

Avaliação do Programa de Rastreamento Neonatal para Hipotireoidismo Congênito da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina

artigo original

RESUMO

Objetivos: Avaliar o programa de rastreamento neonatal da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, em relação ao hipotireoidismo congênito (HC), e estimar sua prevalência nas crianças rastreadas. **Método:** Foram rastreadas 390.759 crianças no período de 01/94 a 12/98, sendo avaliada: a cobertura do programa, as idades na coleta da 1ª amostra de sangue para dosagem de TSH, os tempos para envio da amostra ao laboratório central (LACEN), resultado da dosagem do TSH e localização das crianças com exames alterados e as idades na 1ª consulta e no início do tratamento e a dose de L-T4 prescrita. **Resultados:** A cobertura do programa foi de 81%, tendo sido detectadas 123 crianças com HC, com prevalência de 1:3.177. A idade média das crianças na coleta da 1ª amostra foi de 17,6 dias. As médias de tempo foram: 7,4 dias para a chegada da amostra ao LACEN, 2,4 dias para o resultado da dosagem do TSH e 7,6 dias para a localização da criança e a 1ª consulta. Todas as crianças detectadas foram atendidas no Hospital Infantil Joana de Gusmão e tinham, em média, idade de 40,2 dias na 1ª consulta e no início do tratamento. A dose média de L-T4 prescrita foi 12,5µg/kg/dia. **Conclusão:** O tempo para a dosagem do TSH e a dose de L-T4 prescrita são adequados. As demais variáveis estão fora do tempo preconizado, acarretando atraso no início do tratamento. A prevalência de HC é de 1 caso para cada 3.177 crianças rastreadas. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/1:75-81)

Descritores: Hipotireoidismo congênito; Triagem neonatal; Pediatria

ABSTRACT

Evaluation of the Neonatal Screening Program for Congenital Hypothyroidism of the Health Secretariat of State of Santa Catarina.

Objectives: To evaluate the neonatal screening program for congenital hypothyroidism (CH) of the Health Secretariat of the State of Santa Catarina and determine the prevalence of CH among screened children. **Methods:** 390,759 newborns were screened for CH between 01/94 and 12/98 to evaluate: the program coverage, children's age at the time of the 1st blood sample for TSH measurement, time to transport blood samples to the core laboratory (LACEN), time to obtain TSH results, time to locate children with abnormal exams, maternal age at the time of the 1st clinical appointment and beginning of treatment, and dose of L-T4 prescribed. **Results:** Program coverage was 81% and 123 children were diagnosed with CH and the estimated prevalence was 1:3,177. The mean age at the time of the 1st blood sample was 17.6 days. The mean intervals between blood sampling and the various outcomes were: 7.4 days to transport samples to LACEN, 2.4 days to obtain laboratory results, 7.6 days to locate positive-screened children and bring them to their 1st clinical appointment. All positive-screened children were evaluated at Joana de Gusmão Sick Children Hospital. The mean age at the time of the 1st clinical appointment and beginning of treatment was 40.2 days. The mean dose of L-T4 prescribed was 12.5µg/kg/day. **Conclusion:** Time between TSH dosage and prescription of L-T4 is appropriate. All other variables are outside the recommended time frame, resulting in delays

Departamentos de Pediatria (MLN, MMSP) e de Informática e Estatística (SMN), Universidade Federal de Santa Catarina e Laboratório Central, Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (LR), Florianópolis, SC.

*Recebido em 20/08/02
Revisado em 25/10/02
Aceito em 16/12/02*

to initiate therapy. The prevalence of CH among screened children is 1:3,177. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47/1:75-81)

Keywords: Congenital hypothyroidism; Neonatal screening; Pediatrics

ORASTREAMENTO ROTINEIRO para identificar recém-nascidos com hipotireoidismo congênito (HC) e com vários outros distúrbios metabólicos tornou-se parte integrante da prática pediátrica nas três últimas décadas (1,2).

Em Santa Catarina, em julho de 1992 foi implantado o programa Estadual de rastreamento para HC e fenilcetonúria (PKU), com o nome de "Teste do pezinho", utilizando a dosagem de tireotrofina (TSH) para rastreamento de HC (3).

