

	PROTOCOLO	Código do Documento	Página
		PROT.DT.026	1 / 7
	SOLICITAÇÃO DE GENETICISTA, CARIÓTIPO E EXAMES GENÉTICOS NO COMPLEXO NEONATAL	Especialidade	Revisão
		Direção Técnica/ Neonatologia	

OBJETIVO

Padronizar as indicações e processo de solicitação de especialista geneticista e exames genéticos (cariótipo e outros) na Clínica Santa Helena.

DOCUMENTOS NECESSÁRIOS

FORM.DT.003 - AVALIAÇÃO DE ESPECIALISTA e FORM.DT.024 - FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE TESTES GENÉTICOS.

PROTOCOLO

Pediatra	Identificar, através da história e exame físico, recém-nascido com suspeita de síndromes genéticas ou de alterações cromossômicas;
	Preencher FORM.DT.003 - AVALIAÇÃO DE ESPECIALISTA, descrevendo a opção "GENETICISTA", conforme indicações deste protocolo;
	Preencher FORM.DT.024 - FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE TESTES GENÉTICOS, conforme orientações deste protocolo;
Enfermeira	Receber os formulários para seguir o fluxo de avaliação de especialista e de exames sem cobertura de convênio, descrito no POP.DIR.001.00 - PAGAMENTO DE ESPECIALISTAS; <ul style="list-style-type: none"> • No caso de cariótipo, seguir descrição deste protocolo;
	Comunicar a psicóloga para acompanhamento;
Psicóloga	Realizar o acompanhamento de suporte psicológico dos casos de suspeita de síndromes.

QUANDO DEVO SUSPEITAR?

1. Alterações fenotípicas que sugiram cromossomopatia:

Geral	Assimetria de uma porção corporal, hidropsia.
Face	Conformação diferente: triangular, elfo, achatada, sem expressão, etc.
Cabeça	Fontanela ampla, osso frontal ou occipital proeminente, anormalidades na forma.
Olhos	Iris de estrutura alterada, colobomas, hipotelorismo ou hipertelorismo, ptose, fenda oblíqua.
Orelhas	Implantação baixa, defeitos na formação uni ou bilateral, grau de rotação aumentado.
Nariz	Proeminente, mal localizado, deformado, somente.
Pescoço	Curto ou grosso, prega redundante.
Cabelos	Distribuição inadequada, falhas, excesso de pelos.
Pele	Agenesia, pequenos buracos (seios).
Tórax	Simetria, mamilos acessórios, sopro.
Abdomen	Artéria umbilical única, defeitos de parede ou musculatura, prune belly, má-formações renais.
TGU	Hipospádia, genitália ambígua, criptorquidia bilateral, micropênis, ânus imperfurado.
Ósseo	Má-formação na coluna, ausência de ossos de extremidades, encurtamento, curvatura inadequada de ossos.
Mãos e pés	Polidactilia, aracnodactilia, sindactilia, clinodactilia, contraturas, artrogripose, sobreposição, etc.

Elaborado por:	Aprovado por:	Validado por:
MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	PATRÍCIA ISSIDA FUJINAMI ISHI Coord. Neonatologia MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	LAÍS EMANUELLE PASSOS Gerente de Qualidade e CCIH
Data: 23/06/2020	Data: 23/06/2020	Data: 08/07/2020

	PROTOCOLO	Código do Documento	Página
		PROT.DT.026	2 / 7
	SOLICITAÇÃO DE GENETICISTA, CARIÓTIPO E EXAMES GENÉTICOS NO COMPLEXO NEONATAL	Especialidade	Revisão
		Direção Técnica/ Neonatologia	

2. Exames de pré-natal alterados: translucência nucal, más-formações de grandes sistemas (cardiovascular, neurológico, renal);
3. Sinais que levam a suspeita de erros inatos do metabolismo: coma, convulsões ou hipoglicemia de difícil controle, vômitos ou desidratação graves, choque, acidose metabólica grave;
4. Más-formações em grandes sistemas: cardiovascular, neurológico, renal, gastrointestinal, etc.

