

SAÚDE  
GABINETE DO SECRETÁRIO

**Resolução SS – 122, de 21 de novembro de 2013.**

Institui no Estado de São Paulo a Fase IV do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), incluindo a Deficiência da Biotinidase (DB) e a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) no Teste do Pezinho, a ser realizado em todos os estabelecimentos de Saúde, da Rede Privada, Filantrópica e do Sistema Único de Saúde no Estado de São Paulo, a partir de 26 de novembro de 201 e dá outras providências.

O Secretário de Estado da Saúde de São Paulo, considerando,

- Considerando a Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001, publicada no DOU de 07 de junho de 2001, que instituiu no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal / PNTN;
- Considerando a Portaria GM/MS nº 2.829, de 14 de dezembro de 2012, que incluiu no PNTN a Fase IV, estabelecendo os critérios e normas técnicas para a triagem de recém-nascidos com Hiperplasia Adrenal Congênita e a deficiência da Biotinidase;
- Considerando a Portaria GM/MS nº 506, de 06 de maio de 2013, que habilita o estado de São Paulo na Fase IV do PNTN;
- Considerando os pareceres técnicos do Grupo de Trabalho, composto por: médicos com expertise no cuidado de Pessoas com HAC e DB, técnicos dos laboratórios dos laboratórios do Teste do Pezinho, coordenadores dos Serviços de Referência de Triagem Neonatal e a Coordenação Estadual do PNTN (Resolução SS 104 de 07/10/2013, publicada em DOE 08/10/2013);

**Resolve:**

**Artigo 1º** - Aprovar o Protocolo Técnico Operacional da Fase IV do PNTN no Estado de São Paulo, constantes nos anexos desta Resolução.

**Parágrafo Único** – O Protocolo Técnico Operacional da Fase IV do PNTN é composto de quatro fases, conforme se segue:

1. Protocolo do Diagnóstico Clínico, Tratamento, seguimento clínico e exames complementares de pessoas com DB e HAC, cujo diagnóstico for realizado pelo Teste do Pezinho (ANEXO I);

2. Protocolo do Diagnóstico Laboratorial da Triagem Neonatal da DB e da HAC (ANEXO II);
3. Protocolo do Diagnóstico Clínico – laboratorial e tratamento emergencial da Fase Aguda da HAC (ANEXO III);
4. Protocolo da Rede de Assistência às pessoas com DB e HAC, cujo diagnóstico for realizado pelo Teste do Pezinho, incluindo as áreas de abrangência dos Serviços de Referência de Triagem Neonatal – Laboratórios do Teste do Pezinho (origem) e os Centros Especializados de Referência para DB e HAC (destino) (ANEXO IV).

**Artigo 2º** - Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

## ANEXO I

### **PROTOCOLO DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO, TRATAMENTO, SEGUIMENTO CLÍNICO E EXAMES COMPLEMENTARES DE PESSOAS COM DEFICIÊNCIA DA BIOTINIDASE e HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA DA TRIAGEM NEONATAL**

#### **Deficiência da Biotinidase (DB)**

A DB é um erro inato do metabolismo, que causa um defeito no metabolismo da vitamina biotina, o organismo não consegue reciclar ou usar a biotina da dieta. Nos indivíduos não tratados e com deficiência grave, por volta da sétima semana de vida, iniciam alterações neurológicas como crises convulsivas de difícil controle, hipotonia, microcefalia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e alterações cutâneas: dermatite eczematóide, candidíase e alopecia. Os indivíduos com deficiência grave diagnosticados tardiamente, crianças e adolescentes apresentam fraqueza dos membros, paresia espástica, diminuição da acuidade visual, perda auditiva e atraso do desenvolvimento. Os indivíduos com deficiência parcial podem ter hipotonia, *rash* cutâneo e perda de cabelos principalmente durante períodos de estresse.

#### **Prevalência**

Varia com a população estudada. A internacional é em torno de 1: 60.000 nascidos vivos, forma grave e parcial juntas. No Brasil temos um estudo de 1998 realizado em Curitiba (PINTO et cols.) que encontrou 2 pacientes em pesquisa de 125.000 amostras, valor próximo a 1:60. 000. Outro estudo em 2004 (NETO et cols.) de 225.136 amostras foram encontrados 2 pacientes com a forma grave e 1 com a forma parcial, dando uma prevalência conjunta de 1: 41.000 nascidos vivos. Na verdade, a prevalência brasileira será estabelecida após a implantação do teste da atividade da biotinidase na Triagem Neonatal em todo território nacional.

#### **Genética**

A DB é uma doença genética, hereditária de herança autossômica recessiva, ou seja, os pais obrigatoriamente têm pelo menos uma cópia de um gene alterado e se o casal é heterozigoto (Aa) a cada gestação correm risco de ter um filho afetado ou filha afetada, uma chance em quatro, ou seja, 25% a cada gestação. O gene alterado carrega a informação para produzir a enzima biotinidase errada e por isso a enzima não funciona direito. Os pais que têm pelo menos um gene (A) com a informação correta não apresentam nenhum problema, porque produzem cerca de 50% de uma enzima normal, que vai fazer a sua função de prover biotina para um metabolismo normal. Deve ser realizado o aconselhamento genético aos pais e os irmãos, que também devem ser testados quanto a DB.

#### **Diagnóstico**

É primariamente laboratorial. Considera-se deficiência grave, quando a atividade da enzima biotinidase no plasma é menor do que 10%, e parcial quando a atividade é de 10 a 30%. O diagnóstico da forma grave e parcial já pode ser feito na triagem neonatal, garantindo diagnóstico e tratamento precoce,

prevenindo as manifestações clínicas graves da doença. Todas as crianças, com teste da triagem neonatal positivo devem realizar a dosagem plasmática da biotinidase para o diagnóstico de certeza.

### **Tratamento**

Limita-se à suplementação de biotina por via oral na dose de 20 mg/dia durante toda a vida do doente. Aquelas pessoas que já possuem os sintomas da doença têm melhora com o uso da biotina, com regressão parcial do quadro clínico. Mas, muitas vezes necessitam de tratamento das alterações visuais, auditivas e de desenvolvimento neuropsicomotor. Os indivíduos tratados precocemente devem permanecer assintomáticos, desde que mantenham o tratamento com biotina oral pela vida toda.

### **Acompanhamento**

Todas as crianças detectadas com DB devem fazer exame oftalmológico e teste de audição uma vez ao ano; ter atendimento regular com o médico da unidade básica de saúde e avaliação anual em Centro de Referência. Para as crianças ou adolescentes com sintomas devem ser avaliados no Centro Especializado de Referência e a realização da dosagem de ácidos orgânicos na urina se houver retorno de sintomas após terapia com a biotina (em geral por falta de adesão). A dosagem de biotina em sangue ou urina pode ser útil para detectar falha de adesão ao tratamento.

### **Hiperplasia Adrenal Congênita**

HAC é um erro inato do metabolismo, que causa a falta de uma enzima, a 21 - Hidroxilase em 90 a 95% dos casos. Doença genética, congênita, crônica e incurável, cujo diagnóstico precoce, pode ser feito pelo Teste do Pezinho.

A deficiência dessa enzima determina a insuficiência hormonal dos glicocorticóides e dos mineralocorticóides, o que causa a deficiência na síntese da aldosterona e o excesso dos andrógenos. O conjunto de manifestações clínicas de correntes dessas falhas hormonais, podem se manifestar e sob três formas clínicas: forma clássica perdedora de sal (60% dos casos), forma clássica não perdedora de sal e a forma não clássica.