Desde sua implantação o programa é coordenado pelo Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) e é operacionalizado em três etapas. Nos municípios, a coleta de amostras é realizada nos postos e centros de saúde, hospitais e maternidades. No LACEN as amostras são analisadas e as crianças suspeitas são encaminhadas para o Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) para confirmação do diagnóstico, tratamento e acompanhamento, se necessários (3).

Mesmo quando não exista dúvida a respeito dos objetivos dos programas de rastreamento, a capacidade de alcançá-los não pode ser tomada como certa. A disponibilidade de um teste não assegura sucesso aos programas, que devem ser constantemente avaliados (4-6).

Esta pesquisa pretende avaliar o programa de rastreamento neonatal HC em Santa Catarina, visando a fornecer dados para o seu aperfeiçoamento.

MÉTODO

Este é um estudo descritivo, delineado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde) (7,8) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (Processo nº 013/2000).

A população de estudo constitui-se das 390.759 crianças rastreadas para HC pelo Programa de Rastreamento Neonatal da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC), no período de janeiro de 1994 a dezembro de 1998.

O rastreamento foi realizado com coleta de sangue em papel-filtro (Fitec® especial com espessura de 2,27mm, gramatura 105-110g/m², linear 100% algodão) do cordão umbilical ou por punção de calcâneo das crianças, realizada pela equipe de enfermagem, em hospitais, maternidades e postos de saúde dos municípios participantes do programa.

As amostras eram remetidas ao LACEN, localizado em Florianópolis, via correio, em mãos ou via malote das regionais de saúde, no mínimo 2 vezes por semana.

O TSH foi quantificado no LACEN por imunofluorimetria em um 1232 Delfia® Fluorometer, empregando-se um kit Delfia® neonatal TSH.

A convocação das crianças com TSH elevado era realizada pela equipe do LACEN, que entrava em contato com o posto de coleta em cada município. Se a família não fosse encontrada, a Secretaria da Saúde Municipal viabilizava a localização da criança.

Na primeira consulta realizada no ambulatório de endocrinologia do HIJG em Florianópolis, os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e laboratorial (dosagem de T₄ e TSH em sangue venoso). Nesta consulta era instituído o tratamento com levo-tiroxina (L-T₄) via oral na dose de 10 a 15µg/kg/dia (9).

As variáveis estudadas foram: número de crianças nascidas vivas no Estado de Santa Catarina no período de 1994 a 1998, segundo o SINASC (10), número de crianças rastreadas e portadoras de HC por ano; idade das crianças na primeira coleta de sangue para a dosagem de TSH; tempo transcorrido entre a coleta da primeira amostra de sangue e chegada da amostra ao LACEN; tempo transcorrido entre a chegada da amostra de sangue ao LACEN e o resultado da dosagem do TSH; tempo transcorrido entre o resultado da dosagem do TSH alterado e a primeira consulta e idade das crianças na primeira consulta e no início do tratamento.

Foram estabelecidos pelos especialistas participantes (LACEN e HIJG) critérios de tempo relacionados com as várias etapas do programa, objetivando iniciar o tratamento das crianças até a idade de 28 dias, conforme recomendações vigentes na época (1,9,11-14). Para avaliação destes tempos observou-se: idade das crianças até 7 dias na primeira coleta da amostra de sangue para o rastreamento; tempo de até 4 dias entre a coleta de amostra e a chegada desta ao LACEN, até 4 dias entre a chegada da amostra no LACEN e o resultado da dosagem de TSH, até 7 dias entre o resultado de TSH alterado e a primeira consulta e início do tratamento.

Na primeira consulta dos portadores de HC consideraram-se as seguintes variáveis: idade na primeira consulta e início do tratamento, motivo da consulta e dose de L-T4 prescrita ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$).

As observações foram estruturadas em uma base de dados, utilizando-se o programa Excel 7.0 (Microsoft®); além deste, utilizou-se também os programas Statistica 5.0 (StatSoft®) e Access (Microsoft®). Os procedimentos estatísticos utilizados foram: as medidas descritivas (média, mediana – md, desvio padrão – DP, máximo e mínimo) e as tabelas de frequência (15,16).

Para o cálculo da cobertura, foi utilizada a fórmula: $\text{cobertura} = \frac{\text{número de rastreados}}{\text{número de nascidos vivos}} \times 100$ (17).