OBSERVAÇÃO: *Reforçam a suspeita a história de consanguinidade, abortos prévios, morte súbita em RN anterior, indivíduos da família afetados.*

QUAL A IMPORTÂNCIA DO GENETICISTA DIANTE DE UM RECÉM-NASCIDO COM SUSPEITA DE ALTERAÇÃO CROMOSSÔMICA OU SÍNDROME GENÉTICA?

O neonatologista não tem capacitação para diagnóstico de síndromes ou capacidade de definir qual exame pedir (cariótipo, exon), nem para interpretar os resultados, visto que várias translocações em cromossomos podem não ser responsáveis pelas alterações fenotípicas visualizadas (neonato apenas carreador da translocação). No máximo o neonatologista consegue levantar uma suspeita baseado em algumas alterações fenotípicas.

Neste ponto, o geneticista tem um papel importante e insubstituível em:

- a) Descartar ou fortalecer a suspeita, permitindo ao neonatologista instituir as medidas iniciais de cuidados específicos para a síndrome (ex.: não transfundir hemoderivados sem irradiação na Síndrome de Di George);
- b) Definir entre as várias possibilidades, qual o melhor exame para diagnosticar a síndrome suspeita (cariótipo, bandagem de alta resolução na prometáfase, teste de FISH, amplificação do DNA por RT-PCR, CGH (hibridização genômica comparativa), análise de metilação);
- c) Assistir os familiares, tranquilizando a família e relatando prognóstico de complicações futuras, baseado na sua experiência e literatura pertinente;
- d) Fazer aconselhamento genético para próximas gestações (em alterações em heterozigose a chance de outro filho com a patologia é de 50%). O aconselhamento genético é o processo de comunicação do provável diagnóstico de condição geneticamente determinada, suas características clínicas, riscos de recorrência familiar, orientações de manejo, diagnóstico precoce, encaminhamento para associação de pais e prognóstico integrando a história médica e familiar, ajudando a família e o paciente se adaptar às condições decorrentes da doença³;
- e) Interpretar adequadamente os resultados, permitindo vincular a alteração genética ou não às alterações clínicas encontradas;
- f) traçar heredograma familiar para complementação das hipóteses.

QUANDO DEVO SOLICITAR AVALIAÇÃO DE ESPECIALISTA GENETICISTA DURANTE A INTERNAÇÃO NO COMPLEXO NEONATAL?

Orientamos a solicitação da avaliação do especialista geneticista sempre que se achar necessário, seguindo as premissas de sua função conforme apresentado no item anterior.

FAZER A COLETA OU O DIAGNÓSTICO DE CROMOSSOMOPATIA OU SÍNDROME ESPECÍFICA DURANTE A INTERNAÇÃO MUDA O MANEJO DO RECÉM-NASCIDO OU AS ORIENTAÇÕES DE CUIDADO PARA AOS PAIS?

Sim. Um diagnóstico definitivo é essencial para manejo e cuidados do neonato e também da família do neonato¹. As internações em UTIN tendem a ser prolongadas em neonatos com

Elaborado por:	Aprovado por:	Validado por:
MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	PATRÍCIA ISSIDA FUJINAMI ISHI Coord. Neonatologia MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	LAÍS EMANUELLE PASSOS Gerente de Qualidade e CCIH
Data: 23/06/2020	Data: 23/06/2020	Data: 08/07/2020

	PROTOCOLO	Código do Documento	Página
		PROT.DT.026	3 / 7
	SOLICITAÇÃO DE GENETICISTA, CARIÓTIPO E EXAMES GENÉTICOS NO COMPLEXO NEONATAL	Especialidade	Revisão
		Direção Técnica/ Neonatologia	

alterações genéticas, pois os mesmos apresentam em boa parte das vezes hipotonia, déficit de sucção, imunodepressão (predispondo a infecções), de forma que demandam cuidado por longo período de equipe multidisciplinar envolvendo atendimento de fonoaudiólogos, fisioterapeutas, psicólogos e equipe assistencial (neonatologista, especialistas, geneticista e enfermagem).

As alterações físicas na ultrassonografia morfológica podem não aparecer (ex.: Sd. Down), pois geralmente são um fenômeno tardio e o ultrassom que visa identificar alterações morfológicas é realizado ainda no segundo semestre de gestação (16-20 semanas), de forma que muitas das alterações fenotípicas que levem à suspeita de alteração genética ou síndrome somente serão percebidas ao nascimento, de forma que os pais não estivessem preparados psicologicamente e com estrutura em domicílio para o diagnóstico e cuidado com o recém-nascido após a alta.

