



Guia Prático de Atualização

Departamento Científico
de Endocrinologia (2019-2021)

Hiperplasia adrenal congênita: triagem neonatal

Departamento Científico de Endocrinologia

Presidente: Crésio de Aragão Dantas Alves

Secretária: Kassie Regina Neves Carginin

Conselho Científico: Cristiano Castanheira Candido da Silva, Leila Cristina Pedroso de Paula, Marilza Leal Nascimento, Maristela Estevão Barbosa, Raphael Del Roio Liberatore Jr, Renata Machado Pinto, Ricardo Fernando Arrais

Colaboradores Convidados: Mirela Costa Miranda, Tania Sanchez Bacheга, Cristiane Kopacek

Introdução

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é uma doença com significativa morbimortalidade, frequentemente sub-diagnosticada no período neonatal, principalmente em crianças do sexo masculino, antes de sua inclusão nos testes de triagem neonatal. O diagnóstico e tratamento precoces são disponíveis e capazes de prevenir as complicações pós-natais. Estas características, associadas a um teste de triagem de execução fácil, fizeram com que a HAC fosse incluída nos programas públicos de triagem neonatal.¹

Tendo em vista a importância desse tema, a Sociedade Brasileira de Pediatria e seu Departamento Científico de Endocrinologia, decidiram redigir esse Documento para atualizar os Pediatras sobre a triagem neonatal no diagnóstico e tratamento da HAC.

O que é hiperplasia adrenal congênita e quais são suas principais causas?

Hiperplasia adrenal congênita (HAC) é o termo utilizado para caracterizar um conjunto de doenças, de herança autossômica recessiva, potencialmente letais, resultantes da deficiência de uma das enzimas responsáveis pela síntese de cortisol nas glândulas adrenais (Figura 1).

Em populações caucasianas, 90 a 95% dos casos de HAC ocorrem por redução da atividade da enzima 21-hidroxilase (21OH).²⁻⁴ A HAC resultante da deficiência da enzima 21-hidroxilase (HAC-21OH) é causada por mutações no gene *CYP21A2*, que codifica a enzima *CYP21A2*, e resultam em diferentes comprometimentos da atividade enzimática e amplo espectro de formas clínicas.

Na maioria dos grupos étnicos, a deficiência de 11 β -hidroxilase corresponde a segunda causa mais comum (5% dos casos). Mas, no Brasil essa deficiência é muito rara e a da 17 α -hidroxilase é a segunda causa de HAC.⁵

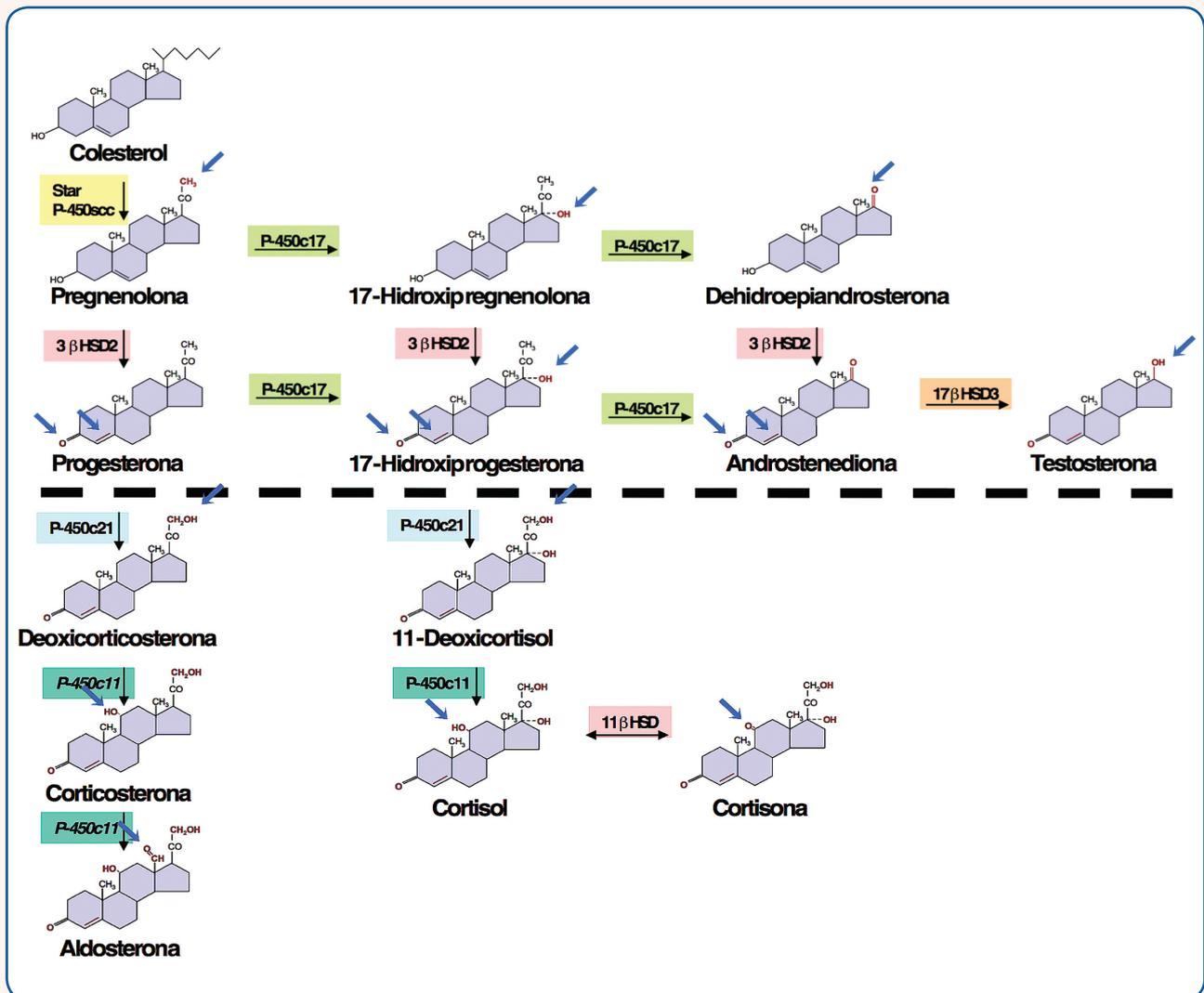


Figura 1. Esteroidogênese adrenal. A enzima 21-hidroxilase (P450c21) catalisa a conversão da 17-OH-progesterona em 11-desoxicortisol e da progesterona em desoxicorticosterona. A diminuição de sua atividade causa prejuízo na síntese de cortisol, com consequente aumento compensatório na produção do ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), hiperplasia do córtex adrenal e estímulo da produção excessiva dos precursores do cortisol. Estes precursores são desviados para a síntese de andrógenos adrenais.

A incidência da HAC-21OH varia de acordo com a população estudada. Em 1993, Pang *et al.* coletaram dados de 29 programas de triagem neonatal existentes em 13 países e estimaram que a incidência mundial para a forma clássica, a partir dos dados de 6,5 milhões de recém-nascidos, foi de 1:15.000 nascidos vivos, variando de 1:10.000 a 1:14.000 na maioria das populações caucasianas.⁶ Estudos recentes realizados na população brasileira demonstraram que a HAC também possui frequência elevada em

nosso meio, variando de 1:10.000 a 1:18.000 nascidos vivos.⁷⁻¹⁰

Quais são as manifestações clínicas da hiperplasia adrenal congênita?

As manifestações clínicas da deficiência da 21OH estão correlacionadas com o grau de deficiência enzimática. Os sinais e sintomas podem

ser decorrentes da deficiência de glicocorticoide, associada ou não à deficiência de mineralocorticoide, e do excesso de andrógenos nos períodos pré- e pós-natal.

As formas clínicas da HAC-21OH são tradicionalmente divididas em dois grandes grupos: *Forma clássica*, com manifestações ao nascimento e subdividida em forma perdedora de sal (PS) e virilizante simples (VS)^{1,2} e *Forma não clássica*, cujos sintomas se iniciam tardiamente, podendo ser na infância, puberdade ou vida adulta, mas com intensidades e complicações muito menos graves que a forma clássica.