RESULTADOS

No período avaliado, em todo o Estado, 10,4% das crianças foram rastreadas até 7 dias de vida e 29% das amostras chegaram ao LACEN até 4 dias após a primeira coleta da amostra de sangue para dosagem de TSH.

O resultado do TSH foi obtido em 90% das amostras, até 4 dias após a chegada destas no LACEN, no período de 1994-98 e nos anos de 1997 e 1998 em 100% delas.

No ano de 1994, consultaram, com até 28 dias de vida, 24% das crianças e em 1998 46,7% delas. Em todo o período avaliado, 26% das crianças com HC consultaram até 28 dias de vida.

Nenhuma das crianças detectadas pelo programa veio à consulta por suspeita clínica de HC, mas por alteração no teste de rastreamento.

A dose média de L-T4 prescrita na primeira consulta foi $12,3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$.

DISCUSSÃO

Um dos objetivos de qualquer programa de rastreamento neonatal é que ele tenha cobertura de 100%, ou seja, que 100% dos nascidos vivos sejam rastreados (1,14,18-20).

No Brasil, a cobertura no Distrito Federal no ano de 1981 foi de 62% (21) e no programa de triagem para HC do Estado de Sergipe foi de apenas 15%, no período de julho a novembro de 1995 (22). Em Santa Catarina, no presente estudo, a cobertura durante o período avaliado foi de 81%, chegando no ano de 1997 a 91,4% (tabela 1), porém não atingindo o objetivo de 100%.

Um aspecto muito importante num programa de rastreamento neonatal é que ele deve garantir o atendimento médico e tratamento de todos os detectados (19,23-25). Desde o início do programa de rastreamento para HC da SES-SC foi estabelecido que todas as crianças diagnosticadas deveriam ser atendidas em um único serviço, sendo o ambulatório de endocrinologia do HIJG o local escolhido. Por estas razões, todos os 123 pacientes detectados neste estudo foram atendidos no HIJG.

A prevalência de HC baseado nos programas de rastreamento americanos, canadenses e europeus é de 1:3.000 a 1:4.000 RN (2,18,26,27). No presente estudo, a prevalência foi de 1 caso para cada 3.177 crianças rastreadas (tabela 1).

O principal objetivo dos programas de rastreamento neonatal para HC é o de estabelecer o diagnóstico e iniciar o tratamento precocemente para evitar seqüelas, principalmente neurológicas (9,12,20,25,27). Para alcançar este objetivo, é importante que existam padrões de tempo para cada etapa do processo

Tabela 1. Número de nascidos vivos e exames realizados, percentual da cobertura, número de crianças com elevação transitória de TSH, casos detectados e atendidos e prevalência de HC nos rastreados pelo Programa de Rastreamento Neonatal da SES-SC, no período de 1994-98.

Ano	Nascidos vivos ⁽¹⁾	Crianças rastreadas ⁽²⁾	% da Cobertura ⁽³⁾	Elevação transitória do TSH ⁽⁴⁾	Casos de HC		Prevalência de HC na população rastreada ⁽⁴⁾
					detectados ⁽⁴⁾	atendidos ⁽⁵⁾	
1994	89.616	73.177	81,6	200	25	25	1:2.927
1995	99.554	66.043	66,3	109	28	28	1:2.358
1996	100.307	80.022	79,8	54	20	20	1:4.001
1997	97.054	88.740	91,4	52	35	35	1:2.535
1998	95.937	82.777	86,3	52	15	15	1:5.518
Total	482.468	390.759	81,0	467	123	123	1:3.177

Fonte: (1) SINASC, (2) LACEN, (3) LACEN e SINASC, (4) LACEN e SAME-HIJG, (5) SAME-HIJG.

Tabela 2. Distribuição por ano das crianças rastreadas em relação à idade na primeira coleta, tempo transcorrido entre a coleta e a chegada da amostra ao LACEN e o resultado do TSH no Programa de Rastreamento Neonatal para HC da SES-SC, no período de 1994-98.

