

# TRIAGEM NEONATAL PARA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA: CONSIDERAÇÕES SOBRE A ELEVAÇÃO TRANSITÓRIA DA 17-HIDROXIPROGESTERONA

*Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: considerations regarding the transient rise of the 17-hydroxyprogesterone*

Artigo original

## RESUMO

A elevação transitória da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) diagnosticada pelo teste de rastreamento neonatal (TP) pode levar ao diagnóstico incorreto de hiperplasia adrenal congênita. Para investigar esta condição, realizou-se estudo retrospectivo dos prontuários de pacientes com este distúrbio, atendidos num centro de referência, nos últimos cinco anos. Foram avaliadas 10 crianças (6 meninas), destas cinco eram recém-nascidas a termo (RNT), com idade gestacional (IG)  $39,2 \pm 0,5$  semanas e peso ao nascer (PN) de  $3,2 \pm 0,3$  Kg; e 5 eram prematuras (RNPT) com IG  $32,4 \pm 2,5$  semanas e PN  $1,8 \pm 0,6$  Kg. A 17-OHP no TP foi dosada entre 3-25 dias ( $9,2 \pm 5,8$  dias), apresentando os seguintes resultados: RNT  $20,1 \pm 5,9$  ng/mL (VR:  $< 10$  ng/mL) e RNPT  $23,6 \pm 9,0$  (VR  $< 15$  ng/mL). Durante o acompanhamento, a 17-OHP retornou à normalidade entre  $7,5 \pm 2,4$  meses. Não foram encontradas alterações nos eletrólitos ou glicemia. Nenhuma criança apresentou ambigüidade genital, crise de perda de sal, história familiar de doença adrenal ou necessitou de corticoterapia. Conclui-se que testes de triagem neonatal que usam apenas dois valores de referência (RNT e RNPT) podem levar a resultados falso-positivos. Crianças com elevação da 17-OHP no TP e exame físico normal podem ser acompanhadas clinicamente com atenção para desidratação, e laboratorialmente com dosagens mensais da 17-OHP e eletrólitos. A queda progressiva dos valores da 17-OHP sugere ter havido elevação transitória desse hormônio. Nestes casos, não iniciar corticoterapia e monitorar o retorno à normalidade. Recomenda-se que o ponto de corte da 17-OHP no TP seja atualizado com definição de valores de referências baseados na idade gestacional.

**Descritores:** 17-hidroxiprogesterona; Triagem neonatal; Triagem do recém-nascido.

## ABSTRACT

*The transient rise in 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) diagnosed by neonatal screening test (NST) may lead to the incorrect diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. To investigate this condition, a retrospective study was conducted on medical registers of patients with this disorder and attended at a reference unit, in the last five years. Ten children (6 girls) were evaluated. Five were full-term newborns (FTN), with gestational age (GA) of  $39.2 \pm 0.5$  weeks and birth weight (BW)  $3.2 \pm 0.3$  kg; and five were preterm (PTN) with GA of  $32.4 \pm 2.5$  weeks and BW  $1.8 \pm 0.6$  kg. The 17-OHP in the NST was measured between 3-25 days ( $9.2 \pm 5.8$  days), presenting the following results: FTN  $20.1 \pm 5.9$  ng/mL ( $< 10$  ng/mL) and PTN  $23.6 \pm 9.0$  ( $< 15$  ng/mL). During the follow-up, the 17-OHP returned to normal values in  $7.5 \pm 2.4$  months. There were no changes in serum glucose and electrolytes. None of the patients had genital ambiguity, salt-losing crisis, and family history of adrenal disorder or needed corticotherapy. It follows that NST using only two reference values for 17-OHP (FTN and PTN) may yield false-positives results. Children with rise of the 17-OHP in the NST and normal physical examination may be followed as outpatients with special attention to dehydration; and having monthly laboratory determination of 17-OHP and electrolytes. The progressive drop of 17-OHP suggests that have had a transient rise of this hormone. In these cases, it's advisable to not initiate corticotherapy and to monitor the 17-OHP return to normality. The authors recommend an update of the 17-OHP cut-off values in the NST based on gestational age.*

**Descriptors:** 17-hydroxyprogesterone; Neonatal screening; Newborn screening.

Crésio de Aragão Dantas Alves<sup>(1)</sup>  
Valdi Balesteri Júnior<sup>(2)</sup>  
Maria Betânia Pereira Toralles<sup>(3)</sup>

1) Médico, Professor de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia - UFBA. Coordenador do Serviço de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA.