Na forma clássica VS, os pacientes são carreadores de mutações que resultam em 3-7% de atividade residual da 21OH causando total comprometimento da atividade enzimática.¹ Caracteriza-se, no sexo feminino, por virilização pré-natal da genitália externa, que varia desde clitoromegalia isolada até a aparência semelhante a de uma genitália masculina, porém sem a presença de gônadas palpáveis.¹¹ Esta forma clínica também causa virilização pós-natal em ambos os sexos, com aumento progressivo do clitóris ou pênis, surgimento precoce dos pelos pubianos, aumento da massa muscular, acne e engrossamento da voz.¹² Ocorre também, incremento da velocidade de crescimento e avanço da idade óssea resultando em fechamento epifisário precoce e baixa estatura final.¹⁻³ Todos os recém-nascidos com atipia genital (AG) e sem gônadas palpáveis no períneo ou na região inguinal, devem ser investigados para HAC, antes mesmo da alta do berçário e do resultado do cariótipo, por esta ser a principal causa de AG e pelo fato da forma perdedora de sal ser potencialmente letal.^{13,14}

A forma clássica PS, corresponde a 70-75% das formas clássicas.¹ Estes pacientes são carreadores de mutações que resultam em comprometimento total ou quase total da atividade enzimática (< 2%). O comprometimento na síntese de aldosterona resulta em perda de peso seguida de desidratação hiponatrêmica nas primeiras semanas de vida, com potencial evolução para choque hipovolêmico e óbito, se o diagnóstico não for precoce. Essa manifestação, conhecida como crise de perda de sal, surge, em geral, entre

o 8º e 15º dias de vida. As manifestações hiperandrogênicas de virilização também ocorrem na forma perdedora de sal.^{2,3}

Como fazer a suspeita diagnóstica da hiperplasia adrenal congênita?

A virilização da genitália externa no recém-nascido do sexo feminino com forma clássica da HAC-21OH, é o principal sinal clínico da doença. Nos recém-nascidos do sexo masculino, os sinais clínicos estão ausentes ou pouco evidentes ao nascimento; neles o diagnóstico só é realizado com a crise de desidratação hiponatrêmica e hipercalemicia nos primeiros dias de vida nos afetados pela forma clássica perdedora de sal, ou na infância pela investigação de sinais de antecipação puberal nos pacientes com a forma virilizante simples.

A deficiência enzimática da HAC determina o acúmulo de metabólitos precursores da síntese de cortisol e da aldosterona, principalmente a 17OH-progesterona (17OHP), que está geralmente muito elevada nos pacientes sintomáticos com as formas clássicas. O diagnóstico laboratorial é confirmado por sua dosagem, geralmente > 50 ng/mL, porém em situações de uso materno de corticosteroide no final da gestação os valores de 17OHP na triagem neonatal podem ser menores¹⁵. Os andrógenos como androstenediona e testosterona também estão elevados nesses pacientes.¹⁻³ Ressalta-se que, mesmo em meninos não afetados, até os 6 meses de idade, os valores séricos de testosterona encontram-se elevados em decorrência da mini puberdade fisiológica; nesta situação deve-se valorizar os valores de androstenediona e 17OH-progesterona.

Qual é o objetivo da triagem neonatal para a hiperplasia adrenal congênita?

Os programas de triagem neonatal focam na investigação das formas clássicas da HAC.

Isso porque, quando não diagnosticadas precocemente, elas podem evoluir com complicações potencialmente graves, tais como perda de sal com desidratação hiponatrêmica em ambos os sexos, erros de determinação do sexo feminino ao nascimento e pseudo-puberdade precoce, especialmente no sexo masculino, com comprometimento da altura final.¹

A triagem possibilita o diagnóstico precoce da doença, previne e/ou atenua a gravidade da crise perdedora de sal, além de evitar complicações em longo prazo, principalmente as relacionadas à hiponatremia neonatal, tais como retardo mental e/ou déficits cognitivos^{1,9,10}. Além disso, a triagem possui o benefício do diagnóstico neonatal da forma clássica virilizante simples, o que permite a imediata correção de erros de registro de sexo social em meninas com virilização genital importante e a instituição da terapia de reposição hormonal^{9,10,15}, prevenindo o desenvolvimento de pseudo-puberdade precoce e comprometimento da estatura final em ambos sexos.

Quando os programas de triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita tiveram início?

Nos Estados Unidos, o Alasca, no final da década de 1970, foi o primeiro estado a incluir a HAC no programa de triagem neonatal, pois a incidência desta doença é muito elevada entre os esquimós *Yupik* (1:282).¹⁶ Desde 2009, todos os 50 estados dos Estados Unidos e mais 12 outros países, incluindo França, Suécia, Suíça, Japão e Holanda, adotaram a triagem neonatal para HAC.³

No Brasil, o Estado de Goiás foi o primeiro a adotar o programa de triagem da HAC, com verbas do próprio Estado, sendo seguido pelo Estado de Santa Catarina. Alguns Estados, como Bahia, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e São Paulo implementaram projetos pilotos e em dezembro de 2012, o Ministério da Saúde anunciou a inclusão da HAC no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), inicialmente em 9 estados.^{10,17} (Figura 2).

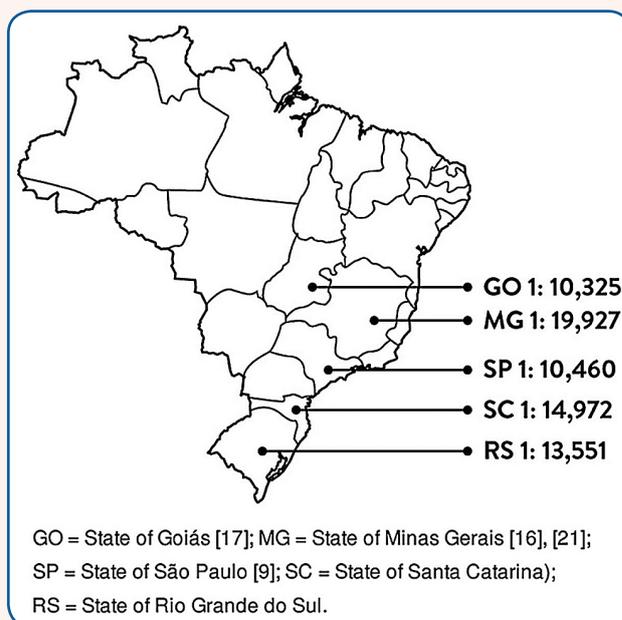


Figura 2. Mapa da incidência da hiperplasia adrenal congênita no Brasil¹⁰.

Por que a triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita é indicada?

Apesar da sua eficácia, sobretudo no diagnóstico da forma clássica perdedora de sal, um dos grandes problemas da triagem da HAC é a elevada frequência de resultados falso-positivos (FP).^{1,10,18} Considerando que em países desenvolvidos, de forma geral, a HAC é adequadamente diagnosticada sem a triagem neonatal, diversos estudos não consideraram esta triagem custo-efetiva.¹⁹

Entretanto, dados de aproximadamente 210 pacientes do Hospital das Clínicas de São Paulo (HCFMUSP), diagnosticados clinicamente, antes da Triagem Neonatal, mostrou uma proporção menor de pacientes do sexo masculino com a forma perdedora de sal, sugerindo perda do diagnóstico por óbito no período neonatal. Além disso, uma parcela significativa dos pacientes possuía diagnóstico tardio, com presença de comorbidades, como a pseudo-puberdade precoce, muitas vezes necessitando da adição de medicações de custo elevado para bloquear a puberdade e recuperar o potencial de altura final. Resultados semelhantes foram observados em outros

serviços universitários brasileiros, a exemplo da Universidade Federal da Bahia.