A forma perdedora de sal é a mais grave e causa nas meninas a virilização da genitália externa (malformação genital / genitália ambígua) e na fase tardia da doença nos meninos (puberdade precoce). Os Bebês de maior risco de morte são os meninos e meninas, nos quais a virilização da genitália não é identificada ao nascer. A deficiência dos hormônios mineralocorticóides causa a crise adrenal ou fase aguda da HAC, com o início dos sinais já acontecem na primeira semana de vida desses bebês. As alterações mais frequentes são: desidratação grave, hipotensão, hiponatremia, hiperpotassemia e morte, se não corrigidos em tempo.

### **Prevalência**

Em 2011 foram estudados 67.640 amostras de sangue coletados no Teste do Pezinho em São Paulo, foram confirmados 77 casos positivos para HAC, mas foram gerados 6600 resultados falsos – positivos (crianças saudáveis com exame alterado).

### **Diagnóstico**

O hormônio marcador do diagnóstico da HAC-21OH é a 17OH-progesterona no papel de filtro. Após o Teste do Pezinho precisamos confirmar o diagnóstico, com uma dosagem hormonal no plasma sanguíneo e a metodologia disponível no mundo todo, dura entre 7 a 10 dias (Radioimunoensaio). Consideramos o intervalo de tempo entre o nascimento até o resultado do exame confirmatório muito grande e que perderemos o tempo ideal para a intervenção terapêutica para salvar da morte o bebê perdedor de sal.

Decidimos que todos os bebês selecionados como suspeitos de HAC, serão encaminhados para avaliação pelos Serviços de Urgência e Emergência, o mais próximo do domicílio da família e ou da confiança dela, logo após o resultado do Teste do Pezinho, para não perdermos os bebês na Fase Aguda da HAC. A família portará em mãos o resultado o Teste do Pezinho + Carta de Suspeita + Algoritmo do diagnóstico e tratamento da Fase Aguda da HAC. (ADENDO 1, 2 e 3)

### **Diagnóstico da fase aguda da HAC**

Os sinais e sintomas causados pela desidratação da HAC, não são os clássicos. O bebê não ganha peso e mesmo desidratado não fica com a boca seca, continua apresentando diurese e só altera o turgor da pele, na fase de tardia da desidratação. O conjunto de distúrbios hidroeletrólíticos da HAC associado à desnutrição aguda, determina uma instabilidade hemodinâmica extremamente grave, na qual só os tratamentos preconizados para as outras causas de desidratação, sem a reposição simultânea dos

hormônios deficientes da HAC conduzem esses bebês a um quadro de choque hipovolêmico irreversível e a morte.

### **Tratamento**

Objetivos gerais do tratamento da HAC-21OH, são:

- Prevenir morte por insuficiência adrenal
- Fornecimento de dose fisiológica do glicocorticóide e evitar excesso de glicocorticóide.
- Redução da hipersecreção adrenocortical dos esteróides androgênicos.
- Promover crescimento e puberdade adequados.

### **Doses de Manutenção**

a) GLICOCORTICÓIDE:

- Hidrocortisona\*: 10 a 15mg/m<sup>2</sup> - 3x/dia, oral

- Acetato de Cortisona\*: 10 a 15 mg/m<sup>2</sup> - 2 a 3 vezes ao dia.

\* (em comprimidos/cápsulas. Na forma líquida somente formulação industrial)

b) MINERALOCORTICOIDE:

- 9αfluor-hidrocortisona (acetato de fludrocortisona): 0,05 a 0,2 mg/dia - 1 ou 2x/dia, oral.

c) SAL

- Cloreto de Sódio para lactentes: 1 a 2g/dia – diluir 1g de sal em 100 ml de água e oferecer entre as mamadas até o final do primeiro ano de vida.

### **Tratamento recomendado para situações de estresse**

1. Extração dentária única processos febris simples (temperatura corporal.> 37.8° C), traumatismo leve: Dobrar a dose do Glicocorticóide de manutenção
2. Cirurgias com anestesia local, extrações dentárias múltiplas:
  - Dobrar a dose no dia do procedimento e aplicar 50mg de Hidrocortisona intramuscular (IM) 2 horas antes.
3. Infecções sistêmicas, traumatismos graves:
  - 50 a 100mg de Hidrocortisona intravenosa (IV) a cada 6 horas.
4. Cirurgias sob anestesia geral:
  - Hidrocortisona 50mg IV, 2 horas antes.
  - Hidrocortisona 100mg em 250 ml de Soro Glicosado 5%, IV gota a gota durante o ato cirúrgico.  
  
Após a cirurgia prescrever o triplo da dose IV, por dois dias.  
Prescrever o dobro da dose IV no terceiro dia  
Dose de manutenção por VO no quarto dia.
5. Cirurgia de urgência: aplicar 100mg de Hidrocortisona IV e manter 100mg em soro glicosado 5% durante o ato cirúrgico. Após cirurgia, seguir item anterior.
6. Em casos e vômitos frequentes e/ou diarreia grave: aplicar 50mg de Hidrocortisona IM ou IV.
7. Não se deve aumentar a dose da Fludrocortisona em situações de estresse.

### **Seguimento Clínico-Laboratorial e Radiológico**

Depois de iniciado o tratamento, e após obter a normalização dos eletrólitos e o ganho adequado de peso dos pacientes perdedores de sal deve-se, a cada consulta, observar a aderência ao tratamento, a velocidade

no ganho de peso e estatura, procurando sinais clínicos de hiperandrogenismo ou de hipercortisolismo e realizar exames complementares rotineiramente, como descritos aqui:

#### **Frequência das consultas:**

- 0 a 6 meses de vida: mensal, com dosagem de sódio e potássio sérico
- 6 a 12 meses de vida: 2/2 meses, com dosagem de sódio e potássio sérico
- A partir de 1 ano: a cada 3 ou 4 meses
- Dosagem de Androstenediona, Testosterona e 17OH progesterona\*: a cada 3 ou 4 meses. \* Não se deve esperar normalização completa da 17-OHP.
- Dosagem da Atividade de Renina Plasmática (ARP): semestral ou anualmente.
- Radiografia do punho e mão esquerda para idade óssea: anualmente, após os 2 anos de idade.

## **ANEXO II**

### **PROTOCOLO LABORATORIAL DA TRIAGEM NEONATAL PARA DEFICIÊNCIA DA BIOTINIDASE e HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA**

#### **Recomendações gerais para a coleta do teste do pezinho na Fase IV – PNTN**

**Amostra:** O período ideal de coleta da amostra é após 48 horas do nascimento, idealmente entre o 3º e 5º dia de vida do recém-nascido em papel filtro (S&S 903).

Realizar a assepsia do calcanhar com algodão ou gaze levemente umedecida com **álcool 70%**. Massagear bem o local, ativando a circulação. Certificar-se de que o calcanhar esteja avermelhado e aguardar a secagem completa do álcool.

Nunca utilizar álcool iodado, mertiolate colorido ou qualquer outra substância que não tenha sido indicada, para não causar interferências no resultado do exame.

Realizar a punção lateralizada no quadrante superior com uma lanceta de ponta fina no calcâneo do recém-nascido, conforme as instruções de coleta de teste do pezinho. Aplicar um curativo no local da punção (Manual Técnico do PNTN - [bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal)).

**Armazenamento:** Após o período de secagem de 3 horas na posição horizontal, as amostras devem ser embaladas em papel alumínio e guardadas dentro de um recipiente plástico tampado e armazenar em geladeira à 2º - 8ºC até o envio para o Laboratório de Triagem Neonatal.

