

A importância da triagem neonatal biológica como ferramenta de proteção à saúde infantil

Lara Estéfany Reis de Sousa ⁽¹⁾
Miguel José da Silva Brito ⁽²⁾
Vanessa da Mota Moreira Oliveira ⁽³⁾
Carina Scolari Gosch ⁽⁴⁾

Data de submissão: 13/11/2022. Data de aprovação: 28/11/2022.

Resumo – O cuidado à saúde da criança visa promover a qualidade de vida e reduzir a mortalidade infantil. Os programas de triagem são uma ferramenta para diagnóstico de alterações que podem ser resolvidas se identificadas inicialmente. O teste de Triagem Neonatal Biológica (TN-B) serve como rastreio de agravos tratáveis antes do surgimento dos sintomas, auxiliando na prevenção de sequelas e reduzindo a morbimortalidade. Assim, o objetivo do estudo é realizar uma revisão da literatura referente à triagem neonatal biológica, ressaltando a importância do diagnóstico precoce como ferramenta para prevenção de agravos e promoção de qualidade de vida. Material e métodos: Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, retrospectiva, de cunho qualitativo na qual buscou-se apresentar os aspectos relevantes da TN-B, abordando as características clínicas das doenças diagnosticadas e destacando a funcionalidade do diagnóstico precoce. Resultados: Foram selecionados 25 artigos, 7 documentos do Ministério da Saúde, duas leis federais e três livros que contribuíram com o objetivo proposto. Com a análise dos trabalhos, pode-se inferir que o TN-B trata-se de uma ferramenta que assegura a assistência neonatal ao promover qualidade de vida e prevenção de agravos. Conclusão: A TN-B é uma ferramenta de prevenção de doenças com potencial de morbimortalidade e com prejuízos significativos para o crescimento e desenvolvimento infantil. A detecção das doenças pela TN-B possui relevância para o planejamento das ações em saúde, já que ao serem diagnosticadas e tratadas precocemente permitem a redução dos prejuízos funcionais e sociais para o indivíduo em desenvolvimento neuropsicomotor, possibilitando um bom prognóstico.

Palavras-chave: Recém-nascido. Saúde da Criança. Triagem Neonatal. Teste do pezinho.

The importance of biological newborn screening as a tool to protect children's health

Abstract – Child health care aims to promote quality of life and reduce infant mortality. Screening programs are a tool for diagnosing changes that can be resolved if identified initially. The Biological Neonatal Screening (TN-B) test serves as a screening for

¹ Graduanda do curso de Medicina do ITPAC – Porto Nacional. larareis249@gmail.com. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8470427064573584>.

² Graduando do curso de Medicina do ITPAC – Porto Nacional. migueljsbrito@gmail.com. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/7679170949098086>

³ Graduando do curso de Medicina do ITPAC – Porto Nacional. motta.vanessa@outlook.com. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0034570982724579>

⁴ Professora doutora do curso de Medicina do ITPAC – Porto Nacional. carinagosch1@gmail.com. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9921888875584958>.

treatable conditions before the onset of symptoms, helping to prevent sequelae and reducing morbidity and mortality. Thus, the objective of the study is to carry out a review of the literature regarding biological neonatal screening, emphasizing the importance of early diagnosis as a tool for preventing diseases and promoting quality of life. Material and methods: This is a narrative, retrospective, qualitative literature review in which we sought to present the relevant aspects of TN-B, addressing the clinical characteristics of diagnosed diseases and highlighting the functionality of early diagnosis. Results: 25 articles were selected, 7 documents from the Ministry of Health, two federal laws and three books that contributed to the proposed objective. With the analysis of the works, it can be inferred that the TN-B is a tool that ensures neonatal care by promoting quality of life and disease prevention. Conclusion: TN-B is a disease prevention tool with potential for morbidity and mortality and with significant damage to child growth and development. The detection of diseases by TN-B is relevant for the planning of health actions, since when they are diagnosed and treated early, they allow the reduction of functional and social losses for the individual in neuropsychomotor development, allowing a good prognosis.

Keywords: Newborn. Children's Health. Neonatal screening. Foot test.

