

Evolução do Programa de Triagem Neonatal Para o Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria no Estado de Sergipe de 1995 a 2003

perspectivas

*Roberto José R. Ramalho
Antônio R.O. Ramalho
Carla Raquel P. Oliveira
Manuel H. Aguiar-Oliveira*

*Divisão de Endocrinologia,
Departamento de Medicina,
Universidade Federal de
Sergipe, SE.*

*Recebido em 23/10/03
Revisado em 22/06/04 e 28/09/04
Aceito em 03/10/04*

RESUMO

Avaliamos o tempo gasto nas diferentes etapas do Programa de Triagem para o Hipotireoidismo Congênito (HC) e Fenilcetonúria (PKU), sua cobertura e a frequência em Sergipe, de 1998 a 2003, e comparamos com 1995. A idade da criança na coleta foi 12 ± 11 dias (Média \pm Desvio Padrão) em 2003, inferior aos 30 ± 19 dias no 2º semestre de 1995. No 2º semestre/2003, o resultado foi analisado pelo médico com 28 ± 15 dias para o HC e 25 ± 15 dias para o PKU, menor que o tempo utilizado pelo médico no 2º semestre de 1995, 80 ± 40 dias. O tempo, no 2º semestre de 2003, entre o recebimento da amostra da coleta no laboratório e a realização do ensaio foi de 6 ± 4 dias para o TSH e de 3 ± 2 dias para a fenilalanina. A cobertura, em 2003, para o Interior foi de 67% e 85% para a Capital contra 5% e 42% no 2º semestre de 1995, respectivamente. A incidência de 1998 a 2003, no Serviço Público de Saúde de Sergipe para o HC, foi de 1/4850 e para o PKU, de 1/23036. De 1998 a 2003, a terapia foi iniciada com 49 ± 17 e 51 ± 12 dias para o HC e PKU, respectivamente. A redução do tempo nas etapas do programa e o aumento da cobertura indicam uma evolução favorável do referido programa. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/6:890-896)**

Descritores: Hipotireoidismo; Fenilcetonúrias; Triagem neonatal; Tiroxina; Fenilalanina

ABSTRACT

Evolution of the Screening Program For Congenital Hypothyroidism and Phenylketonuria in Sergipe State From 1995 to 2003.

An evaluation was made of the timing delays in the various phases of the Screening Program for Congenital Hypothyroidism (HC) and Phenylketonuria (PKU), the coverage and incidence in the State of Sergipe from 1998 to 2003. The results were compared to the data from 1995. The age of the children in the sampling was 12 ± 11 days (mean \pm standard deviation) lower than the 30 ± 19 days in the second semester of 1995. In the second half of 2003, the results were analyzed by the physician after 28 ± 15 days for HC and 25 ± 15 days for PKU, lower than 80 ± 40 days for the second semester of 1995. The period between the receipt of the samples at the laboratory and the assay in the second half of 2003 was 6 ± 4 days for TSH and 3 ± 2 days for phenylalanine. The coverage in 2003 for the interior of the State and the Capital was 67% and 85%, compared with 5% and 42% in the second semester of 1995, respectively. The incidence from 1998 to 2003 in the Public Health Service of Sergipe for HC was 1/4928 and 1/23406 for PKU. From 1998 to 2003 the therapy was initiated after 49 ± 17 days and 51 ± 12 days for HC and PKU, respectively. The reduction in the program timing delays and the increase in the coverage indicate development in the referred program. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/6:890-896)**

Keywords: Hypothyroidism; Phenylketonurias; Neonatal screening; Thyroxine; Phenylalanine

OS PROGRAMAS DE TRIAGEM NEONATAL (PTN) para o hipotireoidismo congênito (HC) e fenilcetonúria (PKU) são reconhecidos como eficazes e eficientes por prevenirem seqüelas indelévels quando as duas doenças são diagnosticadas e tratadas tempestiva e corretamente (1-3).