Tem-se debatido sobre a necessidade da triagem para HAC em meninas, considerando-se que a atipia genital é uma característica evidente ao nascimento, o que facilitaria o diagnóstico precoce. No Texas, onde a HAC está incluída no programa de triagem, observou-se que o diagnóstico foi possibilitado apenas pelo resultado do teste neonatal em 8/15 crianças com as formas clássicas sendo que a atipia genital não foi identificada ao nascimento em 3/8 meninas.²⁰ Ainda, no Brasil, dados do Programa de Triagem Neonatal do Rio Grande do Sul demonstraram erros de registro civil em 2/9 meninas com ambiguidade genital, sendo possível o ajuste após o adequado diagnóstico da doença¹⁵. Dados não publicados do HCFMUSP, sugerem realidade ainda pior, a atipia genital não foi identificada ao nascimento em 40% das meninas, sendo que 16% delas foram registradas no sexo social masculino e metade destas últimas, por terem tido diagnóstico muito tardio, cresceram no sexo social masculino. No Estado de Goiás, que tem realizado a triagem da HAC, 28% das pacientes com atipia genital só tiveram sua identificação após o teste da triagem.²¹

Esses dados reforçam a importância da Triagem Neonatal para HAC para ambos os sexos em todo o Brasil.

Como é feita a triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita no Brasil?

O processo de triagem consiste na coleta do sangue por meio de uma punção no calcanhar em cartões de papel-filtro, idealmente dois a cinco dias após o nascimento.²² A dosagem da 17OHP é realizada nas amostras de todos os recém-nascidos. Em seguida, são determinados os limites de convocação para nova coleta em papel de filtro (resultados moderadamente alterados) e de emergência (resultados muito elevados) para imediata consulta médica e coleta de exames confirmatórios séricos.^{10,23}

Na prática, a idade na coleta de amostras varia no Brasil. A maioria dos estados realiza entre o 4º e o 7º dia de vida nas Unidades Básicas de Saúde, enquanto que o estado de São Paulo as realiza 48-72 horas após o parto nas maternidades privadas ou nos hospitais públicos da Grande São Paulo. Todas as amostras são então enviadas para os laboratórios de referência de triagem neonatal.

As técnicas disponíveis para a dosagem da 17OHP neonatal incluem radioimunoensaio (RIA), testes imunoenzimáticos -*enzyme-linked immuno absorbent assay* (ELISA) e testes imunofluorimétricos (FIA). O método imunofluorimétrico *dissociation-enhanced, lanthanide fluorescence immunoassay* (DELFLIA®) tem sido o mais utilizado para a triagem inicial.²⁴

Existe diferença na triagem neonatal do recém-nascido a termo versus o recém-nascido pré-termo ou em situações especiais?

Sim. Aproximadamente 70% dos resultados falso-positivos na triagem da HAC são devidos à prematuridade e/ou baixo peso ao nascer.^{1,6,10,25-29}

Quais são as causas de resultados falso-positivos e falso-negativos na triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita?

Prematuridade e baixo peso ao nascer são as principais causas de resultados falso-positivos na triagem neonatal para HAC.^{10,27-29} Considerando, que no Brasil a ultrassonografia obstétrica não é realizada rotineiramente para se aferir a idade gestacional, tem-se adotado no país a padronização dos valores de normalidade da 17OHP de acordo com a faixa peso do recém-nascido (<1500g, 1500-2000g, 2001-2500g e >2500g).^{8,10}

A coleta de amostras antes de 24-48 horas de vida pode prejudicar a precisão diagnóstica da triagem neonatal, contribuindo para a ocorrência de resultados falso-negativos, com alguns dos recém-nascidos gravemente afetados apresentan-

do valores de 17OHP neonatal apenas moderadamente aumentados, quando submetidos à coleta precoce de amostras (< 48 horas de vida).^{8,30,31}

A administração de glicocorticoides à mãe no periparto, ou ao recém-nascido previamente à coleta da amostra neonatal, são fatores que contribuem para resultados falso-negativos. Nestes casos, a triagem da HAC é ainda recomendada, mas o uso da medicação deve ser registrado no formulário de pedido.³² A realização de uma se-

gunda amostra de controle pode revelar valores mais elevados preditores da doença.¹⁵

A transfusão sanguínea é outro fator relacionado a resultados falso-negativos. Se um bebê necessitar de uma transfusão, deve ser obtida uma amostra de sangue antes da transfusão ou, no mínimo, 5 dias após.³¹

O Quadro 1 sumariza as principais causas de resultados falso-positivos e falso-negativos da 17OHP na triagem neonatal da HAC.

Quadro 1. Causas de resultados falso-positivos e falso-negativos da 17OHP na triagem neonatal da hiperplasia adrenal congênita.

Resultados falso-positivos	Resultados falso-negativos
<ul style="list-style-type: none"> • Recém-nascidos: <ul style="list-style-type: none"> – Prematuros, – Baixo peso, – Desidratados, – Ictéricos, – Submetidos a estresse neonatal. • Metodologia utilizada (reação cruzada com outros esteroides) 	<ul style="list-style-type: none"> • Recém-nascidos: <ul style="list-style-type: none"> – Tratados com corticosteroide, ou cujas mães foram tratadas com corticosteroide durante a gestação, – Submetidos a transfusão sanguínea. • Coleta do exame do teste do pezinho antes do 2º dia de vida.

Como interpretar o resultado da 17OHP na triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita?

O resultado da 17OHP no Teste de Triagem Neonatal deve levar em consideração o peso ao nascimento e a idade da coleta (Quadro 2), além das causas de resultados falsos-positivos e falsos-negativos discutidas anteriormente

Na maior parte dos Estados brasileiros, seguindo orientações do Ministério da Saúde, é utilizado o percentil 99,0 como ponto de corte para a 17OHP.⁸ Estudo realizado pelo HCFMUSP em parceria com Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado São Paulo (APAE-SP) mostrou que a utilização do percentil 99,8 foi capaz de aumentar o valor preditivo do teste, sem incorrer na presença de resultados falso negativos.³³

Os valores abaixo do percentil de corte são considerados normais. Aqueles com valores acima de 2 vezes o percentil de corte são considera-

dos altamente suspeitos e receberão convocação de emergência para consulta médica e realização de exames confirmatórios séricos. Valores moderadamente elevados (acima do percentil de corte, mas menor que seu dobro) terão a coleta no papel-filtro repetida e os critérios de avaliação serão os mesmos para a primeira amostra. Se a nova amostra neonatal não apresentar valores normais, o recém-nascido deverá ser encaminhado para consulta médica e mantido em acompanhamento até que haja uma definição diagnóstica ou a normalização da 17OHP sérica.³³⁻³⁵

Os recém-nascidos, com resultados positivos serão encaminhados para a consulta médica e deverão receber atenção especial para a avaliação de presença de atipia genital nas meninas ou presença de "hipospádia" em bebês de sexo social masculino sem a presença de testículos palpáveis no períneo ou região inguinal. Aqueles com resultados bastante elevados devem ser examinados com urgência a fim de evitar ou minimizar a crise de perda de sal.

Qual a conduta a ser tomada quando do recebimento de resultado alterado na triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita?

Dependendo da magnitude da elevação dos valores alterados em papel de filtro, a segunda coleta poderá ser realizada em papel filtro ou será necessária a realização de testes confirmatórios no soro e consulta médica imediata.

O Quadro 2, mostra a recomendação do Ministério da Saúde, usando como variáveis: o peso ao nascimento (<1499g, 1500-1999g, 2000-2499g e >2500g), tempo de vida no momento da coleta (3^o-5^o dia) e definindo como ponto de corte para a 17OHP, o P. 99%. Recém-nascidos

com valores de 17OHP \leq P. 99% serão considerados como normais. Valores de 17OHP > P.99% e < 2 vezes o P.99%, será considerado como aumento moderado, devendo repetir segunda dosagem em papel de filtro. Valores de 17-OHP > P. 99% e > 2 vezes o P. 99%, serão considerados altamente suspeitos e as crianças serão convocadas para avaliação médica e testes confirmatórios.^{33,35}

O Quadro 3 mostra a recomendação da Universidade de São Paulo, usando como variáveis para triagem neonatal da 17-OHP: peso ao nascimento (<1500g, 1500-2000g, 2001-2500g e >2500 g), tempo de vida no momento da coleta (<72 h ou > 72 horas de vida) e o ponto de corte para 17OHP situado no P.99.8%.^{33,35}

Quadro 2. Conduta a ser tomada quando do recebimento dos resultados da triagem neonatal da 17OHP no papel de filtro, de acordo com peso ao nascimento, tempo de vida na coleta (3^o-5^o dia), utilizando o P.99% recomendado pelo Ministério da Saúde.