A conservação das amostras em temperatura adequada é essencial para a realização destes exames.

**Transporte:** As amostras devem ser encaminhadas dentro de um isopor. O transporte das amostras deve ser priorizado e agilizados desde a coleta nas Unidades de Saúde e/ou Maternidades até o Laboratório de Triagem Neonatal.

Conservação e agilidade no transporte da amostra são de extrema importância, essencialmente por dois motivos: 1) a atividade da biotinidase decai com o tempo e com o calor, podendo ser um fator de risco para o aumento do número de casos falso-positivos e 2) necessidade de agilidade na liberação dos resultados da triagem da Hiperplasia Adrenal Congênita, uma vez que a Fase Aguda da HAC, em geral ocorre nos primeiros 15 dias de vida.

Testes de triagem alterados serão classificados como suspeitos até a confirmação do diagnóstico, podendo ser complementados com estudo genético-molecular.

#### **DEFICIÊNCIA DA BIOTINIDASE**

O diagnóstico da Deficiência da Biotinidase será realizado em papel filtro quantitativamente e nos casos de resultados alterados será realizado o exame confirmatório quantitativo no plasma heparinizado (Método Wolf). Estudo complementar de biologia molecular é necessário para a conclusão diagnóstica.

#### **Interpretação dos Resultados**

Os pacientes com testes de triagem alterados (parcial ou total) serão classificados como suspeitos até a confirmação do diagnóstico, que será estabelecido a partir do teste quantitativo da atividade da Biotinidase e quando indicado, estudo de biologia molecular.

### **Triagem Neonatal**

Para a triagem neonatal, todos os recém-nascidos com resultado da atividade da Biotinidase superior a 70,0 U, serão considerados **NORMAIS**.

Os recém-nascidos com resultados entre **30,0 e 70,0 U** da atividade da Biotinidase, necessitam de nova coleta de sangue para o teste confirmatório em plasma.

Os recém-nascidos com resultados da triagem neonatal **inferiores a 30,0 U** da atividade da Biotinidase, também necessitam de nova coleta para o teste confirmatório em plasma, além do agendamento de consulta para início do tratamento com Biotina e acompanhamento pelo Laboratório de Triagem Neonatal ou Centro Especializado de Referência.

### **Teste Confirmatório**

O teste confirmatório consiste na dosagem quantitativa da atividade da Biotinidase no plasma.

**Amostra:** A coleta da amostra para o teste quantitativo confirmatório deverá ser realizada no Laboratório de Triagem Neonatal para seu adequado processamento, armazenamento e realização imediata do teste.

A atividade da biotinidase degrada com o calor, podendo levar a um resultado falso-positivo e consequentemente a um diagnóstico equivocado. Portanto, é imprescindível o comparecimento do recém-nascido no Laboratório de Triagem Neonatal, para a coleta do sangue, ficando como responsabilidade de cada Município a organização do transporte e a garantia da presença do recém-nascido o mais rápido possível para a realização desse exame.

Se eventualmente, em condições especiais, houver a necessidade da coleta do teste confirmatório no próprio município, um acordo entre o SRTN – Laboratório do Teste do Pezinho e Município deverá ser previamente estabelecido.

**Para os casos que tiverem que coletar a amostra no local, fora da esfera do Laboratório de Triagem Neonatal, seguir as etapas abaixo:**

Tempo de jejum: 03 a 04 horas

Tipo de amostra: Plasma heparinizado

Tipo de tubo: heparina sódica (tubo de tampa verde)

Quantidade: 04 ml de sangue total

### **Preparação da Amostra:**

Realizar a punção venosa de 4 ml de sangue total em tubo com heparina sódica (tubo de tampa verde), homogeneizar delicadamente por inversão por 05 a 08 vezes.

Centrifugar a amostra, separar o sobrenadante (plasma) com o auxílio de uma pipeta e transferir para um tubo seco.

Acondicionar a amostra em saquinho plástico vedado. Reservar.

A amostra deverá ser congelada imediatamente após a transferência.

O tubo deverá estar devidamente identificado com as mesmas informações do primeiro Teste do Pezinho.

### **Preparo da amostra para congelamento imediato com o gelo seco:**

Preparo da amostra com gelo seco: colocar de 2 a 3 cubos de gelo seco com o auxílio de uma pinça dentro de um copo descartável. Reservar.

Colocar o material (tubo contendo plasma embalado no saquinho) dentro do copo descartável contendo gelo seco.

Acrescentar álcool 70% suficiente para cobrir o tubo e ocorrer o congelamento da amostra. Atenção: este processo ocorrerá em minutos.

### **Preparação do isopor com gelo seco:**

Colocar o gelo seco dentro de um saco plástico vedado e transferir para dentro do isopor. Reservar.

Atenção: este procedimento auxiliará na proteção da amostra.

### **Armazenamento:**

Após o congelamento desta amostra, descartar o copo contendo gelo seco. Transferir este material (tubo contendo plasma embalado no saquinho) para dentro da caixa de isopor contendo gelo seco.

Levar a caixa de isopor destampada para o congelador da geladeira (temperatura entre -4°C a menos 10°C) de amostras biológicas até o envio para o Laboratório do Teste do Pezinho.

### **Transporte:**

No momento do envio para o laboratório, retirar o isopor do congelador, tampar e lacrar a caixa de isopor com uma fita crepe.

Enviar preferencialmente a amostra ao Laboratório do Teste do Pezinho no mesmo dia da coleta, o mais rápido possível devido à enzima perder a atividade gradativamente. Este material deverá ser enviado somente de segunda-feira à quarta-feira.

### **Conduta para diagnóstico Tardio para a Deficiência da Biotinidase**

**Tardio:** casos de crianças acima de 28 dias que ainda não realizaram o Teste do Pezinho são classificados como “coleta tardia”, neste caso se faz necessário a coleta de plasma heparinizado para a pesquisa da DB.

### **Interpretação do Resultado do Exame Confirmatório**

Para o diagnóstico da DB, todos os recém-nascidos que apresentarem resultados da atividade da Biotinidase superior a 30% da atividade enzimática serão considerados **NORMAIS**.

Os recém-nascidos com resultados entre 10 a 30% da atividade enzimática podem ser heterozigotos ou portadores de **Deficiência Parcial da Biotinidase**.

Os recém-nascidos com resultados inferiores a 10% da atividade enzimática apresentam a **Deficiência Total da Biotinidase**.

### **Biologia Molecular**

A pesquisa para Biologia Molecular será efetuada para casos em que houver:

#### 1- Deficiência Parcial da Biotinidase

Caso o resultado identificar a alteração em heterozigose (identificado apenas uma cópia de mutação no gene da BTB – Biotinidase) a medicação será suspensa e a criança receberá alta com carta/resumo da alta ao pediatra.

Caso o resultado identificar a alteração em homozigose ou dupla heterozigose, a criança será encaminhada ao Centro Especializado de Referência de DB.