O PTN para o HC e PKU em Sergipe (SE) sofreu reestruturação em 1998, com a criação de uma coordenação única, centralizada na Secretaria de Estado da Saúde (SES), com a inclusão dos serviços municipais descentralizados de coleta, envolvendo o laboratório central da SES (Instituto Parreiras Horta – IPH), o laboratório do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) e o ambulatório de endocrinologia do HU para o acompanhamento dos casos. A partir de fevereiro de 2003, as ações do laboratório do PTN foram concentradas apenas no HU.

O objetivo deste trabalho foi fazer a comparação entre a situação de 1995, quando o Estado apenas custeava a realização de uma quantidade limitada dos exames por um laboratório privado e sem preocupar-se com a confirmação do diagnóstico nem com o tratamento tempestivo e correto (4), com a situação após 1997 sob ponto de vista do mérito – maneira como está sendo implementado o programa de triagem (5) do PTN em Sergipe – através da avaliação do tempo gasto nas suas diversas etapas, sua cobertura, acessibilidade, frequência e incidência de casos no serviço público de saúde.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Utilizaram-se os seguintes procedimentos nas crianças triadas: quantificou-se a variável Município de residência (quantidade e percentual da Capital e Interior de SE); mediu-se a idade em dias de vida da criança nas diversas fases do PTN; calculou-se a cobertura da triagem neonatal; a média aritmética (M) e o desvio padrão (DP) das idades das crianças e das concentrações do TSH (método imunofluorimétrico), T4 (método imunofluorimétrico) e fenilalanina (método enzimático colorimétrico); variação (máxima e mínima) da concentração do TSH, T4 e PKU; coeficiente de variação ($CV = DP \times 100 / média$); frequência acumulada relativa (ogiva percentual) da idade das crianças do PTN em amostras cujos quantitativos tinham erro relativo menor que 5% para um intervalo de confiança de 95% (6).

Foram obtidos os quantitativos (142.580) das triagens no Serviço Público (fonte: DATASUS/Ministério da Saúde, HU/UFS, IPH/SE, laboratório priva-

do contratado/SUS) para o cálculo das coberturas em Aracaju e no Estado de Sergipe, referentes ao período de 1995 a 2003. Foi utilizado o número de nascimento/mês e óbitos de menores de 6 dias de idade/mês, fornecidos pelo Sistema de Informações de Nascidos Vivos e Mortalidade da Secretaria de Estado da Saúde e Ministério da Saúde (SINASC/SIM/SES/MS). A metodologia utilizada (7,8) foi baseada na fórmula: $cobertura = \frac{\text{pessoas atingidas por uma atividade}}{100 / \text{população-alvo}}$. A população-alvo corresponde ao n° de nascidos vivos – n° de óbitos < 6 dias.

Foram triadas, no HU/UFS e IPH/SE, 92.145 crianças, de 1998 a 2003. Para todas as crianças testadas nos dois laboratórios públicos, calcularam-se as idades em dias nas diversas etapas do programa (tempestividade) e a incidência de HC e PKU. Não foram usados os dados do laboratório privado conveniado com a SES para o cálculo da incidência e tempestividade, devido ao desconhecimento da idade das crianças nas diversas fases do programa dos casos triados e aos casos suspeitos não serem, em sua totalidade, encaminhados para o ambulatório do HU/UFS. Utilizamos, como procedimento de análise, a ogiva percentual da idade das crianças testadas (6), sendo comparada à ogiva nacional dos casos de HC da Itália em 1991/92, 96 (9,10) e de Sergipe, no 2º semestre de 1995 (4).

Os pontos de corte para o TSH, T4 e fenilalanina foram calculados a partir dos limites superiores do intervalo de confiança de 95%, segundo metodologia descrita (7,11-14). A média e o desvio-padrão dos resultados foram calculados com tamanhos de amostras significativas e com erro relativo menor que 5%.