Ano	Crianças rastreadas	Idade na primeira coleta (1)			Tempo para a chegada da amostra ⁽¹⁾			Tempo para o resultado do TSH (1)		
		média	md	DP	média	md	DP	média	md	DP
1994	73.177	19,0	14,0	16,5	7,6	7,0	5,1	3,5	3,0	2,8
1995	66.043	18,8	14,0	14,2	7,8	7,0	5,0	3,9	3,0	4,0
1996	80.022	17,7	13,0	13,6	8,0	7,0	5,1	1,9	1,0	1,5
1997	88.740	16,8	12,0	13,4	7,0	7,0	4,5	1,0	1,0	0,2
1998	82.777	15,8	12,0	12,8	6,7	6,0	4,2	1,0	1,0	0,2
1994-98	390.759	17,6	13,0	14,1	7,4	6,8	4,9	2,4	1,0	2,7

Fonte: (1) LACEN, em dias.

Tabela 3. Distribuição por ano do tempo para a localização, encaminhamento e a primeira consulta das crianças com HC detectadas pelo Programa de Rastreamento Neonatal da SES-SC, no período de 1994-98.

Ano	Número	Tempo (dias)				
		Média	Mediana	DP	Máxima	Mínima
1994	25	11,6	10,0	5,2	23	4
1995	28	7,0	6,5	4,2	19	1
1996	20	7,2	7,0	5,1	20	0
1997	35	6,1	4,0	5,2	20	0
1998	15	5,9	6,0	2,4	12	3
1994-98	123	7,6	7,0	5,1	23	0

Fonte: LACEN e SAME/HIJG.

Tabela 4. Distribuição, por ano, dos pacientes com HC detectados pelo Programa de Rastreamento Neonatal da SES-SC de acordo com a idade na primeira consulta e no início do tratamento, no período de 1994-98.

Ano	Número	Tempo (dias)				
		Média	Mediana	DP	Máxima	Mínima
1994	25	38,7	37,0	13,3	100	18
1995	28	43,2	42,0	19,7	101	13
1996	20	45,9	43,0	15,8	94	28
1997	35	38,9	36,0	15,5	90	16
1998	15	33,6	30,0	10,4	46	23
1994-98	123	40,2	38,0	15,9	101	13

Fonte: LACEN e SAME/HIJG.

de rastreamento, porque atrasos em uma ou mais etapas levarão a retardos inaceitáveis no tratamento das crianças afetadas (28). A idade ideal para a coleta da primeira amostra de sangue para o rastreamento com TSH é do 3º ao 5º dia de vida, quando já ocorreu a diminuição do pico de elevação fisiológica do TSH (9,11,27,29).

Na avaliação realizada no programa do Estado do Paraná, a idade média de coleta da amostra de sangue ficou entre 11 e 12 dias (30) e na avaliação realizado no Estado de Sergipe foi de 30±19 dias (50% das crianças tinham idade superior a 28 dias de vida)

(22). No presente estudo, a média de idade na primeira coleta foi de 19 dias em 1994 e de 15,8 dias de vida em 1998 (tabela 2), em desacordo com o que era recomendado pelo programa, ou seja, que a coleta fosse realizada até 7 dias de vida.

O programa da SES-SC recomendava que as amostras fossem enviadas pelo menos duas vezes por semana; apesar dessa recomendação, a média de tempo para a chegada da amostra, no período estudado, foi de 7,4 dias (tabela 2). Isto ocorreu porque muitos postos de coleta aguardavam que se acumulassem algumas amostras para enviá-las juntas ao LACEN, o que tam-

bém foi observado nos programas do Distrito Federal (21) e do Paraná (30).

O tempo para se ter o resultado do exame após a chegada ao laboratório na avaliação na área de Bath, na Inglaterra, foi de até 3 dias úteis, em 85% dos casos (28).

O tempo que o LACEN levou para ter o resultado da dosagem de TSH variou, em média, de 3,5 dias em 1994 para 1 dia em 1997 e 1998 (tabela 2). Considerando-se todo o período avaliado, o resultado do TSH foi obtido em até 4 dias em 90% das amostras. Nos anos de 1997-98, o resultado do TSH até 4 dias após a chegada ao LACEN foi obtido em 100% das amostras, demonstrando que essa etapa do programa está funcionando adequadamente.

O tempo para localização das crianças e primeira consulta estabelecido pelo programa da SES-SC deveria ser de, no máximo, 7 dias. A média de tempo foi de 7,6 dias e a mediana foi de 7 dias (tabela 3). Entretanto, quando verificamos o percentual de crianças que tiveram a consulta até 7 dias após o resultado do TSH alterado, encontramos que em 1994 foi 32% e em 1998 foi 86,7%, demonstrando melhora nessa etapa do programa.