Peso ao nascimento (g)	17OHP (ng/mL) Entre 3 ^o -5 ^o dia de vida	17OHP (ng/mL) Entre 3 ^o -5 ^o dia de vida	17OHP (ng/mL) Entre 3 ^o -5 ^o dia de vida
< 1500	<110	≥ 110 e < 220	≥ 220
$\geq 1501-1999$	< 43	≥ 43 e < 86	≥ 86
$\geq 2000-2499$	<28	≥ 28 e < 56	≥ 56
≥ 2501	<15	≥ 15 e < 30	≥ 30
Interpretação	17OHP normal	17OHP elevada	17OHP muito elevada
Conduta	Desnecessário novas investigações	Repetir dosagem em papel-filtro	Convocação de emergência para teste confirmatório sérico

Quadro 3. Conduta a ser tomada quando do recebimento dos resultados da triagem neonatal da 17OHP no papel de filtro (ng/ml), de acordo com o peso ao nascimento tempo de vida na coleta (< 72 e > 72 horas) para a convocação de segunda coleta em papel de filtro e para convocação de emergência com coleta de soro, utilizando o percentil 99,8, recomendado pela USP-SP.

Peso ao nascimento (g)	Resultado da 17OHP (ng/mL) de acordo com a idade da coleta da triagem neonatal e o peso ao nascimento					
	<72 h	>72 h	<72h	>72h	<72h	>72h
<1500	<120	<173	120-240	173-346	>240	>346
1500-2000	<71	<90	71-142	90-180	>142	>180
2001-2500	<39	<66	39-78	66-132	>78	>132
>2500	<20	<25	20-40	25-50	>40	>50
Interpretação	17-OHP normal		17-OHP elevada		17-OHP muito elevada	
Conduta	Desnecessário novas investigações		Repetir dosagem em papel-filtro		Convocação de emergência para teste confirmatório sérico	

Como confirmar laboratorialmente a suspeita diagnóstica da hiperplasia adrenal congênita?

São encaminhados para coleta de testes confirmatórios séricos, aqueles RNs cujos valores da primeira amostra em papel de filtro são altamente suspeitos (>2 vezes, o percentil de corte) e aqueles cuja segunda amostra em papel de filtro permaneceu alterada (Quadros 2 e 3).

As amostras de soro serão utilizadas para as dosagens da 17OHP, cortisol, androstenediona, testosterona, sódio, potássio. Embora não façam parte do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, alguns Serviços também solicitam ureia, creatinina, glicemia e gasometria, uma vez que muitos recém-nascidos com atraso na realização da triagem neonatal, chegam nas consultas gravemente desidratados, acidóticos, hipovolêmicos e hipoglicêmicos.

A coleta rápida e envio imediato das amostras para o Laboratório de Triagem Neonatal visa permitir tempo hábil para realização do diagnóstico e tratamento precoce dos afetados com a forma perdedora de sal.³⁵ Em pacientes com genitália atípica, a determinação do sexo genético pode ser guiada pela realização de cariótipo, exame que demora em média 30 dias, ou da realização da reação de polimerização em cadeia para sequências do cromossomo Y, técnica de resultado mais rápido e já disponível em vários estados.

Quais são as peculiaridades da dosagem da 17OHP na confirmação diagnóstica da HAC?

Diferentes metodologias são utilizadas na dosagem sérica da 17OHP, destacando-se o radioimunoensaio (RIA), imunoenaios e a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em *tandem* (LC-MS/MS). Esta última metodologia tem a vantagem de dosar simultaneamente mais de um composto esteroide, separando-os por peso molecular e não por reações

antígeno-anticorpo, o que confere especificidade maior e interferência menor das reações cruzadas entre diferentes analitos.¹

Entretanto, 7% a 17% dos casos com resultados falso-positivos em papel de filtro ainda não apresentam normalização da 17OHP no teste confirmatório sérico. Estes recém-nascidos assintomáticos e que permanecem com resultados alterados necessitarão de seguimento clínico e laboratorial até que haja definição diagnóstica ou normalização da 17OHP sérica.^{29,35,36} Este procedimento eleva os custos para o sistema de saúde e causa ansiedade às famílias, o que evidencia a necessidade da padronização de testes confirmatórios com maior especificidade.³⁷

Tem sido proposto, para a otimização dos testes confirmatórios, que o valor preditivo positivo (VPP) da concentração sérica elevada da 17OHP pode ser melhorado se interpretada em conjunto com outros esteroides, como cortisol, androstenediona e 21-desoxicortisol. Adicionalmente, outras metodologias têm sido avaliadas, tais como a dosagem da 17OHP por LC-MS/MS, bem como a dosagem da androstenediona, cortisol, 21-desoxicortisol pelo mesmo método. Outra maneira de se melhorar significativamente o VPP dos testes confirmatórios é a de se avaliar as razões entre os esteroides, tais como 17OHP/cortisol, 17-OHP+androstenediona/cortisol e 17-OHP+21-desoxicortisol/cortisol.^{38,39}

Quando indicar exames de imagem nos pacientes com suspeita de hiperplasia adrenal congênita?

Recém-nascidos com atipia genital e elevação da 17OHP no teste de triagem neonatal, devem realizar ultrassonografia para identificação de útero e, se possível, ovários e auxílio na definição do sexo genético. No entanto, é necessário que o exame seja realizado por profissional experiente na identificação de estruturas *mullerianas* em recém-nascidos. A presença de genitália interna feminina (útero e ovários) em RN com alteração de 17OHP muito elevada sugere fortemente tratar-se de menina virilizada.

Quando indicar testes confirmatórios moleculares?

Além dos métodos hormonais para confirmação diagnóstica de um teste de triagem positivo, a pesquisa de mutações no gene da 21-hidroxilase (*CYP21A2*) tem também sido proposta como teste confirmatório, em análise de amostras de DNA do sangue periférico ou do papel de filtro.^{15,36,40,41}

Porém, a biologia molecular não é essencial na confirmação diagnóstica dos recém-nascidos sintomáticos e com testes hormonais claramente alterados; sua maior utilidade seria em descartar a doença em pacientes assintomáticos com valores persistentemente elevados, diminuindo o tempo de acompanhamento desnecessário. Um exemplo prático são os casos de recém-nascidos do sexo masculino assintomáticos com valores moderadamente elevados, nos quais a biologia molecular seria importante para diferenciá-los entre portadores da forma virilizantes simples, forma não clássica ou de resultados falso-positivos¹⁵. Em estudo prévio, observou-se que alguns dos casos falso-positivos demoraram de 6 a 12 meses para normalizarem os valores de 17OHP sérica, o que eleva o custo da triagem e causa grande estresse emocional às famílias.³⁶

O último Consenso da *Endocrine Society*⁴², recomenda testes moleculares nas seguintes situações: (1) Resultados dos hormônios adrenocorticais após teste de estímulo com ACTH forem inconclusivos; (2) Dosagem hormonal não puder ser feita com segurança (ex: uso atual de glicocorticoide); ou (3) Para aconselhamento genético.

Como efetuar o tratamento das formas clássicas de hiperplasia adrenal congênita diagnosticadas na triagem neonatal?

Os objetivos gerais do tratamento da HAC-21OH são suprir as deficiências de glicocorticoide e mineralocorticoide a fim de: prevenir a crise

de insuficiência adrenal, reduzir a hipersecreção adrenocortical dos esteroides androgênicos, promover crescimento e puberdade adequados, com preservação do potencial de altura final. Deve-se evitar o excesso de glicocorticoide no tratamento da doença.

O tratamento é indicado para todos os pacientes com a forma clássica da doença. Na infância são preconizados glicocorticoides de curta ação por via oral,¹ cujas doses de manutenção são: hidrocortisona 10 a 15 mg/m² por dia e acetato de cortisona 18 a 20 mg/m², divididos em 3 tomadas.

