foram testadas como parâmetro para ajuste dos valores de corte para o diagnóstico de HAC, tais como: peso ao nascer, idade gestacional e idade no momento da coleta do material. Os resultados dessas tentativas foram variáveis pois, apesar das intervenções possuírem um impacto positivo na sensibilidade da triagem neonatal para HAC, o valor preditivo positivo (VPP) do teste continuou baixo em alguns estudos. No entanto, a variabilidade do VPP nas diferentes publicações, com variações de 10% a 90%, pode ser atribuída a diversos fatores, como as diferenças nos pontos de corte e a realização de um segundo teste quando os neonatos estavam um pouco mais velhos, prática recomendada para elevar o VPP significativamente^{17,18,19}.

A triagem possibilita o diagnóstico precoce da doença, o que é especialmente importante na forma perdedora de sal, pois previne consequências graves relacionadas à hiponatremia neonatal, o que melhora consideravelmente o prognóstico dessas crianças, principalmente quando tratamos de seu desenvolvimento cognitivo. Existem, também, outros benefícios provenientes do diagnóstico precoce da HAC como, por exemplo, o uso da terapia de reposição hormonal para prevenir os efeitos da doença na estatura final das crianças e o desenvolvimento da chamada pseudo-puberdade^{20,21}.

Contudo, apesar dos vários benefícios da triagem neonatal, diversos estudos não consideram que o processo seja custo-efetivo devido ao número considerável de resultados falso-positivos e à possibilidade do diagnóstico adequado de HAC sem a sua utilização^{22,23}. Porém, é importante destacar que, apesar de ser uma doença autossômica recessiva, existe uma quantidade muito maior de pacientes do sexo feminino sendo diagnosticadas com a forma perdedora de sal, o que indica que existe uma considerável perda de diagnóstico dos pacientes masculinos por óbito, considerando que as manifestações da doença nesse grupo são mais sutis^{24,25}. Além disso, há também uma quantidade elevada de diagnósticos tardios dentre os pacientes, o que resulta em um número maior de sequelas graves em decorrência da HAC²⁵. Esses dados servem para demonstrar o impacto da realização da triagem neonatal para HAC no prognóstico dos pacientes e são reforçados por pesquisas realizadas no Rio Grande do Sul⁹ e no Hospital das Clínicas de São Paulo ou HCFMUSP²⁶.

4. MÉTODOS

4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO:

Estudo observacional de abordagem populacional, com dados individualizados e descritivos, com coleta retrospectiva de dados referentes aos anos de 2014 a 2022.

4.2 AMOSTRA:

Todos os RN que foram submetidos à triagem neonatal na rede de coleta conveniada ao SUS no estado da Bahia foram elegíveis.

4.3. LOCAL:

Associação dos Amigos e Pais dos Excepcionais de Salvador (APAE/ SSA) – serviço de referência de triagem neonatal (SRTN) do estado da Bahia.

4.4 PERÍODO:

Janeiro de 2014 a Dezembro de 2022.

4.5. TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

O estudo foi conduzido no estado da Bahia, localizado na região Nordeste do Brasil, com uma área total aproximada de 570 km² e população de cerca de 15 milhões de habitantes, sendo composto por 417 municípios. A triagem para HAC foi introduzida no estado apenas em 2014 e, desde então, cada município coleta as amostras de sangue dos recém-nascidos em papel filtro, que são enviadas para o serviço de referência de triagem neonatal do estado (SRTN), localizado em Salvador, capital da unidade federativa, onde são processadas e analisadas. Atualmente, o estado tem aproximadamente 4.500 postos de coleta de amostras para a TN.

Para dar início ao processo de triagem, é necessário coletar o sangue do RN, preferencialmente entre o 3º e o 5º dia de vida, utilizando papel-filtro com a finalidade de medir os níveis de 17-OHP na amostra.

Um RN cujos níveis de 17-OHP se encontrem abaixo do limite estabelecido para o seu tipo de nascimento, sendo os pontos de corte no valor de 30 ng/mL para RN a termo e 60 ng/mL para prematuros, possui uma triagem considerada negativa para HAC. Níveis acima desses limites, no entanto, indicam uma alta probabilidade de a criança ser portadora de HAC, sendo os RN com triagem positiva prontamente convocados para uma consulta médica de urgência com especialista e submetidos a exames adicionais para confirmação do diagnóstico². É relevante mencionar que em caso de resultados limítrofes ou quando o lactente está internado no momento da liberação do resultado, o SRTN da Bahia solicita uma segunda amostra de sangue para a realização de uma nova análise, sem que o paciente tenha passado por consulta com especialista, sendo essa realizada posteriormente (após saída de resultado positivo para HAC e/ou pós alta hospitalar).

A bateria de exames confirmatórios deve ser realizada o mais rápido possível para dar prosseguimento ao tratamento dessas crianças, sendo solicitados testes para aferição dos níveis de cortisol, androstenediona, testosterona, sódio e potássio, além da realização de uma segunda amostra de sangue para avaliar o status da 17-OHP.²

4.6 PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS EM PAPEL FILTRO

As amostras de sangue foram coletadas em papel filtro, nas Unidades Básicas de Saúde ou nas Maternidades. Após a coleta, as amostras foram encaminhadas para o SRTN pelo serviço Sedex, do correio. Após o recebimento, as amostras eram processadas no equipamento Auto Delfia® da marca Perkin-Elmer (EUA).

4.7 VARIÁVEIS

E OPERACIONALIZAÇÃO DOS DESFECHOS ESTUDADOS

As variáveis de interesse foram número de nascidos vivos a cada ano no estado, datas de nascimento dos RN e da coleta das amostras de sangue, da chegada das amostras no SRTN e da liberação dos resultados.

Outras variáveis analisadas foram: valores da 17-OHP, número de lactentes encaminhados para avaliação médica, número de óbitos e número de indivíduos com HAC. Todas essas variáveis foram obtidas no banco de dados SMART® do SRTN e nos prontuários eletrônicos dessas crianças no próprio SRTN, onde essas informações foram regularmente registradas.

O número de nascidos vivos, foi obtido no sítio do **DATASUS/TABNET**²⁷ através dos dados de estatística vital, para o estado da Bahia e para cada ano estudado.

A idade da coleta foi definida como o intervalo, em dias, entre a data da coleta e a data de nascimento; o tempo de retenção foi definido como o intervalo, em dias, entre a data da coleta e a data da chegada ao SRTN; e o tempo para processamento e liberação do resultado foi calculado pela diferença em dias da data da chegada da amostra ao SRTN e a data da liberação do resultado. Já o tempo total de triagem foi definido como a diferença entre a data da coleta e a data da liberação do resultado.

As coletas foram consideradas atrasadas quando realizadas fora do período ideal (entre o 3º e o 5º dias de vida). As amostras foram inadequadas para HAC quando o material colhido não conseguiu ser processado por problemas técnicos na coleta, armazenamento ou transporte.