#### 2- Deficiência Total da Biotinidase

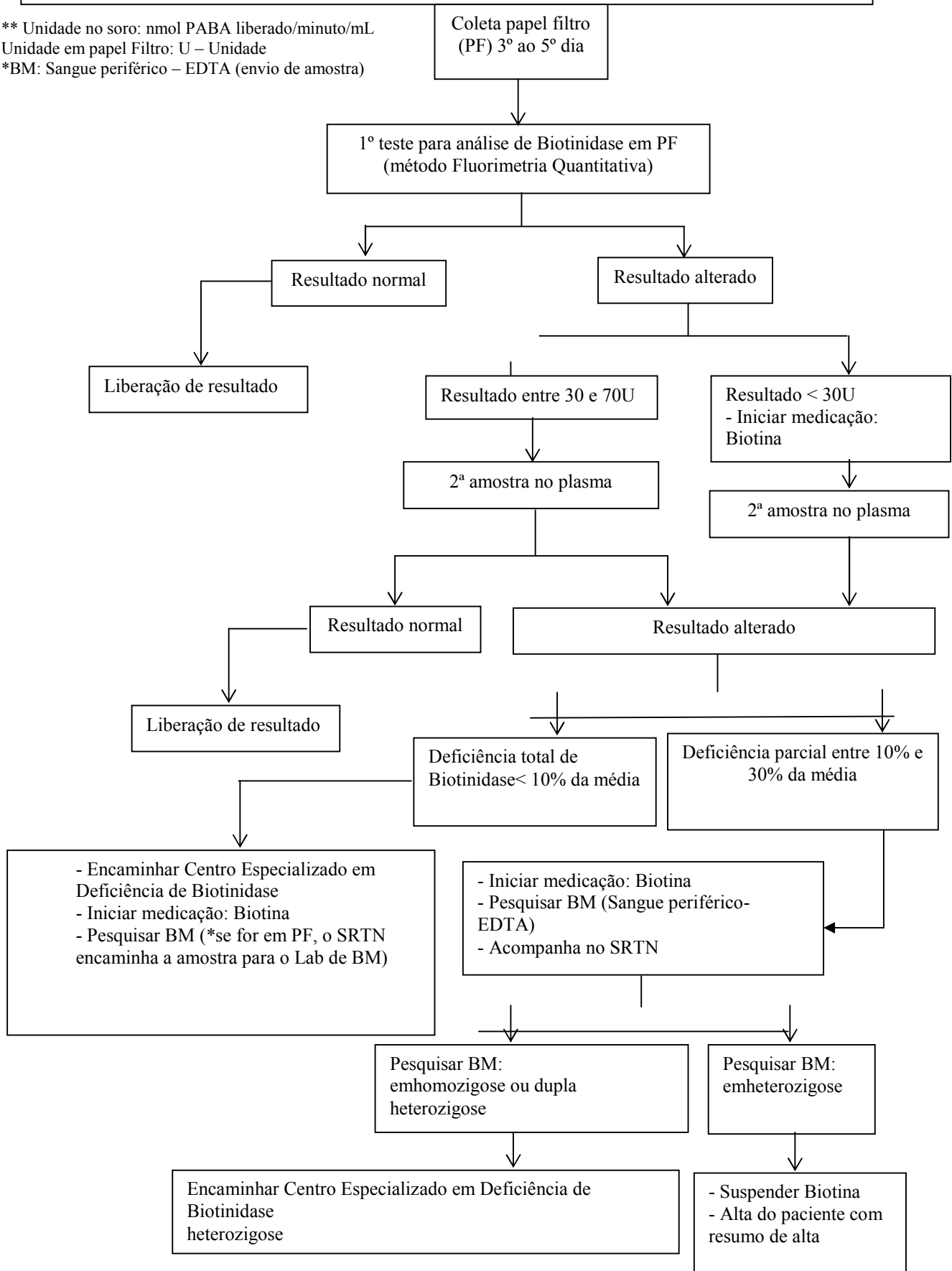
Espera-se encontrar alteração em homozigose ou dupla heterozigose no gene BTB - Biotinidase. Caso isso não ocorra e seja encontrada só uma cópia de mutação, indica-se aprofundar a análise genética com a técnica de *Multiplex-ligation dependent probe amplification* (MLPA) para tentar identificar a segunda cópia da alteração do gene com alterações de rearranjos no mesmo. Todos os casos serão acompanhados no Centro Especializado de Referência de DB e a medicação não será suspensa em hipótese alguma, mesmo se a segunda mutação não seja encontrada.

# FLUXO DO PROTOCOLO DA DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

\*\* Unidade no soro: nmol PABA liberado/minuto/mL

Unidade em papel Filtro: U – Unidade

\*BM: Sangue periférico – EDTA (envio de amostra)





## **Fatores responsáveis por resultados falso-positivos e falso-negativos na**

### **Triagem Neonatal da DB**

Os testes utilizados para triagem neonatal em sangue seco e dosagem sérica da atividade da Biotinidase podem sofrer a interferência de alguns fatores:

#### **Falso-positivos:**

- ✓ Prematuridade;
- ✓ Doença Hepática;
- ✓ Icterícia;
- ✓ Fatores ambientais e técnicos (coleta, conservação, tempo de processamento, transporte, etc...)

#### **Falso-negativos:**

- ✓ Uso de sulfonamidas;
- ✓ Transfusões podem predispor a resultados falso-negativos, nesta situação a coleta deve ser realizada antes da transfusão ou uma nova coleta após 5 dias da data da transfusão.

## **HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA**

Para identificação da Hiperplasia Adrenal Congênita, a coleta de sangue para triagem em papel filtro deve ser realizada preferencialmente entre o 3º e 5º dia de vida (após 48hs de vida), quando existe a possibilidade do diagnóstico e tratamento precoce, a fim de se evitar a clínica da Fase Aguda da HAC, choque hipovolêmico e óbito. Será utilizado teste imunofluorimétrico quantitativo da 17hidroxiprogesterona (17OHP ng/mL em soro equivalente) em amostras de sangue colhidas em papel filtro.

Alguns critérios para convocação serão adotados de acordo com o peso da criança ao nascimento e idade na coleta. Dependendo dos valores de normalidade (cut-off), a segunda coleta poderá ser realizada em papel filtro ou será necessária a realização de testes confirmatórios no soro e consulta médica imediata. Será realizado estudo complementar dos pacientes afetados e familiares, além do acompanhamento ambulatorial e tratamento das crianças portadoras da doença.

Como os valores da 17OHP podem variar em crianças submetidas a situações de estresse perinatal e/ou com baixo peso ao nascimento, foram estabelecidos valores de normalidade ajustados de acordo com o peso ao nascimento e idade no momento da coleta.

### **Interpretação dos Resultados para Triagem em Papel Filtro**

As concentrações da 17OHP serão avaliadas de acordo com os valores de normalidade (cut-off) determinadas pela tabela abaixo, considerando:

#### **1) Convocação para segunda coleta da 17OHP neonatal em papel de filtro:**

Para os valores de cut-off da 17OHP neonatal acima do percentil 99,5<sup>th</sup> (primeira coluna para ambos os tempos de coleta, Tabelas 1 e 2) será solicitada uma nova coleta em papel filtro e a mãe receberá a "**CARTA DA SUSPEITA**", que possui orientações para os profissionais de saúde para avaliação de emergência (ADENDO 1 e 2), enquanto aguarda-se a liberação deste resultado. Caso o segundo teste em papel filtro mantenha-se com valores alterados, haverá a necessidade da coleta em soro para realização dos testes confirmatórios;

#### **2) Convocação de emergência para coleta dos exames confirmatórios:**

Para os valores de cut-off da 17OHP neonatal acima de duas vezes o percentil 99,8<sup>th</sup> (segunda coluna para ambos os tempos de coleta, Tabelas 1 e 2), imediatamente convoca-se o bebê para a realização dos testes confirmatórios em soro e imediato agendamento de consulta médica no Centro Especializado de Referência de HAC.

O objetivo da TNN da Hiperplasia Adrenal Congênita é a detecção dos casos graves das formas clássicas, perdedoras de sal e virilizantes simples.