2) Médico Residente de Pediatria, Hospital São Rafael, Fundação Monte Tabor.

3) Médica, Professora de Genética, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia - UFBA. Diretora do Laboratório de Genética Médica, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA.

Recebido em: 13/04/2006

Revisado em: 23/06/2006

Aceito em: 06/11/2006

## INTRODUÇÃO

Hiperplasia adrenal congênita corresponde a um grupo de doenças de caráter autossômico recessivo, decorrente da deficiência de enzimas responsáveis pela síntese dos hormônios esteróides a partir do colesterol<sup>(1,2,3)</sup>. As causas mais freqüentes são deficiência da enzima 21-hidroxilase (90% dos casos) e deficiência da 11-beta-hidroxilase (cerca de 10% dos casos). Outros tipos de hiperplasia adrenal são muito raros. A incidência varia de acordo com o grupo étnico estudado, mas, de modo geral, situa-se entre 1:10.000 a 1:15.000 recém-nascidos. A base genética da deficiência da 21-hidroxilase encontra-se em mutações no gene CYP21 associado com o pseudogene CYP21P, localizados no cromossomo 6p21.3<sup>(4,5)</sup>. A apresentação clínica pode ser classificada em: forma clássica, subdividida em perdedora de sal e virilizante simples, e forma não-clássica. Os pacientes do sexo feminino com a forma clássica apresentam graus variáveis de virilização ao nascimento e os do sexo masculino, genitália normal ou macrogenitossomia. Aqueles com a forma não-clássica podem se apresentar assintomáticos ou, em alguns casos, vir a apresentar sinais de hiperandrogenismo tardio<sup>(4,6)</sup>. O diagnóstico da forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase pode ser realizado através da triagem neonatal, pela dosagem da 17-hidroxiprogesterona em papel de filtro<sup>(2,6-9)</sup>.

Esse teste assume grande importância ao se observar que o diagnóstico neonatal da forma virilizante simples é realizado, facilmente, apenas nos pacientes do sexo feminino pela percepção de sua ambigüidade genital. Nos pacientes do sexo masculino, o diagnóstico precoce torna-se muito difícil sem a realização do teste de triagem neonatal, já que eles não apresentam, ao nascimento, alterações perceptíveis ao exame físico<sup>(5)</sup>. A maior freqüência de hiperplasia adrenal congênita em indivíduos do sexo feminino, antes da instituição do rastreamento neonatal para essa condição, sugere que recém-nascidos do sexo masculino afetados pela forma perdedora de sal, e não diagnosticados ao nascimento, iam a óbito nas primeiras semanas de vida, como resultado de insuficiência adrenal aguda, a denominada crise de perda de sal. Também não eram diagnosticados precocemente, antes da implementação desse programa, os recém-nascidos do sexo feminino com acentuada virilização da genitália externa, por serem erroneamente diagnosticados como sendo do sexo masculino.

Por outro lado, é conhecido que recém-nascidos prematuros, de baixo peso, que apresentem nível elevado de estresse ao nascimento ou cujo teste é realizado nos três primeiros dias de vida, podem apresentar níveis transitoriamente elevados de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), o que pode ser confundido com o diagnóstico de deficiência da 21-hidroxilase<sup>(1,9-11)</sup>. O não reconhecimento da

possibilidade de elevação transitória da 17-OHP pode levar à iatrogenia com uso indevido de corticoterapia, causando importantes repercussões biopsicossociais. Este artigo tem como objetivo fazer considerações sobre a transitoriedade da elevação da 17-hidroxiprogesterona, relatando 10 pacientes que apresentaram níveis elevados desse hormônio no teste de triagem neonatal e que evoluíram com normalização do seu nível sérico.