Vale ressaltar que o acetato de hidrocortisona/cortisona em comprimido e em suspensão não são bioequivalentes. A suspensão é inadequada para controle da HAC, pois não há uma distribuição uniforme da medicação na solução.¹ O recomendável é diluir um comprimido macerado em pequena quantidade de líquido imediatamente antes da administração. Infelizmente, o acetato de cortisona e hidrocortisona, sob a forma de comprimidos, não são comercializados no Brasil, requerendo seu preparo em farmácias de manipulação, o que pode levar a problemas de controle de qualidade e biodisponibilidade com potencial de alterar a resposta terapêutica. É necessário, com urgência, que o Ministério da Saúde a agências reguladoras como a ANVISA, busquem soluções imediatas para esse problema.

Para os portadores da forma clássica perdutora de sal, o tratamento inclui além da reposição de glicocorticoide, a reposição de mineralocorticoide:^{1,3} 9 α -fluor-hidrocortisona (acetato de fludrocortisona) na dose de 100-200 mcg/dia no período neonatal. Existe uma ampla variação da necessidade de dose de reposição entre os recém-nascidos, com dose média inicial até o sexto mês de vida de aproximadamente 200 mcg/dia. A necessidade de mineralocorticoide tende a diminuir após os primeiros meses de vida, principalmente devido à melhora da imaturidade renal presente ao nascimento. A dose deve ser ajustada de acordo com a pressão arterial e valores de renina. A dose média aos 2 anos de idade fica, geralmente, em torno de 100-150 mcg/dia e aos 4 anos, em torno de 50 mcg/dia.⁴¹

Para as crianças em aleitamento materno exclusivo ou em uso de fórmulas infantis, é essencial a oferta de cloreto de sódio (sal de cozinha) na dose de 1 a 2 g/dia, diluído em 20-30 mL de água e oferecido entre as mamadas. A quantidade de sódio no leite materno/fórmulas é insuficiente para suprir a demanda desses pacientes.³

O Quadro 4 sumariza o tratamento das formas clássicas da hiperplasia adrenal congênita⁴² para crianças e adolescentes em fase de crescimento⁴².

Os pacientes e familiares deverão ser orientados sobre a prevenção, reconhecimento dos sintomas e as modificações do tratamento durante situações de estresse. Se a ingestão oral não estiver comprometida, durante situações de estresse (ex: temperatura > 38,5°C, cirurgia, grande trauma), a dose do glicocorticoide deve-

rá ser duplicada ou triplicada enquanto durar o estresse. O último *Guideline* da *Endocrine Society* sugere, em situações de estresse, ao invés de administrar a hidrocortisona ou cortisona de 8/8 horas, como de costume, aumentá-la para uma quarta dose, administrando o medicamento de 6/6 horas⁴². Se a ingestão oral estiver comprometida, deverá ser administrado hidrocortisona conforme descrito no Quadro 5. A dose do mineralocorticoide não necessita ser aumentada em situações de estresse.

Adicionalmente, os pacientes e familiares deverão ser instruídos sobre o uso de um cartão, pulseira ou colar de identificação descrevendo que eles fazem uso crônico de corticoterapia devido à hiperplasia adrenal congênita.

O Quadro 6 sumariza as orientações a serem tomadas durante situações de estresse.

Quadro 4. Terapia de manutenção de pacientes com formas clássicas de hiperplasia adrenal congênita, que se encontram em fase de crescimento⁴¹.

Medicamento	Dose diária	Distribuição das doses
Hidrocortisona (comprimidos)	10-15 mg/m ² /dia	3 vezes ao dia
Cortisona (comprimidos)	18-20 mg/m ² /dia	3 vezes ao dia
Fludrocortisona (comprimidos)	50-200 mcg/dia	1-2 vezes ao dia
Cloreto de sódio (sal de cozinha)	1-2 gramas/dia (17-34 mEq/dia)	Dividido em várias refeições

Quadro 5. Doses de hidrocortisona durante situações de estresse.

Faixa etária	Dose inicial de hidrocortisona (IM, ou EV)
Lactentes e pré-escolares	25 mg
Escolares	50 mg
Adolescentes	100 mg

*Após a dose inicial, acima descrita, a terapia pode ser mantida, se necessário, com modificação das doses subsequentes para ½ a ¼ da dose inicial, administradas a cada 6 horas.

Quadro 6. Orientações para o tratamento de pacientes com hiperplasia adrenal congênita durante situações de estresse.

Nome: é tem Hiperplasia Adrenal Congênita

Faz uso de:

Acetato de Hidrocortisona, na dose de: ; e

Acetato de Fludrocortisona, na dose de:

Na última consulta, em / /, o peso era de Kg e a altura de cm

Em situações de estresse, agir da seguinte forma:

Estresse Mínimo

- Exemplos: Imunização, resfriado sem febre, tosse.
- Conduta: Não há necessidade de modificar a dose do glicocorticoide.

Estresse leve

- Exemplos: Vômitos e diarreia, redução da ingestão oral, infecções com febre (até 38,5°C), extração dentária simples, pequenas suturas, cirurgia sob anestesia local e traumas leves.
- Conduta: Dobrar ou triplicar a dose em uso do Acetato de Hidrocortisona, ou modificá-la de 8/8 horas, para 6/6 horas, até resolução dos sintomas, quando retornará ao corticoide em uso na sua dose habitual.

Estresse moderado

- Exemplos: Desidratação, recusa alimentar, recusa alimentar, febre acima de 38,5°C, cirurgias, extrações dentárias múltiplas.
- Conduta: Triplicar a dose em uso do acetato de hidrocortisona, por via oral. Se a ingestão oral não for possível, administrar dose de ataque de Hidrocortisona, IM/EV, de acordo com a idade (lactentes e pré-escolares: 25 mg; escolares: 50 mg; e adolescentes: 100 mg) (I); enquanto durar o stress (24-48 horas). Se o estresse persistir e a ingestão oral for impossibilitada, manter Hidrocortisona (30-50 mg/m²/dia, IM/EV), até resolução dos sintomas, quando retornará ao corticoide em uso na sua dose habitual.

Estresse grave

- Exemplos: Crise de perda de sal, choque, pneumonia grave, politrauma, queimadura grave, múltiplas fraturas, infecção sistêmica grave, cirurgia de grande porte.
- Conduta: Administrar dose de ataque de Hidrocortisona, IM/EV, de acordo com a idade (lactentes e pré-escolares: 25 mg; escolares: 50 mg; e adolescentes: 100 mg). Manter Hidrocortisona (50-100 mg/m²/dia, IM/EV), até resolução dos sintomas, quando retornará ao corticoide em uso na sua dose habitual. Em caso de crise de perda de sal: expandir e restaurar volume (EV), corrigir hiponatremia, hipercalemia e hipoglicemia

Como fazer o acompanhamento dos pacientes com formas clássicas da hiperplasia adrenal congênita?

O acompanhamento dos bebês afetados deverá ser feito por equipe multidisciplinar. Depois de iniciado o tratamento, especialmente nos perdedores de sal, recomenda-se acompanhamento semanal durante os primeiros 2 meses de

vida, com dosagens de sódio e potássio. Deve-se, a cada consulta, observar a aderência ao tratamento, o ganho pômbero-estatural, procurando-se evitar sinais de hiperandrogenismo ou de hiperandrogenismo, hipo ou hipertensão, além de realizar exames complementares rotineiros (androstenediona, 17-hidroxi progesterona e para o sexo feminino também testosterona).

Segundo as recomendações do Ministério da Saúde¹⁶, a frequência das consultas deve

ser gradualmente modificada de acordo com o tempo de vida da criança (Quadro 7). Valores de Atividade de Renina Plasmática (ARP) ou de renina na metade inferior da normalidade indicam super-tratamento, associando-se com diminuição da velocidade de crescimento e hipertensão. A radiografia do punho e mão esquerda para idade óssea deve ser realizada

anualmente, após a idade de 2 anos.¹⁷ Não se deve esperar normalização da 17OHP sérica nas formas clássicas; em pacientes com valores abaixo de 10ng/ml, deve-se observar a velocidade de crescimento, já nos casos com valores da 17OHP abaixo de 5 ng/mL, recomenda-se reduzir a dose de glicocorticoide para evitar o super-tratamento.

Quadro 7. Recomendações do Ministério da Saúde para frequência das consultas e exames dos pacientes com HAC.