**Índices de convocação de acordo com a Idade na Coleta da 17OH-progesterona neonatal (unidade: ng/mL em soro equivalente)**

Tabela 1.17OHPN (ng/mL) nas coletas de 48 -<72 horas de vida		
Grupos	Cut-off para 2ª coleta no papel (99,5 th)	Cut-off para coleta no soro e consulta (2 x 99,8th)
G1 ≤ 1500 g	49	105
G2 1501 - 2000 g	39	110
G3 2001 - 2500 g	29	75
G4 ≥ 2501 g	17	40

Fonte: Hayashi, G. Dissertação de Mestrado FMUSP / APAE de SÃO PAULO

Tabela 2.17OHPN (ng/mL) nas coletas ≥ 72 horas de vida		
Grupos	Cut-off para 2ª coleta no papel (99,5 th)	Cut-off para coleta no soro e consulta (2 x 99,8th)
G1 ≤ 1500 g	134	304
G2 1501 - 2000 g	58	150
G3 2001 - 2500 g	42	122
G4 ≥ 2501 g	19	51

Fonte: Hayashi, G. Dissertação de Mestrado FMUSP / APAE de SÃO PAULO

**Testes Confirmatórios**

Para os casos identificados como suspeitos pela TNN, a coleta dos testes confirmatórios será realizada em soro (2 tubos secos de tampa amarela/gel ou vermelha contendo 3 ml em cada). As amostras de soro serão utilizadas nas dosagens da 17hidroxi-progesterona, Cortisol, Androstenediona, Testosterona, Sódio e Potássio.

As coletas das amostras para os testes confirmatórios quantitativos deverão ser realizadas nos Laboratórios do Teste do Pezinho, para processamento e armazenamento adequado.

Se eventualmente, em condições especiais, houver a necessidade da coleta dos testes confirmatórios serem realizados em Hospitais ou Postos de Saúde próximo do domicílio da família, um acordo entre os Laboratórios do Teste do Pezinho e as Secretarias Municipais de Saúde deverá ser previamente estabelecido.

**Condições adequadas de coleta e transporte do Teste Confirmatório**

A coleta deve ser realizada o mais rapidamente possível, o exame deverá ser enviado imediatamente para o Laboratório do Teste do Pezinho, a fim de que se confirmem o diagnóstico e o tratamento precoce para os bebês afetados com forma perdedora de sal da HAC, seja feita em tempo hábil;

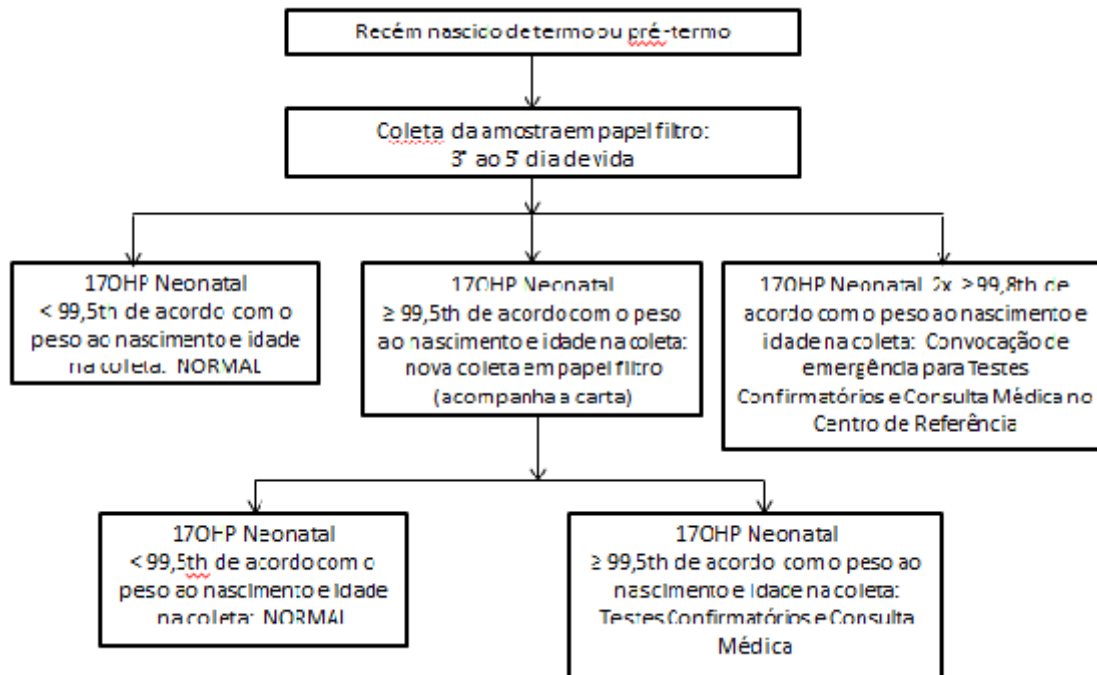
O Posto de coleta do Teste do Pezinho que não possua centrífuga, deverá manter o tubo seco contendo o sangue coletado por 30 minutos, até que o processo natural de separação do soro e do coágulo se complete, evitando que as hemácias sofram hemólise, pois isso pode interferir no resultado do exame. A amostra deverá ser armazenada em geladeira (2 - 8°C) até o momento do envio ao Laboratório.

Os tubos coletados devem ser encaminhados o quanto antes em uma caixa de isopor contendo gelox para melhor conservação desse material.

## Conduta para diagnóstico Tardio na Hiperplasia Adrenal Congênita

**Tardio:** casos de crianças acima de 28 dias de vida que ainda não realizaram o Teste do Pezinho são considerados como “coleta tardia”, nestes casos, se faz necessária a coleta de soro (tubo seco) para a pesquisa da 17hidroxi-progesterona.

### FLUXOGRAMA DA TRIAGEM NEONATAL PARA A HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA



#### OBS:

- 1 – Testes Confirmatórios séricos: 17OH-progesterona, Cortisol, Androstenediona, Testosterona, Sódio e Potássio;
- 2 – Nova Convocação para todos os RNs de baixo peso extremo do 16º ao 30º dia de vida ( $\leq 1.500$  gramas)

### Fatores responsáveis por resultados falso-positivos e falso-negativos na Triagem Neonatal da HAC.

#### Falso-positivos:

- ✓ Prematuridade, baixo peso ao nascimento e bebês em situações de estresse perinatal podem apresentar elevadas concentrações de 17OHP, sem significar a presença de doença.

#### Falso-negativos:

- ✓ Bebês prematuros cujas mães fizeram uso de corticóides nos últimos 15 dias antes do parto: deve-se proceder à coleta de uma amostra no 15º dia de vida;
- ✓ Bebês com baixo peso extremo, menor do que 1.500 gramas, coletar nova amostra entre 16º ao 30º dia de vida;
- ✓ Transfusões podem predispor a resultados falso-negativos, nesta situação a coleta deve ser realizada antes da transfusão ou uma nova coleta após 5 dias da data da transfusão.

### Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID -10):

E88. 8 – Outros distúrbios especificados do metabolismo

**Protocolo do Diagnóstico Clínico – laboratorial e tratamento emergencial da****Fase Aguda da HAC**

A desidratação observada na HAC-21OH é consequência da redução na síntese de cortisol e aldosterona e pode se manifestar desde o final da primeira semana de vida, levando ao choque e/ou óbito, quando não tratada de forma adequada. Crianças com HAC geralmente não apresentam a clínica dos recém-nascidos (RN) ou lactentes desidratados, como taquicardia, diminuição do turgor cutâneo, mucosas secas, olhos encovados, fontanelas deprimidas, letargia, oligúria e má perfusão periférica. Deve-se levar em conta o peso do nascimento e o ganho esperado de 30 g / dia. **A perda progressiva de peso, ou o ganho inadequado de peso, é a manifestação clínica mais importante e deve ser sempre levada em consideração sempre.**

*Recém-nascidos ou lactentes com algum grau de desidratação **iniciar terapia com hidrocortisona imediatamente.** Crianças **sem vômitos** podem ser tratados com reposição oral de acordo com o esquema a seguir.*

**➔ Fase de Reparação Oral**

- Avaliar o peso da criança antes do início da terapia de reidratação. Reavaliar a criança a cada hora.  
- Administrar 50 a 100 ml/kg de soro de reidratação oral, no período de 4 a 6 horas, de forma constante e em pequenos volumes, **desde que não esteja vomitando.**

- O soro recomendado é o soro caseiro-recomendado pela OMS, que contém quantidades isosmolares de sódio e glicose (favorece a absorção de água e sódio).

**Atenção:** Soro com potássio, das apresentações comerciais VO, só deve ser administrado naquelas crianças que já estão em tratamento e que não apresentam hipercalemia. Não usar em crianças virgens de tratamento.

-Recomendação: Criança em aleitamento materno ao seio mantém-se a amamentação, mas deve-se suspender a dieta da criança não amamentada ao seio durante a fase de reparação.

- Após 1 hora caso não ocorra boa aceitação ou se não houver melhora clínica → hidratação endovenosa.

- *A desidratação moderada ou grave está indicada a hidratação endovenosa **imediatamente de acordo com o esquema a seguir.***

- Colher Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> sérico e glicemia **sempre que possível**

- A hidratação endovenosa é dividida em 3 fases: reparação, manutenção e reposição.

**➔ Fase de reparação**

- Não há a necessidade de corrigir a hiponatremia de início

- Infundir 20ml/Kg de soro fisiológico a 0,9% para correr em pinça aberta (essa taxa de infusão pode exigir acesso venoso central).

- Glicose deve ser utilizada nesta fase (acrescentar 10ml da solução de glicose a 50% para cada 100 ml de SF o que dá uma concentração de glicose no soro de 5%).

- Reavaliar hidratação e, se necessário, repetir procedimento a cada 20 minutos até que o paciente apresente diurese > 1 ml/kg/h.

**➔ Fases de reposição e manutenção**

- Avaliar os eletrólitos após a hidratação e após a administração de hidrocortisona (que também tem efeito mineralocorticoide), porque a concentração de sódio deverá apresentar melhora.

- Iniciar o uso de fludrocortisona, assim que o paciente tiver condições de ingestão oral sem vômitos e consciente. (a concentração de sódio vai aumentando progressivamente, sem haver risco de hipernatremia).

- Habitualmente **não há** necessidade de usar quelante de potássio (concentração geralmente começa a cair logo após o início do tratamento).

*Crianças em tratamento prévio com desidratação*

- **Importante** não subestimar o grau de desidratação e valorizar muito a presença de vômitos e a não aceitação adequada do soro oral.

- Criança com vômitos e recusa alimentar, mesmo que hidratada, especialmente lactente, deverão permanecer em observação no Pronto Socorro por algumas horas (2 a 4), para avaliar a persistência desses sinais e sintomas. Caso eles, persistam recomenda-se a conduta a seguir.

- Colher sódio, potássio (que podem estar normais nesta fase) e glicemia (que muitas vezes está baixa). Caso haja persistência das alterações clínicas e a necessidade de hidratação, as fases de reparação, manutenção e reposição são semelhantes as recomendada.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

### **Triagem Neonatal para Deficiência de Biotinidase – Recomendações do Grupo de Assessoramento Técnico do Programa de Triagem Neonatal (PNTN) – GAT DBT. 2012.**

1. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010; 100:6–13.
2. Pindolia K, Jordan M, Wolf B. Analysis of mutations causing biotinidase deficiency. *Human Mutation* 2010; 31:983-91.
3. Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 104(1-2): 27-34.
4. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, De Mari J, Castilhos C, Brites A, Giugliani R, Jensen KP, Wolf B. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2004; 37:295-9.
5. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2004; 46(7):481-4.
6. Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheinbeinreiter S, Tiefenthaler M, Mühl A, Seidl R, Strobl W, Plecko B, Suormala T, Baumgartner ER. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and Family studies in Austria. *European Journal of Pediatrics* 2001; 160:277-82.
7. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, Item CB, Pollak A, Herkner KR. The National Austrian Newborn Screening Program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, presente and future goals. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2010; 122:607-13.
8. Hoffman T, Simon EM, Ficiocioglu C. Biotinidase deficiency: importance of adequate follow-up for na inconclusive newborn screening result. *European Journal of Pediatrics* 2005; 164:298-301.
9. National Newborn Screening and Genetics Resource Center (2012) National Newborn Screening Status Report, Austin, TX, USA. Updated 15/02/2012. Available at: <http://genes-rus.uthscsa.edu/nbsdisorders.pdf>. Accessed August 2012.
10. Pinto AL, Raymond KM, Bruck I, Antoniuk SA. Prevalence study of biotinidase deficiency in newborns. *Revista de Saúde Pública* 1998; 32(2):148-52.
11. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, et al (1997a) Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technology Assessment* 1(7): 1–iv, 1–202.
12. Wolf B, Grier R, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect of late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clinica Chimica Acta* 1983; 131(3):273-81.

13. Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B; A Working Group of the American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genetics in Medicine* 2010; 12(7):464-70.

14. Wolf B. Biotinidase deficiency: “if you have to have a inherited metabolic disease, this is the one to have” [Genetest Review]. *Genetics in Medicine* 2012; advance online publication 5 January 2012. doi:10.1038/gim.2011.6.

15. Kaye CI and the Committee on Genetics / American Academy of Pediatrics [Technical Report]. Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006; 118(3):1304-1312. doi:10.1542/peds.2006-1782.

16. Kaye CI and the Committee on Genetics / American Academy of Pediatrics [Technical Report]. Newborn screening facts heets. *Pediatrics* 2006; 118 (3):e934-e963. doi:10.1542/peds.2006-1783.

**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hiperplasia Adrenal Congênita. Recomendações do Grupo de Assessoramento Técnico do Programa de Triagem Neonatal (PNTN) – GAT. 2012**

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-36.

2. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med*. 2002; 136(4):320-34.

3. Pang S, Murphey W, Levine LS, Spence DA, Leon A, La Franchi S, et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(3):413-20.

4. Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 1998;101(4):583-90.

5. Pang SY, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *J Med Screen*. 1993; 2:105-39.

6. Silveira EL, dos Santos EP, Bachega TA, van der Linden Nader I, Gross JL, Elnecape RH. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred: an Estimate based on public neonatal screening program in the state of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(5):455-60.

7. Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ; Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):49-60.

8. Labarta JI, Bello E, Ruiz-Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, et al. Childhood-onset congenital adrenal hyperplasia: long-term outcome and optimization of therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(3):411-22.

9. Speiser PW. Prenatal and neonatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*. 2007; 68(5):90-2.

10. Van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff Levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7):3904-7.

