

BIBLIOTECA - EMESCAM

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA
SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA – EMESCAM

BÁRBARA CAMPAGNARO FREITAS

CHRISTIANE ANDRIOLO TESCH

MAYSA PINA BERNARDES

**AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESPÍRITO SANTO DE JUNHO
DE 2008 A JUNHO DE 2009**

Vitória
2009

BÁRBARA CAMPAGNARO FREITAS

CHRISTIANE ANDRIOLO TESCH

MAYSA PINA BERNARDES

**AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESPÍRITO SANTO DE JUNHO
DE 2008 A JUNHO DE 2009**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Escola Superior de Ciências
da Santa Casa de Misericórdia de Vitória –
EMESCAM, como requisito parcial para
obtenção do grau de médico.
Orientadora: Dr^a. Christina Cruz Hegner

Vitória
2009

BÁRBARA CAMPAGNARO FREITAS

CHRISTIANE ANDRIOLO TESCH

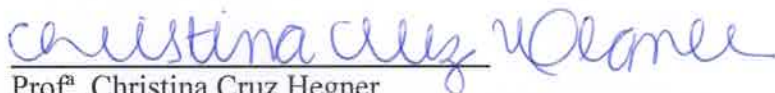
MAYSA PINA BERNARDES

**AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESPÍRITO SANTO DE JUNHO
DE 2008 A JUNHO DE 2009**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

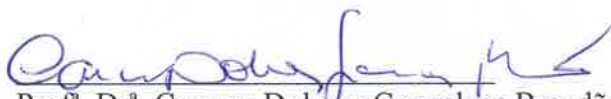
Aprovado em 03 de dezembro de 2009

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof^a. Christina Cruz Hegner

Professora assistente de Endocrinologia da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM



Prof^a. Dr^a. Carmen Dolores Gonçalves Brandão

Professora assistente de Endocrinologia da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM



Daniela de Oliveira Franco Lube

Endocrinologista do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - HSMV



Terezinha Sarquis Cintra

Médica geneticista e coordenadora da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais de Vitória - APAE-Vitória

Dedico especialmente aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio sempre presente.
Agradeço a Luciano pelo carinho e incentivo.
Maysa Pina Bernardes

Dedico aos meus pais, por viabilizarem os meus estudos e a realização dos meus sonhos!
Bárbara Campagnaro Freitas

Dedico à minha mãe que com seu amor e dedicação me inspirou na tarefa de cuidar.
Ao meu pai e à Thais por estarem sempre presentes.
Ao Thiago por não me deixar esquecer a persistência necessária para alcançar meus objetivos.
Por fim, dedico a todos aqueles excepcionalmente criados por Deus.
Christiane Andriolo Tesch

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à orientadora Prof.^a Dr.^a Christina Cruz Hegner pelo seu incentivo para a realização deste estudo e pela oportunidade de participarmos do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Espírito Santo.

À Dr.^a Terezinha Sarquis Cintra por nos ter autorizado realizar este projeto no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Espírito Santo.

Aos funcionários do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Espírito Santo pela colaboração e pelo incentivo.

*“Naquele momento aproximaram-se de Jesus os discípulos e perguntaram:
‘Quem será o maior no reino dos céus?’
Jesus chamou uma criança, colocou-a no meio deles, e disse:
Em verdade vos digo, se não vos transformardes
e não vos tornardes como crianças, não entrareis no reino dos céus.
Pois aquele que se fizer humilde como esta criança será o maior no reino dos céus.
E quem receber uma destas crianças em meu nome, é a mim que recebe.”
(Mateus,18)*

*“Quando eu era menino, os mais velhos perguntavam:
- Que é que você quer ser quando crescer?
Hoje não perguntam mais. Se perguntassem, eu diria que quero ser menino.”
(Fernando Sabino)*

RESUMO

Introdução: O Teste do Pezinho, realizado na fase III no Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Espírito Santo (SRTN-ES), pode rastrear logo após o nascimento, o Hipotireoidismo Congênito (HC) possibilitando o tratamento precoce e, evitando assim, a deficiência mental. **Objetivos:** Avaliar o desempenho do SRTN-ES para HC de junho de 2008 a junho de 2009 e descrever possíveis diferenças na incidência de HC entre o valor de corte de TSH neonatal acima de $9\mu\text{U/mL}$ (adotado pelo SRTN-ES) e o acima de $10\mu\text{U/mL}$ (adotado pela maioria dos programas de triagem brasileiros). **Métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo, de base populacional que utilizou o banco de dados eletrônicos do SRTN-ES incluindo todas as crianças com alteração no Teste do Pezinho para HC entre os usuários da rede pública de junho de 2008 a junho de 2009. **Resultados:** Durante o período analisado, foram triadas 47.254 recém-nascidos (cobertura populacional de 92,62%) e desses 42 foram selecionados. Confirmaram HC 33,4% (incidência de 1/3.375) com predomínio no sexo feminino (2,75:1). Seis pacientes com TSH neonatal entre 9 e $10\mu\text{U/mL}$ foram considerados como suspeitos para HC, permanecendo em acompanhamento clínico. A mediana para coleta do Teste do Pezinho foi de 6 dias. A coleta em tempo ideal (3 a 5 dias de vida) foi realizada em 35,7% das crianças e 54,8% coletaram tardiamente (de 6 a 30 dias de vida). A idade média das crianças na primeira consulta foi de $35,5 \pm 27,3$ dias. O percentual de pacientes que iniciaram levotiroxina foi de 61,9% (mediana de 33 dias), e desses, 42% iniciaram o tratamento entre 16 e 29 dias e 58% com 30 ou mais dias de vida. **Conclusões:** O SRTN-ES garantiu cobertura de 92,62%, mostrando uma melhora ao longo dos anos. Neste estudo, o valor de corte de TSH neonatal como $9\mu\text{U/mL}$ foi relevante, pois permitiu o acompanhamento clínico de seis de oito crianças rastreadas. Faz-se necessário o planejamento de estratégias para que o Teste do Pezinho seja realizado até no máximo o quinto dia de vida e para encurtar o tempo para o início do tratamento nas crianças afetadas.

Descritores: Triagem Neonatal; Hipotireoidismo Congênito; Avaliação de Desempenho.

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	12
1.1 DEFINIÇÃO DE TRIAGEM NEONATAL	12
1.2 PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL	12
1.3 AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL NO BRASIL	14
1.4 AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL NO ESPÍRITO SANTO	16
1.5 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	16
1.5.1 Definição	16
1.5.2 Fisiologia dos hormônios tireoidianos	17
1.5.3 Etiologia	18
1.5.4 Diagnóstico	19
1.5.5 Quadro clínico	21
1.5.6 Tratamento	22
1.6 OBJETIVOS	22
1.6.1 Objetivo geral	22
1.6.2 Objetivos específicos	23
1.7 JUSTIFICATIVA	23
2 METODOLOGIA E MÉTODO DA PESQUISA	24
2.1 METODOLOGIA	24
2.2 O MÉTODO DA PESQUISA	24
2.2.1 População de estudo	24
2.2.2 Critérios de exclusão	24
2.2.3 Local de estudo	24
2.2.4 Coleta dos dados	25
2.2.5 Variáveis de estudo	29
2.2.6 Análise estatística dos dados	29
2.2.7 Limitações do método	30
2.2.8 Considerações éticas	30
3 RESULTADOS	30
3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS	30
3.2 ETAPA DA TRIAGEM	31

SUMÁRIO

	Página
3.3 ETAPA DO DIAGNÓSTICO	32
3.4 ETAPA DO TRATAMENTO	35
3.5 VALOR DE CORTE DE TSH NEONATAL	36
4 DISCUSSÃO	36
5 CONCLUSÕES	40
REFERÊNCIAS	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Roteiro para investigação de recém-nascidos com TSH elevado e/ou T4 baixo no Programa de Triagem Neonatal da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais de Vitória (APAE-Vitória). 27

Figura 2 – Classificação da coleta para triagem neonatal na APAE-Vitória de junho de 2008 a junho de 2009, segundo a idade das crianças em dias de vida. 32

Figura 3 – Idade de consulta das crianças triadas na APAE-Vitória de junho de 2008 a junho de 2009. 33

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Indicadores das etapas do Programa de Triagem Neonatal do Espírito Santo de junho de 2008 a junho de 2009. 31
- Tabela 2** - Resultados de ultrassonografia de tireóide e das dosagens de anticorpo anti-tireoperoxidase e tireoglobulina dos pacientes com suspeita e confirmação de hipotireoidismo congênito de junho de 2008 a junho de 2009. 34
- Tabela 3** – Sinais e sintomas clínicos de hipotireoidismo congênito encontrados nas crianças à primeira consulta de junho de 2008 a junho de 2009. 35
- Tabela 4** – Distribuição da frequência por intervalo de concentrações do TSHneo das crianças triadas no PTN-ES de junho de 2008 a junho de 2009 e suas possibilidades diagnósticas após as dosagens séricas de TSH e T4 livre. 36

LISTA DE ABREVIATURAS

- APAE** – Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais
- Anti-TPO** – Anticorpo anti-tireoperoxidase
- DATASUS** – Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- ES** – Espírito Santo
- EMESCAM** – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
- HC** – Hipotireoidismo congênito
- HT** – Hormônios Tireoidianos
- LT4** – Levotiroxina sódica
- MS** – Ministério da Saúde
- NV** – Nascidos vivos
- PNTN** – Programa Nacional de Triagem Neonatal
- PTN** – Programa de Triagem Neonatal
- PTNs** – Programas de Triagem Neonatal
- PTN-ES** – Programa de Triagem Neonatal do Espírito Santo
- RN** – Recém nascido
- RNs** – Recém nascidos
- SINASC** – Sistema de Informação de Nascidos Vivos
- SRTN** – Serviço de Referência em Triagem Neonatal
- SRTNs** – Serviços de Referência em Triagem Neonatal
- SRTN-ES** – Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Espírito Santo
- SUS** – Sistema Único de Saúde
- T4** – Tiroxina ou tetraiodotironina
- T4L** – Tiroxina livre
- T4neo** – Tiroxina neonatal
- TBG** – Globulina ligadora de hormônios tireoidianos
- TN** – Triagem Neonatal
- TRAbs** – Anticorpo anti-receptor de TSH
- TSH** – Hormônio Tireoestimulante
- TSHneo** – Hormônio Tireoestimulante dosado por punção do calcânhar no período neonatal
- USG** – Ultrassonografia

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO DE TRIAGEM NEONATAL

O termo triagem, originado do francês *triage*, significa seleção ou separação de um grupo ou escolha entre inúmeros elementos. Define, em Saúde Pública, a ação primária dos programas de Triagem, que corresponde na detecção, através de testes aplicados numa população, de um grupo de indivíduos com probabilidade elevada de apresentarem determinadas patologias (STRANIERI, I, 2007).