A idade para o início do tratamento modificou muito a partir da introdução dos programas de rastreamento. Com rastreamento e diagnóstico neonatal, o início da terapia do HC com L-T4 até a idade de 4 a 6 semanas tornou-se a conduta padrão, e a maioria das crianças que foram assim conduzidas tiveram crescimento normal e desenvolvimento neurológico e valores de QI normais (9,10,14,26,31,32). Atualmente o recomendado é que o tratamento seja iniciado até 2 semanas de vida, pois a partir dessa idade os casos de HC grave (agenesia de tireóide e formas graves de disormonogênese) apresentarão algum grau de seqüela (23-25,33,34). Na avaliação realizada no programa escocês de 1979 a 1993, a mediana de idade passou de 17,5 a 21 dias antes de 1983 para 11 a 15 dias após 1983 (35) e no trabalho realizado no Estado do Paraná, a média de idade para iniciar o tratamento em 1994 era de 45,9 dias e em 1996 era de 25,8 dias (30).

Quando avaliamos a idade na primeira consulta e início do tratamento nesta pesquisa, verificamos que a média de idade em 1994 era de 38,7 dias e em 1998 era de 33,6 dias (tabela 4), o que estava dentro do período recomendado na época, ou seja, que o tratamento deveria ser iniciado até 4 a 6 semanas de vida (9,11,14,31,32). Porém, desde o início do programa da SES-SC, foram estabelecidos critérios de tempo relacionados com as suas várias etapas, objetivando iniciar o tratamento das crianças com até 28 dias de vida.

Do ano de 1994 para 1998, o percentual de crianças atendidas até 28 dias passou de 24% para 46,7%, demonstrando a melhora do programa, porém sem atingir o preconizado.

Nenhuma das crianças detectadas pelo programa da SES-SC no período de 1994-98 veio à consulta por suspeita clínica da doença, todas vieram pelo teste de rastreamento alterado, comprovando a importância do rastreamento no diagnóstico do HC.

Desde o início do programa da SES-SC, o tratamento preconizado foi com L-T4, 10 a 15µg/kg/dia como recomendado por inúmeros autores (2,9,11,24,25,33,34). Com essa dose consegue-se normalizar as concentrações séricas de T4 em uma semana (9,11). A dose média de L-T4 prescrita na primeira consulta foi de 12,3µg/kg/dia.

Embora o rastreamento das crianças e o tratamento tenham melhorado profundamente o prognóstico das crianças com HC, mantém-se um esforço contínuo para otimizar os resultados, e a experiência acumulada indica que as variáveis mais importantes do tratamento são a dose e a idade de início da terapia com L-T4. Existe um consenso crescente de que uma dose inicial de 10 a 15µg/kg/dia deveria ser fornecida tão cedo quanto possível, idealmente antes dos 14 dias de vida (23-25,33,34).

Para que o programa de rastreamento neonatal da SES-SC possa atingir tais objetivos, serão necessárias estratégias para agilizar as várias etapas do programa, principalmente a idade da primeira coleta da amostra de sangue para TSH e o tempo transcorrido entre a coleta e a chegada da amostra ao LACEN, que foram os pontos mais críticos observados e que determinaram o atraso no início do tratamento.

Em uma próxima avaliação, esperamos que os resultados sejam mais adequados, possibilitando que as crianças iniciem o tratamento na idade ideal e que elas tenham perspectivas de desenvolvimento e crescimento semelhantes às de uma criança não afetada pelo HC.

REFERÊNCIAS

1. Irons M. Triagem para distúrbios metabólicos. Como estamos fazendo? *Clin Pediatr North Am* 1993;5:1163-74.
2. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999;9:735-40.
3. Nascimento ML, Silva PCA, Simoni G, Lobo GS, Souza CD. Resultados preliminares de um programa de detecção precoce para o hipotireoidismo congênito. *J Pediatr* 1997;73:176-9.