Elencamos as principais vantagens deste diagnóstico precoce que influenciam no manejo do recém-nascido:

1. O diagnóstico precoce prepara a família psicologicamente para o enfrentamento da patologia;
2. Permitir o diagnóstico antes do óbito do recém-nascido, visto que 25 a 50% destes evoluirão com óbito ainda na maternidade (período perinatal)¹;
3. O diagnóstico precoce ou confirmatório permite a prescrição de medicações, como antibióticos profiláticos (para prevenir infecções como em anemia falciforme, talassemias, etc.), ou para evitar diarreia e desnutrição, no caso do diagnóstico de fibrose cística;
4. Não administrar hemoderivados não irradiados em pacientes com imunodeficiências primárias, evitando a reação enxerto-hospedeiro (ex.: Sd. Di George, imunodeficiências associadas à síndromes);
5. Administrar imunoglobulinas profiláticas em pacientes sindrômicos onde seja indicado o uso pela imunodeficiência primária. A suspeita de imunodeficiência primária deve ser levantada diante de: infecções invasivas ou fatais; infecções recorrentes ou prolongadas, associadas a retardo do crescimento pondero-estatural; infecções causadas sempre pelos mesmos microorganismos ou por patógenos de baixa virulência; infecções causadas por cepas provenientes de vacinas atenuadas; resposta lenta e/ou inadequada à antibioticoterapia habitualmente utilizada; elevados riscos de complicações e hospitalizações devidos às infecções³;
6. No caso de erros inatos do metabolismo suspeitos, inúmeras medidas como restrição de proteínas (que podem levar a dano cerebral prevenível), uso de medicações específicas e difíceis de encontrar no mercado (benzoato, carnitina, etc), além de definição de diálise e prognóstico;
7. Definição precoce sobre realização de traqueostomia ou gastrostomia antes da alta hospitalar em pacientes com hipotonias congênicas;
8. Evitar o uso de inúmeras medicações que poderiam levar a hemólise no caso do diagnóstico de deficiência de G6PD;
9. O diagnóstico de falta de um cromossomo ligado à determinação sexual (X ou Y) trata-se de uma urgência, visto que implicará no modo como os pais irão nomear e criar os filhos e como a equipe se preparará para realização de cirurgia nas genitais, caso necessário (distúrbio da diferenciação sexual, anteriormente chamada "genitália ambígua");
10. No caso de neonatos portadores de malformações importantes, como cardiopatias (ex.: síndrome da hipoplasia do VE) ou outras malformações complexas, a realização do diagnóstico genético prévio poderá permitir ao Núcleo de Cuidados Paliativos (NCP)

Elaborado por:	Aprovado por:	Validado por:
MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	PATRÍCIA ISSIDA FUJINAMI ISHI Coord. Neonatologia MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	LAÍS EMANUELLE PASSOS Gerente de Qualidade e CCIH
Data: 23/06/2020	Data: 23/06/2020	Data: 08/07/2020

	PROTOCOLO	Código do Documento	Página
		PROT.DT.026	4 / 7
	SOLICITAÇÃO DE GENETICISTA, CARIÓTIPO E EXAMES GENÉTICOS NO COMPLEXO NEONATAL	Especialidade	Revisão
		Direção Técnica/ Neonatologia	

informar à família a indicação de cuidados paliativos exclusivos, evitando cirurgias complexas desnecessárias e morte por distanásia;

11. Encaminhar o neonato no momento da alta para as especialidades envolvidas na síndrome apontada (ex.: endócrino, cardio, fono, fisio, terapia ocupacional, ortopedista, oftalmo para Sd. Down);
12. Solicitar exames para o neonato que não são realizados na rotina, mas que no contexto da síndrome são obrigatórios (ex.: investigação de doença celíaca, hipotireoidismo e ecocardiograma na síndrome de Down)³;
13. Encaminhar relatórios para as famílias com neonatos que apresentam déficits graves com necessidade de suporte, em condições de baixa renda para darem a entrada no pedido de auxílio social (LOAS);
14. Aconselhamento genético e do geneticista;
15. Reduz a complicações jurídicas e conflitos entre o médico e/ou equipe de colaboradores com os familiares por causa do atendimento, pois um diagnóstico não confirmado ou não bem elucidado gera ansiedade e insatisfação.