Os valores do TSH (método imunofluorimétrico), T4 (método imunofluorimétrico) e PKU (método enzimático colorimétrico), em coleta de sangue do calcanhar em papel filtro, nos casos alterados, foram confirmados através da média aritmética dos resultados em duplicata da mesma amostra. De 1998 a dezembro de 2000, o PTN utilizava, na sua triagem para o HC, as determinações simultâneas do TSH e do T4 no papel filtro em todas as crianças triadas. Em nenhum caso de HC, o TSH estava com concentração dentro do normal, abaixo do ponto de corte. Por essa razão, foi suprimida a determinação do T4 na triagem em papel filtro.

O ponto de corte (PC) do Programa de Triagem Neonatal de Sergipe para definição de suspeito de caso em papel filtro foi acima de $10,5 \mu U/ml$ ($M + 7,3DP$) para o TSH, menor que $3,7 \mu g/dl$ ($M - 2DP$) para o T4 quando realizado e acima de $5,9 mg/dl$ ($M + 3DP$) para fenilalanina. Na confirmação do diagnóstico, foram consideradas normais as concentrações séricas de TSH

(imunofluorimétrico) menor ou igual a 4,2 μ U/ml, T4 (imunofluorimétrico) entre 7,2 e 16,1 μ g/dl para o HC e de fenilalanina (enzimático colorimétrico) em papel filtro menor ou igual a 5,9mg/dl para PKU (1-3,7,11,12,14,15). A quantidade de crianças triadas foi dividida pelo número de casos para o cálculo da incidência. A apuração dos dados utilizou a planilha eletrônica Excel® (Microsoft).

RESULTADOS

A cobertura do PTN em Sergipe, em 2003, foi de 72% (Interior 67% e Capital 85%), contra 15% (Interior 5% e Capital 42%) para o 2º semestre de 1995 (4). Em 1995, as crianças que residiam no Interior do Estado deslocavam-se para a Capital a fim de que fosse realizada a coleta para a Triagem Neonatal. Hoje, o quantitativo de deslocamento é menor em decorrência de a coleta ser oferecida em quase todos os municípios sergipanos. A cobertura de 5% do PTN de residentes do Interior, em 1995, decorreu dos deslocamentos das crianças para a Capital. A partir de 1998, houve interiorização da coleta e, até dezembro de 2003, as coletas foram realizadas em 72 municípios (96% do total de municípios sergipanos), já que em 1995 as coletas eram realizadas apenas na Capital (4). Todos os 75 municípios sergipanos foram treinados pela coordenação do PTN para a realização da coleta, e todos dispuseram dos recursos financeiros, físicos e humanos necessários.

A evolução da cobertura no PTN, no Serviço Público de Saúde em Sergipe, está descrita na tabela 1.

Em 1998, a idade da criança na data da coleta do teste de triagem realizado no calcanhar no Posto de Saúde, foi de 24 \pm 19 dias (CV= 79%) e no 1º semestre/2003 foi de 13 \pm 12 dias (CV= 92%), sendo que 50% delas tinha idade superior a 10 dias. No 2º semes-

tre de 1995, esta idade era 30 \pm 19 dias (CV= 63%) e 50% delas tinha idade superior a 28 dias (4). Em 1998, quando os resultados das análises de sangue do teste de triagem para o HC foram avaliados pelo médico, a idade da criança foi de 49 \pm 22 dias (CV= 45%) e metade destas crianças tinha idade superior a 34 dias, e para o PKU de 48 \pm 22 dias (CV= 46%) e metade destas crianças tinha idade superior a 31 dias. No 1º semestre/2003, o resultado foi analisado pelo médico com a idade de 57 \pm 17 dias (CV= 30%) para o HC (TSH) e 64 \pm 17 dias (CV= 27%) para o PKU (fenilalanina). No 2º semestre/2003, após mudanças administrativas no HU, o resultado foi avaliado pelo médico quando as crianças apresentavam a idade de 28 \pm 15 dias (CV= 54%) para o HC e 25 \pm 15 dias (CV= 60%) para o PKU. Ressalte-se que, em 1995, o resultado do teste de triagem para o HC foi avaliado pelo médico quando a idade da criança era de 80 \pm 40 dias (CV= 50%), média maior que a média da idade no 2º semestre de 2003 (4). O tempo gasto pelo serviço de saúde entre a coleta e a entrega ao laboratório foi 10 \pm 8 dias (CV= 80%) no 1º semestre/2002 e 10 \pm 10 dias (CV= 100%) em exames realizados no 2º semestre de 2003. O tempo gasto entre o recebimento da coleta no laboratório e a realização do ensaio foi de 17 \pm 8 dias (CV= 47%) para o TSH e de 16 \pm 9 dias (CV= 56%) para a fenilalanina em exames coletados no 1º semestre de 2002, de 41 \pm 6 dias (CV= 15%) para o TSH e de 41 \pm 7 dias (CV= 10%) para a fenilalanina, em exames coletados no 1º semestre de 2003, e de 6 \pm 4 dias (CV= 67%), em exames coletados para o TSH, e de 3 \pm 3 dias (CV= 100%) para a fenilalanina no 2º semestre/2003.