4.8 ANÁLISE DOS DADOS:

Os dados foram tabulados e analisados pelos programas Adobe Acrobat Acrobat® para Mac, versão 2024.001.20615 e Microsoft Excel® para Mac, versão 16.83.

Para caracterização foi utilizada a estatística descritiva adotando-se as medidas usuais de tendência central (Média e Mediana) e de dispersão (Amplitude, Variância, Desvio-Padrão e Coeficiente de Variação), para indicadores quantitativos e, medidas de frequências simples e relativas, para as categóricas.

4.1.1 ASPECTOS ÉTICOS

Em consonância com a Resolução CNS 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, este projeto foi submetido ao CEP do Hospital Geral Roberto Santos e aprovado pelo parecer número 6.183.007 (anexo).

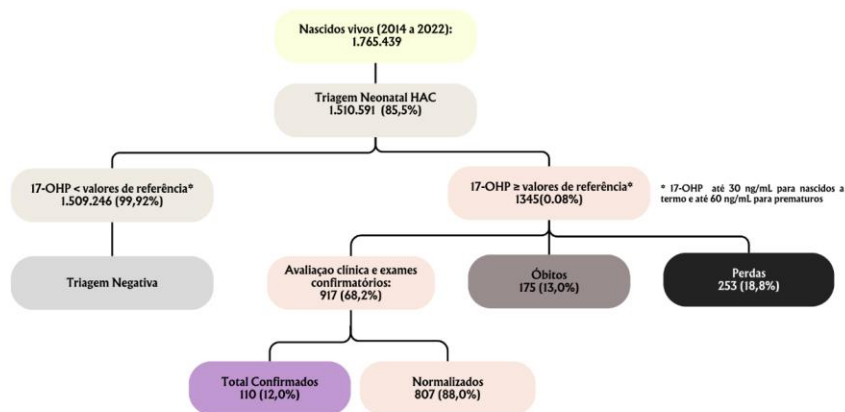
5. RESULTADOS

No período entre 2014 e 2022, segundo dados registrados no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), houve 1.765.439 nascimentos de crianças vivas. Desse montante, 1.510.591 crianças foram submetidas ao processo de TN, o que inclui o rastreio para a HAC, totalizando uma cobertura de 85,5% dos nascidos vivos. Destes, 1.509.246 RN tiveram resultados dentro dos valores de referência (17-OHP <60mg/dL em prematuros e 17-OHP <30mg/dL em crianças nascidas a termo), o que corresponde a 99,92% do total de triados.

Dos 1345 neonatos (0,08%) que apresentaram valores alterados de 17-OHP, 175 (13,0%) vieram a óbito antes de confirmar ou afastar o diagnóstico, 917 (68,2%) foram submetidos a avaliação clínica com médico especialista e realização de exames confirmatórios e 253 pacientes (18,8%) não finalizaram a investigação diagnóstica pelo SRTN sendo, portanto, considerados como perdas. Dos que foram avaliados pelos especialistas, 807 (88,0%) cursaram com a normalização dos valores de 17-OHP e 110 (12,0%) receberam confirmação do diagnóstico de HAC.

A **figura 1** ilustra todo o processo da triagem neonatal da HAC durante o período avaliado.

Figura 1: Fluxograma da Triagem Neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita



Fonte: autor

Dentre os RN com triagem alterada, nota-se uma considerável diminuição da idade no momento da coleta, de 9,5 dias em 2014 para 4,0 dias em 2022.

No entanto, a mediana do tempo entre a coleta da amostra de sangue e a sua chegada no SRTN (tempo de retenção), apesar de apresentar leve diminuição de 0,5 dias entre 2014 e 2022, demonstrou uma tendência à estabilidade no geral, com exceção dos anos de 2015 e 2020, nos quais houve aumento de 1 dia.

No geral, observa-se uma queda da idade da coleta e flutuações dos valores das outras duas variáveis. O tempo mediano, em dias, da retenção da amostra de 17-OHP apresentou um comportamento de constância, permanecendo com valores parecidos de ano a ano, apesar de pequenas flutuações. Já o tempo total da TN para HAC teve flutuações mais relevantes.

A **Tabela 1** e o **Gráfico 1** demonstram essas variações ao longo do tempo durante os 10 anos de estudo.

Na **Tabela 1** é possível identificar, também, o tempo de processamento das amostras alteradas pelo SRTN, com medianas entre 4 e 6 dias do momento de recebimento da amostra até a liberação do resultado do exame.

Tabela 1: Valores da mediana da idade da coleta, do tempo de retenção e do tempo total da triagem para Hiperplasia Adrenal Congênita ao longo do tempo do estudo (2014 a 2022)

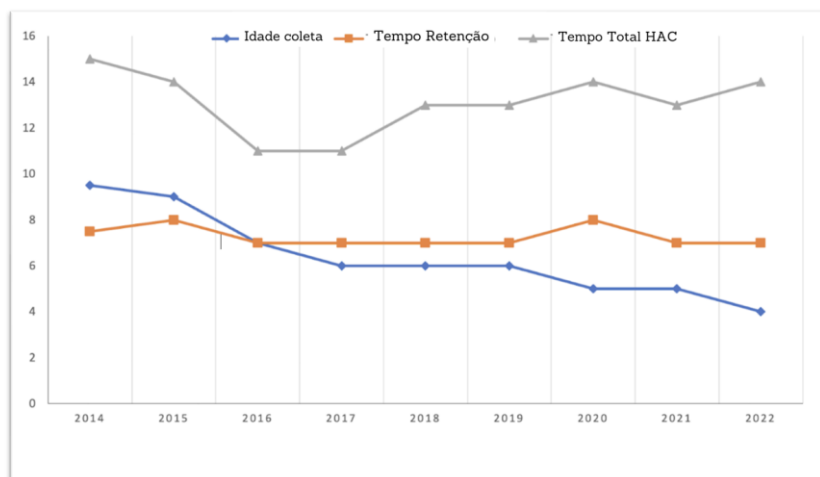
Ano	Idade na coleta de 17-OHP - dias (mediana [IIQ])	Tempo de retenção - dias (mediana [IIQ])	Tempo de processamento - dias (mediana [IIQ])	Tempo total da triagem - dias (mediana [IIQ])
2014	9,5 (6,0 - 14,0)	7,5 (5,0 - 11,0)	6,00 (4,0 - 7,8)	15 (11,0 - 21,0)
2015	9,0 (5,0 - 16,0)	8,0 (4,0 - 13,0)	5,00 (3,3 - 5,6)	14 (9,0 - 18,0)
2016	7,0 (5,0 - 11,0)	7,0 (3,0 - 11,0)	4,00 (4,0 - 4,7)	11 (8,0 - 15,0)
2017	6,0 (4,0 - 12,0)	7,0 (3,0 - 10,0)	5,00 (3,0 - 5,2)	11 (8,0 - 15,0)
2018	6,0 (4,0 - 9,0)	7,0 (3,3 - 12,0)	6,00 (4,0 - 6,4)	13 (10,0 - 17,0)
2019	6,0 (4,0 - 8,0)	7,0 (4,0 - 11,0)	5,00 (4,0 - 5,4)	13 (9,0 - 16,0)
2020	5,0 (3,0 - 7,0)	8,0 (5,0 - 13,0)	5,00 (3,0 - 5,2)	14 (9,8 - 19,0)
2021	5,0 (4,0 - 7,0)	7,0 (4,0 - 10,8)	6,00 (5,0 - 6,3)	13 (10,3 - 17,0)
2022	4,0 (3,0 - 6,0)	7,0 (5,0 - 10,0)	6,00 (4,0 - 6,4)	14,0 (10,0 - 18,0)