4. Holtzman NA. Erros inatos do metabolismo: triagem no recém-nascido. **Clin Pediatr North Am** 1978;411-21.
5. Contandriopoulos AP, Champagne F, Denis JL, Pineault R. A avaliação na área da saúde: conceitos e métodos. In: Hartz ZMA. **Avaliação em saúde: dos modelos conceituais à prática na análise de implantação de programas**. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997.p.29-49.
6. Pereira GP. Qualidade dos serviços de saúde. In: **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.p.539-60.
7. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196 de 10/10/96**. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. DOU 1996 Out 16, n. 201, seção 1:21082-85.
8. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 251 de 05/08/97**. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Disponível em <http://www.cepsh.ufsc.br>
9. American Academy of Pediatrics - AAP, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. **Pediatrics** 1993;91:1203-9.
10. Ministério da Saúde/FNS/CNEPI/Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>
11. Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:523-9.
12. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism. Prevalence of missed cases. **Pediatr Clin North Am** 1987;34:881-90.
13. LaFranchi S. Newborn screening and thyroid disease in infancy. **A current review of pediatric endocrinology**. Washington: Sero Symposia; 1993.p.185-94.
14. Hoekchman RA. Screening for congenital hypothyroidism. **Pediatr Ann** 1992;21:9-10.
15. Pereira MG. Métodos empregados em epidemiologia. In: **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.p.269-88.
16. Guedes MLS, Gueses JS. **Bioestatística para profissionais da saúde**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico;1988.200p.
17. Waldeman EA. **Vigilância em saúde pública**. São Paulo: Fundação Petrópolis, 1998.p.231.
18. Casado de Frías E, Bueno Lozano G, Reverte Blanc F. Hipotiroidismo congênito. In: PomboArias M. **Tratado de endocrinologia pediátrica**. 2ª ed. Madrid: Dias de Santos, 1997.p.535-51.
19. Buist NRM, Tuerch JM. O papel do profissional na triagem do recém-nascido. **Clin Pediatr North** 1992;2:189-201.
20. Grütters A, Delange F, Giovanelli G, Kieu M, Rochiccioli P, Torresani T, et al. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. **Horm Res** 1994;41:1-2.
21. Franco DB, Maciel RMB, Matsumura LK, Kuni IS, Furuzawa GK, Faria AM, et al. Implantação do programa de rastreamento do hipotiroidismo congênito na Fundação Hospitalar do Distrito Federal: metodologia, resultados, dificuldades e propostas: estudo comparativo com recém-natos de outros estados. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1997;41:6-13.
22. Ramalho RJR, Valido D, Aguiar-Oliveira MH. Avaliação do programa de triagem para o hipotireoidismo congênito no Estado de Sergipe. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2000;44:157-60.
23. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: Closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:222-7.
24. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. **J Pediatr** 2000;136:273-4.
25. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinich Keizer-Schrama SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. **J Pediatr** 2000;136:292-7.
26. Dussault JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. **Clin Lab Med** 1993;13:645-52.
27. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA. **Pediatric endocrinology**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.p.51-70.
28. Simpson N, Randall R, Lenton S, Walker S. Audit of neonatal screening program for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child Fetal Neonatal** 1997;77:228-34.
29. Fisher D, Odell WD. Acute release of thyrotropin in the newborn. **J Clin Invest** 1969;48:1670-7.
30. França SN. Análise clínico-laboratorial dos pacientes com hipotiroidismo congênito diagnosticado pelo programa de rastreamento neonatal no Estado do Paraná. (**tese**). Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 1997.
31. Fisher DA, Dussault JH, Foley JTP, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening 1 million North American infants. **J Pediatr** 1979;94:700-5.
32. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Neonatal hypothyroidism screening: Status of patients at 6 years of age. **J Pediatr** 1985;107:915-9.
33. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Pediatric Endocrinology. Revised guidelines for neonatal screening programs for primary congenital hypothyroidism. **Horm Res** 1999;52:49-5.

34. Toublanc JE. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. **Acta Paediatr** **1999**;88 Suppl 432:13-4.
35. Ray M, Muir TM, Murray GD, Kennedy R, Girdwood RWA, Donaldson MDC. Audit of screening program for congenital hypothyroidism in Scotland 1973-93. **Arch Dis Child** **1997**;76:411-5.

Endereço para correspondência:

Marilza Leal Nascimento
Rua Luiz Delfino, 89 - ap. 1202A
88015-230 Florianópolis, SC
e.mail: marilza@newsite.com.br