Idade	Frequência das consultas	Exames sugeridos
2-6 meses	1/1 mês	Sódio, Potássio 17-OHP
6-12 meses	2/2 meses	Androstenediona Testosterona
>12 meses	3/3 ou 4/4 meses	Atividade da renina plasmática

Quando indicar a correção cirúrgica da genitália externa?

A genitoplastia feminizante deve ser realizada antes dos 2 anos de idade e tem como objetivos corrigir a virilização da genitália, assim como permitir a sua funcionalidade.¹ A cirurgia consiste na clitoroplastia, com manutenção da glândula clitoriana tópica, ressecção do tecido fálico erétil, preservação do pedículo vasculonervoso, abertura e ampliação do seio urogenital a fim de assegurar um orifício amplo e sem estenose, dispensando a necessidade de cirurgia ou mesmo do uso de moldes para dilatação na idade adulta.⁴³ Em pacientes com o diagnóstico tardio, a cirurgia feminizante só deve ser indicada após avaliação psicológica para definição da identidade de gênero.

Quando indicar suporte psicológico?

Como toda doença crônica, é importante o acompanhamento psicológico para auxiliar na aceitação da doença pelo paciente e seus fami-

liares, na aderência à terapia e na adequação do sexo social com a identidade de gênero.⁴⁴

Considerações finais

O principal desafio à triagem para HAC é a determinação de um ponto de corte para a 17OHP que resulte em adequado custo/benefício. A utilização de diferentes valores de referência, conforme a idade gestacional ou peso ao nascimento e idade à coleta são estratégias frequentemente adotadas para tornar viável o processo de triagem, promovendo redução da taxa de falso-positivos.

Para se atingir o objetivo da triagem neonatal todo o processo deve ser realizado de forma rápida para que o tratamento adequado seja iniciado o mais precoce possível. Para isso é necessário o trabalho conjunto do gestor municipal para o rápido envio das amostras neonatais, do Laboratório de Triagem, da rede complementar e do ambulatório especializado. O paciente com HAC deve ter seu seguimento realizado por uma equipe multiprofissional especializada, envolvendo pediatras, endocrinologistas, cirurgiões, psicólogos e enfermeiros.

O Quadro 8 faz um resumo de “*red flags*” a serem memorizadas pelos pediatras quando da avaliação de resultados alterados na triagem neonatal para HAC.

Quadro 8. Aspectos a serem lembrados pelo pediatra quando da avaliação da triagem neonatal da hiperplasia adrenal congênita (HAC).

- A triagem neonatal para HAC reduz a demora diagnóstica, que provoca risco de vida, em pacientes do sexo masculino e o erro da designação do sexo em pacientes femininas virilizadas.
- Deve-se avaliar a possibilidade de resultados falsos positivos e falsos negativos
- Os resultados devem ser interpretados de acordo com o peso ao nascimento.
- O pediatra deve estar atento para dobrar ou triplicar a dose do glicocorticoide em vigência de situações de estresse.
- O pediatra que atua em unidades de pronto-atendimento deve estar atento para administrar hidrocortisona endovenosa associado à hidratação endovenosa com soro glicofisiológico em situações de estresse agudo, principalmente se o paciente apresentar vômitos, sinais de desidratação e hipotensão.
- O pediatra deve recomendar a administração de hidrocortisona endovenosa na indução anestésica de qualquer cirurgia.
- A confirmação diagnóstica, tratamento e acompanhamento da HAC devem ser feitos por especialistas, preferencialmente em centros terciários.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. SPEISER PW, WHITE PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(8):776-88
3. WHITE PC, BACHEGA TA. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: from birth to adulthood. *Semin Reprod Med.* 2012;30(5):400-9.
4. MERKE DP, BORNSTEIN SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005;365(9477):2125-36.
5. 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.
6. PANG SY, WALLACE MA, HOFMAN L, THULINE HC, DORCHE C, LYON IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 1988;81(6):866-74.
7. SILVEIRA EL, DOS SANTOS EP, BACHEGA TA, VAN DER LINDEN NADER I, GROSS JL, ELNECAVE RH, et al. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred-an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(5):455-60.
8. HAYASHI G, FAURE C, BRONDI MF, VALLEJOS C, SOARES D, OLIVEIRA E, BRITO VN, et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):632-7.
9. NASCIMENTO ML, CRISTIANO AN, CAMPOS TD, OHIRA M, CECHINEL E, SIMONI G, et al. Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(7):765-71.

10. KOPACEK C, DE CASTRO SM, PRADO MJ, DA SILVA CM, BELTRÃO LA, SPRITZER PM, ET AL. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. *BMC Pediatr.* 2017; 17(1): 22.
11. PRADER A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helv Paediatr Acta.* 1954;9(3):231-48.
12. NEW MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1038: 14-43.
13. GUERRA-JÚNIOR G, MACIEL-GUERRA AT. The role of the pediatrician in the management of children with genital ambiguities. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5):5184-91.
14. EUGSTER EA, HAINS D, DIMEGLIO LA. Initial management of infants with intersex conditions in a tertiary care center: a cautionary tale. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(2): 191-2.
15. KOPACEK C, PRADO MJ, DA SILVA CMD, DE CASTRO SM, BELTRÃO LA, VARGAS PR, et al. Clinical and molecular profile of newborns with confirmed or suspicious congenital adrenal hyperplasia detected after a public screening program implementation. *J Pediatr (RioJ).* 2019;95: 282-90
16. PANGS, MURPHEY W, LEVINELS, SPENCE DA, LEON A, LAFRANCHI S, et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(3):413-20.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N 2.829 Inclui a Fase IV no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria nº 822/GM/MS, de 6 de junho de 2001. Brasil: Diário Oficial da União Dezembro de 2012.
18. GIDLÖF S, WEDELL A, GUTHENBERG C, VON DÖBELN U, NORDENSTRÖM A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. *JAMA Pediatr.* 2014;168(6):567-74.
19. GROSSE SD, VAN VLIET G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res.* 2007;67(6):284-91.
20. BROSANAN CA, BROSANAN P, THERRELL BL, SLATER CH, SWINT JM, ANNEGERS JF, et al. A comparative cost analysis of newborn screening for classic congenital adrenal hyperplasia in Texas. *Public Health Rep.* 1998;113(2):170-8.
21. SANTOS M. Comparison of clinical features between CAH cohorts from Goiás and São Paulo: states with and without neonatal screening. VIII Congresso Latinoamericano de Errores Innatos Del Metabolismo y Pesquisa Neonatal, Cuzco, Peru. 2011.
22. 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.
23. GRUÑEIRO-PAPENDIECK L, PRIETO L, CHIESA A, BENGOLEA S, BOSSI G, BERGADÁ C, et al. Neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia: adjustments to the recall protocol. *Horm Res.* 2001;55(6): 271-7.
24. GONZALEZ RR, MÄENTAUSTA O, SOLYOM J, VIHKO R. Direct solid-phase time-resolved fluoroimmunoassay of 17 alpha-hydroxyprogesterone in serum and dried blood spots on filter paper. *Clin Chem.* 1990;36(9):1667-72.
25. THOMPSON R, SEARGEANT L, WINTER JS. Screening for congenital adrenal hyperplasia: distribution of 17 alpha-hydroxyprogesterone concentrations in neonatal blood spot specimens. *J Pediatr.* 1989;114(3):400-4.
26. HINGRE RV, GROSS SJ, HINGRE KS, MAYES DM, RICHMAN RA. Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(2):266-70.
27. 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.
28. ALLEN DB, HOFFMAN GL, FITZPATRICK P, LAESSIG R, MABY S, SLYPER A, et al. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr.* 1997;130(1):128-33.
29. WHITE PC. Optimizing newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr.* 2013;163(1):10-12.
30. DORR H, ODENWALD B, NENNSTIEL-RATZEL U. Early of children with classic congenital hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency by newborn screening. *Int J Neon Screen.* 2015;1:36-44.