*SRTN: serviço de referência de Triagem neonatal/ 17-OHP: 17 alfa hidroxiprogesterona/ IIQ: intervalo interquartil

Fonte: Autor

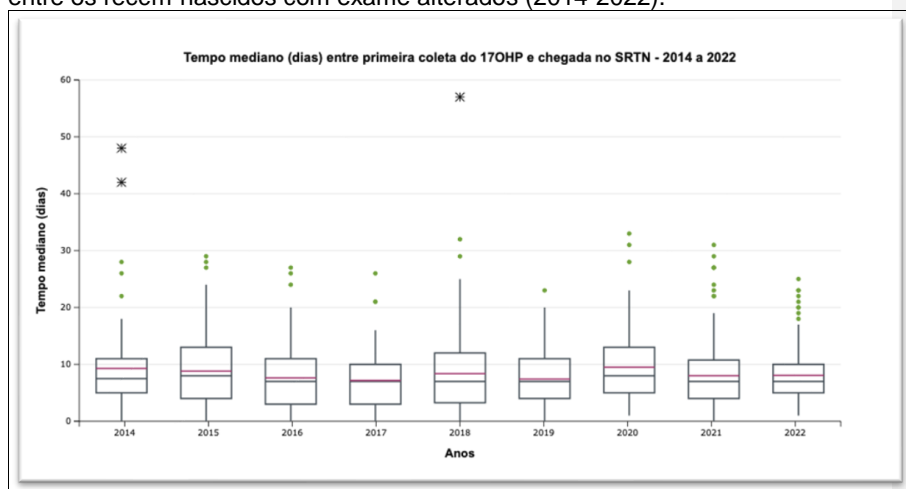
Os **Gráficos 2 e 3** representam os mesmos dados acima em gráficos de Box Plot. Sendo que o **Gráfico 2** demonstra os valores do tempo de armazenamento da primeira amostra entre a coleta e chegada ao SRTN, como já dito anteriormente, com poucas variações. Já o **Gráfico 3** mostra a queda da mediana da idade ao longo dos anos, chegando, no ano de 2022, a 4 dias de vida.

Gráfico 1: Distribuição linear do tempo mediano (dias) de retenção da amostra, tempo total de triagem e idade no momento da coleta (2014 – 2022).



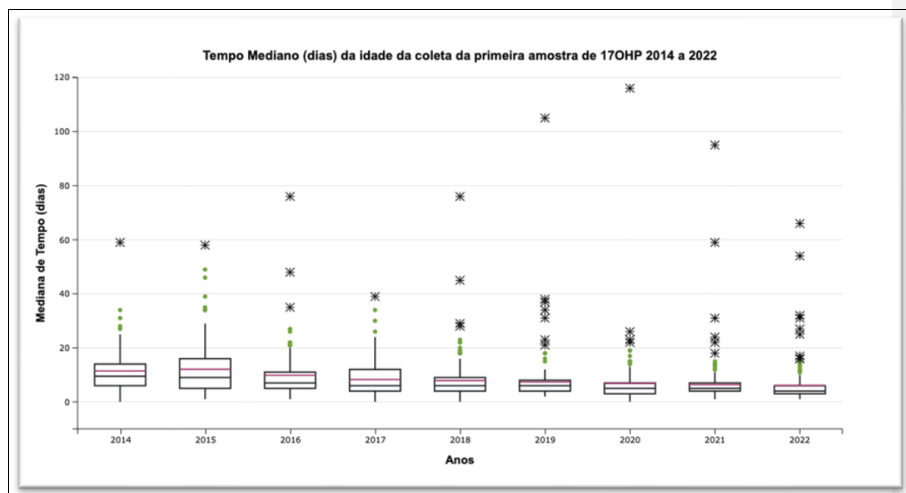
Fonte: Autor

Gráfico 2: Box- Plot do tempo mediano (dias) de armazenamento da 17-OHP entre os recém-nascidos com exame alterados (2014-2022).



Fonte: Autor

Gráfico 3: Box- Plot da mediana de idade à coleta da 17-OHP entre os recém-nascidos com exames alterados (2014-2022).



Fonte: autor

Entre 2014 e 2022, 110 crianças tiveram o diagnóstico de HAC confirmado após investigação diagnóstica, sendo 64 meninos (58,2%) e 46 meninas (41,8%).

Na **Tabela 2**, encontra-se a cobertura anual da triagem neonatal, demonstrando que pelo menos 85,5% dos nascidos vivos do estado da Bahia passaram pelo processo de triagem para a HAC desde sua inclusão no PNTN em 2014. Também é possível ver a incidência da condição genética a cada ano, variando entre 1:21.858 a 1:10.345 nascidos vivos, com uma média de 13,75 diagnósticos por ano.

Tabela 2: Incidência da Hiperplasia Adrenal Congênita e Cobertura da Triagem Neonatal (2014-2022).

<i>ANO</i>	<i>NASCIDOS VIVOS - N</i>	<i>COBERTURA - N (%)</i>	<i>NÚMERO CONFIRMADOS - N</i>	<i>INCIDÊNCIA</i>
2014	204.034	174.359 (85,4)	15	1:11.623
2015	206.655	177.175 (85,7)	14	1:12.655
2016	199.830	169.276 (84,7)	16	1:10.579
2017	204.096	174.867 (85,6)	8	1:21.858
2018	205.332	175.880 (85,6)	17	1:10.345
2019	197.249	169.423 (85,8)	14	1:12.101
2020	188.960	161.855 (85,6)	8	1:20.231
2021	185.459	158.949 (85,7)	9	1:17.661
2022	173.824	148.807 (85,6)	9	1:16.534
TOTAL	1.765.439	1.510.591 (85,5)	110	1:13.732

6. DISCUSSÃO

O estudo mostra que a TN da HAC no estado da Bahia entre os anos de 2014 e 2022 obteve uma cobertura de 85,5%, diagnosticando 110 crianças nesse período, obtendo uma incidência da doença de 1:13.732 triados. Entre as crianças diagnosticadas, a maioria (58,2%) era do sexo masculino. A diminuição progressiva da mediana da idade da coleta da primeira amostra de 9 dias para 4 dias demonstra uma melhora na qualidade da TN para HAC. Mas, ao mesmo tempo, ainda observamos uma mediana de tempo de armazenamento acima da preconizada. Nota-se ainda dificuldades durante o processo da triagem, como 258 (18,3%) de perdas após a primeira amostra da 17-OHP alterado e 175 (16,0%) de óbito antes da conclusão da TN.