A Triagem Neonatal (TN) rastreia especificamente a população com até 30 dias de vida e compõe uma série de exames laboratoriais com o objetivo de detectar precocemente erros inatos do metabolismo e outras patologias assintomáticas no período neonatal. A maioria dessas doenças pode ser tratada com sucesso, desde que sejam identificadas antes de manifestarem seus sintomas claramente, a ponto de serem identificados por pais e médicos (STRANIERI, I, 2007).

Por ser realizado através da análise de amostras de sangue coletadas do calcanhar do recém-nascido (RN), o exame ficou popularmente conhecido como Teste do Pezinho (BRASIL, 2002).

1.2 PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL

Em 1974, em Quebec e Pittsburgh, foi proposto o Programa de Triagem Neonatal (PTN) para o Hipotireoidismo Congênito (HC) como modelo piloto de diagnóstico pré-clínico que propiciaria o tratamento precoce e conseqüentemente a prevenção de retardo mental nos casos identificados e tratados (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006; LEÃO e AGUIAR, 2008; RAMALHO et al., 2008).

A introdução de um programa de triagem não deve ser dirigida pela disponibilidade

tecnológica, entusiasmo clínico ou demanda pública. Ela deve ser baseada na evidência de que o programa é realmente efetivo, tanto do ponto de vista científico quanto socioeconômico (SOUZA; SCHWARTZ; GIUGLIANI, 2002).

As características estabelecidas para a inserção de uma doença em TN são descritas no Quadro 1.

Características necessárias a um programa de triagem populacional	
A doença deve	<ul style="list-style-type: none"> - ser um problema importante de saúde pública; - ter a sua história natural bem entendida; - ser passível de diagnóstico no período pré-sintomático ou sintomático inicial.
O teste deve	<ul style="list-style-type: none"> - ser simples, seguro, confiável, barato e aceitável pelas pessoas que serão triadas; - associar-se a valores bem estabelecidos e que separem claramente os indivíduos “em risco” daqueles “sem risco” (pontos-de-corte); - ser sucedido, nos casos positivos, pela investigação diagnóstica. - associar-se a um risco de causar danos físicos e/ou psicológicos às pessoas triadas menor do que a chance de que elas sejam beneficiadas pela triagem.
O tratamento deve	<ul style="list-style-type: none"> - ser efetivo; - associar-se a um melhor prognóstico caso seja iniciado em período assintomático ou sintomático inicial da doença.
O programa de triagem deve	<ul style="list-style-type: none"> - ser clinicamente, socialmente e eticamente aceitável; - associar-se a acesso igualitário; - ser custo-efetivo; - possuir estrutura de suporte que garanta e que controle a sua qualidade.

Quadro 1 – Características necessárias a um Programa de Triagem Neonatal

Fonte: National Screening Committee (1998), adaptado e citado por Souza (2002).

A rápida aquisição de conhecimento em relação à TN permitiu maior compreensão a respeito das doenças estudadas, dos benefícios e dos riscos do PTN. Entre os benefícios, destacam-se a detecção de doenças graves e tratáveis antes do aparecimento dos sintomas (LEÃO e AGUIAR, 2008). Além disso, o custo estimado do rastreamento é menor do que o estimado do diagnóstico em idade mais avançada (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006). Por outro lado, alguns riscos considerados são deixar de identificar RNs afetados (falso negativos) e causar ansiedade aos pais nos casos falso positivos (LEÃO e AGUIAR, 2008).

Em países do Primeiro Mundo, as discussões acerca da necessidade e importância dos programas de triagem neonatal já estão ultrapassadas; há uma tendência à triagem de um número cada vez maior de doenças. Em países em desenvolvimento, entretanto, as discussões permanecem, uma vez que as doenças metabólicas analisadas são raras e os recursos

disponíveis são escassos (SOUZA; SCHWARTZ; GIUGLIANI, 2002).

A TN não se resume aos testes laboratoriais. O programa deve ser organizado de maneira a garantir que todo RN tenha acesso pleno não só à realização dos exames preconizados e à confirmação diagnóstica, mas também ao acompanhamento e tratamento das doenças detectadas. Todo RN suspeito de ser portador de uma das patologias triadas deverá ser reconvocado para a realização dos exames confirmatórios (BRASIL, 2002). Trata-se, portanto, de um sistema coordenado e inclusivo que consiste em educação, triagem, busca ativa, diagnóstico, tratamento, seguimento por equipe multidisciplinar e avaliação periódica do programa (LEÃO e AGUIAR, 2008).

São etapas do processo de TN: 1) coleta de amostras em papel filtro nos hospitais, maternidades e/ou postos de saúde e realização de exames de triagem em laboratórios credenciados dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTNs); 2) busca ativa dos casos suspeitos com a localização do RN e de sua família; 3) realização de exames confirmatórios; 4) busca ativa de pacientes para consulta de orientação, atendimento e acompanhamento em SRTNs credenciados (BRASIL, 2002; LEÃO e AGUIAR, 2008) e 5) avaliação periódica de todas as etapas e componentes do sistema: validação dos testes utilizados, verificação dos resultados da busca ativa e intervenção, verificação do benefício para o paciente, a família e a sociedade (LEÃO e AGUIAR, 2008).

1.3 AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL NO BRASIL

Os PTNs iniciaram em diversos países na década de 60, e no Brasil, a primeira tentativa ocorreu em 1976, na cidade de São Paulo, na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE-SP) dedicada ao atendimento a crianças portadoras de deficiência mental, numa iniciativa pioneira na América Latina. Inicialmente realizava-se somente o diagnóstico de Fenilcetonúria, porém a partir de 1980 incorporou-se a detecção precoce do HC (BRASIL, 2002).

Em 1990, o Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei 8069/1990) definiu a triagem neonatal como obrigatória. Em 1992, O Teste do Pezinho foi incorporado ao Sistema Único de Saúde

(SUS) através da Portaria GM/MS nº. 22, com uma legislação que determinava a obrigatoriedade de realização do mesmo em todos os RNs vivos e incluía a avaliação para a Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito (BRASIL, 2001, 2002; LEÃO e AGUIAR, 2008).

Em 2001, o Ministério da Saúde (MS) publicou a Portaria Ministerial nº. 822/ GM, de 6 de junho, que instituiu, no âmbito do SUS, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), que ampliou a triagem no Brasil para quatro doenças: Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Anemia falciforme e Fibrose cística (BRASIL, 2001, 2002). Definiram-se critérios para credenciamento de Núcleos Operacionais em cada Estado, que foram chamados de Serviço de Referência em Triagem Neonatal. Os critérios são: a instituição deve obedecer alguns critérios mínimos, assumir responsabilidades com relação à rede estadual de coleta, à estruturação do laboratório especializado e do ambulatório multidisciplinar para acompanhamento dos pacientes (ALMEIDA et al., 2006; BRASIL, 2001).

Os Estados realizam a triagem das doenças conforme as fases de implantação da portaria nº. 822 GM/MS, que são as seguintes: **Fase I** - Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria; **Fase II** – as mesmas da Fase I e hemoglobinopatias; e **Fase III** – as mesmas da Fase II e Fibrose cística. As fases de habilitação dependem da organização das redes assistenciais dos Estados, do percentual de cobertura dos nascidos vivos e das características populacionais (BRASIL, 2001).

Para habilitação em cada fase, o Estado ou Distrito Federal deverá se comprometer em cumprir alguns critérios estabelecidos pela portaria, com respeito à rede de coleta, ao serviço de referência, ao acompanhamento e tratamento das doenças, e ao compromisso de tentar atingir cobertura de 100%. Para mudança de fase, há outros critérios como atingir uma cobertura igual ou superior a 70% dos nascidos vivos e já ter cumprido todas as normas estabelecidas para a fase anterior (BRASIL, 2001, 2002).

Dados do Ministério da Saúde de 2007, por meio dos relatórios anuais enviados pelas Secretarias da Saúde dos Estados e Distrito Federal, indicam cobertura populacional de TN em 78,92% dos nascidos vivos. Neste período, foram confirmados 1.231 casos de HC e 8.770 indivíduos estavam recebendo acompanhamento regular em 34 SRTNs (BRASIL, 2007a). Em relação à Fase de Implantação do PNTN, os Estados são distribuídos da seguinte forma:

- **Fase I:** 11 estados e 1 Distrito Federal: Amapá, Amazonas, Ceará, Distrito Federal, Mato Grosso, Pará, Paraíba, Piauí, Rio Grande do Norte, Roraima, Sergipe e Tocantins (BRASIL, 2007a);
- **Fase II:** 11 estados: Acre, Bahia, Goiás, Maranhão, Mato Grosso do Sul, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rondônia, Rio Grande do Sul, São Paulo e Alagoas (BRASIL, 2009b);
- **Fase III:** 4 estados: Espírito Santo, Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina (BRASIL, 2009a).