Foi diagnosticado 1 caso de HC em 2994 crianças testadas no 2º semestre/1995 (4). Sua coleta foi com 58 dias e o tratamento iniciado com 71 dias de idade (4). De 1998 a 2003, foram diagnosticados 19

Tabela 1. Cobertura e quantidade de crianças triadas pelo PTN em Sergipe de 1995 a 2003.

Ano/Quantidade	Crianças Triadas pelo Serviço Público de Sergipe	% de Cobertura
1995	6590	16,57
1996	7013	16,95
1997	7179	17,18
1998	11763	28,80
1999	16202	40,12
2000	32669	81,57
2001	22541	57,55
2002	21169	58,87
2003	25554	71,53
1995 a 2003	142580	-

Fonte: DATASUS/Ministério da Saúde; SES/SE; IPH/SE; HU/UFMS; SIM/SINASC/Ministério da Saúde.

Obs.: Foram incluídos os exames de triagem realizados pelo laboratório privado conveniado com a Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe e os exames dos laboratórios públicos (IPH/SE e HU/UFMS).

casos de HC (14 do sexo feminino e 5 do sexo masculino) e 4 de PKU (2 do sexo feminino e 2 do sexo masculino) em 92.145 crianças triadas no Serviço Público de Saúde (HU/UFS e IPH/SE), com incidência de 1/4850 para o HC e de 1/23036 para o PKU. Não foram computados para os cálculos das incidências de HC e PKU os dados (número de crianças triadas e de casos identificados de HC e PKU) do laboratório privado conveniado ao Sistema Único de Saúde (SUS).

As coletas de sangue do calcanhar em papel filtro do PTN, nos 19 casos de HC (1998 a 2003), foram com 17 ± 10 dias de idade (CV= 59%) com variação de 3 a 33 dias (mediana 13 dias), com o TSH neonatal em papel filtro de $112,83 \pm 98,25 \mu\text{U/ml}$ (CV= 87%), com variação de $12,16 \mu\text{U/ml}$ a $416,36 \mu\text{U/ml}$ (mediana $77,78 \mu\text{U/ml}$); para o T4, de $3,03 \pm 2,93 \mu\text{g/dl}$ (CV= 97%), com variação de $0,4 \mu\text{g/dl}$ a $6,5 \mu\text{g/dl}$ (mediana $2,6 \mu\text{g/dl}$). Na confirmação do diagnóstico sérico para o HC, encontramos TSH com concentração de $192,37 \pm 175,62 \mu\text{U/ml}$ (variação de $8,7 \mu\text{U/ml}$ a $497 \mu\text{U/ml}$, mediana $151,00 \mu\text{U/ml}$ e CV= 91%), do T4 de $5,79 \pm 5,65 \mu\text{g/dl}$ (variação de $0,09 \mu\text{U/ml}$ a $17,05 \mu\text{U/ml}$, mediana $2,8 \mu\text{U/ml}$ e CV= 98%) e início da terapia hormonal com 49 ± 17 dias (CV= 35%) e variação de 21 a 86 dias (mediana 47 dias). O tratamento foi iniciado para o PKU com 51 ± 12 dias de idade (CV= 23%), com variação de 37 a 57 dias ($30,00 \pm 7,70 \text{mg/dl}$, CV= 33%) e variação de $19,4 \text{mg/dl}$ a $34,8 \text{mg/dl}$ na primeira amostra em papel filtro (mediana $27,4 \text{mg/dl}$), $25,92 \pm 9,84 \text{mg/dl}$ (CV= 38%) na confirmação do diagnóstico com variação de $20,02 \text{mg/dl}$ a $37,05 \text{mg/dl}$ (mediana $20,5 \text{mg/dl}$).