Introdução

O cuidado à saúde da criança tem como principal objetivo promover a qualidade de vida e reduzir a mortalidade infantil (CARVALHO et al., 2020). Trata-se de um direito social previsto pela Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, presente no capítulo II, artigo 6º. De forma a contribuir com esta prerrogativa, em 1990, o Brasil instituiu a proteção integral à criança por intermédio do Estatuto da Criança e do Adolescente - ECA, reafirmando legalmente esse direito fundamental (VENANCIO, 2020).

Os programas de triagem são uma ferramenta crucial para diagnóstico incipiente de alterações que podem ser resolvidas se identificadas no início. Dessa forma, o objetivo da triagem direcionada para o público infantil é reconhecer indivíduos que apresentam um risco aumentado para uma determinada doença, caso o teste seja positivo, para instituir medidas importantes para a prevenção de agravos da enfermidade e assim, garantir melhor qualidade e expectativa de vida para esses pacientes (KELLY, 2021).

Nesse âmbito, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), constituído em 2001, surge como um mecanismo para assegurar a assistência neonatal, tendo como objetivo o rastreamento das condições patológicas com potenciais consequências deletérias à saúde desses indivíduos. O PNTN engloba os testes: de reflexo vermelho; triagem auditiva neonatal; triagem de cardiopatias congênicas e triagem neonatal biológica (OLIVEIRA, et al., 2021).

O início da triagem neonatal biológica no Sistema Único de Saúde se deu com a Portaria GM/MS nº 22, de 15 de janeiro de 1992, por meio do Programa de Diagnóstico Precoce do Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria (BRASIL, 1990). A TN-B é importante para a detecção dos acometidos e a identificação de portadores, o que possibilita o aconselhamento genético e o planejamento familiar (MARQUI, 2016).

A Portaria 822, de 06 de janeiro de 2001, criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal em articulação com as Secretarias de Saúde dos estados, dos municípios e do Distrito Federal com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2016). O programa foi dividido

em 3 fases de implantação, o qual iniciou com a triagem, acompanhamento e tratamento do hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria e (fase I); num segundo momento, acrescentou-se as doenças falciformes e demais hemoglobinopatias (fase II); por último, incluiu-se a fibrose cística (fase III). Em 14 de dezembro de 2012, a Portaria 2829 adicionou a Fase IV no PNTN, inserindo também o rastreamento da deficiência de biotinidase e da hiperplasia adrenal congênita (BRASIL, 2012).

A Lei 14.154, de 06 de maio de 2021, ampliou o rol de doenças da TN-B, sendo dividido em 5 etapas: na primeira, adicionou-se a toxoplasmose congênita; na segunda, as galactosemias, as aminoacidopatias, os distúrbios do ciclo da uréia e os distúrbios da beta oxidação dos ácidos graxos; na terceira, as doenças lisossômicas; na quarta, as imunodeficiências primárias; e na quinta, a atrofia muscular espinhal. A nova legislação entrará em vigor após um ano da publicação (BRASIL, 2021). É de responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal a organização da Rede Estadual de TN (BRASIL, 2001).

O teste de Triagem Neonatal Biológica (TN-B), popularmente conhecido como teste do pezinho, detecta por meio da coleta de sangue do recém-nascido, as seguintes doenças: fenilcetonúria; hipotireoidismo congênito; doenças falciformes e outras hemoglobinopatias; fibrose cística; deficiência da biotinidase e hiperplasia adrenal congênita (BRASIL, 2016).

O termo triagem advém do vocábulo francês triage, que remete a separação, seleção. Na esfera da saúde pública, refere-se à detecção de determinadas doenças, por meio de testes realizados, em grupos de indivíduos com significativa probabilidade de apresentarem as patologias. No que se refere a triagem biológica neonatal, que faz parte do PNTN, trata-se de ações de cunho preventivo capazes de identificar crianças com doenças metabólicas, genéticas, endocrinológicas e enzimáticas (BRASIL, 2016); (BRASIL 2002). Para isso, o programa de triagem neonatal prevê as seguintes etapas: diagnóstico presuntivo; diagnóstico de certeza; tratamento; acompanhamento; prevenção; promoção e cuidado integral (BRASIL, 2016).