11. 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(12):5790-4.
12. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J Pediatr.* 2005; 147(4):493-8.
13. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: Implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res.* 2004; 56(5):701-5.
14. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78(4):810-5.
15. Bachega TA, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, Mendonca BB. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol.* 2000; 52(5):601-7.
16. 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(9):4133-60.
17. Schnaider-Rezek GS, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Guerra-Júnior G, Morcillo AM, Mello MP, et al. Metabolic evaluation of young women with congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011; 55(8):646-52.
18. Elnecave RH, Kopacek C, Rigatto M, Brenner JK, de Castro JAS. Bone mineral density in girls with classical congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21(12):1155-62.
19. Rasat R, Espiner EA, Abbott GD. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. *N Z Med J.* 1995;108(1005):311-4.
20. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349(8):776-88.
21. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1635-39.
22. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9):4048-53.
23. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippel WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society *Horm Res.* 2002; 58:188-95.
24. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Zucker KJ, Kessler SJ, Schober JM, New MI. The recalled childhood gender questionnaire-revised: a psychometric analysis in a sample of women with congenital adrenal hyperplasia. *J Sex Res.* 2006; 43(4):364-7.
25. Sircili MH, de Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, Silva FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics.* 2006; 61(3):209-14.

26. Gomes LG, Mendonça BB, Bachega TA. Hiperplasia Adrenal Congênita, em Proendócrino. 2011, pags 113-140, Eds Hans Graf, Ruth Clapauch, Ruy Lyra; Artmed Panamericana Editora.

27. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 4161-72.

#### ANEXO IV

### PROTOCOLO DA REDE DE ASSISTÊNCIA ÀS PESSOAS COM DB E HAC, CUJO DIAGNÓSTICO FOR REALIZADO PELO TESTE DO PEZINHO, INCLUÍDO AS ÁREAS DE ABRANGÊNCIA DOS SERVIÇOS DE REFERÊNCIA DE TRIAGEM NEONATAL – Laboratórios do Teste do Pezinho (origem) e os CENTROS ESPECIALIZADOS DE REFERÊNCIA PARA DB e HAC (destino)

#### SERVIÇOS DE REFERÊNCIA DE TRIAGEM NEONATAL – Laboratórios do Teste do Pezinho

##### APAE – SP:

Área de Abrangência: DRS 1 – Grande São Paulo, DRS 3 – Araraquara, DRS 4 – Baixada Santista, DRS 10 – Piracicaba, DRS 12– Registro, DRS 15 – São José do Rio Preto, DRS 16– Sorocaba, DRS 17– Taubaté.

Médica Responsável: Dra. Márcia Maria Costa G. Giusti

---

##### Casa de Saúde Santa Marcelina:

Área de Abrangência: Zona Leste da Capital de São Paulo

Médico Responsável: Dr. Fábio Valdetaro

---

##### CIPOI – UNICAMP:

Área de Abrangência: DRS 6 – Bauru, DRS 7– Campinas, DRS 9– Marília, DRS 11 – Presidente Prudente, DRS 14– São João da Boa Vista.

Médico Responsável: Dra. *Vitória* Régia Pereira Pinheiro

---

##### FAEPA – Ribeirão Preto:

Área de Abrangência: – DRS 2 – Araçatuba, DRS 5 – Barretos, DRS 8– Franca, DRS 13 – Ribeirão Preto.

Médico Responsável: Dra. Léa Zanini Maciel

#### CENTROS ESPECIALIZADOS DE REFERÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DA BIOTINIDASE.

1. Hospital São Paulo – Universidade Federal do Estado de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM).

Médica Responsável: Dra. Ana Maria Martins

---

2. Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina -Instituto da Criança – Divisão de Neurologia.

Médico Responsável: Dr. Fernando Kok

---

3. Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto –Depto. Puericultura e Pediatria.

Médico Responsável: Dr. José Simon Camelo Jr.



## **CENTROS ESPECIALIZADOS DE REFERÊNCIA DA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA.**

1. Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina - Instituto da Criança – Unidade de Endocrinologia Pediátrica

Médico Responsável: Dr. Durval Damiani

**Área de Abrangência:** DRS 1 - Oeste de São Paulo /Capital; DRS 17 – Taubaté.

---

2. Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina - Serviço de Endocrinologia e Metabologia - Ambulatório de Hiperplasia Adrenal Congênita.

Médica Responsável: Dra. Tania Aparecida S.S. Bachega

**Área de Abrangência:** DRS 1 – Zona Leste de São Paulo / Capital; DRS 12 – Registro.

---

3. Hospital Central da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo –Depto. Pediatria e Puericultura – Serviço de Endocrinologia

Pediátrica -

Médico Responsável - Dr. Carlos Longui

**Área de Abrangência:** DRS1 - Zona Norte de São Paulo / Capital; DRS 16 – Sorocaba.

---

4. Hospital São Paulo - Universidade Federal do Estado de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Depto. Pediatria – Disciplina de Especialidades Pediátricas – Setor de Endocrinologia – Ambulatório de Anomalias da Diferenciação Sexual

Médica Responsável: Dra. Angela Spinola e Castro

**Área de Abrangência:** DRS 1- Zona Sul de São Paulo / Capital e Grande ABC; DRS 4 - Baixada Santista.

---

5. Casa de Saúde Santa Marcelina - Ambulatório de Especialidades Médicas – Serviço de Endocrinologia Pediátrica

Médica Responsável: Dra. Ana Paula Normando

**Área de Abrangência:** Zona Leste de São Paulo / Capital.

---

6. Hospital das Clínicas - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – Departamento de Pediatria - Grupo Interdisciplinar de Estudo da Determinação e Diferenciação do Sexo

Médico Responsável: Dr. Gil Guerra Jr.

**Área de Abrangência:** DRS 7 – Campinas; DRS 10 – Piracicaba, DRS 14 - São João da Boa Vista.

---

7. Hospital das Clínicas - Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho - Faculdade de Medicina de Botucatu – Disciplina de Endocrinologia e Metabologia - Ambulatórios de Distúrbios da Hipófise, Doenças da Adrenal e Endócrino Geral

Médica Responsável: Dra. Vânia dos Santos Nunes

**Área de Abrangência:** DRS 6 - Bauru, DRS 9 - Marília, DRS 11 - Presidente Prudente.

---

8. Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Depto. Pediatria – Ambulatório de Endocrinologia Infantil.

Médico Responsável: Dr. Sonir Roberto R. Antonini

**Área de Abrangência:** DRS 2 – Araçatuba, DRS 3 – Araraquara, DRS 5 - Barretos, DRS 8 – Franca, DRS 13 - Ribeirão Preto, DRS 15 – São José do Rio Preto.

---

**ADENDO 1 – CARTA DA SUSPEITA**  
**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO**  
*Coordenação Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal*

**CARTA DA SUSPEITA**

CRIANÇA SELECIONADA COMO SUSPEITA DE TER HIPERPLASIA ADRENAL  
CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE (HAC-21OH) NO TESTE DO PEZINHO E  
VIRGEM DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.

Nome: \_\_\_\_\_

Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

O(A) paciente acima está em investigação de Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) por deficiência da enzima 21-hidroxilase por sido selecionado pelo TESTE DO PEZINHO e apresentado 17-OH progesterona alterada.

Não iniciou tratamento para HAC.