## MÉTODOS

Estudo retrospectivo, série de casos, dos prontuários de todos os pacientes com diagnóstico confirmado de elevação transitória da 17-OHP diagnosticada pelo teste de triagem neonatal (TP) e atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital São Rafael, Salvador – Bahia, entre junho de 2000 a junho de 2005. Neste período, 18 crianças foram encaminhadas para avaliação de elevação da 17-OHP, detectada pelo TP. Deste total, 5 tiveram diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita e 3, todas do sexo feminino e sem ambigüidade genital, abandonaram o acompanhamento antes da elucidação do diagnóstico. A amostra deste estudo inclui apenas os 10 pacientes cujas informações registradas no prontuário permitiram a conclusão diagnóstica. Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos respeitando-se o sigilo e a confidencialidade da informação de acordo com os pressupostos que regulamentam a ética em pesquisa. Foram pesquisadas as seguintes variáveis: gênero, idade do encaminhamento, peso ao nascimento, idade gestacional, idade ao diagnóstico, sinais de virilização, uso de corticoterapia, história de sofrimento neonatal, história familiar de patologia adrenal, e níveis séricos de 17-OHP, sulfato de dehidroepiandrosterona, cortisol sérico matinal, testosterona total, testosterona livre, androstenediona, glicemia e eletrólitos. A 17-OHP no TP foi realizada por fluorimetria (Wallace – Delphia) com dois pontos de corte: recém-nascidos a termo (< 10 ng/mL) e prematuros (<15 ng/mL). O radioimunoensaio (DPC) foi o método usado para dosar a 17-OHP sérica, com valores de referência para crianças entre 1 mês- 1 ano de 47-204 ng/dL. Os exames bioquímicos e hormonais foram realizados por diferentes laboratórios.

## RESULTADOS

Dos dez pacientes, seis eram do sexo feminino. A idade de encaminhamento variou de 30 a 47 dias (23±7,3 dias). Nenhum paciente apresentava ambigüidade genital. Cinco, eram recém-nascidos a termo (RNT), com idade gestacional (IG) de 39,2±0,5 semanas e peso de nascimento (PN) de 3,42±0,3 Kg; e cinco eram prematuros (RNPT) com IG 32,4±2,5 semanas e PN 1,8±0,6 Kg. Todos os RNPT

**Tabela I.** Idade da normalização da 17-OHP e sua relação com: gênero, idade gestacional, peso ao nascimento e intercorrências neonatais. Bahia. 2005

| N  | Sexo | Idade gestacional (semanas) | Peso nascimento (Gramas) | Intercorrências neonatais                                  | Idade da realização do TP (dias) | Valor da 17-OHP no TP (ng/mL) | Idade de normalização da 17-OHP (meses) |
|----|------|-----------------------------|--------------------------|--|----------------------------------|-------------------------------|---|
| 1  | M    | 40                          | 3.450                    | Não  | 9                                | 22,9 (VR < 10)                | 5                                       |
| 2  | M    | 34                          | 2.650                    | Hipoglicemia, icterícia, desconforto respiratório precoce. | 7                                | 18,3(VR < 15)                 | 6                                       |
| 3  | F    | 39                          | 3.350                    | Não  | 9                                | 16,5(VR < 10)                 | 7                                       |
| 4  | F    | 39                          | 3.500                    | Não  | 6                                | 27,5(VR < 10)                 | 7                                       |
| 5  | M    | 28                          | 1.020                    | Desconforto respiratório, icterícia, infecção.             | 25                               | 23,8(VR < 15)                 | 7                                       |
| 6  | M    | 33                          | 1.955                    | Ventilação mecânica  | 8                                | 38(VR < 15)                   | 5                                       |
| 7  | F    | 33                          | 1.756                    | Ventilação mecânica  | 7                                | 23(VR < 15)                   | 9                                       |
| 8  | F    | 34                          | 1.800                    | Ventilação mecânica  | 10                               | 15,3(VR < 15)                 | 12                                      |
| 9  | F    | 39                          | 3.450                    | Não  | 3                                | 14,3(VR < 10)                 | 11                                      |
| 10 | F    | 39                          | 3.360                    | Não  | 8                                | 19,5(VR < 10)                 | 6                                       |