A cobertura da TN para HAC observada nesse estudo está acima da média nacional, que flutuou entre 80,08% e 83,98% no período de 2016 a 2020, segundo dados oficiais do Ministério da Saúde. Comparando aos demais estados nordestinos, temos que a Bahia apresentou o segundo melhor desempenho, ficando atrás apenas de Alagoas que teve uma cobertura de 87,47% no ano de 2016²⁸. É importante salientar que a Bahia apresentou maior estabilidade na cobertura quando comparada aos demais estados da região Nordeste, mantendo-se sempre acima de 84% de cobertura entre 2014 e 2016²⁸.

Ao verificarmos a performance dos estados das demais regiões brasileiras, é notável que a Bahia possui um bom desempenho geral, mas o destaque fica com os estados de Minas Gerais, Rondônia e o Distrito Federal, que conseguiram atingir uma cobertura da TN maior que 90% entre 2014 e 2016.²⁸ No entanto, é importante destacar que as regiões Norte e Nordeste, no geral, possuem uma taxa de cobertura menor que as demais, o que pode ser consequência dos menores índices de desenvolvimento humano e da distribuição de renda insatisfatória nessas regiões, bem como sugere uma carência de investimentos na assistência à saúde da população local²⁹.

A incidência calculada pelo presente estudo sofreu significativas variações durante o período analisado, atingindo um valor máximo no ano de 2018, de 1:10.345, estando dentro do que é visto na média nacional, estimada entre 1:10.000 e 1:18.000⁵. Contudo, a menor incidência observada pelo presente estudo se deu no ano de 2017, com valor de 1: 21.858, que colocaria a Bahia abaixo da média nacional e de estados como Minas Gerais (1:19,927) e Santa Catarina (1:11.655)³⁰. Essa variação encontrada na Bahia pode ser explicada pelo fenômeno de deriva genética, um mecanismo evolutivo caracterizado pela flutuação aleatória na frequência da expressão de alelos na população, sendo esperada nesse cenário³¹.

É indispensável apontar a possibilidade da existência de subnotificação de HAC na Bahia, o que pode significar que as crianças com formas mais brandas da doença sobrevivam por anos sem o diagnóstico e tratamento adequados ou, caso sejam afetadas pela forma PS, venham a óbito precocemente. Um fato que corrobora para a hipótese da subnotificação de diagnósticos na Bahia é que, dentre as crianças que tiveram resultados alterados na primeira amostra, apenas 68,2% foram submetidas à avaliação clínica com médico especialista e realização de exames confirmatórios, muito abaixo da performance observada em estudos conduzidos em outros estados brasileiros, como Minas Gerais e Rio de Janeiro, que conseguiram 100% de comparecimento dos casos suspeitos^{30,32}. Esse cenário sinaliza a falta de comunicação efetiva entre a tripartite composta pelo SRTN, a unidade de saúde de origem/referência do neonato e a família, resultando em dificuldade de localizar efetivamente a criança no caso desse estudo.

No entanto, é importante destacar o desafio de se conseguir comparecimento de 100% em um estado com as dimensões físicas e populacionais da Bahia, bem como as especificidades e peculiaridades dos estudos onde foi visto esses resultados tão expressivos. É possível supor que esses achados tenham sido obtidos por se tratar de estudos menores, com N pequeno e com metodologia diversa. Além disso, outras diferenças podem ser explicadas pela grande

diversidade genética da população brasileira, cuja expressão difere grandemente entre as unidades federativas.

Por fim, destaca-se que, dentre as crianças diagnosticadas pelo SRTN na Bahia, a maioria (58,2%) era do sexo masculino. Os dados encontrados nesse estudo também divergem dos resultados encontrados em outras pesquisas, onde a maioria dos lactentes diagnosticados eram do sexo feminino e tal fato era atribuído a falta de TN para HAC, visto que a doença é autossômica e, portanto, deveria ter incidência semelhante entre os sexos³³.

A diminuição progressiva da mediana da idade da coleta da primeira amostra de 9 dias para 4 dias demonstra uma melhora na qualidade da TN para HAC, estando de acordo com o estabelecido no PNTN e acima da média nacional, visto que a porcentagem de coletas do TN realizadas até o quinto dia de vida foi de apenas 58,06% em 2020. Esse número pode ser reflexo de, dentre outros fatores, o grande número de postos de coleta para TN disponíveis na Bahia, visto que, no ano de 2016, o estado possuía 3630 pontos de coleta, o que correspondia a metade dos pontos de coleta do Nordeste, o triplo da quantidade de pontos da região Norte e o equivalente aos postos de coleta das regiões Centro-Oeste e Sul inteiras²⁸.

No entanto, ao mesmo tempo, ainda observamos uma mediana de tempo de retenção acima da preconizada, que não deve superar 2 dias, de acordo com o manual técnico brasileiro³⁴. Assim, podemos observar que a Bahia possui um período de retenção da amostra acima da média dos estados das regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste (com exceção do Rio de Janeiro), mas menor que estados como Piauí, Maranhão e Amazonas²⁸. Dessa forma, ao tratar desse indicador de qualidade da TN, dois fatores principais devem ser analisados, são eles: o tempo demorado para a postagem das amostras pelo posto de coleta e o tempo que a amostra leva para chegar no SRTN após sua postagem²⁸. Logo, é possível especular algumas possíveis causas desse fenômeno, como o

treinamento inadequado das equipes que realizam a coleta de amostras e a dificuldade de transporte do papel-filtro até o SRTN, seja por indisponibilidade de pessoal, dificuldade de acesso aos postos de coleta em locais afastados, distância considerável entre o posto de coleta e o SRTN, custos com o Correio e falta de veículos para transporte. Por fim, foi possível identificar que o tempo entre a coleta da amostra e sua chegada no SRTN manteve uma tendência à estabilidade durante o período observado, abrindo margem para a discussão da necessidade de uma nova forma de transporte dessas amostras, visando maior agilidade do processo, que hoje utiliza o SEDEX, serviço prestado pelos Correios e sujeito a inúmeras questões externas à triagem neonatal, como a ocorrência de greves.

Nota-se, ainda, outras dificuldades durante o processo da triagem, como 253 (18,8%) perdas após a amostra da 17-OHP alterada. Essas perdas podem decorrer de várias situações, como a falta de resposta ao chamado da busca ativa, mudanças de endereço, mudanças de estado, ausência de interesse da família em continuar o processo de triagem (seja por falta de conhecimento acerca de sua importância, dificuldades logísticas ou financeiras etc.), dificuldades na comunicação entre a busca ativa e a unidade de saúde de referência da família, dentre outras^{35,36}.