31. VOTAVA F, TÖRÖK D, KOVÁCS J, MÖSLINGER D, BAUMGARTNER-PARZER SM, SÓLYOM J, et al. Estimation of the false-negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(6):869-74.
32. 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.
33. HAYASHI GY, CARVALHO DF, DE MIRANDA MC, FAURE C, VALLEJOS C, BRITO VN, et al. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birth-weight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978607> >.
34. BARRA CB, SILVA IN, PEZZUTI IL, JANUÁRIO JN. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(4):459-64.
35. ARAÚJO J, GOLDBECK A. Triagem neonatal: hiperplasia adrenal congênita. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília: Ministério da Saúde: 44 p. 2015.
36. SILVEIRA EL, ELNECAVE RH, DOS SANTOS EP, MOURA V, PINTO EM, VAN DER LINDEN NADER I, et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet*. 2009;76(6):503-10.
37. CAVARZERE P, SAMARA-BOUSTANI D, FLECHTNER I, DECHAUX M, ELIE C, TARDY V, et al. Transient hyper-17-hydroxyprogesteronemia: a clinical subgroup of patients diagnosed at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):285-92.
38. MINUTTI CZ, LACEY JM, MAGERA MJ, HAHN SH, MCCANN M, SCHULZE A, et al. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3687-93.
39. SCHWARZ E, LIU A, RANDALL H, HASLIP C, KEUNE F, MURRAY M, et al. Use of steroid profiling by UPLC-MS/MS as a second tier test in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: the Utah experience. *Pediatr Res*. 2009;66(2):230-5.
40. SARAFIOGLOU K, LORENTZ CP, OTTEN N, OETTING WS, GREBE SK. Molecular testing in congenital adrenal hyperplasia due to 21 α -hydroxylase deficiency in the era of newborn screening. *Clin Genet*. 2012;82(1):64-70.
41. GOMES LG, MADUREIRA G, MENDONÇA BB, BACHEGA TA. Mineralocorticoid replacement during infancy for salt wasting congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(2):147-52.
42. SPEISER PW, ARLT W, AUCHUS RJ, BASKIN LS, CONWAY GS, MERKE DP, MEYER-BAHLBURG HFL, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):1-46
43. SIRCILI MH, DE MENDONÇA BB, DENES FT, MADUREIRA G, BACHEGA TA, E SILVA FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(3):209-14.
44. MEYER-BAHLBURG HF, DOLEZAL C, BAKER SW, NEW MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav*. 2008;37(1):85-99.



Diretoria

Triênio 2019/2021

PRESIDENTE:
Luciana Rodrigues Silva (BA)

1º VICE-PRESIDENTE:
Clóvis Francisco Constantino (SP)

2º VICE-PRESIDENTE:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

SECRETÁRIO GERAL:
Sidnei Ferreira (RJ)

1º SECRETÁRIO:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

2º SECRETÁRIO:
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

3º SECRETÁRIO:
Virginia Resende Silva Weffort (MG)

DIRETORIA FINANCEIRA:
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

2ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Cláudio Hoineff (RJ)

3ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Hans Walter Ferreira Greve (BA)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL
Fernando Antônio Castro Barreiro (BA)

COORDENADORES REGIONAIS

NORTE:
Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)
Adelma Alves de Figueiredo (RR)

NORDESTE:
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

SUDESTE:
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)
Isabel Rey Madeira (RJ)

SUL:
Darcí Vieira Silva Bonetto (PR)
Helena Maria Correa de Souza Vieira (SC)

CENTRO-OESTE:
Regina Maria Santos Marques (GO)
Natasha Silhessarenko Fraife Barreto (MT)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA

TITULARES:
Gilberto Pascolat (PR)
Anibal Augusto Gaudêncio de Melo (PE)
Maria Sidneuma de Melo Ventura (CE)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Valmir Ramos da Silva (ES)

SUPLENTE:
Paulo Tadeu Falanghe (SP)
Tânia Denise Resener (RS)
João Coriolano Rego Barros (SP)
Marisa Lopes Miranda (SP)
Joaquim João Caetano Menezes (SP)

CONSELHO FISCAL

TITULARES:
Núbia Mendonça (SE)
Nelson Grisard (SC)
Antônio Márcio Junqueira Lisboa (DF)

SUPLENTE:
Adelma Alves de Figueiredo (RR)
João de Melo Régis Filho (PE)
Darcí Vieira da Silva Bonetto (PR)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS:

COORDENAÇÃO:
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

MEMBROS:
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Maria Albertina Santiago Rego (MG)
Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)
Sérgio Tadeu Martins Marba (SP)
Alda Elizabeth Boehler Iglesias Azevedo (MT)
Evelyn Eisenstein (RJ)
Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)
João Coriolano Rego Barros (SP)
Alexandre Lopes Miralha (AM)
Virginia Weffort (MG)
Themis Reverbel da Silveira (RS)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES

DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL
Maria Marluce dos Santos Vilela (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

COORDENAÇÃO DE CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL
José Hugo de Lins Pessoa (SP)

COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO
Mauro Batista de Moraes (SP)
Kerstin Taniguchi Abagge (PR)
Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (RJ)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP (COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)

COORDENAÇÃO:
Hélio Villaçá Simões (RJ)

MEMBROS:
Ricardo do Rego Barros (RJ)
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)
Flavia Nardes dos Santos (RJ)
Cristina Ortiz Sobrinho Valetre (RJ)
Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Sílvio Rocha Carvalho (RJ)

COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA AVALIAÇÃO SÉRIADA

COORDENAÇÃO:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)

MEMBROS:
Henrique Mochida Takase (SP)
João Carlos Batista Santana (RS)
Luciana Cordeiro Souza (PE)
Luciano Amedée Péret Filho (MG)
Mara Morelo Rocha Felix (RJ)
Marilucia Rocha de Almeida Picanço (DF)
Vera Hermina Kalika Koch (SP)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS
Nelson Augusto Rosário Filho (PR)
Sérgio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA
Ricardo do Rego Barros (RJ)

DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL

COORDENAÇÃO:
Fábio Augusto de Castro Guerra (MG)

MEMBROS:
Gilberto Pascolat (PR)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)
Cláudio Orestes Brito Filho (PB)
João Cândido de Souza Borges (CE)
Aneisia Coelho de Andrade (PI)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)
Jocileide Sales Campos (CE)
Maria Nazareth Ramos Silva (RJ)
Gloria Tereza Lima Barreto Lopes (SE)
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

DIRETORIA DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS E COORDENAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS
Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA-ADJUNTA DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

COORDENAÇÃO:
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

MEMBROS:
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)
Paulo César Guimarães (RJ)
Cláudia Rodrigues Leone (SP)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL
Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)
Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO PALS – REANIMAÇÃO PEDIÁTRICA
Alexandre Rodrigues Ferreira (MG)
Kátia Laureano dos Santos (PB)

COORDENAÇÃO BLS – SUPORTE BÁSICO DE VIDA
Valéria Maria Bezerra Silva (PE)

COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NEUROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)
Virginia Weffort (MG)

PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS
Nilza Maria Medeiros Perin (SC)
Normeide Pedreira dos Santos (BA)
Marcia de Freitas (SP)

PORTAL SBP
Luciana Rodrigues Silva (BA)

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA À DISTÂNCIA
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Natalia Silhessarenko Fraife Barreto (MT)
Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (RJ)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Dirceu Solé (SP)

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)
Joel Alves Lamounier (MG)

DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES
Fábio Ancona Lopez (SP)

EDITORES DA REVISTA SBP CIÊNCIA
Joel Alves Lamounier (MG)
Altacilio Aparecido Nunes (SP)
Paulo Cesar Pinho Ribeiro (MG)
Flávio Diniz Capanema (MG)

EDITORES DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)

COORDENAÇÃO:
Renato Prociány (RS)

MEMBROS:
Crésio de Araújo Dantas Alves (BA)
Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)
João Guilherme Bezerra Alves (PE)
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)
Magda Lahorgue Nunes (RS)
Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)
Dirceu Solé (SP)
Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

EDITORES REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

EDITORES CIENTÍFICOS:
Clémax Couto Sant'Anna (RJ)
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

EDITORA ADJUNTA:
Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO:
Sidnei Ferreira (RJ)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Sandra Mara Moreira Amaral (RJ)
Maria de Fátima Bazhuni Pombo March (RJ)
Sílvio da Rocha Carvalho (RJ)
Rafaela Baroni Aurilio (RJ)
Leonardo Rodrigues Campos (RJ)
Álvaro Jorge Madeira Leite (CE)
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Marcia C. Bellotti de Oliveira (RJ)

