

4.01.03 - Medicina / Saúde Materno-infantil

ESTUDO DE DADOS DE TRIAGEM NEONATAL DA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA EM PACIENTES ACOMPANHADOS PELO SETOR DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO HC-UNICAMP

Yasmin Soares Lazaro Pereira¹, Sofia Helena Valente de Lemos-Marini²

1. Estudante da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (FCM-Unicamp)
2. Professora da FCM-Unicamp - Departamento de Pediatria/Orientadora

Resumo

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) foi incluída na triagem neonatal (TNN) visando diagnóstico e tratamento precoces, evitando a perda de sal, que pode levar ao óbito. Objetivo: avaliar indicadores de tempo e qualidade da TNN-HAC da Unicamp. Foram avaliadas 53 crianças. Idade na coleta filtro: média 4,5; mediana 4; recomendado até 5 dias. Chegada no laboratório: média 5,0; mediana 4; preconizado até 3d. Liberação resultado: média 4,8; mediana 5; recomendado até 7d. Idade no resultado: média 14,3; mediana 14; recomendado até 14d. Idade na primeira consulta: média 20,3; mediana 16; recomendado até 15d. Tempo entre coleta e liberação resultado: média 9,8; mediana 9; recomendado até 10d. Embora os resultados sejam melhores que os de outros serviços brasileiros, tem-se um tempo prolongado até chegada do exame e uma idade inadequada na consulta. Conclui-se que, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, a TNN-HAC da Unicamp apresenta qualidade, mas com potencial de melhora.

Autorização legal: Trabalho aprovado pelo CEP com o parecer número 3.270.625.

Palavras-chave: Esteróide 21-hidroxilase; Recém-nascido; Indicadores de qualidade.

Apoio financeiro: CNPq – bolsa PIBIC

Trabalho selecionado para a JNIC: Indicado pela Pró-Reitoria de Pesquisa da UNICAMP

Introdução

Hiperplasia adrenal congênita (HAC) é o nome dado a um grupo de doenças autossômicas recessivas que afetam enzimas ligadas à síntese de cortisol, sendo aproximadamente 95% dos casos causados pela deficiência da 21-hidroxilase (HAC-21OH)¹⁻². Esse tipo de HAC é dividido entre a variante não clássica ou tardia e a variante clássica, na qual a atividade enzimática residual é mínima¹. A clássica possui duas formas: a não perdedora de sal (HAC-FNPS) e a perdedora de sal (HAC-FPS), mais severa e responsável por até 75% dos casos¹.

O quadro clínico da doença decorre da redução da síntese de glicocorticóides e da hiperprodução de hormônios andrógenos, levando ao hipocortisolismo e à virilização da genitália externa feminina^{1,3}, além de efeitos tardios, como pseudo-puberdade precoce e maturação óssea acelerada⁴. Na HAC-FPS também há deficiência de mineralocorticóides, o que causa, após a segunda semana de vida, crises de perda de sal, com baixo ganho de peso, vômitos, desidratação e desequilíbrio eletrolítico, podendo levar ao óbito³⁻⁵.

Em 2021, a HAC-21OH foi incluída na triagem neonatal (TNN), popular “teste do pezinho”⁶, visando possibilitar diagnóstico e tratamento precoces e reduzir a mortalidade das crianças com HAC-FPS², principalmente do sexo masculino, cuja suspeita clínica é mais difícil^{7,8}. A triagem neonatal para HAC (TNN-HAC) segue um fluxo que envolve: a coleta de sangue em papel filtro, o transporte da amostra até laboratório especializado, a quantificação do metabólito 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), a convocação dos recém-nascidos (RNs) com exame alterado e a realização da primeira consulta em serviço de referência³, a qual deve ocorrer até o 15º dia de vida, antes das crises perdedoras de sal^{3-5,9}. Dessa forma, as idades e os intervalos de tempo em cada etapa da TNN podem ser utilizados como indicadores de qualidade^{5,7-11}.

Estudos situacionais a respeito da TNN-HAC e de seus indicadores são pouco frequentes, porém são relevantes para avaliar sua eficácia e identificar pontos a serem melhorados. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi calcular os indicadores dos RNs encaminhados por suspeita de HAC ao Hospital de Clínicas da Unicamp (HC-Unicamp) e, com isso, avaliar a qualidade e situação da TNN-HAC nesse serviço.

Metodologia

A TNN-HAC no Brasil é regionalizada através dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), compostos por laboratórios e ambulatórios especializados¹². A UNICAMP é responsável por um dos SRTN do estado de São Paulo e crianças com suspeita de HAC dos Departamentos Regionais de Saúde de Campinas, de São João da Boa Vista e de Piracicaba são encaminhadas ao ambulatório de TNN do HC-Unicamp³.