Outra dificuldade observada foi a ocorrência de óbitos entre os RN com alteração da 17-OHP, antes mesmo de comparecerem à consulta com especialista. Alguns desses óbitos podem ter decorrido de causas não evitáveis, visto que a 17-OHP possui níveis maiores nos RN prematuros, então ela poderia estar aumentada sem ser a causa da morte, tendo o óbito decorrido de outras complicações advindas da prematuridade extrema. Outro fator importante a ser considerado é a mortalidade neonatal significativa do estado da Bahia, que pode explicar o grande número de óbitos encontrado no presente estudo, sem que esses tenham relação direta com a HAC, podendo ser atribuídos a outras causas como infecções, complicações gestacionais e no parto, afecções maternas, dentre outras³⁷.

Ademais, ao tratarmos sobre a qualidade da TN para HAC, é preciso considerar ainda uma variável importante, que é o tempo necessário para o processamento das amostras e liberação dos resultados pelo serviço de triagem neonatal. No presente estudo foi encontrada uma mediana entre 4 e 6 dias para os anos analisados, o que coloca a Bahia em posição de destaque na região Nordeste, com um dos menores tempos de processamento, junto com os estados de Alagoas e Sergipe²⁸. Contudo, o estado possui performance inferior a todos os estados da região Sul do Brasil (que variam entre 2 e 3 dias, em 2014), bem como dos estados de Mato Grosso do Sul (3 dias) e Minas Gerais (2 dias)²⁸. Também fica clara a disparidade entre os serviços de TN brasileiros, visto que as regiões Norte e Nordeste chegaram a apresentar tempos de processamento superiores a 100 dias²⁸ no ano de 2016, o que é extremamente prejudicial para o RN com diagnóstico positivo para HAC, o qual pode apresentar crises de perda de sal durante esse período e receber um tratamento pouco efetivo nas unidades de atendimento devido ao desconhecimento do resultado da TN.

Este trabalho tem como limitações a inconsistência na qualidade do preenchimento e atualização das fichas dos RNs, ausência de informações e erros do sistema durante a coleta no SRTN, falta de informações consolidadas sobre o desfecho dos RN, principalmente relacionados aos óbitos e às perdas. Contudo, esse estudo traz informações valiosas sobre a dinâmica da triagem neonatal para HAC no estado da Bahia.

Vale a pena ressaltar a partir desse estudo a importância da otimização do transporte das amostras e de melhorias na busca ativa, como educação continuada dos profissionais de saúde envolvidos na coleta, bem como a expansão dos horários de funcionamento dos postos de coleta e transporte (incluindo feriados) além de investimentos em um sistema de informação unificado e de tecnologia digital mais eficiente que consiga sinalizar a necessidade de manejo dos pacientes com resultados alterados para o SRTN o mais rápido possível³⁸. Obviamente, todas essas soluções propostas

demandariam um investimento maior, o que requer ações políticas eficientes e prioritárias, bem como ações tripartites para ocorrerem.

Por fim, conclui-se que a TN para HAC é uma política pública recente, que demonstra benefícios importantes para a população, sobretudo com a garantia de maiores chances de sobrevivência para o RN e melhor qualidade de vida para a criança e seus familiares. No entanto, o presente estudo destacou a importância de estudos de avaliação para detectar pontos importantes aos quais a atenção do SRTN, da população, das equipes de saúde e do governo deve se voltar, a fim de promover ações com a finalidade de aprimorar a atenção à saúde a todos aqueles afetados pela HAC.

REFERÊNCIAS

1. Hiperplasia Adrenal Congênita – NUPAD. <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/topicos-em-saude/hiperplasia-adrenal-congenita/> (accessed 14 Apr2023).
2. Saúde M DA. Hiperplasia Adrenal Congênita - Triagem Neonatal. Brasília, 2015.
3. White P, Bachega TSS. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: From birth to adulthood. *Semin Reprod Med* 2012; 30. doi:10.1055/s-0032-1324724.
4. Ministério da Saúde. (2012). *PORTARIA Nº 2.829, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2012*. Portaria Ministério Da Saúde. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html
5. Castanheira Candido da Silva C, Cristina Pedroso de Paula L, Leal Nascimento M, Estevão Barbosa M, Del Roio Liberatore Jr R, Machado Pinto R *et al*. Guia Prático de Atualização -Hiperplasia adrenal congênita: triagem neonatal. 2019.
6. Vargas VMA, Kurdian MC. Hiperplasia Congênita de Supra - Renal. *Rev Med (Puebla)*. 2012. <http://www.hse.rj.saude.gov.br/profissional/revista/36b/hiperplasia.a.sp> (accessed 14 Apr2023).
7. Bento LR, Ramos CCA, Gonçalves EM, Mello MP de, Baptista MTM, Lemos-Marini SHV de *et al*. Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase, forma clássica: estudo da frequência em famílias de indivíduos afetados. *Revista Paulista de Pediatria* 2007; 25. doi:10.1590/s0103-05822007000300002.
8. Barra CB, Silva IN. Management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children and adolescents: review. *Revista Médica de Minas Gerais* 2022; 32. doi:10.5935/2238-3182.2022e32209.
9. Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ, da Silva CMD, Beltrão LA, Spritzer PM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: A population based study with 108,409 infants. *BMC Pediatr* 2017; 17. doi:10.1186/s12887-016-0772-x.
10. SBTEIM - Sociedade Brasileira Triagem Neonatal Erros Inatos do Metabolismo - Histórico. <https://www.sbteim.org.br/conteudo.aspx?id=12> (accessed 14 Apr2023).
11. Estatuto da Criança e do Adolescente Lei 8069/1990. 1990. <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1990/lei-8069-13-julho-1990-372211-publicacaooriginal-1-pl.html> (accessed 14 Apr2023).
12. BRASIL. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. 2002 www.saude.gov.br/sas.

13. Leão LL, De Aguiar MJB. Newborn screening: What pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84. doi:10.2223/JPED.1790.
14. Ministério da Saúde. (n.d.). *PORTARIA Nº 822, DE 06 DE JUNHO DE 2001*. 2001. Retrieved April 14, 2023, from https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html
15. Güran T, Tezel B, Çakır M, Akıncı A, Orbak Z, Keskin M *et al*. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in turkey: Outcomes of extended pilot study in 241,083 infants. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2020; 12: 287–294.
16. Güran T, Tezel B, Gürbüz F, Eklioğlu BS, Hatipoğlu N, Kara C *et al*. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019; 11: 13–23.
17. De Hora MR, Heather NL, Webster D, Albert BB, Hofman PL. Birth Weight-or Gestational Age-adjusted Second-tier LCMSMS Cutoffs Improve Newborn Screening for CAH in New Zealand. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2021; 106: E3390–E3399.
18. De Hora MR, Heather NL, Webster DR, Albert BB, Hofman PL. Evaluation of a New Laboratory Protocol for Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in New Zealand. *Int J Neonatal Screen* 2022; 8. doi:10.3390/IJNS8040056.
19. Matharu PK, Held PK, Allen DB. Multiple 17-OHP Cutoff Co-Variates Fail to Improve 21-Hydroxylase Deficiency Screening Accuracy. *Int J Neonatal Screen* 2022; 8. doi:10.3390/IJNS8040057.
20. Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* 2005; 8: 54–66.
21. Seth A. Optimizing Stature in Congenital Adrenal Hyperplasia: Challenges and Solutions. *Indian J Pediatr* 2019; 86: 489–491.
22. Fox DA, Ronsley R, Khowaja AR, Haim A, Vallance H, Sinclair G *et al*. Clinical Impact and Cost Efficacy of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr* 2020; 220: 101-108.e2.
23. Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res* 2007; 67: 284–291.
24. Castro PS, Rassi TO, Araujo RF, Pezzuti IL, Rodrigues AS, Bachega TASS *et al*. High frequency of non-classical congenital adrenal hyperplasia form among children with persistently elevated levels of 17-hydroxyprogesterone after newborn screening. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32: 499–504.
25. Miranda MC De, Haddad LBDP, Madureira G, Mendonca BB De, Bachega TASS. Adverse Outcomes and Economic Burden of Congenital