Os benefícios desse rastreio referem-se à detecção de agravos tratáveis antes do surgimento dos sintomas, permitindo o monitoramento e acompanhamento dos acometidos, para prevenção de sequelas associadas, e de mortalidade, bem como o aconselhamento genético para as famílias nas quais forem identificadas patologias com esse tipo de transmissão. Entre os riscos estão a ocorrência de falso negativos sobretudo para algumas doenças nas quais existem variantes que só se manifestam mais tardiamente na vida, e falso-positivos que podem gerar ansiedade nos genitores, detecção de casos de falsa paternidade, e de doenças para as quais o tratamento não é efetivo (LEÃO; AGUIAR, 2008).

Assim, a TN-B representa uma ferramenta essencial, pela possibilidade de contribuir para a implementação de intervenções terapêuticas precoces para evitar a ocorrência de óbitos e coibir ou mitigar as sequelas relacionadas ao curso da história natural das doenças detectadas, melhorando o prognóstico dos pacientes. (SOUZA et al., 2018)

Este artigo tem por objetivo realizar uma revisão da literatura referente à triagem neonatal biológica, contribuindo para o conhecimento dos aspectos clínicos das doenças diagnosticadas pelo TN-B, ressaltando a importância do diagnóstico precoce das patologias abrangidas, as quais são importantes causa de morbimortalidade na infância.

Material e Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, retrospectiva, de cunho qualitativo na qual buscou-se apresentar os aspectos relevantes da triagem neonatal biológica, abordando as características clínicas das doenças diagnosticadas e destacando a funcionalidade do diagnóstico precoce, e como este se faz fundamental para a redução da morbimortalidade. Para tal, foram utilizados artigos selecionados a partir dos bancos de dados *US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)*, *Business Source Complete (EBSCO)*, *UpToDate*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* e *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)*, e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*. Os critérios de inclusão utilizados na seleção foram produções científicas nacionais e internacionais publicadas nos idiomas português e inglês com textos completos, e que respeitassem a temática abordada. Os critérios de exclusão, foram produções que fugiram ao tema, repetidas, indisponíveis e aquelas cujos acessos necessitavam da autorização do autor ou de pagamento, resumos simples e textos publicados em sites e blogs que não possuíam referências de profissionais da saúde e estudantes da área de pesquisa. Os descritores utilizados foram: “Recém-nascido”; “Saúde da Criança”; “Triagem Neonatal” e “Teste do Pezinho”. No que se refere aos aspectos éticos, o presente trabalho por consistir em uma revisão de literatura, utilizou dados públicos amplamente disponíveis nos meios digitais; não envolvendo, portanto, nenhum tipo de pesquisa com seres humanos, não foi necessária a aprovação prévia por um Comitê de Ética e Pesquisa.

Resultados e Discussão

A partir da pesquisa bibliográfica, levando em consideração os critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados 24 artigos, 7 documentos do Ministério da Saúde, duas leis federais: nº 8069, de 13 de julho de 1990 e nº 14.154, de 26 de maio de 2021 e os livros: Tratado de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pediatria 4ª edição, Robbins Patologia Básica 13ª edição e Medicina Interna de Harrison 19ª edição. Com material levantado pode-se inferir que o programa de triagem neonatal biológica trata-se de uma ferramenta que assegura a assistência neonatal, ao possibilitar o diagnóstico precoce de comorbidades que aumentam a morbimortalidade infantil. Para o entendimento da importância do plano de saúde proposto pelo teste, os artigos abordam sobre as características clínicas das doenças diagnosticadas, além de tratarem sobre as repercussões destas na saúde das crianças, caso não sejam detectadas precocemente, reafirmando a funcionalidade do teste como um mecanismo de promoção de qualidade de vida e prevenção de agravos.

Dentre os artigos analisados, os autores Scavone et al. (2020), Matejek et al. (2021), Léger et al. (2014) e Zimmer (2021), entram em concordância quanto a importância clínica do hipotireoidismo congênito como causa de deficiências neurológicas e psiquiátricas, configurando-se como uma causa evitável de deficiência intelectual. Nesse sentido, os quatro trabalhos consentem quanto a relevância do diagnóstico precoce realizado pelo TN-B, como ferramenta para assegurar o desenvolvimento neuropsicomotor adequado, além de permitir a redução de prejuízos funcionais e psicossociais para as crianças diagnosticadas.