Foi realizado estudo longitudinal retrospectivo a partir de dados dos documentos médicos de 108 pacientes registrados nesse ambulatório. Foram incluídos RNs nascidos entre janeiro de 2014 e julho de 2019 encaminhados por alteração na TNN-HAC ou manifestação clínica sugestiva da doença. No estado de São Paulo, resultados de 17-OHP superiores a duas vezes o percentil 99,8 são considerados alterados e as crianças são convocadas para consulta especializada⁴. Resultados entre os percentis 99,8 e duas vezes o mesmo, segundo o Protocolo de 2015³, são considerados intermediários e exigem nova coleta em papel filtro, com convocação do RN caso o segundo resultado permaneça elevado. No protocolo anterior, esse valor intermediário era entre os percentis 99,5 e duas vezes 99,8¹³.

Foram excluídos RNs encaminhados por clitoromegalia, ambiguidade genital, macrogenitossomia ou antecedente familiar da doença com TNN-HAC normal; os diagnosticados com HAC causada por deficiência de outras enzimas; os com encaminhamento errado ou em idade muito avançada (não estando relacionada a coleta do papel filtro), e aqueles com dados insuficientes. Dessa forma, dentre os 108 casos registrados, 53 participaram do estudo.

As informações coletadas envolveram o período do nascimento à primeira consulta no HC-Unicamp e foram utilizadas para compreender o perfil das crianças encaminhadas e para calcular os indicadores de tempo e de qualidade da TNN-HAC. Foram obtidas as médias, medianas, valores mínimo e máximo de cada indicador, sendo eles: idade do RN na coleta do papel filtro; tempo entre a coleta e o recebimento da amostra pelo SRTN; intervalo entre o recebimento do material e a liberação do resultado; tempo entre coleta e liberação do resultado; idade na data da liberação do valor de 17-OHP e idade na primeira consulta por suspeita de HAC.

Os resultados obtidos foram comparados às atuais recomendações dos intervalos de tempo para as etapas da TNN, estabelecidas pelo “Manual Técnico de Triagem Neonatal Biológica”⁵, pelo “Novo Protocolo Clínico, de Diretrizes Terapêuticas e de Diagnóstico Laboratorial da HAC no estado de São Paulo”³ e pelo “Seminário Diagnóstico Situacional de 2013”¹⁴. Os dados nacionais obtidos pelo Ministério da Saúde (MS)¹¹ e os resultados de trabalhos envolvendo a TNN-HAC também foram utilizados para comparação.

Resultados e Discussão

Os sujeitos incluídos na pesquisa são compostos por 21 (39,6%) crianças do sexo feminino e 32 (60,4%), do sexo masculino. Quanto ao diagnóstico, 27 (50,9%) tiveram a hipótese de forma clássica de HAC descartada, 19 (35,9%) foram diagnosticados com HAC-FPS e 7 (13,2%), com HAC-FNPS.

Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 1 e explicitados abaixo.

Tabela 1- Média, mediana, mínimo e máximo referentes aos indicadores de tempo e qualidade da TNN-HAC e número de sujeitos que se adequaram e não se adequaram às idades e aos intervalos recomendados

INDICADORES	N (%)	MÉDIA	MED	MIN	MAX
Idade em dias na coleta do 1º filtro	53 (100)	4,5	4	2	13
≤ 5 dias de vida (> 48 horas)	40 (75,5)				
>5 dias de vida	13 (24,5)				
Dias entre coleta e chegada do material	40 (100)	5,0	4	1	19
≤ 3 dias	19 (47,5)				
>3	21 (52,5)				
Dias entre chegada e liberação do resultado	35 (100)	4,8	5	1	11
≤ 7 dias	31 (88,5)				
> 7 dias	4 (11,4)				
Dias entre coleta e liberação do resultado	37 (100)	9,8	9	2	25
≤ 10 dias	23 (62,1)				
> 10 dias	14 (37,8)				
Idade em dias na liberação do resultado	37 (100)	14,3	14	5	29
≤ 14 dias de vida	21 (56,7)				
> 14 dias de vida	16 (43,2)				
Idade na 1º consulta por suspeita de HAC	53 (100)	20,3	16	5	61
≤ 15 dias de vida	26 (49,1)				
> 15 dias de vida	27 (50,9)				

MED=mediana; MÍN=número mínimo; MÁX=número máximo; N=número de sujeitos

A idade recomendada para coleta do primeiro filtro é de até 5 dias⁵. A média e mediana obtidas com

dados das 53 crianças foram de 4,5 e 4 dias, respectivamente, com máximo de 13 e mínimo de 2 dias. 75,5% das crianças respeitaram a recomendação, enquanto, segundo os dados do MS de 2017¹¹, apenas 53,1% dos RNs coletaram o exame na idade correta. A média para esse indicador nos estudos no Piauí¹² e em Santa Catarina¹⁵ foi de 13,0 e 7,3 dias, respectivamente.