1.4 AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL NO ESPÍRITO SANTO

A Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Vitória (APAE-Vitória) tornou-se recentemente habilitada a atuar como SRTN do Espírito Santo (SRTN-ES) na Fase III do PNTN, cadastrada pela Secretaria Estadual de Saúde e pelo Ministério da Saúde, publicado no Diário Oficial da União, portaria nº 85, de 26 de março de 2009 (BRASIL, 2009a).

Dados do Ministério da Saúde de 2007, por meio dos relatórios anuais enviados pela Secretaria de Saúde do Espírito Santo, indicam que 17 casos de HC foram confirmados; 153 crianças estavam em acompanhamento regular e a cobertura populacional foi de 86,66% dos nascidos vivos em 272 postos de coleta (BRASIL, 2007a).

1.5 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

1.5.1 Definição

O HC é a principal causa evitável de deficiência mental. Na maioria dos casos, resulta de um distúrbio permanente decorrente do desenvolvimento anormal da glândula tireoidiana ou da deficiência na produção dos hormônios tireoidianos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006). A prevalência é de aproximadamente 1 para 3.000 a 4.000 RNs (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006). De uma maneira geral, a razão

entre os sexos é de um afetado do sexo masculino para dois do feminino (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2005).

1.5.2 Fisiologia dos hormônios tireoidianos

O iodo inorgânico presente na circulação é levado para o interior do folículo tireoidiano, onde é organificado. Esse transporte depende do TSH e de um carregador *sodium iodide symporter* (NIS) na membrana da célula acinar tireoidiana. Já no intracelular, o iodeto liga-se a resíduos de tirosina da tireoglobulina, uma grande proteína solúvel do folículo tireoidiano com peso molecular de 660.000 dáltons, formando monoiodotirosinas e diiodotirosinas. Esta iodinação é catalisada pela enzima tireoperoxidase (TPO). As iodotirosinas acoplam-se para formar os hormônios tireoidianos (HT): triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4). Apenas três a quatro moléculas de T4 são originadas a partir de uma molécula de tireoglobulina, e normalmente a glândula tireóide produz mais T4 do que T3 (relação de 15:1). O T3 reverso (rT3) deriva da monodesalogenação periférica do T4.

A tireoglobulina libera, por ação de proteases dos lisossomos dentro da célula folicular e sob estímulo do TSH, os HT que se ligam a moléculas carregadoras: globulina ligadora de tiroxina (TBG), transtiretina e albumina; a TBG liga 70% do T4 e 80% do T3. A tireoglobulina só é encontrada na circulação em quantidades apreciáveis quando a célula tireoidiana estiver lesada (SETIAN, N., 2007).

O eixo hipotálamo-hipófise-tireóide fetal começa a ter atividade a partir da 12ª semana de vida intra-uterina, porém quantidades significantes dos HT só serão detectadas no soro fetal por volta da 20ª semana de vida intra-uterina e o eixo estará maduro no final da gestação da criança a termo (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006). Os HT são essenciais para a maturação e o funcionamento de diversos órgãos, principalmente o sistema nervoso e o tecido esquelético. A deficiência na vida fetal e no RN mantém a imaturidade do tecido cerebral, levando à hipoplasia dos neurônios corticais, atraso da mielinização e redução da vascularização que podem ser irreversíveis sem o tratamento adequado (SETIAN, N., 2007).

1.5.3 Etiologia

Cerca de 85% dos casos de HC resultam de uma anormalidade do desenvolvimento da glândula tireoidiana durante a embriogênese (disgenesia tireodiana), divididas em agenesia (35 a 40%), ectopia (35 a 40%) e hipoplasia tireoidiana (10%) (PERONE et al., 2004; SETIAN, N., 2007).

Os defeitos em proteínas envolvidas diretamente na síntese dos HT, conhecidos como disormonogênese, correspondem a cerca de 10 a 20% dos casos de HC primário. Várias são as causas que levam aos defeitos na síntese: defeito no transporte ou na captação de iodeto, na organificação, na síntese de tireoglobulina, na desiodinação das iodotirosinas, ou, mais raramente, mutação dos receptores de TSH das células tireoidianas. Geralmente é uma doença autossômica recessiva e, raramente, autossômica dominante ou esporádica (SETIAN, N., 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2005).

Menos comumente, o HC resulta de um distúrbio transitório (5 a 10%) por passagem transplacentária da mãe para o filho de drogas antitireoidianas ou de anticorpos bloqueadores do receptor de TSH (TRAbs), por deficiência congênita de TBG, ou pela ingestão de iodo (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006; SETIAN, N., 2007). A prevalência de HC transitório está relacionada à ingestão de iodo, e é tanto maior quanto menor a idade gestacional. Os prematuros necessitam de níveis maiores de iodo do que os de termo para manter um balanço positivo de iodo e produção adequada de T4 em vida extra-uterina (SETIAN, 2007).

O hipotireoidismo central é relativamente raro (1:50.000 e 1:150.000), representando menos que 4% dos casos de HC. Resulta da resistência ao hormônio estimulante de TSH (TRH), deficiência isolada de TSH ou do hipopituitarismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2005). Os fatores transcricionais hipofisários POU1F1, PROP1, LHX3, HESX1 e as mutações no TSH subunidade beta têm sido associados (PERONE et al., 2004).

Por fim, situações de iatrogenia, como as determinadas por intervenções cirúrgicas e terapia com iodo radioativo devem ser também lembradas (SETIAN, N., 2007).

1.5.4 Diagnóstico

A coleta de sangue para TN consiste na dosagem de TSHneo e/ou T4 neonatal (T4neo) em papel-filtro. No geral, é feita até o 7º dia de vida, preferencialmente entre o 3º e 5º dia de vida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2005). Nesse período, já ocorreu a diminuição do pico fisiológico do TSH, presente nas primeiras 24 a 48 horas de vida (SILVA et al., 2005).

Duas estratégias foram desenvolvidas para os testes iniciais de triagem para HC: dosagem de TSH neonatal (TSHneo) e, posteriormente, de T4neo quando o primeiro encontra-se elevado ou dosagem inicial de T4neo e, posteriormente, de TSHneo quando aquele está alterado. O primeiro método, usado pela maioria dos programas europeu e americano, oferece algumas desvantagens quando ocorre alta hospitalar precoce, pois pode não identificar casos de elevação tardia de TSH, deficiência congênita de tireoglobulina e HC central. O segundo método também apresenta limitações para identificar crianças com valor inicial de T4 normal e aumento tardio de TSH. Outra alternativa cada vez mais adotada por PTNs representando atualmente o método de triagem ideal é a medida simultânea de T4neo e TSHneo, representando atualmente o método de triagem ideal (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006).

As crianças com triagem neonatal alterada são convocadas para a avaliação do TSH e T4L no soro. Os valores de referência de TSH e T4L adotados pela maioria dos programas de triagem brasileiros são, respectivamente, menor que 10 μ U/mL e maior que 1 ng/dL. Os diagnósticos esperados a partir do resultado desses exames, de acordo com AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (2006) são:

- a) **T4 normal e TSH normal:** hipotireoidismo congênito descartado;
- b) **T4 baixo e TSH elevado:** diagnóstico de hipotireoidismo congênito;
- c) **T4 baixo e elevação tardia do TSH:** a maioria dos casos ocorre em crianças prematuras, com baixo ou extremo baixo peso ao nascer ou gravemente enfermas. Nesses casos, alguns programas de triagem realizam rotineiramente um segunda amostra de TSH entre 2 a 6 semanas de vida. Se a alteração persistir, o tratamento deve ser iniciado. Comumente a maioria das crianças não apresenta HC. Porém, ainda é incerto se crianças com elevação tardia do TSH apresentam uma anormalidade na retroalimentação entre hipófise e tireóide,

HC transitório ou uma forma leve de HC;

d) T4 normal e TSH elevado: pode representar alteração transitória (passagem placentária da mãe para o filho de TRAbs, uso de droga anti-tireoideana ou exposição excessiva de iodo pré ou pós-natal) ou permanente da tireóide ou um atraso na maturação do eixo hipotálamo-hipofisário. Há controvérsias em relação ao início da terapia. Caso não seja iniciado o tratamento, devem ser repetidos TSH e T4 livre em 2 a 4 semanas e acompanhada a normalização deles. Se houver persistência do TSH elevado, o tratamento deve ser prontamente iniciado e, posteriormente, a criança é reavaliada para determinar se o hipotireoidismo é permanente;

e) T4 baixo e TSH normal: pode representar imaturidade do eixo hipotálamo-hipofisário (freqüente em prematuros ou RN enfermo), caracterizando-se por hipotiroxinemia transitória. Os programas não realizam nenhuma ação e os testes subseqüentes são normais com correção espontânea até a 10ª semana.

Algumas considerações práticas devem ser lembradas:

- a) O teste de triagem deverá ser realizado antes de eventuais transfusões sanguíneas;
- b) A maioria das crianças com HC pode ser detectada numa primeira amostra, mesmo que ela tenha sido coletada após algumas horas do nascimento;
- c) Uma pequena porcentagem de casos de crianças com HC podem não apresentar resultados alterados, mesmo após a primeira semana de vida. Portanto, na presença de sinais clínicos, nova avaliação laboratorial deve ser realizada (BRASIL, 2002).

Para a determinação etiológica do HC, podem ser realizados exames de ultrassonografia (USG) da tireóide, cintilografia da tireóide, teste de descarga de perclorato e dosagem sérica de tireoglobulina e anti-tireoperoxidase.