DISCUSSÃO

A triagem neonatal apresenta sensibilidade e especificidade de 97 e 99% respectivamente para o HC, 99% de sensibilidade e 99% de especificidade para o PKU (16,17). Desta forma, a triagem apresenta valor inquestionável, sendo realizada em muitos países (1,17,18). O mérito do programa, o objetivo da presente pesquisa, é a avaliação da cobertura e do tempo gasto nas diversas etapas do referido programa, haja vista que os atrasos no tratamento também são provocados por problemas administrativos, principalmente nos países tecnologicamente atrasados, devido à dificuldade que a população tem quanto ao acesso à cultura formal (educação escolar de qualidade) que exercita o raciocínio subjetivo e o contato com a ciência, legitimando-a e fazendo com que as orientações

do serviço de saúde sejam melhor atendidas. Este fato, aliado à pobreza, compromete a prevenção das sequelas do HC e PKU (1,5,16,19,20).

Os locais dos serviços de saúde e o seu funcionamento são fatores que interferem no acesso da população ao PTN. A heterogeneidade da distribuição geográfica da população interfere sobre a equidade dos serviços de triagem neonatal. A equidade é entendida como igualdade de acesso, direito do cidadão. A acessibilidade aos serviços de saúde é fundamental para que a equidade seja preservada (20) através da descentralização da coleta do PTN em todos os municípios sergipanos. A coleta do PTN, em 1995, era somente realizada na Capital. Já em 2003, a maioria dos municípios a realizava (96%).

As coberturas incompletas do PTN em Sergipe (tabela 1) são devidas à não realização da coleta em todos os recém-nascidos, responsabilidade prioritária das Secretarias de Saúde dos Municípios, e do desestímulo à triagem neonatal causado pela lentidão dos resultados dos exames liberados pelo laboratório, bem como da desorientação da população em relação à necessidade da triagem universal tempestiva. Mas a implantação de uma política estadual de saúde leva tempo para ser posta em prática. Mesmo em países tecnologicamente avançados como a Itália, foram precisos 17 anos para atingir uma cobertura de 100% no PTN (10). O PTN em Sergipe tem 6 anos de implantado e está com uma cobertura de 72% da população-alvo em 2003, não estando incluída a participação dos convênios privados de saúde, devido à informação não estar disponível para o Serviço Público de Saúde. Houve crescimento da cobertura de 1995 a 2003.

Alguns dos dados do PTN de Sergipe foram comparados aos dados nacionais da Itália da triagem neonatal para o HC (9,10). A tabela 2 mostra a distribuição relativa da idade das crianças submetidas ao PTN na data da coleta em Sergipe, no 2º semestre de 1995 (4), em 2003/SE, e na Itália em 1991/92 (9). Por sua vez, a figura 1 compara a idade da criança na qual o exame de triagem foi analisado pelo médico em Sergipe no 2º semestre de 1995 (4), em Sergipe no 2º semestre/2003 para o HC, e quando a terapia para o HC foi instituída nos pacientes italianos em 1991/92 (9), 1996 (10) e em Sergipe de 1998 a 2003.

A idade da criança, na data da coleta do PTN em Sergipe em 2003, foi de 12 ± 11 dias (CV= 92%), sendo ainda tardia (4,9,22,23), mas melhor que a da Itália 1991/92 e bem melhor que a de Sergipe no 2º semestre de 1995, que foi de 30 ± 19 e CV= 63% (tabela 2). Atualmente, o tratamento do HC é considerado tempestivo quando iniciado até 14 dias de idade

Tabela 2. Distribuição acumulada relativa à idade das crianças submetidas ao PTN na data da coleta em Sergipe 1995/2003 e na Itália 1991/1992.