- Adrenal Hyperplasia Late Diagnosis in the Newborn Screening Absence. *J Endocr Soc* 2020; 4: bvz013.
26. Miranda MC de, Haddad LB de P, Trindade E, Cassenote A, Hayashi GY, Damiani D *et al*. The Cost-Effectiveness of Congenital Adrenal Hyperplasia Newborn Screening in Brazil: A Comparison Between Screened and Unscreened Cohorts. *Front Pediatr* 2021; 9. doi:10.3389/FPED.2021.659492.
 27. *Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS*. (n.d.). Retrieved April 14, 2023, from <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
 28. Ministério da Saúde. (2021). Caderno de Informação – Triagem Neonatal. www.saude.gov.br
 29. Santos, J. A. F. (2018). Classe Social, território e desigualdade de saúde no Brasil. *Saúde e Sociedade*, 27(2). <https://doi.org/10.1590/s0104-12902018170889>
 30. Pezzuti, I. L., Barra, C. B., Mantovani, R. M., Januário, J. N., & Silva, I. N. (2014). A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Jornal de Pediatria*, 90(3), 300–307. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.09.007>
 31. Bach, J. F. (2019). Genetic drift in mammals. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 91. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920190339>
 32. Cardoso, C., Fonseca, A., Oliveira, M., Pereira, B., & Guimarães, M. (2005). Triagem Neonatal Para Hiperplasia Adrenal Congênita: Experiência do Estado do Rio de Janeiro. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 49(1).
 33. Gidlöf, S., Falhammar, H., Thilén, A., von Döbeln, U., Ritzén, M., Wedell, A., & Nordenström, A. (2013). One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: A retrospective, population-based cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 1(1). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70007-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70007-X)
 34. BRASIL. Ministério da Saúde. (2016). Triagem Neonatal Biológica: Manual Técnico. In *Departamento de atenção especializada e temática* (Vol. 1).
 35. Hrcic, N., Goga, A., Hrcic, S., Hatibovic, H., & Hodzic, D. (2021). Factors Affecting Neonatal Hearing Screening Follow-up in Developing Countries: One Institution Prospective Pilot Study. *Medeniyet Medical Journal*. <https://doi.org/10.5222/mmj.2021.19577>
 36. de Sá Lima Lucena, M. H. M., & Cavalcanti, H. G. (2023). Maternal and child predictors associated with loss to follow-up in the newborn hearing screening program: a cohort study in maternity hospitals in northeastern Brazil. *CODAS*, 35(6). <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20232022114>
 37. Fernandes Moreira, E. A., Cardoso de Oliveira, I., & Barbosa de Andrade, F. (2020). Morbidade e mortalidade infantil com foco nas causas perinatais no nordeste brasileiro. *Revista Ciência Plural*, 6(3). <https://doi.org/10.21680/2446-7286.2020v6n3id19943>
 38. Edelman, S., Desai, H., Pigg, T., Yusuf, C., & Ojodu, J. (2020). Landscape of congenital adrenal hyperplasia newborn screening in the

United States. *International Journal of Neonatal Screening*, 6(3).
<https://doi.org/10.3390/IJNS6030064>

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você, paciente com mais de 18 anos, ou seu responsável legal, estão sendo consultados sobre a possibilidade de autorizar sua participação ou de seu(u) filho(a) menor em um estudo intitulado **“Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita: avaliação do desempenho de um programa do nordeste brasileiro”**.

Antes de qualquer decisão é importante que vocês entendam do que se trata o estudo, quais são os benefícios para outros pacientes com as mesmas doenças e o que envolve a participação, por isso a leitura desse documento é importante e pode ser feita em conjunto com o pesquisador responsável ou sozinho, como vocês preferirem. Além disso, durante todo esse processo da leitura terá sempre alguém disponível para esclarecer qualquer dúvida que surja. Levem o tempo que quiserem para definirem a participação ou não no estudo e se julgar necessário, consulte seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-los na tomada de decisão livre e esclarecida.

O objetivo principal desta pesquisa é avaliar os pacientes com diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) através da triagem neonatal (teste do pezinho) neste serviço. Para tanto, serão analisados os seguintes dados no prontuário médico que fica na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE/ Salvador) e, se houver ocorrido internação, no Hospital Geral Roberto Santos (HGRS). Os dados são: local de nascimento, data de nascimento, data em que foi feito o teste do pezinho, data dos exames de sangue, valores desses exames de sangue, sintomas no diagnóstico da doença, idade no momento do diagnóstico, forma da doença, necessidade de internação, idade que tinha na(s) internação(ões), data da alta da internação, causa(s) da internação, medicamentos que usou ou usa, necessidade de cirurgia(s) e causa da cirurgia. Todos esses dados serão tratados de modo sigiloso.

Esta pesquisa está sob responsabilidade de Ianne Acássia Rapôso Duarte Costa, estudante de medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), sob a orientação de Dra^a Carolina de Godoy Almeida, docente da

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e médica preceptora do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS). Esta pesquisa seguirá os Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde. Caso seja a primeira vez no serviço, esses dados serão obtidos através de uma entrevista em formato de história clínica, que irá ocorrer durante a primeira consulta sua ou de seu(ua) filho(a) na presença de um médico. As perguntas serão sobre os dados já mencionados acima.

Através dos resultados desse estudo acreditamos que estaremos aptos a melhorar cada vez mais a triagem neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita, compreendendo melhor onde ainda existem falhas, onde estamos agindo de maneira adequada e como podemos modificar a atuação atual para atingirmos uma melhor eficácia, com menos internações, menos complicações e menos óbitos. Salientamos que sua participação ou de seu(ua) filho(a) será voluntária, não existindo nenhum tipo de recompensa financeira aos participantes.