A investigação etiológica é normalmente realizada após os três anos de idade, sendo o início do tratamento independente desta avaliação. Isso porque após os três anos é mais seguro interromper o tratamento temporariamente sem causar danos ao desenvolvimento do sistema nervoso central. A levotiroxina é interrompida por 30 dias e deve-se proceder a dosagem de TSH e T4L. Se o T4L estiver baixo e o TSH elevado, é confirmado HC e a medicação deve ser re-introduzida. Se TSH e T4L se mantiverem dentro da faixa de referência após suspensão da medicação, o diagnóstico de HC transitório é confirmado (AMERICAN ACADEMY OF

PEDIATRICS et al., 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2005).

1.5.5 Quadro clínico

O quadro clínico resultante da deficiência dos HT dependerá do grau e do tempo de duração desta deficiência (SETIAN, N., 2007; PEZZUTI et al., 2009). Apesar da importância dos HT em múltiplos órgãos e sistemas, principalmente para a maturação cerebral, alguns RNs aparentam normais ao nascimento. Isso, em parte, pode ser explicado pela passagem transplacentária de T4 materno, que protege a criança da deficiência de T4 intra-útero. Dessa forma, o diagnóstico clínico é raramente feito ao nascimento. Entretanto, o quadro evolui com atraso no crescimento e no desenvolvimento neuromotor e retardo mental se o tratamento não for instituído precocemente (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006).

No geral, as crianças gravemente afetadas, não identificadas precocemente, poderão apresentar fácies grosseira caracterizada por nariz em sela, cabelos escassos, macroglossia, protrusão lingual, pele fria, pálida, áspera e marmórea. Além de bócio, hérnia umbilical, fontanela posterior aberta, fontanela anterior ampla, suturas amplas, engasgos frequentes, constipação intestinal, distensão abdominal, choro rouco, sucção débil, letargia, sonolência e hipotonia (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006; PEZZUTI et al., 2009). A icterícia neonatal prolongada é o sinal mais precoce (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2005). O atraso do crescimento estatural e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, aparecem geralmente após o segundo mês de vida, quando em geral já ocorreram lesões neurológicas irreversíveis (STRANIERI, I., 2007).

As crianças hipotireoidianas têm risco maior de apresentar outras anormalidades congênitas, presente em torno de 10% em contraposição aos 3% observados na população geral. Anormalidades cardíacas são as mais frequentes e incluem defeitos dos septos atrial e ventricular e estenose pulmonar. A prevalência de déficit auditivo é 10 vezes maior nas crianças com hipotireoidismo, sendo importante a avaliação audiométrica nos primeiros 2 meses de idade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2005).

1.5.6 Tratamento

O tratamento de escolha consiste na reposição dos HT, no caso, reposição de Levotiroxina Sódica (LT4) que é o sal sódico do isômero sintético de T4. No meio intracelular, T4 é convertido em T3, dessa forma disponibiliza-se ambos os HT, mesmo administrando somente um deles (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006; BRASIL, 2002).

A meta da terapia é garantir crescimento e desenvolvimento normal às crianças com HC pela manutenção da concentração plasmática de T4 total ou livre na metade superior da faixa de referência durante os primeiros três anos de vida e com nível sérico de TSH dentro da faixa de referência (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006).

Dentre os benefícios esperados com o tratamento podem ser ressaltados: 1) pacientes com diagnóstico e tratamento precoces apresentem prevenção total da deficiência mental e demais danos provocados pela doença; 2) crianças com diagnóstico e tratamento tardios (> 30 dias de vida) apresentem melhoria do desenvolvimento neuropsicomotor, recuperação do ritmo de ganho pômbero-estatural e normalização dos parâmetros metabólicos alterados (frequência cardíaca, hábitos intestinais e de sono, temperatura, umidade da pele, etc.) (BRASIL, 2002).

A experiência acumulada indica que as variáveis mais importantes do tratamento são a dose e a idade de início da terapia com LT4 (RAMALHO et al., 2008). A dose inicial preconizada é de 10 a 15 µg/kg/dia fornecida tão cedo quanto possível, idealmente até 15 dias de vida. O objetivo da terapêutica precoce é normalizar os níveis de T4L em duas semanas e de TSH em um mês (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006). A dose inicial é recalculada conforme o ganho ponderal e os níveis de T4L e TSH observados nos controles laboratoriais subseqüentes (BRASIL, 2002).

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 Objetivo geral

Avaliar o desempenho do SRTN-ES para hipotireoidismo congênito no período de junho de 2008 a junho de 2009.

1.6.2 Objetivos específicos

Estimar a incidência de HC nos recém-nascidos que realizaram a triagem neonatal de junho de 2008 a junho de 2009 pela rede pública do ES.

Determinar a cobertura populacional do SRTN-ES de junho de 2008 a junho de 2009.

Avaliar possíveis diferenças de incidência de HC entre o valor de corte de TSH neonatal acima de $9\mu\text{U/mL}$ (adotado pela APAE-Vitória) e o acima de $10\mu\text{U/mL}$ (adotado pela maioria dos programas de triagem brasileiros).

Estimar o tempo médio decorrido a partir da data de nascimento da criança para realização da coleta da amostra, confirmação diagnóstica e início do tratamento.

1.7 JUSTIFICATIVA

O Hipotireoidismo Congênito é a principal causa evitável de deficiência mental. Como o prognóstico intelectual está intimamente relacionado ao diagnóstico e início de tratamento precoces, a triagem neonatal é fundamental. Porém, o valor de corte de TSH neonatal é variável entre os programas de triagem, que apresentam tendência à redução para permitir investigação inicial mais ampla. Além disso, para que um Programa de Triagem Neonatal consiga atingir plenamente seus objetivos, é de fundamental importância a avaliação periódica da sua qualidade, reportando-se os resultados dessas avaliações às autoridades públicas responsáveis com intuito de aprimorá-lo. A partir dos aspectos demonstrados, faz-se necessária a realização de estudo descrevendo e analisando o Programa de Triagem Neonatal do Espírito Santo, da triagem ao início do tratamento para Hipotireoidismo congênito.

2 METODOLOGIA E MÉTODO DA PESQUISA

2.1 METODOLOGIA

Este é um estudo retrospectivo, descritivo, de base populacional que utilizou o banco de dados eletrônicos do Serviço de Referência de Triagem Neonatal do Espírito Santo, Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais de Vitória, para hipotireoidismo congênito no período de junho de 2008 a junho de 2009.

2.2 O MÉTODO DA PESQUISA

2.2.1 População de estudo

A população de estudo foi composta por todas as crianças com alteração no Teste do Pezinho para Hipotireoidismo Congênito entre os usuários de rede pública no Espírito Santo de junho de 2008 e junho de 2009.

2.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas da análise da pesquisa as crianças que 1) apresentaram triagem neonatal negativa para hipotireoidismo congênito (TSHneo normal: $< 9 \mu\text{U/mL}$); 2) não foram localizadas para novas coletas de sangue para triagem neonatal quando necessárias e 3) os casos de óbito.

2.2.3 Local de estudo

O Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Espírito Santo está localizado na APAE-Vitória, situado na Rua Aluysio Simões, nº. 185, Bento Ferreira, Vitória – ES.

As amostras foram analisadas no próprio laboratório da APAE-Vitória, o Centro de Diagnóstico Dr. Américo Buaiz.

2.2.4 Coleta dos dados

Foram coletados dos prontuários dos pacientes os seguintes dados:

- a) Sexo;
- b) Classificação quanto à idade gestacional;
- c) Data de nascimento dos recém-nascidos;
- d) Data da coleta do Teste do Pezinho;
- e) Valor de TSH neonatal (teste de triagem);
- f) Valor do primeiro TSH e T4L séricos;
- g) Data da emissão dos resultados do primeiro TSH e T4L séricos;
- h) Data da primeira consulta;
- i) História familiar de tireoidopatia e uso de droga anti-tireoidiana durante a gestação;
- j) Peso e estatura à primeira consulta;
- k) Sinais e sintomas sugestivos de hipotireoidismo congênito detectados na primeira consulta.
- l) Valores de anti-TPO e tireoglobulina séricos, quando solicitados;
- m) Data do início do tratamento;
- n) Data da realização do ultrassonografia de tireóide;
- o) Conclusão da ultrassonografia de tireóide;

O acesso aos prontuários eletrônicos foi realizado através do nome do funcionário devidamente cadastrado no programa informatizado e senha individualizada. Os funcionários cadastrados são uma assistente social, uma psicóloga e três médicos, sendo que o levantamento de dados do projeto foi realizado sempre sob supervisão e orientação de um desses.