O tempo até a chegada do material ao laboratório utilizou dados de 40 sujeitos e teve média de 5,0 dias e mediana de 4 dias, com máximo de 19 e mínimo de 1. Quanto a esse indicador, é preconizado um intervalo de até 3 dias⁵, com 47,5% das crianças atendendo a esse prazo. Uma média e mediana de 7,2 e 5 dias foi obtida pelo trabalho no Piauí¹².

Recomenda-se um limite de 7 dias para liberação do resultado, após a chegada¹⁴. 88,5% dos 35 RNs considerados na avaliação se adequaram a essa recomendação, com média de 4,8, mediana de 5, máximo de 11 e mínimo de 1 dia. Já no estudo piauiense¹², a mediana nesse parâmetro foi de 13 dias.

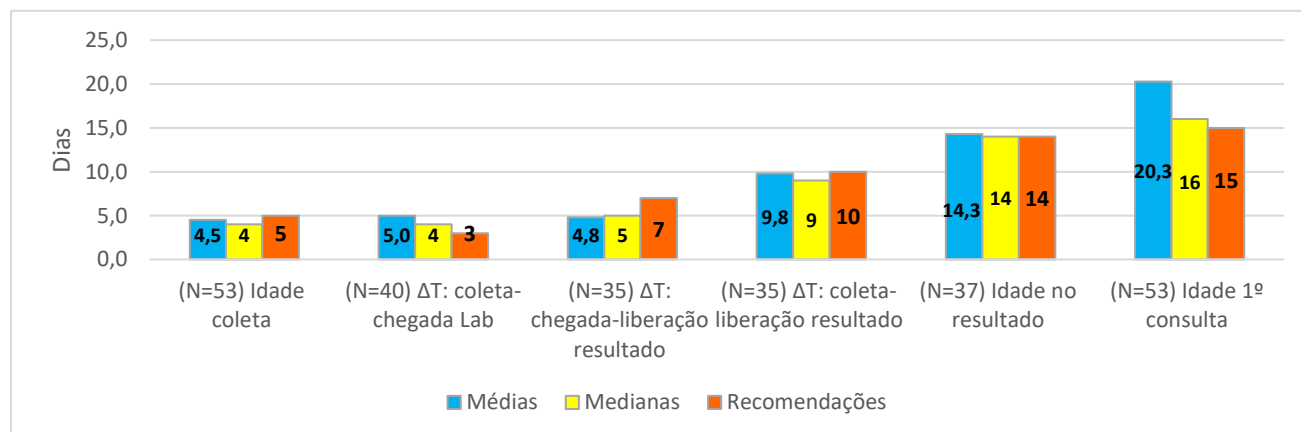
Considerando 3 dias até a chegada e 7 dias para processamento do resultado, tem-se um tempo máximo de 10 dias entre a coleta e a liberação do valor de 17-OHP. Com dados de 37 lactentes, a média obtida foi de 9,8 dias, a mediana de 9, o máximo de 25 e o mínimo de 2 dias. 62,1% levaram até 10 dias para esse parâmetro.

Quanto a idade na data do resultado, o ideal é de até 14 dias, já que as crianças suspeitas devem ser avaliadas até os 15 dias de vida e pode haver um intervalo de tempo entre a convocação e a consulta do RN^{3-5,9}. Com 37 dados utilizados, 56,7% respeitaram a preconização. A média e mediana foram de 14,3 e 14 dias e o máximo e mínimo de 29 e 5 dias de vida.

Os primeiros 15 dias do RN são considerados o tempo hábil para suspeita e avaliação clínica da HAC, visando evitar as crises de perda de sal e suas consequências^{3-5,9}. No estudo, a média da idade na primeira consulta, para as 53 crianças, foi de 20,3 dias, a mediana de 16, o máximo de 61 e o mínimo de 5 dias. 49,1% dos RNs cumpriu a recomendação limite de 15 dias de vida. O MS obteve, para esse indicador, medianas de 18, 21, 29, 30 e 27 dias nos anos de 2013 a 2017, respectivamente¹¹.