Se decidir participar, durante todo o período do estudo você(s) terá(ão) o direito de tirar dúvidas ou solicitar qualquer outro esclarecimento, basta entrar em contato com os pesquisadores pelos canais disponibilizados abaixo. Você(s) tem garantido o direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo, constrangimento ou retaliação, pela sua decisão. Ou seja, sem penalização alguma para o tratamento que você ou seu(ua) filho(a) já vem recebendo na APAE-Salvador ou outro serviço. Em casos de danos comprovadamente causados pela pesquisa, os participantes serão indenizados pelas pesquisadoras.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo de identidade. Os dados serão divulgados apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários (participantes). Ao concordar receberá uma cópia deste termo onde consta o número do telefone da pesquisadora principal e da pesquisadora assistente e do CEP, que poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Por fim, é essencial esclarecer que sempre há riscos envolvidos em toda e qualquer pesquisa com pessoas. Neste estudo, com uso de prontuários,

entendemos que os riscos estão relacionados a segurança dos dados cadastrais e a perda de confidencialidade. Esses riscos serão minimizados ao realizar uma coleta criteriosa e ao dificultar a identificação dos participantes, pois a identificação ocorrerá com números e letras. Somado a isso, em caso de desconforto ou risco emocional decorrente de alguma pergunta feita pelo pesquisador, o ocorrido deve ser prontamente comunicado e será ofertada as providências adequadas para a sua solução e minimização, como suporte emocional, bem como respeitado o direito de encerrar a participação em qualquer momento durante a pesquisa. Essa pesquisa não possui riscos físicos ou biológicos a você ou a seu(u) filho(a).

Os dados obtidos nessa pesquisa serão armazenados no computador, de uso individual, com proteção de senha de segurança e de propriedade das pesquisadoras por um período de cinco anos, para realização de análise dos dados. Após esse período a pesquisa será encerrada e esses dados serão excluídos deste computador permanentemente, sendo deletados todos os arquivos e lixo eletrônico. Além disso, quaisquer materiais que tenham sido impressos serão incinerados dentro do mesmo período.

Esse documento tem duas vias de igual conteúdo, uma ficará com você e a outra com o pesquisador. Todas as páginas deverão ser rubricadas e a última deverá ser assinada.

Contatos dos pesquisadores responsáveis pelo estudo:

Pesquisadora Assistente:

Ianne Acássia Rapôso Duarte Costa; (71)-99169-3857;
iannecosta20.2@bahiana.edu.br

Pesquisadora Principal (orientadora):

Dra^a Carolina de Godoy Almeida; 71-987895623;
carolinaalmeida@bahiana.edu.br

Em caso de dúvida ou denúncia, contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital Geral Roberto Santos, no 2º andar do anexo.

Endereço: Rua Direto do Saboeiro, Cabula, Salvador-BA, CEP: 41180-780

Tel: (71)3103-8869 e-mail: hgrs.cep@saude.ba.gov.br

Salvador, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Responsável

Assinatura do pesquisador assistente

Assinatura do pesquisador responsável

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TALE (4 A 18 ANOS)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)**Para crianças e adolescentes (maiores de 4 anos e menores de 18 anos) e para legalmente incapaz.**

Oi, você foi convidado para participar de uma pesquisa cujo o nome é: “*TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA: AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE UM PROGRAMA DO NORDESTE BRASILEIRO*”. Quem organiza essa pesquisa somos eu, Ianne Acássia Rapôso Duarte Costa, aluna de Medicina, e minha professora, Carolina de Godoy Almeida. Estamos conversando para que eu te explique o que é essa pesquisa e aí você possa me dizer se você deseja ou não participar.

Primeiro, queria dizer que você só irá participar se quiser, e se não quiser você pode comunicar sua decisão para mim, para a professora ou aos seus pais a qualquer momento. Nada irá acontecer. Nenhuma punição, nem castigo. Fique tranquilo, você continuará a ser atendido por seu pediatra do mesmo modo que antes, com o mesmo carinho.

Eu e você, ou se preferir, você e seus pais, devem passar um tempo juntos para tirar todas as dúvidas que existirem. Pergunte quantas vezes quiser e, se ainda não ficou claro, pergunte novamente. Esse momento é muito importante.

Nós iremos precisar das informações que estão no seu prontuário, mas para isso, precisamos que você nos autorize a usar aqueles dados que estão lá, pois eles dizem respeito a você, portanto são seus dados e só podem ser usados se você deixar. Em nenhum momento seu nome vai ser divulgado, ou seja, é tudo anônimo, segredo. Essas informações que vamos pegar iremos colocar em um banco de dados do computador e com isso irei fazer um trabalho de pesquisa. Provavelmente, iremos publicar esse trabalho em revista de medicina. Mas novamente eu te aviso que seu nome estará em segredo. Seus dados e das outras crianças que participarem do estudo ficarão armazenados no computador pessoal da minha professora e após 5 anos serão destruídos.

Os dados que preciso saber são a sua idade, sexo, número de consultas, de quanto em quanto tempo você vem ao pediatra, se já ficou doente antes, que sintomas tem mais frequentemente. Todos esses dados para que as consultas sua e de outras crianças fiquem cada vez melhor e que possamos atender vocês com mais qualidade. Essa pesquisa não irá causar nenhuma dor em você, e quase nenhum mal. O único risco que existe é de que ocorra falha no sistema de coleta e armazenamento dos dados, que buscarão ser evitadas pois você não será identificado por nome.

Caso aconteça algo errado, ou se tiver qualquer dúvida, você pode nos procurar pelos telefones (71) 98789-5623, da Prof^a. Carolina de Godoy Almeida, ou pelo telefone (71) 991693857, da aluna Ianne Acássia Rapôso Duarte Costa.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa *TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA: AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE UM PROGRAMA DO NORDESTE BRASILEIRO*.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

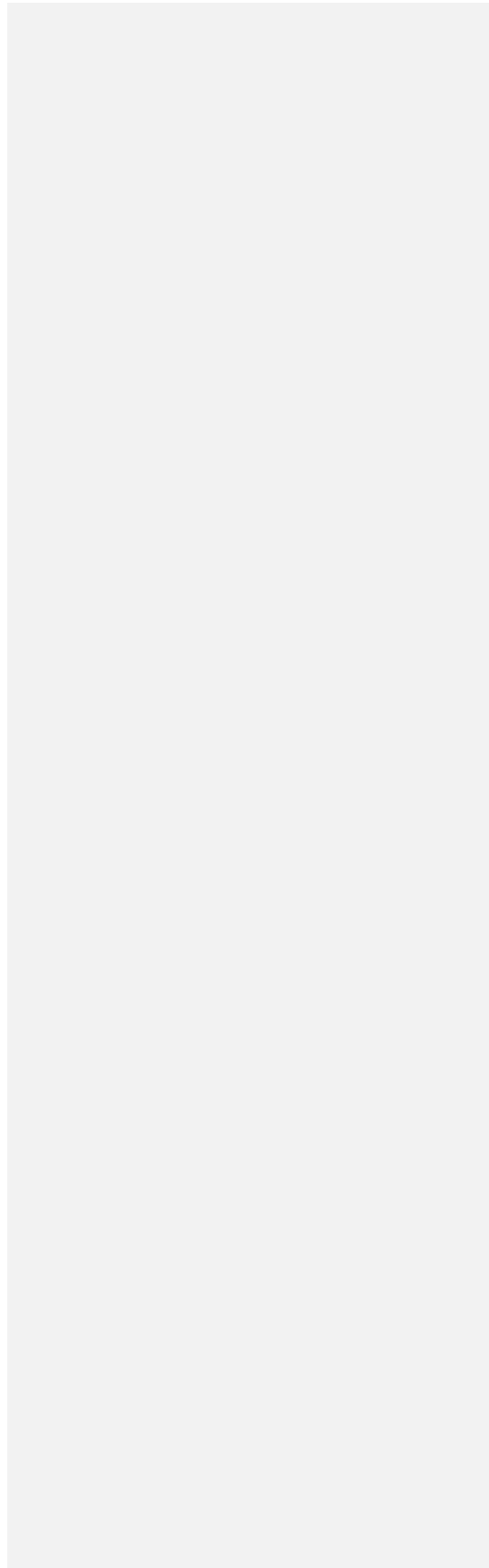
Salvador, ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor



Digital

Assinatura do pesquisador responsável



ANEXO A – PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA EM PESQUISA**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

HOSPITAL GERAL ROBERTO
SANTOS - BA



Título da Pesquisa: TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA: AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE UM PROGRAMA DO NORDESTE BRASILEIRO

Pesquisador: CAROLINA DE GODOY ALMEIDA

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 70656723.0.0000.5028

Instituição Proponente: Hospital Geral Roberto Santos - BA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.183.007

Apresentação do Projeto:

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) engloba um conjunto de síndromes transmitidas de forma autossômica recessiva, que se caracterizam por diferentes deficiências enzimáticas na síntese dos esteroides adrenais divididos em: mineralocorticóides, glicocorticóides e hormônios sexuais. Nesse contexto, essa patologia pode se apresentar como duas formas principais: a clássica que se divide em perdedora de sal, responsável por 75% dos casos, e a não perdedora de sal. Há ainda a forma não clássica, a virilizante. Dessa forma, o diagnóstico de HAC é feito através da triagem neonatal (TN), através da dosagem da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) no sangue do recém-nascido (RN). A TN para HAC no Estado da Bahia teve início em 2012, mas desde sua implantação não teve sua estrutura e eficácia avaliadas. Neste sentido o objetivo maior seria de avaliação os índices de desempenhos, bem como a eficácia e efetividade da triagem neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita através dos seus indicadores operacionais e os desfechos clínicos e laboratoriais dos recém-nascidos triados. Nesta perspectiva esse estudo é de caráter observacional de abordagem populacional, com dados individualizados e descritivos, ambispectivo, coleta retrospectiva de dados referentes

aos anos de 2014 a 2022, e coleta prospectiva de 2023 a 2026. Todos os recém-nascidos (RN) que foram submetidos à TN na rede de coleta conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS) no estado da Bahia durante o período serão elegíveis. Por sua vez os dados sobre a TN serão obtidos através do banco de dados do Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) do estado da Bahia e dos prontuários eletrônicos dessas crianças no próprio SRTN, onde essas informações são regularmente registradas. O número de nascidos vivos, será obtido no sítio do DATASUS/TABNET. Os dados sobre as internações das crianças com HAC serão obtidos dos prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes que foram internados no HGRS, por meio do sistema AGHUse e nos prontuários eletrônicos do SRTN.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia e efetividade da triagem neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita através dos seus indicadores operacionais e os desfechos clínicos e laboratoriais dos recém-nascidos triados. De forma descritiva a partir deste objetivo: a) Descrever incidência anual da doença no estado; b) Calcular cobertura da triagem neonatal para HAC; c) Identificar possíveis falhas na triagem neonatal para HAC; d) Verificar dados sobre acurácia do teste de triagem neonatal para HAC; e) Calcular a letalidade da doença; f) Identificar as manifestações clínicas iniciais dos lactentes no primeiro atendimento após triagem positiva para HAC; g) Estudar os internamentos com foco: na frequência, duração, complicações clínicas e evolução pós alta-hospitalar; h) Identificar medicamentos em uso no tratamento de HAC; i) Caracterizar as crianças estudadas em relação aos tipos de HAC, virilização e necessidade de cirurgias corretoras; j) Caracterizar o perfil laboratorial das crianças à admissão no SRTN.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo apresenta um risco principal no decorrer de sua realização que está relacionado ao desenvolvimento da coleta de dados e preenchimento incorreto das variáveis analisadas. Deve-se minimizar esse risco a partir de coleta judiciosa das informações, cumprindo com a objetividade do questionário pré-estabelecido. Essa por sua vez não possui riscos físicos ou biológicos aos participantes. Em relação aos benefícios objetiva-se o auxílio em futuras possíveis intervenções necessárias ao público-alvo à medida em que se compromete a realizar o levantamento de dados epidemiológicos e clínicos locais, contribuindo com medidas de melhoria para a saúde, ajudando na performance da TN para HAC e na atenção médica, principalmente imediata, à essas crianças buscando através de correções de possíveis falhas afim de evitar desfechos desfavoráveis, principalmente óbito.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Avaliação pertinente deste programa para doenças neonatais em função da (TN), especificamente na região nordeste, visando consolidar os dados epidemiológicos regionais para análise comparativa com outras regiões e implementação deste fluxo e da realização do exame específico com vista ao melhor desempenho a partir do diagnóstico precoce dessas crianças com HAC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Atendido as exigências protocolares mediante solicitação

Recomendações:

As avaliações de desempenho de um programa têm a finalidade de mensurar a performance profissional dos colaboradores, cumprimento do fluxo e às normas pré-estabelecidas com alinhamento dos objetivos do projeto e o valor agregado pelo programa para o alcance de metas definidas.

Conclusões ou Pendências e Lista de

Inadequações: Apto para execução do projeto, atentar para as recomendações

Considerações Finais a critério do CEP:

Enviar relatórios parciais (a cada 06 meses) e final da pesquisa, conforme exigência do CONEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2157877.pdf	16/06/2023 11:17:32		Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoHAC.pdf	16/06/2023 11:15:31	CAROLINA DE GODOY ALMEIDA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	07/06/2023 17:58:59	CAROLINA DE GODOY ALMEIDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_0_4_ANOS_CEP.docx	07/06/2023 17:57:57	CAROLINA DE GODOY ALMEIDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_4_18_ANOS_CEP.docx	07/06/2023 17:57:42	CAROLINA DE GODOY ALMEIDA	Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP.docx	07/06/2023 17:57:28	CAROLINA DE GODOY ALMEIDA	Aceito
---	---------------	------------------------	------------------------------	--------

Página 03 de

Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	07/06/2023 17:55:31	CAROLINA DE GODOY ALMEIDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_HAC_para_submissao.pdf	07/06/2023 17:46:44	CAROLINA DE GODOY ALMEIDA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 14 de Julho de 2023

Assinado por:
Jorge Luis Motta dos Anjos
(Coordenador(a))