Legenda: (N) = número do paciente; (F) = feminino; (M) = masculino; (TP) = teste do pezinho; (VR) = valor de referência; (17OHP) = 17-hidroxiprogesterona.

apresentaram intercorrências no período neonatal imediato: um desenvolveu hipoglicemia e desconforto respiratório; um teve infecção e três necessitaram de ventilação mecânica. A idade de realização do TP nos RNT variou de 3-9 dias ( $7 \pm 2,5$  dias) e nos RNPT de 7-25 dias ( $11,4 \pm 7,7$  dias). A 17-OHP na triagem neonatal dos RNT variou de 14,3 a 27,5 ng/mL ( $20,4 \pm 5,9$  ng/mL, VR < 10 ng/mL); e nos RNPT de 15,3 a 38,0 ng/mL ( $23,6 \pm 9,0$  ng/mL, VR < 15 ng/mL). Os níveis séricos de sulfato de dehidroepiandrosterona, cortisol, testosterona, glicemia, sódio e potássio se mantiveram normais durante todo o acompanhamento. Teste de estímulo com corticotropina (ACTH) não foi realizado em nenhum dos pacientes. Nenhuma criança desenvolveu crise de perda de sal, como também não foram observados sinais de virilização durante o seguimento. História familiar de disfunção adrenal foi negativa em todos eles. As dosagens hormonais foram realizadas a cada um a dois meses, observando-se declínio progressivo dos valores da 17-OHP até sua normalização, que variou entre 5 a 12 meses ( $7,5 \pm 2,4$  meses). Nenhum paciente fez uso de corticoterapia. O tempo de acompanhamento variou de 5 meses a 5 anos. A Tabela I mostra um resumo da casuística.

## DISCUSSÃO

A partir de 1977, tornou-se possível a realização do teste de triagem neonatal para o diagnóstico de hiperplasia

adrenal congênita, através da dosagem de 17-OHP em filtros de papel absorvente impregnados com amostras de sangue capilar, coletados na região do calcanhar dos recém-nascidos<sup>(1,4,11)</sup>. Historicamente, a dosagem da 17-OHP nos testes de triagem mundiais foi inicialmente realizada através de radioimunoensaio, antecedida ou não da técnica de extração da amostra, através da utilização de solvente orgânico. Posteriormente, foi introduzido o método de fluorimetria, técnica mais utilizada na maioria dos laboratórios e a que foi realizada em nossos pacientes. Tanto a sensibilidade quanto a especificidade no teste de triagem neonatal são aumentadas, quando sua mensuração é feita através de fluorimunoensaio ou por espectrofotometria em massa de tandem<sup>(5,12)</sup>.

Pang *et al.* (1998) mostraram que uma segunda dosagem, após extração com solvente, não reduz significativamente o número de falso-positivos ou o número de pacientes que são convocados para um novo teste<sup>(4)</sup>. No entanto, Nordenström *et al.* (2001) relataram que a variação existente entre os valores encontrados antes e após a extração com solvente se mostrou menor nos pacientes posteriormente diagnosticados com hiperplasia adrenal congênita<sup>(6)</sup>. Esta é a mesma opinião de Adel *et al.* (2004) que, através de imunoensaio, fazendo uso da técnica de remoção com solvente, encontrou valores menores que 13 nmol/L (8,5 ng/mL) para crianças nascidas a termo e saudáveis e menores que 40 nmol/L (26 ng/mL) para crianças sob estresse<sup>(13)</sup>.

