

COBERTURA DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL DE FIBROSE CÍSTICA EM PERNAMBUCO

COVERAGE OF THE CYSTIC FIBROSIS' NEONATAL SCREENING PROGRAM IN PERNAMBUCO

José Vitor Terêncio Silva¹ Amanda Maria Soares de Andrade¹ Érica Soares Gomes da Silva¹ Laisa Barbosa Lopes de Araújo¹ Murilo Carlos Amorim de Britto² Patrícia Gomes de Matos Bezerra² Elizângela Pessoa de Melo³.

1 – Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, PE, Brasil

2 – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300.

3 – Faculdade de Medicina de Olinda. Olinda, PE, Brasil.

Reconhecimento do apoio ao estudante: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

Autor correspondente: José Vitor Terêncio Silva

Telefone: (81) 98183-9002

E-mail: vitor.terencio97@gmail.com

Os autores negam quaisquer conflitos de interesses no desenvolvimento desta pesquisa.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a cobertura da triagem neonatal para Fibrose Cística (FC) em Pernambuco (PE). **Métodos:** Trata-se de estudo transversal, no qual foram selecionadas 400 crianças naturais do estado de PE, de 0 a 2 anos de idade, atendidas nos ambulatórios de pediatria do IMIP e oriundos de demanda espontânea, no período de setembro de 2018 a maio de 2019. Os pesquisadores aplicaram questionários previamente elaborados aos genitores para coleta de dados, analisando-os posteriormente através do programa Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 17. **Resultados:** Das 400 crianças estudadas, 229 (57,3%) eram do sexo masculino. Quanto aos acompanhantes das crianças, 335 (83,8%) eram a mãe, 33(8,3%) o pai e 32 (8%) outros. Durante a consulta, 335 (83,8%) portavam o cartão da criança. Além disso, 92,8% realizaram o teste do pezinho, 6,8% não realizaram e 0,5% não sabiam informar. 61,3% afirmaram ter recebido o resultado do teste do pezinho, 37,9% não receberam e 0,8% não souberam informar. Porém, 74,6% das cadernetas válidas não possuíam o resultado anotado. **Conclusão:** Conclui-se que a triagem neonatal para FC em PE, e possivelmente de outros estados, é insatisfatória por falta e atraso na entrega do resultado do exame, bem como preenchimento inadequado da Caderneta da Criança.

Palavras chaves: Triagem Neonatal, Fibrose Cística, Análise Custo-Benefício, Programas Nacionais de Saúde.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the coverage of neonatal screening for Cystic Fibrosis (CF) in Pernambuco (PE). **Methods:** It is a cross-sectional study in which 400 children natural from PE, 0 to 2 years old, from spontaneous demand and that were attended at the pediatric outpatient clinics of IMIP were selected between September 2018 and May 2019. The researchers applied previously developed questionnaires to the parents or relatives for data collection, then analyzed them using the Statistical Package for Social Science (SPSS) version 17. **Results:** Of the 400 children studied, 229 (57.3%) were males. As for the companions of the children, 335 (83.8%) were the mother, 33 (8.3%) the father and 32 (8%) others. During the consultation, 335 (83.8%) carried the child's card. In addition, 92.8% performed the foot test, 6.8% did not perform and 0.5% did not know how to report. 61.3% reported having received the test results, 37.9% did not receive it and 0.8% did not know how to report it. However, 74.6% of valid cards did not have the result recorded. **Conclusion:** It is concluded that neonatal screening for CF in PE, and possibly other states, is unsatisfactory due to lack and delay in the delivery of the test result, as well as inadequate filling of the Child's Handbook.

Keywords: Neonatal Screening, Cystic Fibrosis, Cost-Benefit Analysis, National Health Programs.