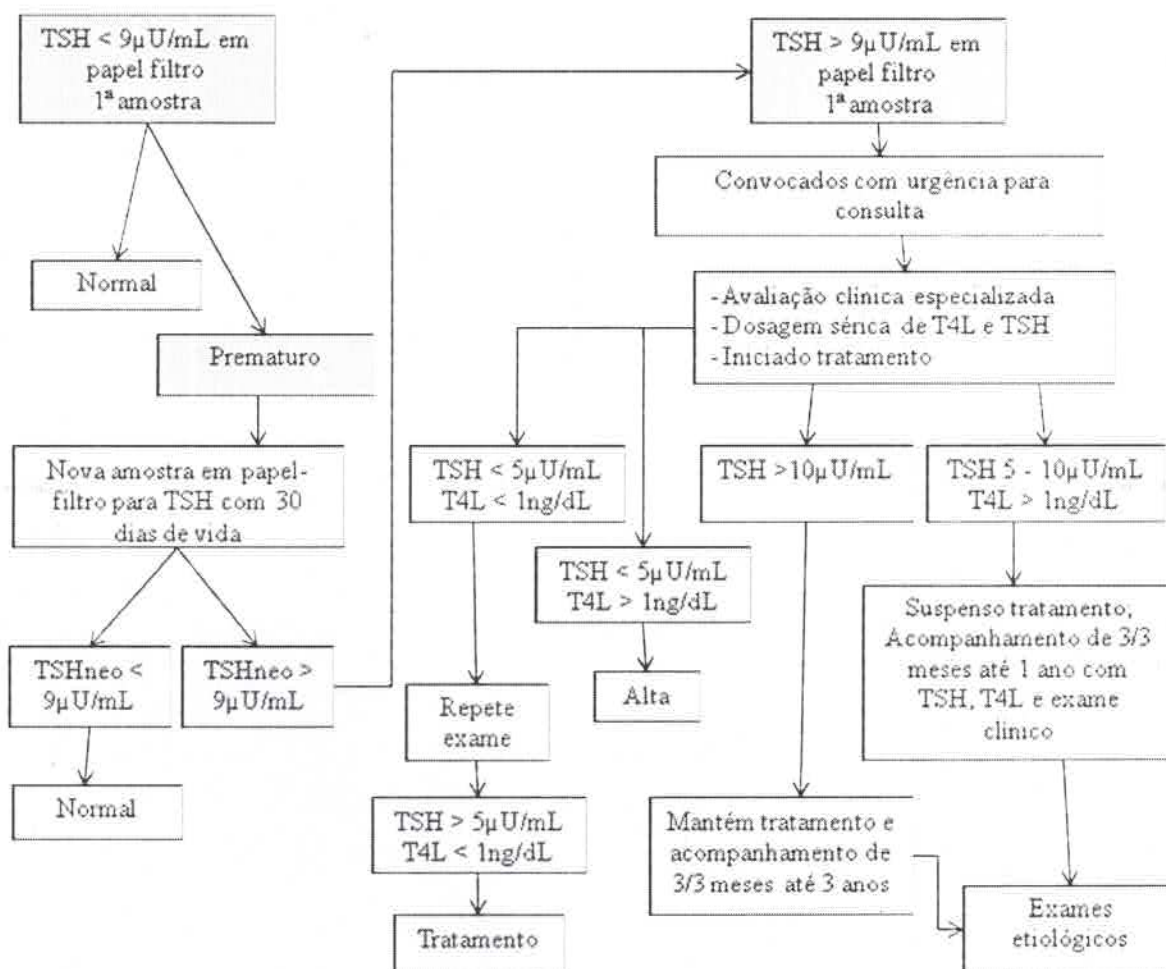
Foram utilizados dados referentes ao número de nascidos vivos do ano de 2007, obtidos junto

ao banco de dados do Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS), uma vez que ainda não estão disponíveis dados dos anos subsequentes.

A triagem neonatal no SRTN-ES ocorre da seguinte forma: a coleta dos exames é realizada nos postos e centros de saúde, hospitais e maternidades dos municípios, com participação direta das Secretarias Municipais de Saúde. As amostras são analisadas pelo próprio laboratório da APAE-Vitória e as crianças detectadas são convocadas, por intermédio dos serviços onde foram feitas as coletas em cada município, para avaliação por equipe multidisciplinar e para realização de exames laboratoriais em amostras de soro. Nos casos confirmados, as crianças recebem tratamento e acompanhamento periódico. Se a família não for encontrada, a Secretaria da Saúde Municipal viabiliza a localização da criança.

As amostras foram colhidas em papel de filtro Schleicher e Schuell, Grade 903, S&S n°. 903, padronizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2002), através da punção de calcanhar das crianças. O TSHneo foi quantificado no laboratório da APAE-Vitória por fluoroimunoensaio em um 1232 AutoDelfia[®] Fluorometer, empregando-se kit AutoDelfia[®] hTSH Ultra.

As crianças com TSHneo maior que 9 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (triagem positiva) foram convocadas com urgência para avaliação clínica especializada, dosagens de TSH e T4L no soro pelo método de quimioluminescência e avaliado início de tratamento. Os recém-nascidos pré-termo foram submetidos à nova coleta do TSHneo com 30 dias de vida quando o valor do mesmo era menor que 9 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Esses só foram convocados para consulta se o resultado da segunda amostra em papel filtro fosse maior que 9 $\mu\text{U}/\text{mL}$. As crianças com TSH menor que 5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ e T4L menor que 1ng/dL (Hipotiroxinemia) apenas iniciaram tratamento caso após repetição do TSH o mesmo estivesse maior que 5 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Receberam alta os recém-nascidos que apresentaram TSH menor que 5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ e T4L maior que 1 ng/dL (HC descartado). Valores séricos de TSH entre 5 e 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ e T4L maior que 1 ng/dL foram classificados como HC suspeito. Essas crianças permaneceram em observação com exames clínico e laboratoriais periódicos. Valor de TSH maior que 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ determinava a continuação do tratamento e acompanhamento clínico realizado a cada três meses até que as crianças completem três anos de idade, período em que ocorre a confirmação do diagnóstico e investigação etiológica. O protocolo utilizado pelo PTN-ES para hipotireoidismo congênito é descrito na Figura 1.



Legenda: T4L: Tiroxina livre; TSH: Hormônio estimulante da tireóide

Figura 1 - Roteiro para investigação de recém-nascidos com TSH elevado e/ou T4 baixo no Programa de Triagem Neonatal da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais de Vitória (APAE-Vitória)

A convocação das crianças com TSH neonatal alterado é realizada pela equipe da APAE-Vitória, que entra em contato com o posto de coleta de cada município. Se a família não é encontrada, a Secretaria da Saúde Municipal viabilizava a localização da criança. O PTN-ES considera as seguintes possibilidades a partir do teste de triagem alterado:

- Criança descartada de suspeita de HC na convocação quando TSH e T4 livre séricos coletados por punção venosa forem normais;
- HC suspeito na convocação quando o TSH sérico estava acima de 5 $\mu\text{U/mL}$ e o T4 livre sérico normal;
- Hipotiroxinemia quando o TSH sérico estava normal e o T4 livre sérico baixo;
- HC quando o TSH sérico estava acima de 10 $\mu\text{U/mL}$ e o T4 livre sérico baixo;
- Casos pendentes quando os pacientes não compareceram na convocação.

Todas as crianças convocadas foram atendidas no ambulatório de endocrinologia pediátrica da APAE-Vitória. Os seguintes sinais e sintomas foram sistematicamente pesquisados: hérnia umbilical, fontanelas e suturas amplas, alterações na pele e nos reflexos primitivos, constipação intestinal, icterícia residual (> 7 dias de vida), choro rouco, macroglossia, protusão lingual, letargia, sonolência, sucção débil, déficit ponderal e estatural, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e bócio. Durante a consulta médica também foram avaliados uso de drogas anti-tireoidianas na gestação e história familiar de tireoidopatia.

Foi realizada USG de tireóide com aparelho computadorizado MEDISON AS 8000 SE, equipado com sonda transdutora linear, banda larga, multifrequencial. O volume da glândula foi calculado automaticamente pela soma dos volumes dos lobos direito, esquerdo e istmo.

Na maioria dos serviços de triagem neonatal do país, a investigação etiológica é iniciada após os três anos de idade. Porém, no SRTN-ES a ultrassonografia e dosagem sérica de tireoglobulina são realizadas preferencialmente em até 30 dias de vida.

Não foram estabelecidos critérios objetivos para definição dos sinais clínicos e ultrassonográficos, sendo determinados pela experiência do examinador.

2.2.5 Variáveis de estudo

As variáveis abaixo relacionadas foram utilizadas para a avaliação do Programa de Triagem Neonatal dos usuários da rede pública no Estado do Espírito Santo para possibilitar o levantamento e o estudo dos indicadores nas diferentes etapas da realização do programa.

a) Etapa da triagem: grupo de indicadores relacionados com a cobertura da população alvo, padrões de tempo que devem ser atendidos pelos programas de rastreamento e a necessidade de coleta de sangue para confirmação diagnóstica.

- Cobertura do PTN-ES foi calculada pela razão do número de recém-nascidos que realizaram o Teste do Pezinho no período estudado dividido pelo número de nascidos vivos multiplicado por 100.

Meta: avaliar a situação do PTN-ES ao longo do tempo.

- Idade dos recém-nascidos na data da coleta do Teste do Pezinho (em dias).

Parâmetros adotados: coleta ideal entre o 3º e o 5º dias de vida, tardia, porém em tempo aceitável de acordo com o Ministério da Saúde, entre o 6º e 30º e inadequada quando menor que 3 ou maior que 30 dias de vida.

b) Etapa do diagnóstico: relacionada com a avaliação dos recém-nascidos com resultados de triagem alterados para definição do diagnóstico e início do tratamento.

- Incidência de hipotireoidismo congênito foi calculada dividindo o número de casos de hipotireoidismo congênito selecionados pela quantidade de crianças triadas para essa doença no período de junho de 2008 a junho de 2009;

Importância: essencial para traçar o perfil epidemiológico que facilitará o planejamento de ações.

- Idade das crianças na data da primeira consulta (em dias);

Importância: idealmente a primeira consulta médica é o marco para confirmação diagnóstica e influencia diretamente no início do tratamento.

Parâmetros adotados: até 15 dias de vida (ideal); de 16 a 29 (tardia) e com 30 dias de vida ou mais (inadequada).

- Tempo decorrido entre a coleta do TSHneo e a emissão dos resultados de TSH e T4L (em dias);

Meta: avaliar a capacidade de processamento do SRTN-ES.

- Idade dos pacientes na data de realização da ultrassonografia de tireóide no SRTN-ES (em dias);

Meta do SRTN-ES: realizar exame de imagem complementar em no máximo 30 dias de vida.

Parâmetros avaliados: localização (tópica ou não), ecogenicidade (homogênea ou heterogênea) e volume (normal, aumentado ou reduzido) da glândula tireóide.