Até, idade em dias	% Sergipe 2003	% Itália 1991/1992	% Sergipe 2º semestre 1995
7	39	5	4
14	74	50	17
16	79	63	22
18	82	72	27
21	86	82	34
28	93	93	49
29	93	94	50
30	94	95	59
32	95	96	63
35	96	96	70
42	98	98	82
49	99	99	89
56	99	99	94
63	100	99	99
70	100	100	99
90	100	100	100
120	100	100	100

Fonte: SORCINE e cols., 1994, SES - 2º semestre/1995, HU - 2003.

Os números em negrito correspondem à idade acumulada de 14 e 29 dias com os percentuais de crianças triadas em 2003 em Sergipe, em 1991/92 na Itália e no 2º semestre/1995 em Sergipe.

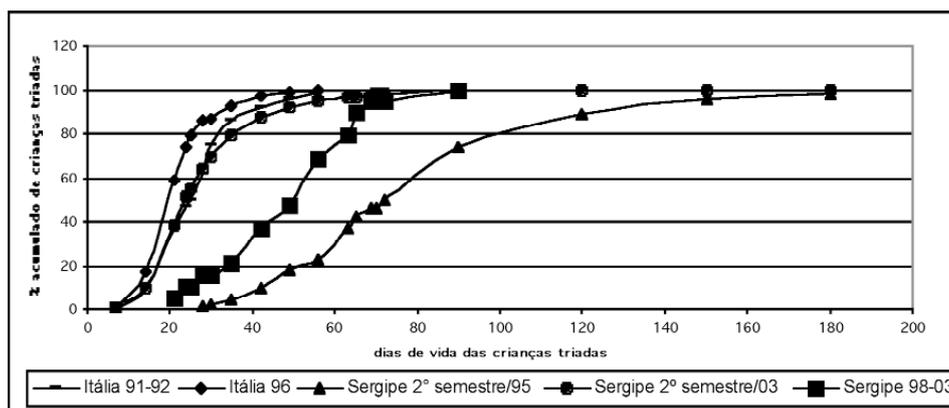


Figura 1. Distribuição de frequência acumulada relativa à idade das crianças quando foi iniciado o tratamento para o HC na Itália 91/92, 96 e em Sergipe de 98/03. Para efeito de comparação, mostra-se também a distribuição de frequência acumulada relativa, quando o exame da triagem foi analisado pelo médico no 2º semestre/95 e no 2º semestre/03 em Sergipe.

e tardio maior que 30 dias, e deve obedecer ao padrão de 3 a 7 dias para a idade na coleta do teste de triagem neonatal para o HC, em conjunto com a da fenilcetonúria, segundo Portaria nº 822/2001 do Ministério da Saúde (1,10,23-37).

O tempo gasto entre a coleta e a chegada do resultado no Laboratório do HU, em 2003, foi de 9 ± 10 dias (CV= 111%), maior que o recomendado pelo Ministério da Saúde (PT/GM 822/2001), que é de até 5 dias úteis, conduzindo a um atraso adicional para o diagnóstico e tratamento (Portaria nº 822/2001 do Ministério da Saúde).

O tempo gasto pelo serviço de saúde entre o recebimento da amostra no laboratório e a entrega do

resultado ao médico do PTN foi de 17 ± 8 dias (CV= 47%) para o TSH, 16 ± 9 dias (CV= 56%) para o PKU, no 1º semestre de 2002, e 6 ± 4 dias (CV= 67%) para o TSH e 3 ± 3 dias (CV= 100%) para o PKU no 2º semestre de 2003. Houve melhora do tempo gasto pelo laboratório, haja vista que todo exame com resultado acima do ponto de corte é levado ao conhecimento do médico do programa no mesmo dia da realização do ensaio, reduzindo o atraso para a reconvocação, a confirmação do diagnóstico e o tratamento. Porém, este tempo ainda é superior ao sugerido, que é de 3 dias (28).