Assim como ocorre no hipotireoidismo congênito, De Marqui (2017) e Campistol Plana (2019) abordam a fenilcetonúria como uma afecção capaz de modificar também

a função e o desenvolvimento cerebral, sendo esta, responsável por ocasionar retardo no desenvolvimento neuropsicomotor e convulsões. Ambos os autores concordam quanto as consequências da doença para aprendizagem, podendo evoluir para deficiência intelectual, além da associação com distúrbios do comportamento. Campistol Plana (2019) acrescenta que nos anos iniciais da infância há uma maior suscetibilidade do cérebro à concentrações elevadas a fenilalanina no sangue, corroborando para modificações da função e do desenvolvimento cerebral.

Dentre os trabalhos selecionados, sendo eles três artigos, um livro e um documento do ministério da saúde, todos abordam a doença falciforme como uma representante das hemoglobinopatias a qual pode resultar em hipóxia tecidual. Pilar (2018) e Kummar; Abbas; Aster (2018) destacam que a falcização do eritrócito aumenta a viscosidade e modifica o fluxo sanguíneo. Balensiefer; Yamaguchi (2018) destaca que no Brasil há uma distribuição desigual do traço falciforme, tendo maior prevalência na população afrodescendente, sobretudo na região nordeste. Segundo o documento do Ministério da Saúde do ano de 2015, há uma estimativa que nasçam cerca de 200.000 crianças com traço falciforme no país e 3.500 com a doença falciforme. Todos as produções entram em consenso quanto a importância do diagnóstico precoce a fim de auxiliar no tratamento e evitar consequências deletérias como infecções oportunistas como consequência do processo fisiopatológico da doença. Ademais, Lavelle (2019) e Pilar (2018), abordam sobre a TN-B contemplar também a detecção das talassemias alfa e beta, transmitidas de forma hereditária, sendo ambas doenças autossômicas recessivas com padrão de hemácias microcíticas e hipocrômicas.

No que tange a fibrose cística, Kumar; Abbas; Aster (2018) afirma que trata-se de uma doença de caráter hereditário, autossômica recessiva que afeta o transporte de íons e, conseqüentemente, impacta na secreção de fluídos. Tal perturbação leva ao aumento da viscosidade das secreções mucosas, obstruindo passagens e resultando na clínica característica da doença, como por exemplo uma doença pulmonar crônica secundária a infecções recorrentes e obstrução intestinal. Ribeiro (2017); Lu; Kolls (2021), Bonfim et al. (2020) e Paixão et al. (2021) tratam da significância clínica da doença como causa de elevada morbimortalidade através de sintomas respiratórios e insuficiência pulmonar progressiva. Todos os autores destacam a importância da TN-B por permitir o diagnóstico precoce da enfermidade, com a conseqüente aplicação das intervenções antes do desenvolvimento da sintomatologia, contribuindo para reduzir sequelas. Ribeiro (2017) destaca que a sobrevida média das crianças portadoras da doença é de 18,4 anos, com isso, Lu; Kolls (2021) e Paixão et al. (2021) enfatizam que a primeira infância é o momento ideal para retardar ou prevenir o aparecimento de danos pulmonares, fato que contribui para um melhor prognóstico e aumento da sobrevida. Paixão et al. (2021) afirma que além da importância do diagnóstico precoce para uma melhor qualidade de vida, a detecção da afecção possui também um caráter social, já que as crianças com a doença tendem a ficar mais isoladas e retraídas devido as implicações da patologia na aparência, ponto que implica na socialização dessas, ressaltando a importância da identificação em tempo hábil a fim de abordar de forma incipiente nos aspectos sociais da patologia, melhorando a qualidade de vida como um todo.

Kasper et al, (2017), Júnior (2017), Brasil (2015), Brasil (2016), Merke et al. (2005) e Speiser et al. (2010) abordam sobre a TN-B como ferramenta de identificação precoce dos recém-nascido com hiperplasia suprarrenal congênita, com vistas a modificar o curso natural da doença suprimindo as deficiências de glicocorticóide e

mineralocorticóide, controlando os sinais e sintomas da hiperandrogenemia impedindo o comprometimento da estatura final e as funções reprodutivas, bem como evitando a crise de insuficiência adrenocortical.