- Frequência absoluta dos sinais e sintomas sugestivos de hipotireoidismo congênito descritos anteriormente;

Meta: avaliar o perfil clínico dos pacientes na primeira consulta.

c) Etapa do tratamento: avalia o grau de vinculação dos pacientes ao SRTN-ES.

- Porcentagem de pacientes que iniciaram tratamento farmacológico durante o período avaliado;

- Idade das crianças na data de início do tratamento (em dias).

Parâmetros adotados: antes de 15 dias de vida (ideal); 16 a 29 e 30 ou mais dias de vida.

2.2.6 Análise estatística dos dados

Utilizou-se o programa SPSS para Windows versão 17.0 para análise descritiva dos dados, calculando-se a média aritmética, mediana, valor máximo e mínimo e o desvio padrão para variáveis contínuas e a frequência absoluta para as variáveis categóricas.

2.2.7 Limitações do método

A ausência de publicações atualizadas pelo Ministério da Saúde referentes ao desempenho dos SRTNs existentes no país limitaram o método. Essa limitação impossibilitou a comparação mais atualizada do desempenho dos diversos Programas no país.

2.2.8 Considerações éticas

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da EMESCAM, em 26 de agosto de 2009.

A autorização concedida pela Coordenadora do SRTN-ES para a realização do projeto foi apresentada ao CEP. Não se fez necessária a apresentação do termo de consentimento, por se tratar de um levantamento estatístico retrospectivo em prontuários.

Será enviado um relatório com os resultados da pesquisa para a Coordenação da APAE-Vitória para melhorias no serviço através do estabelecimento de estratégias que agilizem algumas de suas etapas de funcionamento.

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Durante o período de junho de 2008 a junho de 2009, foram triadas 47.254 crianças e, dessas, 43 apresentaram triagem neonatal para hipotireoidismo congênito positiva. Foram analisados os dados de 42 pacientes, já que uma criança faleceu logo após a triagem.

Das crianças selecionadas, 23 (55%) eram do sexo masculino e 19 (45%) do feminino. Porém, a razão entre os sexos foi de um portador de HC do sexo masculino para 2,75 do feminino. Observou-se predomínio de crianças nascidas a termo (71%), dois casos (5%) de prematuridade e dez ignorados (24%).

Houve dois casos de história familiar para tireoidopatia, dois de uso de drogas antitireoidianas durante a gestação, uma criança com história familiar e uso de antitussígeno pela mãe e um de bócio materno na gestação. Esses pacientes foram diagnosticados como HC ou HC suspeito e todos iniciaram tratamento com levotiroxina.

Os indicadores das etapas do SRTN-ES para estimar o tempo decorrido a partir da data de nascimento da criança para a coleta da amostra do Teste do Pezinho, primeira consulta, investigação etiológica pela ultrassonografia de tireóide e início do tratamento e o tempo decorrido entre a triagem e a emissão dos exames confirmatórios foram apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Indicadores das etapas do Programa de Triagem Neonatal do Espírito Santo de junho de 2008 a junho de 2009

Variáveis (dias)	Idade das crianças na data do Teste do Pezinho	Tempo entre triagem e emissão dos resultados confirmatórios	Idade das crianças na primeira consulta	Idade das crianças na data de realização de USG de tireóide	Idade das crianças no início do tratamento
Média	8,8	22	35,5	57,4	42,1
Mediana	6	21	29	48,5	33
Mínimo	1	7	9	2	16
Máximo	31	75	171	212	171
DP	7,2	12,7	27,3	46,3	31,6

USG: ultrassonografia, DP: Desvio Padrão
 Fonte: APAE-Vitória (jun. 2008 a jun.2009).

3.2 ETAPA DA TRIAGEM

A APAE-Vitória é responsável pela cobertura do Teste do Pezinho no Espírito Santo tendo convênio com 281 postos de coleta nos 78 municípios do Estado (média de 3,6 postos por município).

A cobertura populacional estimada no período estudado foi de 92,62% (DATASUS/SINASC 2007 igual a 51.020 nascidos vivos).

O TSH em papel de filtro apresentou variação de 9,06 a 337,5 $\mu\text{U/mL}$. Ao se analisar a idade em que foi colhida a amostra de sangue necessária para triagem neonatal, observou-se que o tempo médio foi de $8,8 \pm 7,2$ dias, mediana de 6 dias, com máximo de 31 dias e mínimo de 24 horas (tabela 1). A coleta em tempo ideal (3 a 5 dias de vida) foi realizada em 15 crianças (35,7%). Vinte e três recém-nascidos (54,8%) coletaram tardiamente (de 6 a 30 dias de vida). As coletas realizadas em tempo inadequado corresponderam a quatro casos (9,5%) (Figura 2).

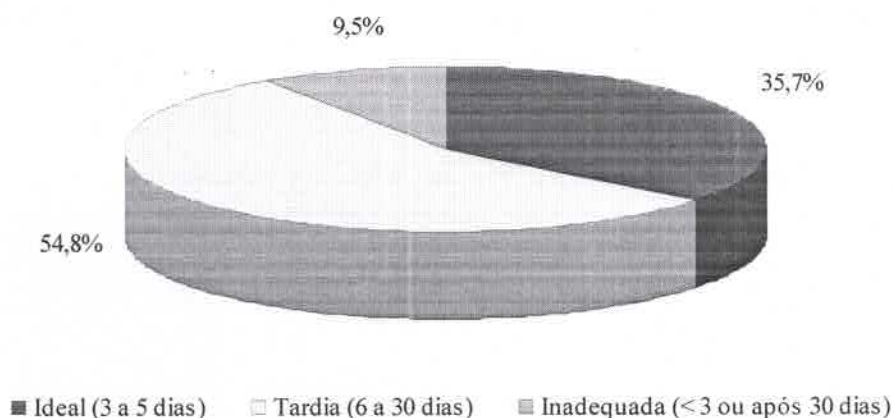


Figura 2 – Classificação da coleta para triagem neonatal na APAE-Vitória de junho de 2008 a junho de 2009, segundo a idade das crianças em dias de vida
Fonte: APAE-Vitória (jun. 2008 a jun. 2009).

3.3 ETAPA DO DIAGNÓSTICO

Foram descartadas para HC 11,9% das crianças analisadas. Em contrapartida, 35,7% foram consideradas como HC suspeito na convocação (incidência de 1/3.150), 11,9% como hipotiroxinemia (incidência de 1/9.450) e 33,4% confirmaram HC (incidência de 1/3.375).

Houve percentual de pendências de 7,1%. O TSH sérico variou de 2,69 a 745,14 $\mu\text{U/mL}$ e o T4 livre sérico de 0,2 a 1,58 ng/dL.

O tempo médio entre a coleta da amostra de sangue necessária para a triagem e a emissão dos resultados dos exames confirmatórios (TSH e T4L séricos) foi de $22 \pm 12,7$ dias, mediana de 21, variando de 7 a 75 dias (tabela 1). Apenas 28,6% das crianças conseguiram realizar as etapas de triagem e coleta de exames séricos em até 15 dias.

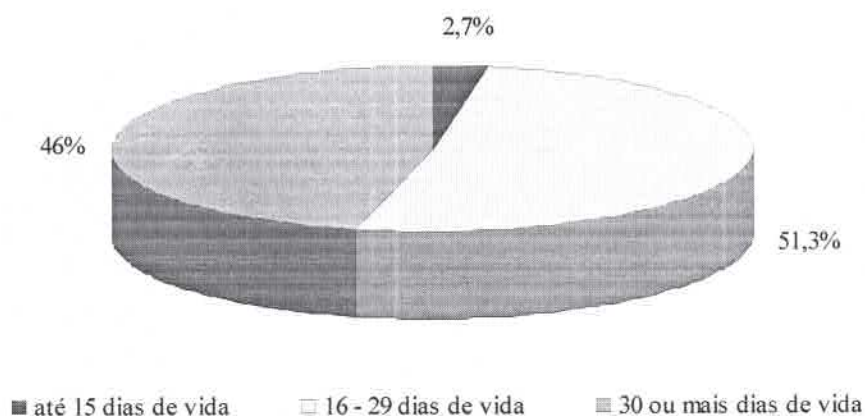


Figura 3 – Idade das crianças triadas na APAE-Vitória de junho de 2008 a junho de 2009 à primeira consulta

Fonte: APAE-Vitória (jun. 2008 a jun. 2009).

A idade média das crianças na primeira consulta foi de $35,5 \pm 27,3$ dias, mediana de 29 dias, máximo de 171 e mínimo de 9 dias (tabela 1). Dos trinta e sete (88,1%) pacientes que compareceram na APAE-Vitória para consulta, 2,7% tinham até 15 dias de vida (tempo ideal), 51,3% de 16 a 29 e 45,9% com 30 ou mais dias de vida (figura3). Os cinco pacientes que não compareceram à consulta representavam dois casos de hipotiroxinemia e os demais foram considerados como pendentes.

A ultrassonografia de tireóide foi realizada com $57,4 \pm 46,3$ dias, variando de 2 a 212 dias e mediana de 48,5 dias (tabela 1). A realização do exame em no máximo 30 dias de vida foi alcançada em 30% dos casos. Das 12 (28,6%) crianças que não realizaram o exame de imagem, três casos eram suspeita de HC, três de hipotiroxinemia, três crianças receberam alta e três casos pendentes.

Os achados ultrassonográficos foram encontrados em 71,4% dos pacientes e distribuídos da seguinte forma: 46,7% exames normais (tireóide tópica, homogênea e volume normal), 26,7% bócio (sugestivo de disormoniogênese), 10% de atireose (ausência de tireóide no leito tireoidiano) e 16,7% hipoplasia tireoidiana. As alterações mais comuns foram as variações de volume.