I. INTRODUÇÃO

A triagem neonatal (TNN) é um programa de rastreio que visa identificar precocemente algumas doenças congênitas em recém-nascidos (RN) assintomáticos para que haja uma rápida intervenção, impedindo ou retardando o surgimento de sintomas e o agravamento clínico.¹ Esse processo não consiste apenas em testes presuntivos, mas também no diagnóstico, tratamento, seguimento e realização de ações educativas, tendo sido considerada uma das 10 maiores conquistas de saúde pública pelo Center for Disease Control and Prevention (CDC).^{2,3} No Brasil, o programa é conhecido popularmente como “Teste do pezinho” (TP), termo utilizado para facilitar o entendimento da mãe e familiares acerca do procedimento, feito a partir da punção capilar do pé do RN.⁴

A TNN surgiu nos EUA por volta dos anos 1960 após a publicação de Robert Guthrie descrevendo um método de triagem em RN para a fenilcetonúria (FNC).³ Com o passar dos anos, outras doenças foram incluídas no programa, dentre elas a fibrose cística (FC), a qual acomete cerca de 70.000 pessoas em todo o mundo e com aproximadamente 1.000 novos casos a cada ano.³

Os primeiros programas de triagem foram realizados nos anos 1980, porém a triagem para FC apenas se expandiu mundialmente em meados de 2010.^{2,3} No Brasil, só veio a ser regulamentada em 2001 com a resolução nº 822 do Ministério da Saúde (MS), que instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).^{5,6,7} Este programa é instalado em três fases, de acordo com o número de doenças triadas e o nível de abrangência do programa em cada estado. A primeira fase é referente ao hipotireoidismo congênito (HC) e FNC; a segunda inclui hemoglobinopatias (HB) aos dois anteriores; e a terceira fase engloba HC, FNC, HB e FC.^{7,8} O MS estabelece a implementação da dosagem do tripsinogênio imunorreativo (IRT) no programa, quando

pelo menos 80% das maternidades do SUS do estado tenham implementado o PNTN.⁶ Adicionalmente, em 2012 uma nova portaria do MS incluiu no programa a triagem de hiperplasia adrenal congênita (HAC) e deficiência de biotinidase (DB), caracterizando a quarta fase.⁹ O estado de Pernambuco, a partir de 2012, teve uma expansão no seu programa, adentrando para a fase 3, que inclui a FC.⁵

No país, o algoritmo de triagem da FC preconizado no PNTN consiste na medição dos níveis séricos de IRT em duas ocasiões, sendo a primeira realizada até o quinto dia de vida e a segunda até o 30º dia.^{1,5,6} Essas aferições, se alteradas, indicam a necessidade do “Teste do Suor”, que confirma o diagnóstico da doença, por iontoforese com pilocarpina, quando o valor do íon cloro for maior ou igual a 60 mmol/L.^{6,8} A necessidade de realização de um novo teste para confirmar a doença e a alta taxa de falsos-positivos na dosagem de IRT contesta não só os grandes desafios no diagnóstico da FC, mas também a complexidade do seu processo e a particulariza das demais doenças presentes no PNTN.^{1,8}

O teste de triagem para FC pela IRT tem acurácia inferior a testes de outras afecções e seu custo-benefício a longo termo é questionável em alguns países.^{2,3} Apesar disso, a TNN para FC tem crescido em várias regiões no mundo, principalmente entre os países desenvolvidos. Na Europa, durante 10 anos, foram triadas cerca de 1.600.000/ano, diagnosticando 400 casos/ano, sendo a média de idade de 37 dias com o programa.² No Brasil, esse cenário de avanço também é observado, já que atualmente o programa atinge todos os estados brasileiros e, desde 2014, já há uma cobertura de 84% dos nascidos vivos brasileiros na rede pública, levando em consideração uma mediana de 41 dias de idade dos RN na data da primeira consulta de FC no ano de 2015.^{6,8,9}

Em relação à taxa de cobertura no Brasil, alguns estudos recentes demonstraram maiores índices para o estado de Santa Catarina, seguido da Bahia, Distrito Federal e

Sergipe, nos anos de 2004 a 2008, 2003, 2001 e 1995, respectivamente; sugerindo que a abrangência populacional é muitas vezes dificultada por problemas socioeconômicos e culturais, falta de informação quanto à importância da triagem e dificuldade dos pais de levar os filhos para a realização dos exames agendados.^{5,10} Além disso, há a controvérsia dos falsos-positivos, o que dificultou sua implementação em alguns estados brasileiros, como na Bahia.¹⁰

É possível que no estado de Pernambuco a cobertura não seja satisfatória, considerando que as dificuldades assistenciais sejam semelhantes aos dos estados brasileiros citados. Sendo assim, o objetivo do estudo é determinar a cobertura do programa de triagem neonatal para fibrose cística em Pernambuco e fatores que a influenciam.

II. MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo do tipo corte transversal com um total de 400 crianças atendidas nos ambulatórios de Pediatria do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), oriundos de demanda espontânea, no período de setembro de 2018 a maio de 2019. O IMIP é um centro de terciário do estado de PE, sendo inclusive a referência do estado para a fibrose cística.

O cálculo amostral foi previamente estabelecido estimando-se uma população anual de 8000 crianças atendidas em 2017, e assumindo-se um intervalo de confiança de 95% e uma variação de 5%, o tamanho calculado foi de 367 lactentes, tendo sido aproximado para 400.

Foram selecionadas as crianças entre 0 a 2 anos de idade, com número de registro do prontuário no IMIP e naturais de Pernambuco. Os dados foram coletados pelos pesquisadores em dias úteis não consecutivos, durante o horário de atendimento

dos ambulatorios, através da aplicação de questionários aos voluntários e após explicações e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Utilizaram-se questionários previamente elaborados pelos pesquisadores, visando determinar: número de registro do paciente, acompanhante da criança, local de residência, idade, sexo, motivo da consulta no IMIP, apresentação da caderneta da criança, realização do teste do pezinho, recebimento do resultado do teste e presença do mesmo na caderneta. Após elaboração de planilha em Excel[®] para banco de dados e utilizando o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 17 para Windows, na obtenção dos cálculos estatísticos, os dados foram analisados através de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e das medidas: média, desvio padrão e mediana para as variáveis numéricas, conforme permitiram os dados amostrais.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IMIP, sob número de CAAE: 90231518.0.0000.5201.

III. RESULTADOS

Do total de 400 crianças que participaram da pesquisa, 229 (57,3%) eram do sexo masculino. Após detecção de distribuição assimétrica das idades no gráfico de ramos e folhas, optou-se por utilizar a mediana dessa variável, cujo valor encontrado foi de sete meses. Dos genitores ou guardiões que acompanhavam os menores, 335 (83,8%) eram a mãe, 33 (8,3%) o pai e 32 (8%) outros. Da amostra total, 294 (73,5%) crianças foram atendidas em ambulatório de pediatria geral e de especialidades, como neurologia, cardiologia etc.; 83 (20,7%) realizaram consulta na puericultura, 14 (3,5%) em outros serviços – fisioterapia e odontologia, seis (1,5%) com o objetivo de realizar exames e três (0,8%) devido ao teste do pezinho alterado, sendo dois desses por IRT.

Foi analisado também a procedência das crianças e genitores, observando que 229 (57,3%) provinham de Recife e Região Metropolitana (RMR), 78 (19,5%) do Agreste, 60 (15%) da Zona da Mata e 33 (8,3%) do Sertão e Região do São Francisco. Além disso, foi averiguado que, do total, 335 (83,8%) portavam o cartão da criança no momento da pesquisa. As crianças que realizaram o teste do pezinho somam um total de 371 (92,8%), 27 (6,8%) não o fizeram e 2 (0,5%) não possuem conhecimento do mesmo. Quanto ao recebimento do resultado do teste do pezinho pelos genitores ou guardiões, 245 (61,3%) afirmaram que o receberam, 152 (38%) não receberam e três (0,8%) não possuem conhecimento da entrega. No que concerne a presença do resultado na caderneta da criança, 53 (25,4%) cadernetas válidas possuíam o resultado, enquanto 156 (74,6%) não o continham. O número das cadernetas válidas foi calculado excluindo aqueles que não haviam recebido o resultado do teste do pezinho ou não possuíam a caderneta da criança durante no momento da pesquisa. Essa última somou 191 pessoas da amostra, referentes a 47,8% da percentagem total.