Os pontos de corte da 17-OHP variam muito entre os diversos programas de triagem<sup>(3,4,8,9,11,14)</sup>. Para Phyllis *et al.* (2003), os valores basais encontrados através de radioimunoensaio em recém-nascidos normais mantêm-se comumente abaixo de 30 nmol/L (19,5 ng/mL), enquanto, que em pacientes afetados, esse valor é normalmente superior a 300 nmol/L (195 ng/mL)<sup>(5)</sup>. Gruñeiro-Papendieck *et al.* (2001) sugerem um ponto de corte de 30 nmol/L (19,5ng/mL - percentil 99), referindo um nível médio de 12 nmol/L (7,8 ng/mL)<sup>(15)</sup>. Na Suécia, o ponto de corte utilizado em pacientes nascidos a termo é de 75nmol/L (48 ng/mL), enquanto que para pacientes prematuros, níveis maiores que 150nmol/L (97ng/mL) são normalmente re-testados utilizando-se a técnica de extração com solvente. Isto porque a dosagem de 17-OHP no teste de triagem neonatal apresenta um certo grau de deficiência em sua especificidade como consequência da reação cruzada com outros esteróides no teste direto<sup>(6,10)</sup>.

Os valores de referência utilizados em nossos pacientes foi menor do que o relatado nestes estudos, o que pode ser uma das causas da falsa-positividade dos resultados.

Vários estudos demonstraram que recém-nascidos com baixo peso ao nascimento, gravemente enfermos ou prematuros podem apresentar níveis elevados de 17-OHP, sem que sejam necessariamente portadores de deficiência da 21-hidroxilase<sup>(5,11,13)</sup>. Metade da nossa amostra era formada por RNPT. A idade da realização do teste também é importante, uma vez que dosagens nos três primeiros dias de vida se associam a maior número de falso-positivos<sup>(9)</sup>. Tal observação é comprovada pela posterior normalização dos níveis séricos deste hormônio em exames subseqüentes<sup>(9,13)</sup>. Nenhum dos pacientes dessa série foi testado antes dos três dias de vida e metade da amostra era de RNPT. Possíveis explicações para a elevação transitória da 17-OHP nesses pacientes seriam: imaturidade da função hepática, levando a uma diminuição do *clearance* metabólico da 17-hidroxiprogesterona<sup>(4,6)</sup>; aumento na produção da 17-OHP induzida pelo estresse, principalmente se a coleta da amostra for realizada nas primeiras 24 horas de vida<sup>(1,4,6,9)</sup>; imaturidade das glândulas adrenais<sup>(1)</sup>; ou pela persistência de uma zona fetal no córtex adrenal, a qual secreta uma grande quantidade de esteróides não-usuais que podem vir a causar uma reação cruzada com a 17-OHP<sup>(16)</sup>. A imaturidade das glândulas supra-renais em pacientes prematuros faz ainda com que estes necessitem de uma produção maior de esteróides para manter uma produção normal de cortisol, o que, conseqüentemente, acaba também elevando a concentração da 17-OHP<sup>(15)</sup>. Existe ainda relato de que nesses pacientes a arginina vassopressina secretada em quantidades excessivas durante infecções pulmonares pode causar hiperestimulação das supra-renais, levando a uma elevação na síntese de todos os esteróides adrenocorticais<sup>(13)</sup>.

Diversos autores relatam que resultados falso-positivos poderiam ser reduzidos, ajustando-se os valores de referência da 17-OHP de acordo com a idade da realização do teste e dos vários pesos e idades gestacionais, e não apenas para recém-nascidos termos e prematuros, como realizado atualmente pela maioria dos centros<sup>(6,5,9,15)</sup>. Allen *et al.* (1997) sugeriram os seguintes pontos de corte baseados no peso de nascimento: 4.000ng/dL (40ng/mL) para crianças acima de 2.200g; 6.500ng/dL (65ng/mL) para aquelas com peso entre 1.700 e 2.199g; 11.500ng/dL (115ng/mL) para a faixa de 1.300 a 1.669g e 13.500ng/dL (135ng/mL) para as que nasceram com peso menor que 1.299g<sup>(1)</sup>. A análise retrospectiva e prospectiva dos dados confirmou o valor preditivo positivo e a especificidade desses valores.