CONSULTORIA EDITORIAL:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Fábio Ancona Lopez (SP)

Dirceu Solé (SP)
Joel Alves Lamounier (MG)

EDITORES ASSOCIADOS:
Danilo Blank (RS)
Paulo Roberto Antonacci Carvalho (RJ)
Renata Dejkar Waksman (SP)

COORDENAÇÃO DO PRONAP
Fernanda Luísa Ceraglio Oliveira (SP)
Tullio Konstantyner (SP)
Cláudia Bezerra de Almeida (SP)

COORDENAÇÃO DO TRATADO DE PEDIATRIA
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Fábio Ancona Lopez (SP)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
Joel Alves Lamounier (MG)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA
Cláudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

COORDENAÇÃO:
Rosana Fiorini Puccini (SP)

MEMBROS:
Rosana Alves (ES)
Suzy Santana Cavalcante (BA)
Angélica Maria Bicudo-Zeferino (SP)
Sílvia Wanick Sarinho (PE)

COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA

COORDENAÇÃO:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

MEMBROS:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Fátima Maria Lindoso da Silva Lima (GO)
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Victor Horácio da Costa Junior (PR)
Sílvia da Rocha Carvalho (RJ)
Tânia Denise Resener (RJ)
Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)
Jefferson Pedro Piva (RS)
Sérgio Luis Amantéa (RS)
Susana Maciel Guillaume (RJ)
Aurimery Gomes Chermont (PA)
Luciano Amedée Péret Filho (MG)

COORDENAÇÃO DE DOUTRINA PEDIÁTRICA
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Hélio Maranhão (RN)

COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES
Adelma Figueiredo (RR)
André Luis Santos Carmo (PR)
Maryneia Silva do Vale (MA)
Fernanda Wagner Freddo dos Santos (PR)

GRUPOS DE TRABALHO

DROGAS E VIOLÊNCIA NA ADOLESCÊNCIA

COORDENAÇÃO:
João Paulo Becker Lotufo (SP)

MEMBROS:
Evelyn Eisenstein (RJ)
Alberto Araújo (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Adelma Alves de Figueiredo (RR)
Nivaldo Sereno de Noronha Junior (RN)
Suzana Maria Ramos Costa (PE)
Iolanda Novadski (PR)
Beatriz Bagatin Bermudez (PR)
Darcí Vieira Silva Bonetto (PR)
Carlos Eduardo Reis da Silva (MG)
Paulo César Pinho Ribeiro (MG)
Milane Cristina De Araújo Miranda (MA)
Ana Maria Guimarães Alves (GO)
Camila dos Santos Salomão (AP)

DOENÇAS RARAS

COORDENAÇÃO:
Salmo Raskin (PR)

MEMBROS:
Magda Maria Sales Carneiro Sampaio (SP)
Ana Maria Martins (SP)
Claudio Cordovil (RJ)
Lavinia Schuler Faccini (RS)

ATIVIDADE FÍSICA

COORDENAÇÃO:
Ricardo do Rego Barros (RJ)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

MEMBROS:
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)
Patrícia Guedes de Souza (BA)
Teresa Maria Bianchini de Quadros (BA)
Alex Pinheiro Gordia (BA)
Isabel Guimarães (BA)
Jorge Mota (Portugal)
Mauro Virgílio Gomes de Barros (PE)
Dirceu Solé (SP)

METODOLOGIA CIENTÍFICA

COORDENAÇÃO:
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

MEMBROS:
Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)
Cláudio Leone (SP)

PEDIATRIA E HUMANIDADE

COORDENAÇÃO:
Álvaro Jorge Madeira Leite (CE)
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Clóvis Francisco Constantino (SP)
João de Melo Régis Filho (PE)
Dilza Teresinha Ambros Ribeiro (AC)
Anibal Augusto Gaudêncio de Melo (PE)
Crésio de Araújo Dantas Alves (BA)

CRIANÇA, ADOLESCENTE E NATUREZA

COORDENAÇÃO:
Lais Fleury (RJ)

Luciana Rodrigues Silva (BA)
Dirceu Solé (SP)
Evelyn Eisenstein (RJ)
Daniel Becker (RJ)
Ricardo do Rego Barros (RJ)

OFTALMOLOGIA PEDIÁTRICA:

COORDENAÇÃO:
Fábio Eizenbaum (SP)

MEMBROS:
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Dirceu Solé (SP)
Galton Carvalho Vasconcelos (MG)
Julia Dutra Rossetto (RJ)
Luísa Moreira Hopker (PR)
Rosa Maria Graziano (SP)
Celia Regina Nakanami (SP)

SÁUDE MENTAL

COORDENAÇÃO:
Roberto Santoro P. de Carvalho Almeida (RJ)

MEMBROS:
Daniele Wanderley (BA)
Vera Lucia Afonso Ferrari (SP)
Rossano Cabral Lima (RJ)
Gabriela Judith Grenzel (RJ)
Cecy Dunshee de Abranches (RJ)
Adriana Rocha Brito (RJ)

MUSEU DA PEDIATRIA

COORDENAÇÃO:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

MEMBROS:
Mario Santoro Junior (SP)
José Hugo de Lins Pessoa (SP)

REDE DA PEDIATRIA

COORDENAÇÃO:
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Rubem Couto (MT)

MEMBROS:
Sociedade Acreana de Pediatria:
Teresa Cristina Maia dos Santos

Sociedade Alagoana de Pediatria:
João Lourival de Souza Junior

Sociedade Amapeense de Pediatria:
Rosenilda Rosete de Barros

Sociedade Amazônica de Pediatria:
Elena Marta Amaral dos Santos

Sociedade Baiana de Pediatria:
Dolores Fernandez Fernandez

Sociedade Cearense de Pediatria:
Anamaria Cavalcante e Silva

Sociedade de Pediatria do Distrito Federal:
Dennis Alexander Rabelo Burns

Sociedade Espiritossantense de Pediatria:
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto

Sociedade Goiana de Pediatria:
Marise Helena Cardoso Tófoli

Sociedade de Puericultura e Pediatria do Maranhão:
Maryneia Silva do Vale

Sociedade Matogrossense de Pediatria:
Mohamed Kassen Omais

Sociedade de Pediatria do Mato Grosso do Sul:
Carmen Lucia de Almeida Santos

Sociedade Mineira de Pediatria:
Marisa Lages Ribeiro

Sociedade Paranaense de Pediatria:
Vilma Francisca Hubim Gondim de Souza

Sociedade Paraibuna de Pediatria:
Leonardo Cabral Cavalcante

Sociedade Paranaense de Pediatria:
Kerstin Taniguchi Abagge

Sociedade de Pediatria de Pernambuco:
Katia Galeão Brandt

Sociedade de Pediatria do Piauí:
Alberto de Almeida Burlamaqui do Rego Monteiro

Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro:
Katia Telles Nogueira

Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Norte:
Katia Correia Lima

Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul:
Cristina Helena Targa Ferreira

Sociedade de Pediatria de Rondônia:
José Roberto Vasques de Miranda

Sociedade Roraimense de Pediatria:
Adelma Alves de Figueiredo

Sociedade Catarinense de Pediatria:
Rosamaria Medeiros e Silva

Sociedade de Pediatria de São Paulo:
Sulim Abramovich

Sociedade Sergipana de Pediatria:
Glória Tereza Lima Barreto Lopes

Sociedade Tocantinense de Pediatria:
Elaine Carneiro Lobo

DIRETORIA DE PATRIMÔNIO

COORDENAÇÃO:
Fernando Antônio Castro Barreiro (BA)
Cláudio Barsanti (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Sérgio Antônio Bastos Sarubbo (SP)
Márcia Tereza Fonseca da Costa (RJ)

ACADÊMIA BRASILEIRA DE PEDIATRIA

PRESIDENTE:
Mario Santoro Júnior (SP)

VICE-PRESIDENTE:
Luiz Eduardo Vaz Miranda (RJ)

SECRETÁRIO GERAL:
Jefferson Pedro Piva (RS)