IV. DISCUSSÃO

O objetivo ideal do PNTN é que o total de crianças triadas seja correspondente ao de nascidos-vivos, porém, segundo o MS, valores acima de 90% já predizem uma boa efetividade do programa.^{1,9} Apesar disso, dados do próprio Ministério mostram que a taxa de cobertura do programa brasileiro é aquém do ideal: em 2017, alcançou-se apenas 85,80% dos nascidos-vivos.^{9,11} Tal índice é ainda menor na realidade pernambucana, onde a abrangência, no mesmo período, foi de apenas 72%, mesmo com aumento no número de pontos de coleta.¹⁰ A taxa de cobertura encontrada neste estudo, considerando apenas aqueles que possuem certeza da realização do teste do pezinho (TP), foi alta, valor considerado aceitável e que possivelmente é maior que o de outros

centros do país. Esse achado é semelhante ao identificado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto em 2009, uma instituição terciária de referência, assim como o IMIP.¹¹ Valores similares foram encontrados em alguns estados brasileiros no ano de 2005, à época já em fase 3 do programa, tais quais Santa Catarina e Minas Gerais, porém podem não condizer com a realidade atual.^{5,12} Como carece-se de estudos com alto nível de evidência científica sobre as taxas de TNN nos estados do Brasil, ainda não se sabe quão heterogênea é a cobertura do PNTN, porém foram encontrados números discrepantes já em 2005 no Maranhão, Espírito Santo e Rio de Janeiro; todos eles, na época, ainda na fase 2 do programa, a qual não envolve a FC.^{1,5,13}

O MS estabelece que todos os resultados não alterados sejam entregues às famílias com maior brevidade possível, assim que a unidade de coleta os recebam.⁶ A literatura atual sobre tal tema é escassa, porém alguns trabalhos mostram tempos de espera que variam entre 20 a 60 dias, dependendo do estado ou do centro de coleta.^{1,14,15} Já quanto a idade do RN no primeiro colhimento, a maioria das pesquisas encontrou valores adequados, até os 7 dias de vida, exceto no Rio de Janeiro, onde foi visto uma maior abrangência, entre 8 e 30 dias de vida.^{14,15} Este estudo, mesmo não avaliando a idade da criança na realização do teste do pezinho, encontrou 2 RN que tinham esse exame como motivo da consulta, porém ambas haviam idade acima do indicado, 9 e 19 dias respectivamente.

Em relação aos testes com resultados alterados, o ministério preconiza que o laboratório de análise deve notificar por telefone o responsável pela ação no ponto de coleta da amostra e o mesmo deve contatar os genitores com urgência para realizar teste confirmatório ou iniciar o tratamento.⁶ Essa norma é primordial para o diagnóstico

eficiente da FC, visto que a 2ª dosagem de IRT deve ser feita idealmente antes dos 30 dias de vida para reduzir a quantidade de falsos-positivos.^{6,8,15} Este trabalho encontrou 2 lactentes com IRT alterada como motivo de consulta, ambos ainda sem o diagnóstico definitivo de FC, e com idade muito além do ideal: 4 e 6 meses. Um estudo piloto no estado de São Paulo em 2009 encontrou 4 crianças com diagnóstico de FC, com idades que variavam de 42 a 100 dias de vida, valores um pouco distintos dos deste.¹⁵

Não foram encontrados trabalhos que analisem as justificativas dos pais para a não realização do TP, assim como a necessidade do registro do seu resultado na caderneta da criança, quando o mesmo é realizado. Todavia, é possível que dois principais motivos sejam responsáveis por tais problemas: a falta de conhecimento sobre a importância do teste e a dificuldade de transportar as crianças para os centros nos quais é realizado o exame. Um trabalho de 2017 em São Paulo revelou que embora 100% das mães já ouviram falar sobre o TP, 89% não entendiam seu objetivo e 30% não sabiam o tempo ideal para fazer o exame, fatores que influenciam na sua realização em tempo hábil.¹⁶ Esses motivos são ainda mais frequentes com genitores de prematuros, que geralmente ficam internados por vários dias nas Unidades de Saúde. Esse grupo de RN parece ser mais exposto não só a um diagnóstico tardio, devido a particularidades na coleta do sangue, como também a uma maior incidência de falsos-positivos, principalmente para FC, visto que fatores como estresse fisiológico e hipóxia podem modificar o resultado tanto da IRT quanto do teste do suor.⁶