Segundo as diretrizes do Ministério da Saúde dos anos de 2015, 2016 e 2017 a deficiência da biotinidase se configura como afecção capaz de provocar alterações cutâneas e problemas neurológicos. Lara et al. (2014) afirma que as crianças expostas ao déficit de biotina nos primeiros cinco meses de vida, tendem a desenvolver sequelas neurológicas que cursam com um amplo espectro de distúrbios da audição, visão, motores e de linguagem, os quais são irreversíveis mesmo após a instauração do tratamento medicamentoso adequado. Assim, Pompeo et al. (2021) em consonância com o protocolo clínico do Ministério da Saúde do ano de 2017, destaca que o diagnóstico precoce das doenças de apresentação assintomática no período neonatal é importante para orientar a criação de estratégias de acompanhamento dos casos detectados, preconizando a busca ativa destes e a organização do seguimento com consultas, acesso às avaliações clínicas, exames e tratamentos de saúde gratuitamente, garantindo que este seja completo de modo a causar impacto na sobrevida, diminuindo as estatísticas relacionadas à morbidade e mortalidade. Ambos os trabalhos reiteram a importância da triagem para a deficiência de biotinidase a fim de evitar o surgimento da sintomatologia e o desenvolvimento de sequelas.

Conclusão

Os trabalhos analisados convergem para a confirmação de que a Triagem Neonatal Biológica é uma ferramenta imprescindível para a prevenção de doenças com potencial de morbimortalidade na infância e prejuízos significativos para o crescimento e desenvolvimento infantil. Essa importância, reside no fato de que patologias como o Hipotireoidismo Congênito, a Fenilcetonúria, Doença Falciforme e demais hemoglobinopatias, Fibrose Cística, Deficiência de Biotinidase e Hiperplasia Suprarrenal Congênita que se apresentam de forma sintomática no período neonatal, ao serem diagnosticadas e tratadas precocemente permitem a redução significativa dos prejuízos funcionais e sociais para o indivíduo em desenvolvimento neuropsicomotor, possibilitando assim um bom prognóstico.

Dessa forma, a detecção em tempo hábil das doenças diagnosticadas pela TN-B possui relevância fundamental para o planejamento das ações em saúde, podendo servir como base para a promoção de estratégias específicas e direcionadas para os agravos mais prevalentes, orientando a integração das redes de atenção à saúde e os serviços e tecnologias empregados na prevenção, no tratamento e no cuidado continuado após a obtenção dos diagnósticos, possibilitando assim, o seguimento clínico com a organização de consultas, exames e tratamentos de saúde que estão disponíveis gratuitamente pelo SUS de modo a garantir que o cuidado seja realizado de forma plena e possa impactar positivamente na morbimortalidade.

Infere-se que a TN-B deve abranger todos os recém nascidos vivos, alcançando uma cobertura universal, uma vez que é de caráter obrigatório em todo território nacional. Trata-se, portanto, de uma ação de cunho preventivo, assegurada de forma universal e equânime pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que culmina com a viabilização da integralidade do cuidado, de modo a tornar possível a efetivação prática desses três princípios básicos do SUS.

Para isso, é necessário que os gestores em saúde estejam atentos sobre a efetivação da assistência no período adequado, para que possam elucidar, discutir e

elaborar intervenções resolutivas para os entraves que dificultem a adesão integral à TN-B, realizando a avaliação dos serviços ofertados e aperfeiçoando, por exemplo, de mecanismos como a busca ativa dos neonatos não alcançados e de questões técnicas como fornecimento dos materiais para coleta, chegada da amostra ao laboratório, emissão e entrega dos resultados.

É importante destacar que durante a pesquisa de bibliografia para compor a revisão, notou-se escassez de estudos na literatura nacional no que se refere à disponibilidade de dados atualizados a respeito da epidemiologia das doenças diagnosticadas pela triagem neonatal biológica, não foram identificados trabalhos mostrando a distribuição regional das doenças, tampouco pouco se fala sobre os problemas que interferem na cobertura universal e podem levar à subnotificação e inacessibilidade aos tratamentos, não tendo sido possível analisar e inferir a esse respeito. Assim, é nítido que há carência de dados, denotando necessidade de mais pesquisas e publicações sobre a temática.