Em relação aos 14 casos de HC, foram identificadas 5 ocorrências de atireose, 4 de bócio e 1 de hipoplasia. A maioria das crianças com HC suspeito apresentaram USG normal, o que sugere alteração tireoidiana transitória (tabela 2).

Para avaliar a etiologia das alterações tireoidianas, além de USG de tireóide, foram utilizados anti-TPO e tireoglobulina. A tireoglobulina foi dosada em 8 crianças com HC e em 10 com HC suspeito (mediana de 134 ng/mL e variação de 0,4 a 960 ng/mL). O anti-TPO foi dosado em 7 pacientes com HC e em 9 com HC suspeito, encontrando-se alterado em um dos pacientes com HC suspeito, o que sugere disormoniogênese (tabela 2).

Tabela 2 - Resultados de ultrassonografia de tireóide e das dosagens de anticorpo anti-tireoperoxidase e tireoglobulina dos pacientes com suspeita e confirmação de hipotireoidismo congênito de junho de 2008 a junho de 2009

Exames Complementares		HC (N = 14)	HC suspeito (N = 15)
Ultrassonografia	Normal	4	8
	Atireose	5	0
	Hipoplasia	1	0
	Bócio	4	3
	Total	14	12
Anti-TPO	Negativo (≤ 10 UI/mL)	7	8
	Positivo	0	1
	Total	7	9
Tireoglobulina	Normal (até 55 ng/mL)	2	1
	Aumentada	6	9
	Total	8	10

Anti-TPO: anti-tireoperoxidase

Fonte: APAE-Vitória (jun. 2008 a jun. 2009)

À primeira consulta, o exame físico foi sugestivo de HC por apresentar pelo menos um sinal clínico em 60% das crianças avaliadas. Os sinais mais frequentemente encontrados foram icterícia residual (31%), fontanelas amplas (26,2%) e hérnia umbilical (21,4%) (tabela 3). Em apenas um recém-nascido foi identificado bócio difuso, porém com níveis séricos de TSH e T4L normais. Não houve relato de déficit estatural, ponderal e no desenvolvimento neuropsicomotor.

Tabela 3 – Sinais e sintomas clínicos de hipotireoidismo congênito encontrados nas crianças à primeira consulta de junho de 2008 a junho de 2009

Sinais e Sintomas (N = 25)	Frequência (N = 42)	%
Icterícia residual	13	31
Fontanelas abertas	11	26,2
Hérnia umbilical	9	21,4
Pele mosqueada	8	19
Moro retardado	5	11,9
Constipação intestinal	4	9,5
Macroglossia	4	9,5
Sonolência	4	9,5
Suturas cranianas amplas	3	7,1
Fontanela anterior ampla	3	7,1
Abdome distendido	1	2,4
Bócio	1	2,4
Choro rouco	1	2,4
Fontanela posterior aberta	1	2,4
Letargia	1	2,4
Pele ressecada	1	2,4
Palidez cutâneo mucosa	1	2,4
Ausência de sinais/ sintomas	17	40

Fonte: APAE-Vitória (jun. 2008 a jun. 2009).

3.4 ETAPA DO TRATAMENTO

A equipe multidisciplinar de atendimento dos pacientes acompanhados no SRTN-ES era composta por endocrinologistas, psicóloga e assistente social e estava de acordo com a preconizada pelo Ministério da Saúde.

A média de início de tratamento foi de $42,1 \pm 31,6$ dias, variando de 16 a 171 dias (tabela 1). O percentual de pacientes que iniciaram levotiroxina foi de 61,9%, e desses, 58% iniciaram o tratamento com 30 ou mais dias de vida e 42% entre 16 e 29 dias. Nenhuma criança iniciou tratamento em tempo ideal (até 15 dias de vida). Dos 14 pacientes com HC, seis começaram o tratamento entre 16 e 29 dias de vida e oito com mais de 30 dias de vida (mediana de 32,5 dias, variando de 16 a 93 dias).

Já em relação aos 15 pacientes considerados como HC suspeitos, cinco iniciaram tratamento entre 16 e 29 dias de vida, sete com mais de 30 dias de vida e três permaneceram apenas em acompanhamento clínico, já que o TSH no soro estava entre 5 e 10 $\mu\text{U/mL}$ (mediana de 37,5 dias, variando de 20 a 171 dias).

Os pacientes que não receberam LT4 corresponderam a cinco casos de hipotiroxinemia, cinco crianças descartadas de HC, três casos pendentes e os três pacientes com HC suspeitos descritos anteriormente.

3.5 VALOR DE CORTE DE TSH NEONATAL

Dos 42 pacientes rastreados, 8 (19,1%) apresentaram TSHneo entre 9 e 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ e seis deles foram considerados suspeitos para HC. Já 34 (80,9%) apresentaram TSHneo maior ou igual a 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ com quatorze confirmados para HC e nove considerados suspeitos (tabela 4). Vale ressaltar que, quatro pacientes com TSHneo entre 9 e 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ iniciaram tratamento porque atingiram níveis de TSH sérico $\geq 10 \mu\text{U}/\text{mL}$ durante o acompanhamento clínico, porém mantiveram T4L normal.

Tabela 4 – Distribuição da frequência por intervalo de concentrações do TSHneo das crianças triadas no PTN-ES de junho de 2008 a junho de 2009 e suas possibilidades diagnósticas após as dosagens séricas de TSH e T4 livre

TSHneo	N (%)	Possibilidades				
		Descartado	HC suspeito	HC	Hipotiroxinemia	Pendência
9 - 10	8 (19,1)	1	6	0	0	1
≥ 10	34 (80,9)	4	9	14	5	2
N (%)	42 (100)	5 (11,9)	15 (35,7)	14 (33,4)	5 (11,9)	3 (7,1)

Descartado: TSHneo $\geq 9 \mu\text{U}/\text{mL}$ com TSH e T4L normais; HC suspeito: TSHneo $\geq 9 \mu\text{U}/\text{mL}$ com TSH elevado e T4L normal; Hipotireoidismo congênito (HC): TSHneo $\geq 9 \mu\text{U}/\text{mL}$ com TSH elevado e T4L baixo; Hipotiroxinemia: TSHneo $\geq 9 \mu\text{U}/\text{mL}$ com TSH normal e T4L baixo; N: número de indivíduos

Fonte: APAE-Vitória (jun. 2008 a jun. 2009)

4 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o perfil do PTN do ES para Hipotireoidismo Congênito de junho de 2008 a junho de 2009, buscando estimar a incidência de HC e a cobertura populacional nesse período e o desempenho do Programa nas suas diferentes etapas.

Foi encontrada, entre as crianças avaliadas, uma discreta predominância de HC no sexo feminino em relação ao masculino (2,75:1), quando comparada com a descrição na literatura (2:1).

A incidência de HC baseado nos programas de rastreamento americanos, canadenses e europeus é de 1:3.000 a 1:4.000 RN (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS et al., 2006). No presente estudo, observou-se incidência de 1 caso para cada 3.375 crianças rastreadas.

O percentual de 7,1% de pendências revela a existência de problemas sociais que requerem medidas administrativas, o que já foi relatado na literatura (RAMALHO et al., 2008).

Um dos principais objetivos do PNTN é a garantia de que todos os recém-nascidos vivos sejam testados para HC. A taxa de cobertura populacional aceitável pelo Ministério da Saúde é de 70%. Segundo os Indicadores do PNTN de 2007, as regiões Sudeste e a Sul apresentaram coberturas populacionais acima de 80% com destaque para Paraná (103,63%) e Santa Catarina (88,73%). Nesse mesmo ano, a cobertura no ES foi de 86,66 % (BRASIL, 2007a). No presente estudo, a cobertura durante o período avaliado foi de 92,62%. Apesar de não ter atingido o objetivo de 100%, observa-se uma importante melhoria. É possível que estes dados sejam subestimados, já que a realização dos testes de triagem na rede privada dificulta a computação.

A média do tempo de coleta do Teste do Pezinho foi de 8,8 dias, o que de acordo com o Ministério da Saúde, é considerado como aceitável. Contudo, esse dado reflete uma necessidade de melhoria do sistema de triagem para atingir a meta de coleta em tempo ideal (3 a 5 dias de vida). Apesar disso, a média neste estudo encontra-se inferior à idade de coleta do teste de triagem neonatal em outros estados brasileiros: 17,6 dias em Santa Catarina (NASCIMENTO et al., 2003), 18,2 dias em Campina Grande, entre 11 e 12 dias no Paraná e de 30 dias em Sergipe (ALMEIDA et al., 2006).

A coleta tardia (de 6 a 30 dias de vida) foi realizada em 54,8% das crianças. Um fator que pode explicar o prejuízo nessa etapa de triagem e, conseqüentemente, o atraso no diagnóstico e no início do tratamento é a dificuldade de acesso aos serviços de saúde em alguns municípios localizados em zona rural. Soma-se a isso, a falta de conscientização das famílias

em procurar unidades de saúde para a realização da triagem neonatal no período preconizado. Ressalta-se, portanto, a importância dos profissionais de saúde reforçarem as orientações aos pais ainda na maternidade.

O tempo médio entre a coleta da amostra para TN e o recebimento dos exames confirmatórios constituiu fator importante na avaliação do SRTN, visto que influencia diretamente no início da terapia. A média neste estudo foi de 22 dias e apenas 28,6% das crianças conseguiram realizar esse processo em até 15 dias. Essa demora pode ser justificada pela retenção das amostras colhidas nos postos de coleta e pelo atraso no envio à APAE-Vitória.

A idade média da criança na primeira consulta alcançou $35,5 \pm 27,3$ dias, superior ao esperado, de até 30 dias de vida. Em Sergipe, as crianças foram também convocadas tardiamente com média de $49,63 \pm 19,32$ dias (RAMALHO et al., 2008). Já em Mato Grosso, a média de confirmação diagnóstica foi de 46 dias em 2003 (STRANIERI, I., 2007).