Os resultados apresentados estão esquematizados no Gráfico 1, que apresenta as médias e medianas para cada indicador em comparação com as recomendações existentes.

Gráfico 1- Médias, medianas e recomendações dos parâmetros considerados indicadores de tempo e de qualidade da TNN-HAC



Legenda: N=número de sujeitos utilizados para cálculo; Lab=laboratório de referência; ΔT=intervalo de tempo

Conclusões

A partir dos resultados obtidos com os dados da TNN-HAC dos lactentes encaminhados para o HC-Unicamp, observa-se que a idade na coleta do exame, o tempo entre a chegada do material e a liberação do resultado, e o tempo total entre a coleta e a liberação atendem aos limites preconizados e mais da metade dos sujeitos analisados respeitou às recomendações.

O tempo entre a coleta e o recebimento do material pelo laboratório é o indicador mais distante das recomendações, não estando adequado. Aproximadamente metade dos lactentes tem um valor superior ao preconizado. Essa inadequação pode contribuir para uma idade mais tardia na primeira consulta, com maior risco de manifestação de crises perdedoras de sal.

A idade na data de liberação dos resultados está muito próxima dos valores ideais, havendo possibilidade de melhora para que se torne inferior a eles. Quanto à idade dos RNs na primeira consulta, o indicador não está adequado, com média e mediana superiores às recomendações, além da existência de lactentes cuja consulta ocorreu com idade muito superior a 15 dias de vida. Porém, em comparação com o levantamento de dados do MS até o ano de 2017, os parâmetros encontrados pelo HC-Unicamp são muito melhores que os nacionais, demonstrando maior efetividade na realização da TNN-HAC.

Com os dados obtidos, é possível concluir que o SRTN da Unicamp realiza a TNN-HAC com qualidade, apresentando indicadores próximos às metas preconizadas e mais adequados que os apresentados pelo MS e

pelos outros estudos avaliados. Existem, contudo, pontos com potencial para melhora, essencialmente o tempo até recebimento do filtro no laboratório e a idade das crianças na primeira consulta por suspeita de HAC, de forma a tornar a TNN-HAC mais efetiva.

Referências bibliográficas

- 1- Speiser, P.W.; Arlt, W.; Auchus, R.J.; Baskin, L.S.; et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 2018, 103, 4043-4088.
- 2- Kaye, C. I.; Accurso F.; La Franchi, S.; Lane, P. A.; et al. Newborn Screening Fact Sheets. **Pediatrics.** 2006, 118, 934-963.
- 3- Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (Brasil). **Resolução nº 74, de 29 de julho de 2015.** Diário Oficial do Estado de São Paulo, São Paulo, 2015. Seção 1, p. 44.
- 4- Merke, D. P.; Bornstein, S. R. Congenital adrenal hyperplasia. **Lancet** 2005, 9477, 2125-2136.
- 5- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Triagem Neonatal Biológica:** manual técnico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016.
- 6- Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.829, de 14 de novembro de 2012.** Diário Oficial União, Brasília, DF, 2012. Seção 1, p. 54.
- 7- Barra, C. B.; Silva I. N.; Pezzuti, I. L.; Januario, J. N. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2012, 58, 459-464.
- 8- Pezzuti, I. L.; Barra, C. B.; Mantovani, R. M.; Januario, J. N.; et al. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. **J. Pediatr.** 2014, 90, 300-307.
- 9- Sociedade Brasileira de Pediatria. Hiperplasia Adrenal Congênita: Triagem Neonatal. **Guia Prático de Atualização: Departamento Científico de Endocrinologia.** 2019, 7.
- 10- Hayashi, G.Y.; Carvalho, D.F.; Miranda, M.C.D.; Faure, C.; et al. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. **Clinical Endocrinol.** 2017, 86, 480-487.
- 11- Brasil. Ministério da Saúde. **Indicadores de Triagem Neonatal no Brasil.** Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal-no-brasil>.
- 12- Sales, R. L. U. B.; Soares, A. P. C.; Moita Neto, J. M.; Costa, R. S.; et al. Análise de Indicadores de Qualidade da Triagem Neonatal Sanguínea. **Rev. Enferm. UFPE on line.** 2015, 9, 677-682.
- 13- Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (Brasil). **Resolução nº 122, de 21 de novembro de 2013.** Diário Oficial do Estado de São Paulo, São Paulo, 2013. Seção 1, p. 58.
- 14- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. **Contextualização do Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal.** Seminário Diagnóstico Situacional do PNTN. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- 15- Nascimento, M. L.; Cristiano, A. N. B.; Campos, T.; Ohira, M.; et al. A Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.** 2014, 58, 765-771.