QUANDO OS EXAMES SOLICITADOS PELO GENETICISTA PRECISAM SER COLETADOS AINDA DURANTE A INTERNAÇÃO?

1. Diagnóstico de anomalias em crianças suspeitas com previsão de internação acima de dez dias:
 - a. como os resultados demoram quase um mês para sair, não consideramos ser o melhor cuidado acrescentar mais tempo à angústia, ansiedade e sofrimento dos pais;
 - b. a internação de RN com doenças genéticas graves é por longo período;
 - c. 25 a 50% dos RN morrem ainda na UTI neonatal, antes da alta;
 - d. Em 80% dos bebês com malformações o resultado do cariótipo é normal ou inconclusivo, o que necessitará posteriormente investigação genética ampliada (ex.: sequenciamento do exoma);
2. RN com quadro clínico considerado grave com suspeita de alterações genéticas, pelo risco de óbito sem diagnóstico, impedindo o aconselhamento genético familiar em gestações futuras;
3. Suspeita de síndromes que alterem a conduta durante a internação:
 - a. síndromes que cursem com “imunodeficiência primária combinadas associadas a quadros sindrômicos¹⁰” que se beneficiem do uso precoce de imunoglobulinas. As imunodeficiências primárias tem apresentação geralmente precoce. As síndromes de Di George, Wiskott-Aldrich; Hiper IgE (eczema crônico pruriginoso), Chédiak-Higashi (albinismo e nistagmo); Sd. Ataxia-Telangiectasia; Síndromes ligadas ao X; CHARGE; Noonan; todas as trissomias¹¹;
 - b. síndromes que não possam receber sangue sem ser irradiado (ex.: Síndrome de Di George);
4. Suspeita de síndrome que levem à óbito precoce (mortalidade maior que 30% nos primeiros três meses de vida) e que necessitarão de cirurgias durante a internação (ex.: Edwards, Patau, etc);
5. Recém-nascido com indicação de cuidados paliativos;

Elaborado por:	Aprovado por:	Validado por:
MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	PATRÍCIA ISSIDA FUJINAMI ISHI Coord. Neonatologia MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	LAÍS EMANUELLE PASSOS Gerente de Qualidade e CCIH
Data: 23/06/2020	Data: 23/06/2020	Data: 08/07/2020

	PROTOCOLO	Código do Documento	Página
		PROT.DT.026	5 / 7
	SOLICITAÇÃO DE GENETICISTA, CARIÓTIPO E EXAMES GENÉTICOS NO COMPLEXO NEONATAL	Especialidade	Revisão
		Direção Técnica/ Neonatologia	

6. Quadros de infecções que preencham critérios para suspeitar de imunodeficiências primárias, onde poderia se beneficiar do uso profilático de imunoglobulina quinzenalmente ou mensalmente;
7. Suspeitas de neoplasias no período neonatal;
8. Síndrome de Down com dúvida no diagnóstico clínico;
9. Indicação de que o cariótipo seja solicitado precocemente conforme critérios do geneticista;
10. Suspeitas de EIM (erros inatos do metabolismo): hidropsia fetal, ascite, convulsões ou hipoglicemias refratárias, coma, insuficiência hepática, vômitos persistentes, desidratação grave;
11. Displasias esqueléticas graves com mortalidade precoce (ex.: síndrome tanatofórica);
12. Distúrbios da diferenciação sexual (“genitália ambígua”, incluindo: criptorquidia bilateral e hipospádia com abertura do meato em base peniana).

OBSERVAÇÕES:

1) A Clínica Santa Helena, em processo de acreditação de suas práticas, não permite a coleta de exames realizadas por outras empresas durante a internação dos pacientes, pois se torna corresponsável por qualquer complicação derivada da prática: desvio, perda ou troca de material, erros de diagnóstico, etc.;

2) No caso de negativa do plano de saúde para realização do exame durante o internamento, a família pode optar por fazer o exame posteriormente em caráter ambulatorial, desde que assine um termo de ciência dos riscos de se adiar o procedimento (ATENÇÃO: este termo encontra-se no verso do FORM.DT.024 – FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE TESTES GENÉTICOS).

O DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN PODE SER REALIZADO SOMENTE COM AVALIAÇÃO FENOTÍPICA (EXAME FÍSICO)?

A síndrome de Down é a anomalia cromossômica mais frequente nos seres humanos³. A incidência é de 1:1.500 nascidos vivos se a gestante tem até 30 anos, aumentando a incidência para 1:50 após os 45 anos. Todos os pacientes apresentam deficiência intelectual; metade apresenta cardiopatia; cerca de 10% apresenta malformações intestinais necessitando cirurgia; 75% com alteração auditiva; 60% visuais; endocrinológicas em 15 a 70% (sendo o hipotireoidismo em 18%); doença celíaca em 5%; neurológico em 8%; autismo em 15%; hematológico em 3% (anemia ou leucemia). Aumenta o número de infecções respiratórias. A suspeita clínica é levantada diante de várias possibilidades de fenótipo.

Quadro 2 – Principais sinais do fenótipo da SD

<input type="checkbox"/> Braquicefalia <input type="checkbox"/> Fontanelas amplas <input type="checkbox"/> Orelhas pequenas <input type="checkbox"/> Nariz pequeno <input type="checkbox"/> Boca pequena <input type="checkbox"/> Orelhas baixo implantadas <input type="checkbox"/> Inclinação palpebral para cima <input type="checkbox"/> Telecanto <input type="checkbox"/> Epicanto <input type="checkbox"/> Ponte nasal achatada <input type="checkbox"/> Hipoplasia de face média <input type="checkbox"/> Sinofris <input type="checkbox"/> Protusão da língua	<input type="checkbox"/> Pele redundante na nuca <input type="checkbox"/> Braquidactilia <input type="checkbox"/> Cabelos finos e lisos <input type="checkbox"/> Prega única palmar <input type="checkbox"/> Clinodactilia do quinto quirodáctilo <input type="checkbox"/> Prega única de flexão do quinto quirodáctilo <input type="checkbox"/> Espaço alargado entre o 1º/2º pododáctilos <input type="checkbox"/> Sulco na área halucal <input type="checkbox"/> Hipotonia muscular e/ou frouxidão ligamentar <input type="checkbox"/> PIG e/ou Baixa Estatura <input type="checkbox"/> Atraso global do DNPM ou Deficiência Intelectual <input type="checkbox"/> Sopro cardíaco/cardiopatia..... <input type="checkbox"/>
--	---

Elaborado por:	Aprovado por:	Validado por:
MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	PATRÍCIA ISSIDA FUJINAMI ISHI Coord. Neonatologia MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	LAÍS EMANUELLE PASSOS Gerente de Qualidade e CCIH
Data: 23/06/2020	Data: 23/06/2020	Data: 08/07/2020

	PROTOCOLO	Código do Documento	Página
		PROT.DT.026	6 / 7
	SOLICITAÇÃO DE GENETICISTA, CARIÓTIPO E EXAMES GENÉTICOS NO COMPLEXO NEONATAL	Especialidade	Revisão
		Direção Técnica/ Neonatologia	

Mesmo que preencha várias características, **é estimado que 5% da população saudável apresente fenótipo** semelhante, de forma que a afirmação por meio de avaliação puramente clínica não pode ser realizada com precisão. O cariótipo é fundamental para orientar aconselhamento genético da família³. Em caso de suspeita deve ser sempre solicitado³.

Sempre que o pediatra ficar em dúvida, deve solicitar avaliação do Geneticista³. Após a suspeita clínica deve-se solicitar pelo menos cariótipo, ecocardiograma e ultrassonografia abdominal (todos ainda na maternidade, utilizando os critérios de indicação descritos)³. Na alta, deve receber encaminhamento para fonoaudiologia, fisioterapia, terapia ocupacional precoces e seguimento como oftalmologista e cardiologista (se cardiopatia que não necessite cirurgia de imediato).

QUAL A FREQUÊNCIA DE UMA ALTERAÇÃO GENÉTICA E QUAIS SÃO AS MAIS COMUNS, COM SEUS RESPECTIVOS PROGNÓSTICOS?