Referências

BALENSIEFER, Thiely Karine; YAMAGUCHI, M. U. Triagem neonatal de hemoglobinopatias em Maringá–PR. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 2 supl 2, p. S8-13, 2018. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2018/10/RBAC-2018502-Supl-2-revista-completa.pdf> Acesso em: 26 ago. 2022.

BONFIM, Bianca Sampaio et al. TREATMENT ADHERENCE AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN A CYSTIC FIBROSIS REFERENCE CENTER. **Revista Paulista de Pediatria**, [s. l.], 22 maio 2020. DOI <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018338>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/YNs5TbFFPTrf7HfF7XXn9tc/?lang=en>. Acesso em: 26 ago. 2022.

BRASIL. Estatuto da Criança e do Adolescente. **Lei Federal nº 8069, de 13 de julho de 1990. BRASIL.** Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm. Acesso em: 25 out. 2022

BRASIL. **Lei Nº 14.154, de 26 de maio de 2021.** Diário Oficial da União. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.154-de-26-de-maio-de-2021-322209993>. Acesso em: 03 out. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001.** Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal [Internet]. Brasília (DF): MS; 2001. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html. Acesso em: 30 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação Geral de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal** [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2002. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf. Acesso em: 28 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado** [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf. Acesso em: 25 out. 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Triagem neonatal: hiperplasia adrenal congênita** [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_hiperplasia_adrenal_congenita.pdf. Acesso em: 28 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Triagem neonatal biológica: manual técnico** [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf. Acesso em: 24 out. 2022.

BRASIL: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Informe Técnico N. 49 de 09 de abril de 2012**. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/informes/copy_of_50de2012 Acesso em: 24 out. 2022.

CAMPISTOL PLANA, Jaume. Fenilcetonuria de diagnóstico precoce: Bases fisiopatológicas del daño neuronal y opciones terapéuticas. **MEDICINA (Buenos Aires)**, v. 79, p. 2-5, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1040540>. Acesso em: 24 out. 2022.

CARVALHO, B. M. et al. Acesso precoce à triagem neonatal biológica: articulação entre ações de programas de atenção à criança. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, p. 1–7, 11 maio 2020 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/VpcjpFfVnHGPjxLrZrpnsWG/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: Acesso em: 24 out. 2022.

JÚNIOR, Gil Guerra; GUERRA, Andréa Trevas Maciel. Distúrbios da diferenciação do sexo. In: BURNS, Dennis Alexander Rabelo. **Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**. 4 ed. ed. SP: Manole, 2017. p. 601 - 666.

KASPER, Dennis L. **Medicina interna de Harrison**. 19 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017. p.77-108.

KELLY, Nancy R. Testes de rastreamento em crianças e adolescentes. **UpToDate find** p. 3-150, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pfono/a/HTnjkfXqtzVNBBGbkV3gPxK/?format=pdf&lang=pt> Acesso 19 setembro de 2022.

KUMAR, Vinay. ABBAS, Abul K. ASTER, Jon C. **Robbins Patologia Básica. 10ª ed.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. p. 250-254 p.

KUMAR, Vinay. ABBAS, Abul K. ASTER, Jon C. Sistemas Hematopoéticos e Linfóide. **Robbins Patologia Básica. 10ª ed.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. 445-450 p.

LARA, Marilis Tissot et al. Deficiência de biotinidase: aspectos clínicos, diagnósticos e triagem neonatal. **Rev Med Minas Gerais**, v. 24, n. 3, p. 388-396, 2014 Disponível em: https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/Artigo-DBRMMG_2014-2.pdf. Acesso em: 24 out. 2022.

LAVELLE, Nathalya Cristina. **Bases moleculares e aspectos diagnósticos das Talassemias Alfa e Beta no Brasil.** 2019. 101 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/59538/NATHALYA%20CRISTINA%20LAVELLE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 24 out. 2022.

LEÃO, Letícia Lima; AGUIAR, Marcos José Burle de. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. **Jornal de Pediatria**, v. 84, p. S80-S90, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/rxQLMsYqQHGMxMw9WV4vXWv/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 25 out. 2022

LÉGER, J. et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 81, n. 2, p. 80–103, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24446653/>. Acesso em: 25 out. 2022

LU, Shiping; KOLLS, Jay K. Early Antibiotics in Cystic Fibrosis: Lessons from the Cystic Fibrosis Pig Model. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 204, ed. 6, 3 ago. 2021. DOI <https://doi.org/10.1164/rccm.202106-1383ED>. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.202106-1383ED>. Acesso em: 26 out. 2022.