Caso venha a apresentar sinais sugestivos de descompensação da doença como hipoglicemia ou desidratação hiponatrêmica, hipercalêmica com ou sem acidose metabólica, sugerimos a seguinte conduta:

- 1) tratar a hipoglicemia com glicose a 10% 2 mL/kg EV;
- 2) tratar a desidratação e os distúrbios metabólicos conforme orientação anexa;
- 3) iniciar glicocorticóide (hidrocortisona) EV (ou IM se não tiver acesso venoso) na dose de:
  - **Hidrocortisona (25 mg EV em dose única, seguida de 25 mg EV por dia 6/6 h)**
- 4) se hiponatremia e hipercalêmia presentes, iniciar **mineralocorticóide** na dose de 1 comprimido de 0,1 mg por dia dividido em duas doses oral ou por sonda;
- 5) sempre iniciar tratamento antes da alta hospitalar;
- 5) Assim que possível, entrar em contato com:

Nome do serviço:

\_\_\_\_\_  
Médico/responsável:

\_\_\_\_\_  
Telefones:

**ADENDO 2 - TRATAMENTO DA FASE AGUDA HAC**

**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO**  
*Coordenação Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal*

**PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DA FASE AGUDA DA HAC**

CRIANÇA SELECIONADA COMO SUSPEITA DE TER HIPERPLASIA ADRENAL  
CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE (HAC-21OH) – PERDEDORA DE SAL  
NO TESTE DO PEZINHO

A desidratação observada na HAC-21OH é consequência da redução na síntese de cortisol e aldosterona e pode se manifestar desde o final da primeira semana de vida, levando ao choque e/ou óbito, quando não tratada de forma adequada. Crianças com HAC geralmente não apresentam a clínica dos recém-nascidos (RN) ou lactentes desidratados, como taquicardia, diminuição do turgor cutâneo, mucosas secas, olhos encovados, fontanelas deprimidas, letargia, oligúria e má perfusão periférica. Levar em conta o peso do nascimento, ganho de 30 g / dia. **A perda progressiva de peso, ou o ganho inadequado de peso, é uma manifestação clínica mais importante e que deve ser sempre levada em consideração sempre.**

*Recém-nascidos ou lactentes com algum grau de desidratação **iniciar terapia com hidrocortisona imediatamente.** Crianças **sem vômitos** podem ser tratados com reposição oral de acordo com o esquema a seguir.*

## ➔ Fase de Reparação Oral

- Avaliar o peso da criança antes do início da terapia de reidratação. Reavaliar a criança a cada hora.
- Administrar 50 a 100 ml/kg de soro de reidratação oral, no período de 4 a 6 horas, de forma constante e em pequenos volumes, **desde que não esteja vomitando**.
- O soro recomendado é o soro caseiro-recomendado pela OMS, que contém quantidades isosmolares de sódio e glicose (favorece a absorção de água e sódio).

**Atenção:** Soro com potássio, das apresentações comerciais VO, só deve ser administrado naquelas crianças que já estão em tratamento e que não apresentam hipercalemia. Não usar em crianças virgens de tratamento.

- Recomendação: Criança em aleitamento materno ao seio mantém-se a amamentação, mas deve-se suspender a dieta da criança não amamentada ao seio durante a fase de reparação.

- Após 1 hora caso não ocorra boa aceitação ou se não houver melhora clínica → hidratação endovenosa.

- *A desidratação moderada ou grave está indicada a hidratação endovenosa imediatamente de acordo com o esquema a seguir.*

- Colher Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> sérico e glicemia sempre que possível

- A hidratação endovenosa é dividida em 3 fases: reparação, manutenção e reposição.

## ➔ Fase de reparação

- Não há a necessidade de corrigir a hiponatremia de início
- Infundir 20ml/Kg de soro fisiológico a 0,9% para correr em pinça aberta (essa taxa de infusão pode exigir acesso venoso central).
- Glicose deve ser utilizada nesta fase (acrescentar 10ml da solução de glicose a 50% para cada 100 ml de SF o que dá uma concentração de glicose no soro de 5%).
- Reavaliar hidratação e, se necessário, repetir procedimento a cada 20 minutos até que o paciente apresente diurese > 1 ml/kg/h.

## ➔ Fases de reposição e manutenção

- Avaliar os eletrólitos após a hidratação e após a administração de hidrocortisona (que também tem efeito mineralocorticoide), porque a concentração de sódio deverá apresentar melhora.

- Iniciar o uso de fludrocortisona, assim que o paciente tiver condições de ingestão oral sem vômitos e consciente. (a concentração de sódio vai aumentando progressivamente, sem haver risco de hipernatremia).

- Habitualmente não há necessidade de usar quelante de potássio (concentração geralmente começa a cair logo após o início do tratamento).

### Crianças em tratamento prévio com desidratação

- Importante não subestimar o grau de desidratação e valorizar muito a presença de vômitos e a não aceitação adequada do soro oral.

- Criança com vômitos e recusa alimentar, mesmo que hidratada, especialmente lactente, deverão permanecer em observação no Pronto Socorro por algumas horas (2 a 4), para avaliar a persistência desses sinais e sintomas. Caso eles, persistam recomenda-se a conduta a seguir.

- Colher sódio, potássio (que podem estar normais nesta fase) e glicemia (que muitas vezes está baixa). Caso haja persistência das alterações clínicas e a necessidade de hidratação, as fases de reparação, manutenção e reposição são semelhantes as recomendada.

**ADENDO 3 – CARTA DE IDENTIFICAÇÃO**  
**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO**  
*Coordenação Estadual do Programa Nacional de Triagem Neonatal*

**CARTA DE IDENTIFICAÇÃO**  
**HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE**

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Nascimento:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

O(A) paciente acima é portador(a) da forma clássica perdedora de sal de Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase.

Utiliza por via oral rotineiramente glicocorticóide associado ou não a mineralocorticóide em doses de reposição fisiológica (vide receita atual anexa).

Em caso de situações de estresse sugerimos a seguinte orientação:

- 1) estresse leve (febre pós-vacinal, quadro infeccioso viral leve, trauma leve) quando não há comprometimento do estado geral, quando mantém boa aceitação oral e quando não tem vômito: não modificar as doses do glicocorticóide e do mineralocorticóide orais. Observar por algumas horas e se mantiver bem orientar e dar alta.
- 2) estresse médio (quadro infeccioso bacteriano ou trauma que necessite imobilização) quando ainda não há comprometimento do estado geral; quando mantém boa aceitação oral e quando não tem vômito: não modificar a dose do mineralocorticóide oral e aumentar 50% a 100% a dose do glicocorticóide oral por 2 a 3 dias no caso de trauma e por 5 a 7 dias no caso de infecção. Observar por algumas horas e se mantiver bem orientar e dar alta.
- 3) estresse grave (quadro infeccioso que necessite internação ou trauma grave ou qualquer procedimento que necessite anestesia) ou se houver comprometimento do estado geral, não aceitação oral ou vômito: internação, soro endovenoso (EV) (verificar glicemia, natremia e potassemia), não modificar a dose do mineralocorticóide oral (que deve ser dado por sonda ou assim que o paciente aceitar oral), e administrar glicocorticóide EV (ou IM se não tiver acesso EV), na seguinte dose:
  - ≤ 3 anos - Hidrocortisona (25 mg EV em dose única, seguida de 10 mg EV de 6/6 ou 8/8hs)
  - 3 anos e < 12 anos - Hidrocortisona (50 mg EV em dose única, seguida de 20 mg EV de 6/6 ou 8/8hs)
  - ≥ 12 anos - Hidrocortisona (100 mg EV em dose única, seguida de 30 mg EV de 6/6 ou 8/8hs)

Esta dose de hidrocortisona deve ser gradualmente reduzida assim que houver melhora clínica efetiva do quadro. A redução deve ser de 50% ao dia até chegar na dose de reposição habitual.

4) estresse muito grave ou desidratação: conduzir com as doses acima de glicocorticóide e mineralocorticóide e o tratamento da desidratação sugerido (vide anexo).

**Observações gerais:** (a) nunca suspender o glicocorticóide; (b) raramente é necessário aumentar o mineralocorticóide; (c) tratar a causa do estresse sempre que possível

Em qualquer dúvida, contatar o seguinte serviço:

Nome do serviço: \_\_\_\_\_

Médico responsável: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_