No Brasil, 2% a 3% do total de nascidos vivos tem alguma anomalia congênita. São a segunda principal causa de morte em recém-nascidos e crianças menores de cinco anos nas Américas, em primeiro lugar está a prematuridade. Estima-se que um em cada 33 bebês nasce com defeito congênito no mundo e, anualmente, cerca de 270 mil recém-nascidos morrem nos primeiros 28 dias de vida tendo como causa algum problema congênito. As alterações genéticas eram eventos considerados raros, mas a medida que a tecnologia avança, passamos a identificar mais casos. A incidência de aberrações autossômicas é de 1:200 nascimentos; aberrações em cromossomos sexuais é de 1:500. Na Clínica Santa Helena, temos um total de 300 partos ao mês aproximadamente, o que nos faz esperar encontrar pelo menos um neonato com diagnóstico por mês. Dentro da UTIN este número aumenta porque são exatamente estes neonatos que exigirão cuidados especiais de equipe multiprofissional por tempo prolongado.

As mais comuns em ordem de frequência são: Sd. Down – trissomia do 21 (1:700 NV em média) com boa sobrevida média; Sd. Edwards – trissomia do 18 (1:3.000 NV), onde 50% morrem ainda nos dois primeiros meses e Sd. Patau – trissomia do 13 (1:5.000), onde 50% morre ainda no primeiro mês.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Schiefelbein, JH. Principles of Genetics and Their Clinical Application in the Neonatal Intensive Care Unit. Crit Care Nur Clin N Am 21 (2009):67-85
- Rol de procedimentos ANS 2018. Capítulo 110: análise molecular de DNA, pesquisa de microdeleções por Fish; MSI ou bloco de parafina.
- Diretrizes de atenção à saúde de pessoas com Síndrome de Down. Documento do Departamento Científico de Genética da Sociedade Brasileira de Pediatria, março 2020.
- Roxo-Jr Pérsio. Quando pensar em Imunodeficiência Primária. USP - Ribeirão Preto, disponível online pela Sociedade Brasileira de Pediatria.
- Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/facts.html>
- Avaliação genético-clínico do Recém-Nascido: Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, 2014. Disponível em <https://diretrizes.amb.org.br/BibliotecaAntiga/avaliacao-genetico-clinica-do-recem-nascido.pdf>
- Ministério da Saúde. Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no sistema único de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes_Atencao-DoencasRaras.pdf

Elaborado por:	Aprovado por:	Validado por:
MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	PATRÍCIA ISSIDA FUJINAMI ISHI Coord. Neonatologia MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	LAÍS EMANUELLE PASSOS Gerente de Qualidade e CCIH
Data: 23/06/2020	Data: 23/06/2020	Data: 08/07/2020

	PROTOCOLO	Código do Documento	Página
		PROT.DT.026	7 / 7
	SOLICITAÇÃO DE GENETICISTA, CARIÓTIPO E EXAMES GENÉTICOS NO COMPLEXO NEONATAL	Especialidade	Revisão
		Direção Técnica/ Neonatologia	

8. Wojcik MH, Schwartz TS, Yamin I, Edward HL, Genetti CA, Towne MC, Agrawal PB. Genetic disorders and mortality in infancy and early childhood: delayed diagnoses and missed opportunities. *Genet Med*. 2018 Nov;20(11):1396-1404. doi: 10.1038/gim.2018.17. Epub 2018 Ap 12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29790870>
9. *Manual de Anomalias Congênitas*. 2ª ed. São Paulo: Secretaria Municipal da. Saúde, 2012. Disponível: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/sinasc/SINASC_ManualAnomaliasCongenitas_2012.pdf
10. *Kesseboom R et al*. Educational paper: syndromic forms of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011 Mar; 170(3):295-308
11. Kwan A et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014 Aug 20;312(7):729-38
12. Carakushansky G. Doenças genéticas em pediatria. Editora Atheneu

Elaborado por:	Aprovado por:	Validado por:
MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	PATRÍCIA ISSIDA FUJINAMI ISHI Coord. Neonatologia MARCOS ALVES PAVIONE Diretor Técnico	LAÍS EMANUELLE PASSOS Gerente de Qualidade e CCIH
Data: 23/06/2020	Data: 23/06/2020	Data: 08/07/2020