Estudo em Minas Gerais (PEZZUTI et al., 2009) mostrou que 55,3% das crianças triadas apresentaram sinais de hipotireoidismo e os mais frequentemente encontrados foram hérnia umbilical (51%) e fontanela anterior ampla (50,3%). Na atual pesquisa, houve uma grande suspeita clínica de HC registrada em 60% dos casos. Este valor é semelhante ao encontrado no estudo em Minas Gerais e pode ser justificado pelo maior treinamento da equipe de endocrinologia nos serviços de referência, uma vez que atendem crianças com triagem sabidamente alterada, o que já leva a suspeição diagnóstica. Vale ressaltar que, os sinais clínicos muitas vezes não apresentam critérios objetivos e, portanto, são determinados pela experiência do examinador. Neste presente estudo, os principais sintomas observados foram icterícia residual (31%) e fontanelas amplas (26,2%). A escassez de relatos na literatura envolvendo os sinais e sintomas predominantes não permitiu uma correlação entre os dados encontrados.

Outro dado que merece atenção especial é o fato de que 71,4% das crianças avaliadas foram submetidas à USG de tireóide para investigação etiológica. A realização do exame de imagem em no máximo 30 dias de vida foi alcançada em 30% dos casos. Dos 28,6% que não realizaram o exame, apenas três eram HC suspeito. Este indicativo mostra a boa capacidade de processamento do SRTN-ES. Vários serviços no país realizam esse exame apenas aos 3 anos de idade, porém o SRTN-ES tem como meta realizar em até 30 dias de vida com intuito de auxiliar na decisão clínica em relação ao início de tratamento, principalmente nos casos em

que as famílias moram em zona rural com dificuldade de acesso ao SRTN-ES. Porém, ainda não há relatos em relação ao custo-benefício dessa medida.

Em relação à etiologia, a disgenesia tireoidiana (atireose e hipoplasia) foi observada em 6 crianças e todas eram do sexo feminino, corroborando com a maior incidência de HC nesse grupo. A maioria dos pacientes com HC suspeito apresentou USG sem alterações, o que permite o questionamento de a maior parte dos casos se tratarem de HC transitório.

Atualmente é recomendado que o tratamento para HC seja iniciado o mais precocemente possível, idealmente até a 2ª semana de vida. O HC tem sua evolução clínica modificada, dependendo do diagnóstico e do início da terapêutica precoces (PEZZUTI et al., 2009). Segundo informações da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal, citado por Pezzuti (2009), a idade média de tratamento foi de 34 ± 17 dias em 2002 e 2003. Neste estudo, a terapia foi instituída com idade mínima de 16 dias de vida e mediana de 33 dias. O início do tratamento com até 30 dias de vida foi alcançada em 42% dos casos. Tal fato demonstra que o programa necessita de melhoria para atingir o preconizado e os possíveis pontos críticos que determinaram atraso no início da terapia foram a demora da família em comparecer ao centro de saúde para coleta do material para o teste de triagem e o envio tardio da amostra pelos postos de coleta. Estes também seriam alguns dos fatores responsáveis pelo retardo no início do tratamento encontrado em outros programas (SILVA et al., 2005).

Com o ponto de corte de $9 \mu\text{U/mL}$ foi possível identificar casos que não poderiam ser identificados com o ponto de corte maior. Se fosse utilizado a concentração de $10 \mu\text{U/mL}$, como ponto de corte, para iniciar a investigação de HC, não seriam considerados seis pacientes suspeitos de HC, sendo que três desses apresentaram pelo menos um sinal ou sintoma sugestivo e quatro estavam em uso regular de levotiroxina, devido ao TSH no soro ser $\geq 10 \mu\text{U/mL}$. Sabe-se que os valores de TSH iniciais não podem ser usados como um parâmetro de diferenciação entre HC permanente e transitório. Além disso, há um consenso de que mesmo os recém-nascidos classificados como HC transitório devam ser acompanhados de perto pelos programas de triagem e tratados até sua resolução, para evitar a exposição cerebral da criança a baixos níveis de tiroxina e as conseqüências tardias do HC não tratado (SILVA et al., 2005).

5 CONCLUSÕES

Diante do exposto, conclui-se que o PTN-ES, embora não tenha atingido cobertura de 100%, garantiu cobertura de 92,62%, mostrando uma melhora ao longo dos anos.

A análise global dos parâmetros avaliados evidencia que o SRTN-ES apresenta um bom desempenho. Várias metas estabelecidas pelo PNTN devem ainda ser alcançadas, tais como ampliação da taxa de cobertura (objetivo de 100%) e encurtar o tempo para o início do tratamento nas crianças afetadas. Para que essas diversas etapas sejam realizadas, é necessário o empenho e maior conscientização dos profissionais de saúde, envolvidos no Programa de Triagem Neonatal, desde os responsáveis pela maternidade, postos de coleta e Secretarias Municipais de Saúde até o Serviço de Referência de Triagem Neonatal. Além disso, há necessidade de continuar políticas de educação permanente junto aos postos de coleta e orientações aos pais através de campanhas e durante a permanência na maternidade sobre a importância da realização do Teste do Pezinho até no máximo o quinto dia de vida da criança.

Os resultados da triagem devem ser utilizados para definir o ponto de corte para HC adaptado a cada população e a cada serviço. Neste estudo, houve relevância o valor de corte para investigação de HC como $9 \mu\text{U/mL}$, pois permitiu o acompanhamento de seis crianças rastreadas com valor de TSHneo entre 9 e $10 \mu\text{U/mL}$ e o tratamento de quatro dessas crianças devido à persistência de TSH sérico elevado.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, AM; GODINHO, TM; TELES, MS; REHEM, APP; JALIL, HM; FUKUD, TG. *et al.* Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 6, n.1, p. 85-91, jan./mar. 2006.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; COMMITTEE ON GENETICS; AMERICAN THYROID ASSOCIATION; ROSE, SR; BROWN, RS; THE PUBLIC HEALTH COMMITTEE; LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. **Pediatrics**, v. 117, p. 2290-2303, dez. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. Brasília (DF): Portaria GM/MS n.º 822/ GM em 6 de junho de 2001, 2001. Disponível em: <[http:// portal.saude.gov.br/](http://portal.saude.gov.br/)>. Acesso em: 16 junho de 2009.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal / Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: <[http:// portal.saude.gov.br/](http://portal.saude.gov.br/)>. Acesso em 16 jun. 2009.

_____. Ministério da Saúde. **Indicadores do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Relatórios anuais enviados pelas Secretarias da Saúde dos Estados e Distrito Federal. 2007a. Disponível em: <[http:// portal.saude.gov.br/](http://portal.saude.gov.br/)>. Acesso em: 16 junho de 2009.

_____. Ministério da Saúde. Sistema Informações de Saúde. **Informações sobre Nascidos Vivos no Espírito Santo por residência da mãe em 2007**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007b. Disponível em: <[http:// datasus.gov.br/](http://datasus.gov.br/)>. Acesso em 19 de outubro de 2009.

_____. Secretaria de Atenção à Saúde. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília (DF): Portaria SAS/MS n.º 85 em 26 de março de 2009, n. 60, p. 62, Seção 1, publicado em 30 de março de 2009a [retificado em 02 de abril de 2009]. Disponível em: <[http:// www.in.gov.br](http://www.in.gov.br/)>. Acesso em 19 de outubro de 2009.

_____. Secretaria de Atenção à Saúde. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília (DF): Portaria SAS/MS n.º 575 em 06 de outubro de 2008, n.198, p. 89, Seção 1, publicado em 13 de outubro de 2009b. Disponível em: <[http:// www.in.gov.br](http://www.in.gov.br/)>. Acesso em 19 de outubro de 2009.

LEÃO, LL; AGUIAR, MJB. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.84, n. 4, supl 80-90, ago. 2008.

MAGALHÃES, PKR; TURCATO, MF; ÂNGULO, IL; MACIEL; LMZ. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 2, p. 445-454, fev. 2009.

NASCIMENTO ML, PIRES MM, NASSAR SM, RUHLAND L. Avaliação do programa de rastreamento neonatal para hipotireoidismo congênito da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 75-81, fev. 2003.

PERONE, D; TEIXEIRA, SS; CLARA, AS; SANTOS, DC; NOGUEIRA, CR. Aspectos genéticos do hipotireoidismo congênito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 62-69, fev. 2004.

PEZZUTI, IL; LIMA, PP; DIAS, VMA. Hipotireoidismo congênito: perfil clínico dos recém-nascidos identificados pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais, Brasil. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 85, n.1, p. 72-79, jan./fev. 2009.

RAMALHO, ARO; RAMALHO, RJR; OLIVEIRA, CRP; SANTOS, EG; OLIVEIRA, MCP; OLIVEIRA, MHA. Programa de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no Nordeste do Brasil: critérios diagnósticos e resultados. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 4; p. 617-627, jun. 2008.

SETIAN, N. Hipotireoidismo na criança: diagnóstico e tratamento. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 83, n. 5, p. 209-216, nov. 2007.

SILVA LO, DIAS VM, SILVA IN, CHAGAS AJ. Hipotireoidismo Congênito Transitório: Perfil das Crianças Identificadas no Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 49, n. 4, p. 521-528, ago. 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Hipotireoidismo Congênito. **Projeto Diretrizes**, n. 1, p. 1-10, set. 2005. Disponível em: <<http://www.projetediretrizes.org.br>>. Acesso em: 16 de junho de 2009.

SOUZA, CFM; SCHWARTZ, IV; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciência e Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 129-137, 2002.

STRANIERI, I. Avaliação da implantação do programa de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria entre usuários da rede pública. Tese (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Mato Grosso: Mestre em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Mato Grosso, 2007.