Ainda na tentativa de reduzir o número de falso-positivos, Phyllis *et al.* (2003) sugeriram um algoritmo para avaliar os resultados da 17-OHP obtidos no teste de triagem neonatal<sup>(5)</sup>. Os valores que ultrapassem os percentis 95-98% de acordo com o peso do nascimento são re-testados por avaliação hormonal ou por testes moleculares para detectar uma das mutações mais comumente associadas à hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase (CYP21). Se os resultados de quaisquer desses exames for anormal, o paciente é submetido a um teste de estímulo com a corticotropina (ACTH). Níveis acima de 10.000ng/dL (1.000 ng/mL) pós-estímulo equivalem ao diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita clássica. Valores entre 1.500-10.000ng/dL (150-1.000 ng/mL) caracterizam a hiperplasia adrenal congênita não-clássica; valores entre 300-1.499 ng/dL (30-149 ng/mL) são definidos como heterozigotos para a patologia e, finalmente, valores abaixo de 300 ng/dL (30 ng/mL) caracterizam os pacientes não afetados. Os pacientes desse estudo não foram submetidos ao teste de estímulo com ACTH. Isso, associado ao pouco tempo de seguimento dos mesmos, não nos permite afastar de modo definitivo a possibilidade de formas não clássicas da deficiência de 21-hidroxilase.

Adel *et al.* (2004) propuseram que a dosagem simultânea da 17-OHP e do cortisol poderia evitar diagnósticos errôneos<sup>(13)</sup>. A contribuição da dosagem do cortisol sérico no diagnóstico da deficiência de 21-hidroxilase baseia-se no fato de ele encontrar-se em concentrações normais a elevadas em pacientes com outras causas de elevação da 17-OHP (*e.g.*, estresse) e em níveis séricos baixos nos casos de hiperplasia adrenal congênita clássica<sup>(10)</sup>. Os valores de cortisol sérico em pacientes com confirmação da hiperplasia adrenal congênita foram em média de 627 nmol/L (276-977 nmol/L), enquanto naqueles que apresentaram elevação transitória estes valores foram em média de 1.190nmol/L (337-3.376 nmol/L)<sup>(10)</sup>. O cortisol sérico foi normal nos pacientes da casuística apresentada e não contribuiu para o diagnóstico diferencial.

A dosagem do sódio sérico também é útil na avaliação de pacientes com suspeita de hiperplasia adrenal congênita, forma perdedora de sal. Distúrbios do sódio são encontrados com certa frequência nas primeiras semanas após o nascimento e, ainda que se saiba que este achado, na maioria das vezes, se deva à imaturidade renal, é de suma importância afastar, como causa de hiponatremia, a deficiência da 21-hidroxilase<sup>(13)</sup>. Sódio sérico menor que 130mEq/L associado a potássio sérico maior que 6,5mEq/L e elevação da 17-OHP são fortemente sugestivos de hiperplasia adrenal congênita, forma perdedora de sal<sup>(4)</sup>. Nenhum dos pacientes estudados apresentou hiponatremia, o que reforça a teoria de que a manutenção de sódio sérico normal exclui a possibilidade da forma perdedora de sal.

Olgemöller et al. (2003) recomendam cinco faixas de peso ao nascimento, subdivididas em várias idades para relatar os valores normais da 17-OHP. Nesse estudo, para um recém-nascido com peso <1000 gramas e testado entre 0-19 dias de vida, o VR para a 17-OHP é < 200 nmol/L, enquanto para um recém-nascido > 2500 gramas e testado entre 2-3 dias o VR seria < 40 nmol/l<sup>(9)</sup>.

Na população descrita, a triagem neonatal utilizou apenas dois valores de referência para a 17-OHP, um para RNT (VR < 10 ng/mL) e outro para RNPT (VR < 15 ng/mL). Mais recentemente, alguns desses laboratórios modificaram os valores de referência de 10 para 12 ng/mL para RNT e de 15 para 19,8 ng/mL para RNPT. Com essa modificação, três dos cinco RNPT (Nos. 3, 9 e 10) deixariam de ser considerados como suspeitos de ter hiperplasia adrenal congênita. Para os RNT não haveria mudanças na suspeita diagnóstica. Em dezembro de 2005, apenas um dos dez maiores laboratórios da cidade de Salvador usava valores de referência de acordo com o peso ao nascimento e a idade gestacional, sendo que os valores de normalidade eram extrapolados de estudos com crianças finlandesas. Nenhum laboratório adotava a idade de realização do teste de triagem como método complementar para relatar os resultados.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora esta série de casos seja pequena, ela serve para alertar o pediatra para o fato de que nem sempre o encontro de elevação da 17-OHP no TP é sinônimo de hiperplasia adrenal congênita. Mais pesquisas devem ser realizadas, a fim de que valores de referência sejam ajustados à idade gestacional, idade da realização do exame e peso de nascimento. Com isto, haverá redução do número de falso-positivos, número de re-convocações, custo financeiro e psicossocial.