Comparamos a idade da criança, no início do tratamento do HC em Sergipe de 1998 a 2003, com

o início na Itália em 1991/92 e 1996 (9,10) na figura 1. Verificamos que a curva do início do tratamento em Sergipe de 1998 a 2003 está em uma posição intermediária entre a posição de Sergipe no 2º semestre de 1995 (exame avaliado pelo médico) e a Itália em 1991/92, que é semelhante a Sergipe no 2º semestre de 2003 (exame avaliado pelo médico). Se forem aprimoradas as condições do 2º semestre de 2003 no PTN em Sergipe, a perspectiva é de antecipação do tratamento para idade semelhante à da Itália em 1996. A defasagem Sergipe 2003 versus Itália 1996 deve ser considerada como um desafio a ser vencido na implantação de programas de saúde pública em regiões em desenvolvimento. Todo esforço para antecipação do tratamento deve ser instituído para reduzir o risco de seqüelas mais sutis (22,23,32,35-37).

A incidência no Serviço Público de 1/4850 para o HC e de 1/23036 para o PKU está em conformidade com a literatura (17,18,22,23). As concentrações de T4, TSH, PKU, nos casos, também estão de acordo com a literatura (9-11,15,19,20,22-37).

A presente pesquisa é desdobramento da primeira dissertação de mestrado da área de saúde na UFS. Iniciou-se um período de articulação entre o Ministério da Saúde, a Secretaria de Estado da Saúde e a Universidade Federal de Sergipe, que estabeleceu o Hospital Universitário como Serviço de Referência para Triagem Neonatal no Estado de Sergipe. O aumento da cobertura das crianças nascidas no Estado, do número de Municípios no programa (96% dos existentes) e a melhora da tempestividade no início do tratamento demonstram o êxito desta articulação. Porém, há necessidade de uma atenção permanente para a melhoria do referido programa. Problemas como instabilidade administrativa e os existentes no quadro de profissionais envolvidos na execução e coordenação do programa devem ser contornados com o objetivo de garantir a efetividade deste programa de grande impacto social no Estado de Sergipe.

AGRADECIMENTOS

À Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe e ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe.

REFERÊNCIAS

1. LaFranchi S. Detecção neonatal de hipotireoidismo congênito: Uma história de sucesso? **Arq Bras Endocrinol Metab** 1995;39:80-8.
2. Zetterström R. Editorial comment on phenylketonuria. **Acta Paediatr** 1995;84:716-8.
3. Scriver CR. Science, medicine and phenylketonuria. **Acta Paediatr** 1994;407:11-8.
4. Ramalho RJR, Valido DP, Oliveira MHA. Avaliação do programa de triagem para o hipotireoidismo congênito no Estado de Sergipe. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2000;44:157-61.
5. Aguilar MJ, Ander-Egg E. **Avaliação de serviços e programas sociais**. Petrópolis: Vozes, 1994.
6. Leme RA S. **Curso de Estatística, Elementos**. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico S.A. 3ª ed, 1969.
7. Berquó ES, Souza JMP, Gottlieb SLD. **Bioestatística**. São Paulo: EPU, 1981.
8. Rouquayrol MZ. **Epidemiologia & saúde**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1986.
9. Sorcini M, Fazzini C, Oliveiri A, Grandolfo ME, Medda E, Stazi MA, et al. Lo screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito in Italia. Il registro nazionale. **Ann Ist Super Sanita** 1994;30:275-87.
10. Oliveiri A, Fazzini C, Grandolfo ME, Medda E, Stazi MA, D Archivio M, et al. La rivalutazione della diagnosi nell'ipotiroidismo congenito. **Ann Ist Super Sanita** 1999;35:273-82.
11. American Academy of Pediatrics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. **Pediatrics** 1993;91:1203-9.
12. Walfish PG. Thyroid function in pediatrics. In: Hicks JM, Boeckx RL, editors. **Pediatric Clinical Chemistry**. Philadelphia; 1984. p. 170-239.
13. Forattini OP. **Epidemiologia Geral**. Livraria e Editora Artes Médicas Ltda; 1986.
14. Dhondt JL, Paux E. Evaluation of an enzymatic, colorimetric method for the neonatal screening of phenylketonuria. **Screening** 1993;2:141-7.
15. Schulze A, Mayatepek E, Hoffmann GF. Evaluation of 6-year application of the enzymatic colorimetric phenylalanine assay in the setting of neonatal screening for phenylketonuria. **Clin Chim Acta** 2002;317:27-37.
16. Pharoah POD, Madden MP. Audit of screening for hypothyroidism. **Arch Dis Child** 1992;67:1073-6.
17. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. **Health Technol Assess** 1997;1:27-31.
18. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. **Horm Res** 1992;38:230-5.
19. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening program for congenital hypothyroidism: prevalence of missed. **Ped Clin N Am** 1987;34:881-90.
20. Dussault JH, Mitchell ML, LaFranchi S, Murphey WH. Regional screening for Congenital Hypothyroidism: results of screening one million North American infants with filter paper spot T4-TSH. In: Burrow GN, Dussault JH. **Neonatal Thyroid Screening**. New York: Raven Press, 1980. p. 155-65.
21. Unglerf CVS. O enfoque da acessibilidade no planejamento da localização e dimensão de serviços de saúde. **Rev Saúde Públ** 1990;24:445-52.