Quanto à ausência do resultado na caderneta da criança, é comum haver falta de iniciativa do responsável pelo preenchimento de tal informação, o qual, segundo o MS, deve ser o próprio pediatra.⁶ Uma revisão sistemática recente mostra que o cartão de saúde da criança é francamente subutilizado no Brasil, refletindo baixa sensibilização

dos profissionais de saúde quanto ao registro dos dados importantes para o acompanhamento da criança.¹⁷ Adicionalmente, a desinformação de genitores e profissionais parece não influenciar tanto a performance da TNN, como visto em um estudo de São Paulo e de Nova York.^{15,18}

Pontua-se também que pela investigação diagnóstica da FC possuir elevada complexidade, todas as etapas devem ser realizadas em tempo hábil, caso contrário podem ocorrer diversas consequências negativas para o indivíduo, a família e o sistema de saúde. A principal delas é o atraso no início do tratamento, o qual leva a um pior prognóstico e a maiores chances de complicações, pois os RN não diagnosticados através do preconizado pelo PNTN são referenciados mais tardiamente para os centros de tratamentos especializados.^{8,19,20} Por sua vez, os pacientes diagnosticados de maneira precoce possuem melhor crescimento e estado nutricional, fatores que influenciam positivamente na qualidade de vida e sobrevida.²¹ Já em relação à função pulmonar, os estudos ainda são controversos, pois enquanto alguns afirmam que os triados têm uma função pulmonar melhor que a dos não triados, outros dizem que os resultados ainda são incertos para determinar se há uma diferença significativa.^{21,22} Mesmo havendo poucos trabalhos sobre o custo causado ao sistema de saúde brasileiro pelo atraso no diagnóstico da FC, é lógico supor valores maiores para indivíduos com diagnóstico tardio, visto maior número de complicações e comorbidades. Na Holanda, um estudo coorte de 2015 com 200.000 RN revelou que o custo médio de um paciente com FC diagnosticado pela TNN é de €406.266, valor 10% maior quando o diagnóstico é feito clinicamente.²³

É importante destacar a originalidade do estudo no cenário pernambucano e até mesmo brasileiro, visto que ainda há uma escassez de trabalhos sobre tal tema no país.

Além disso, a partir do momento em que revela algumas deficiências do processo de triagem, ressalta a sua importância ao facilitar a sugestão de novas propostas que otimizem o PNTN.

A amostra deste estudo foi calculada para possuir uma considerável validade interna, porém a validade externa para Pernambuco é restrita, visto que outros centros de referência não foram avaliados. Todavia, o IMIP é um modelo do estado, inclusive para a FC, e acredita-se que os resultados sobre a cobertura sejam semelhantes ou melhores do que o obtido em outros centros de saúde do estado.

Em suma, conclui-se que a TNN para FC em PE – e possivelmente em outros estados do Nordeste e de outras regiões brasileiras – não obtém, hoje, uma cobertura adequada devido à falta e ao atraso da entrega dos resultados e do preenchimento inadequado do cartão da criança, o que demanda medidas imediatas para melhorar a efetividade do Programa.

V. AGRADECIMENTOS

Aos funcionários dos ambulatórios de pediatria e puericultura do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Ao Programa de Iniciação de Bolsas Científicas da Faculdade Pernambucana de Saúde e IMIP, com apoio do CNPq.