Os serviços de triagem neonatal que usam apenas dois valores de referência para 17-OHP (RNT e RNPT), sugerimos a seguinte conduta, em consulta com o endocrinologista

pediátrico, ao se receber o resultado de elevação da 17-OHP: (1) realizar exame cuidadoso da genitália externa; (2) se houver ambigüidade genital, encaminhar imediatamente para o endocrinologista pediátrico; (3) se não houver ambigüidade genital, mas o recém-nascido for do sexo masculino e existir história familiar de hiperplasia adrenal, encaminhar imediatamente para o endocrinologista pediátrico; (4) considerar a possibilidade de elevação transitória nos pacientes prematuros, com baixo peso ao nascimento ou submetidos a estresse no período neonatal imediato; (5) nos casos sugestivos de elevação transitória, deve-se repetir sua dosagem e solicitar níveis séricos de sódio, potássio e cortisol matinal; (6) enquanto os exames são realizados, orientar os pais sobre os sinais e sintomas da crise de perda de sal; (7) se os níveis mostrarem tendência à redução e os eletrólitos e cortisol se mantiverem normais, existe uma grande possibilidade de se tratar de uma elevação transitória e a avaliação laboratorial seqüencial pode ser indicada acompanhando a redução dos níveis séricos até que a normalização da 17-OHP, após estímulo com ACTH, afaste o diagnóstico de deficiência da 21-hidroxilase; (8) se os valores da 17-OHP se elevarem ou se houver hipocortisolemia, hiponatremia ou hiperpotassemia, o diagnóstico provável será de deficiência da 21-hidroxilase.

## REFERÊNCIAS

1. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr* 1997;130:128-33.
2. Sepúlveda J, Sanguino L, Jaimes H. Hiperplasia adrenal congênita. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2001; 52:333-41.
3. Honour JW, Torresant T. Evaluation of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2001; 55:206-11.
4. Pang S, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon ICT, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 81:866-74.
5. Phyllis W, Perrin C. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:776-88.
6. Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics* 2001; 108:68.

7. American Academy of Pediatrics (2000). Technical report: congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2000; 106(6):1511-8.
8. Joint LWPES/ESPE CAH working group (2002). Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4084-53.
9. Olgmöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12):5790-4.
10. Mitchell M, Hermos R. Cortisol in dried blood screening specimens from newborns with raised 17-hydroxyprogesterone and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol* 1998; 48:757-60.
11. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R. *Arch dis child* 1999; 81:175-8.
12. Caulfield MP, Lynn T, Gottschalk ME, Jones KL, Taylor NF, Malunowicz EM. The diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the newborn by gas chromatography/ mass spectrometry analysis of random urine specimens. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3682-90.
13. Adel I, Cawood M, Ufodiama EB, Jones ST. Limitations of 17-hydroxyprogesterone in investigating neonatal hyponatraemia. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:245-7.
14. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Pediatric Endocrinology. Procedures for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2001; 55:201-5.
15. Gruñeiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bossi G, Bergadá C. Neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia: adjustments to the recall protocol. *Horm Res* 2001; 55:271-7.
16. Greaves R, Kanumakala S, Read A, Zacharin M. Genital abnormalities mimicking congenital adrenal hyperplasia in premature infants. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:233-6.

**Endereço para correspondência:**

Crésio Alves  
Rua Plínio Moscoso, 222, Apto. 601.  
CEP 40157-190. Salvador – Bahia.  
E-mail: cresio.alves@uol.com.br