MARQUI, Alessandra Bernadete Trovó de. Teste do pezinho e o papel da enfermagem: uma reflexão. **Rev. enferm. atencao saude**, p. 96-103, 2016. Disponível em: <https://seer.uftm.edu.br/revistaeletronica/index.php/enfer/article/view/1605>. Acesso em: 26 out. 2022.

MARQUI, Alessandra Bernadete Trovó. Fenilcetonúria: aspectos genéticos, diagnóstico e tratamento. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 15, n. 4, p. 282-288, 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/01/877193/154282-288.pdf>. Acesso em: 26 out. 2022.

MATEJEK, N. et al. Predictors of transient congenital primary hypothyroidism: data from the German registry for congenital hypothyroidism (AQUAPE “HypoDok”).

European Journal of Pediatrics 2021 180:8, v. 180, n. 8, p. 2401–2408, 25 mar. 2022. Disponível em: https://buster.zibmt.uni-ulm.de/static/Dokumente/Abteilung/Tittel_Publi.pdf. Acesso em: 28 out. 2022.

MERKE, D. P.; BORNSTEIN, S. R. Congenital adrenal hyperplasia. **The Lancet**, London, v. 365, n. 9477, p. 2125–2136, 2005. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31431-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31431-9/fulltext). Acesso em: 27 out. 2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Deficiência de Biotinidase**. Ministério da Saúde, Brasília (DF) 2017 (Relatório Conitec, número 294) Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Hidroxocobalamina_final.pdf. Acesso em: 28 out. 2022

OLIVEIRA, D. J. A. et. al. **Programa Estadual de Triagem Neonatal**. Palmas, TO, 2021. Disponível em: <https://central.to.gov.br/download/101357>. Acesso em: 19 de set. 2022.

PAIXÃO, C. et al. Controle parental em diferentes contextos de vida de pacientes pediátricos com fibrose cística. **Análise Psicológica**, v. 39, n. 1, p. 93–105, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/31875>. Acesso em: 19 de set. 2022.

PILAR, Bruna C. Triagem neonatal: aspectos clínicos e laboratoriais. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**. v. 50, n. 2, p. 30, 2018. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2018/10/RBAC-2018502-Supl-2-revista-completa.pdf>. Acesso em: 17 de set. 2022.

POMPEO, Carolina Mariano et al. Sobrevida de pacientes com doença falciforme diagnosticados durante a triagem neonatal: revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e95101119329-e95101119329, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19329>. Acesso em: 1 out. 2022.

RIBEIRO, José Dirceu. et al. Fibrose Cística. In: BURNS, Dennis Alexander Rabelo, et al. **Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**. 4 ed. Barueri, SP: Manole, 2017. p. 1745-1754.

SCAVONE, M. et al. Evolution of congenital hypothyroidism in a cohort of preterm born children. **Pediatrics & Neonatology**, v. 61, n. 6, p. 629–636, 1 dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771362/>. Acesso em: 1 out. 2022.

SOUZA, C. A. A. DE et al. BH4 deficiency identified in a neonatal screening program for hyperphenylalaninemia. **Jornal de Pediatria**, v. 94, n. 2, p. 170–176, 1 mar. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/3k9snSCQzvnNqDvTPNbTwFc/?lang=en>. Acesso em: 19 set. 2022

SPEISER, Phyllis W. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 9, p. 4133-4160, 2010. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/9/4133/2835216?login=true>. Acesso em: 28 out. 2022.

VENANCIO, Sonia Isoyama Why invest in early childhood? **Revista Latino-Americana de Enfermagem** [online]. 2020, v. 28. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.0000-3253>. Acesso em: 28 out. 2022.

ZIMMER, K. Newborn Screening: Still Room for Improvement. **Deutsches Ärzteblatt**, [s. l.], 2021. DOI 10.3238/arztebl.m2021.0008. Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/217809>. Acesso em: 18 set. 2021