VI. REFERÊNCIAS

1. Almeida A de M, Godinho TM, Teles MS, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG, et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. Rev Bras Saúde Matern Infant. 2006;6(1):85–91.
2. Caggana M, Elizabeth Jones FA, Shahied MS, Tanksley S, Hermerath CA, Ira Lubin

- RM, et al. Newborn Screening: From Guthrie to Whole Genome Sequencing. *Public Health Rep.* 2013;128(128):14–9.
3. Wilcken B, Wiley V. Fifty years of newborn screening. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(1):103–7.
 4. Luz G dos S, Carvalho MD de B, Pelloso SM, Higarashi IH. Prevalência das doenças diagnosticadas pelo Programa de Triagem Neonatal em Maringá, Paraná, Brasil: 2001-2006. *Rev Gaúcha Enferm.* 2008;29(3):446–53.
 5. Nunes AKC, Wachholz RG, Rover MRM, Souza LC. Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(5):360–7.
 6. Ministério da Saúde. Triagem Neonatal Biológica. 1st ed. Santos MACM dos, Goldbeck AS, Nunes J, Antoniazzi ZPJ, Carvalho TM de, editors. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 80 p. 41-63
 7. Vespoli S, Marques M, Marane SSG, Santos VF, Chung MC, Santos JL. Análise das prevalências de doenças detectadas pelo programa nacional de triagem neonatal no município de Araraquara no ano de 2009. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl.* 2011;32(2):269–73.
 8. Athanzio RA, Filho LVR da S, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny E da FA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219–45.
 9. Ministério da Saúde. Principais indicadores do programa de triagem neonatal [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 23]. Available from: <http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal-no-brasil>
 10. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco | Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco [Internet]. [cited 2019 Jul 23]. Available from: <http://portal.saude.pe.gov.br/noticias/secretaria-executiva-de-atencao-saude/pezinho-100-das-cidades-com-pontos-de-coleta>
 11. Magalhães PKR, Turcato M de F, Angulo I de L, Maciel LMZ. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2009;25(2):445–54.

12. Botler J, Camacho LAB, Cruz MM da, George P. Neonatal screening - The challenge of an universal and effective coverage. *Cienc e Saude Coletiva*. 2010;15(2):493–508.
13. Botler J, Camacho LAB, Cruz MM da. Performance analysis of the Rio de Janeiro State Neonatal Screening Program, 2005-2007. *Cad Saude Publica*. 2011;27(12):2419–28.
14. Silva C de A, Baldim LB, Nhoncanse GC, Estevão I da F, Melo DG. Neonatal screening program for hemoglobinopathies in the city of São Carlos, state of São Paulo, Brazil: analysis of a series of cases. *Rev Paul Pediatr (English Ed)*. 2015;33(1):19–27.
15. Rodrigues R, Magalhaes PKR, Fernandes MIM, Gabetta CS, Ribeiro AF, Pedro KP, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in São Paulo State, Brazil: A pilot study. *Brazilian J Med Biol Res*. 2009;42(10):973–8.
16. Mendes CA, Guigen AP, Anastácio-Pessan F da L, Dutka J de CR, Lamônica DAC. Knowledge of parents regarding newborn screening test, after accessing the website “Babies’ Portal” - Heel prick test. *Rev CEFAC*. 2017;19(4):475–83.
17. Almeida AC de, Mendes L da C, Sad IR, Ramos EG, Fonseca VM, Peixoto MVM. Uso de instrumento de acompanhamento do crescimento e desenvolvimento da criança no Brasil – Revisão sistemática de literatura. *Rev Paul Pediatr*. 2015;34(1):122–31.
18. Giusti R, Badgwell A, Iglesias AD. New York State Cystic Fibrosis Consortium: The First 2.5 Years of Experience With Cystic Fibrosis Newborn Screening in an Ethnically Diverse Population. *Pediatrics*. 2007;119(2):e460–7.
19. Gonska T, Ratjen F. Newborn screening for cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(5):619–31.
20. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I, Tamanini A, Assael BM. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res*. 2018;4(2):00109–2017.
21. Simpson N, Anderson R, Sassi F, Pitman A, Lewis P, Tu K, et al. The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: An analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Eff Resour Alloc*. 2005;3:1–11.
22. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child*. 2011;96(12):1118–23.

23. Marle ME va. den A, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE. Cost-effectiveness of 4 Neonatal Screening Strategies for Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2006;118(3):896–905.