22. Rivero A, Chueca M, Garcia de Juan JF, Elso J, Olivera JE, Grijalba A, et al. Programa de detección precoz de la hiperfenilalaninemia: 11 años de andadura. **An Sist Sanit Navar** 1998;21:1-5.
23. Oyarzábal M, Chueca M, Elso J, Sola A. Screening neonatal del Hipotiroidismo congénito: resultados del programa en Navarra. **An Sist Sanit Navar** 1998;21:6-15.
24. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. **Br Med J** 1984;2893:1171-4.
25. Fisher DA. Clinical review 19. Management of congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:523-9.
26. Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. **J Pediatr** 1995;126:380-6.
27. Smith I. Treatment of phenylalanine hydroxylase deficiency. **Acta Paediatr** 1994;407:60-5.
28. Majeed-Saidan MA, Joyce B, Khan M, Hamam HD. Congenital hypothyroidism: the Riyadh Military Hospital experience. **Clinical Endocrinology** 1993;38:191-5.
29. Burgard P, Armbruster M, Schmidt E, Rupp A. Psychopathology of patients treated early for phenylketonuria: results of the German collaborative study of phenylketonuria. **Acta Paediatr** 1994;407:108-10.
30. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. **J Pediatr** 1996;128:548-54.
31. Irons M. Screening for metabolic disorders. **Pediatr Clin North Am** 1993;40:1073-85.
32. Saslow JG, Post EM, Southard CA. Thyroid screening for early discharged infants. **Pediatrics** 1996;98:41-3.
33. Verkerk PH, Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick P. Congenital hypothyroidism screening and the cutoff for thyrotropin measurement: recommendations from the Netherlands. **Am J Public Health** 1993;83:868-71.
34. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. **Pediatric Res** 1988;24:6-8.
35. Campos SP, Sandberg DE, Barrick C, Voorhess ML, Macgillivray MH. Outcome of lower l-thyroxine dose for treatment of congenital hypothyroidism. **Clin Pediatr** 1995;34:514-20.
36. Bellman SC, Davies A, Fuggle PG, Grant DB, Smith I. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child** 1996;74:215-8.
37. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Vliet GV. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:222-7.

Endereço para correspondência:

Manuel H. Aguiar-Oliveira
Departamento de Medicina
Hospital Universitário
Rua Cláudio Batista s/no.
49060-100 Aracaju, Sergipe
Fax: (79) 214-2491
E-mail: herminio@ufs.br / herminio@infonet.com.br