



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**EFETIVIDADE DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE SERGIPE NO ANO DE 2015**

LYCIANNE GABRIELA DOS SANTOS OLIVEIRA

ARACAJU (SE)

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

EFETIVIDADE DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE SERGIPE NO ANO DE 2015

LYCIANNE GABRIELA DOS SANTOS OLIVEIRA

Monografia apresentada à Universidade
Federal de Sergipe como requisito parcial para
conclusão do curso de Medicina do Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elenilde Gomes
Santos

ARACAJU (SE)

2017

LYCIANNE GABRIELA DOS SANTOS OLIVEIRA

EFETIVIDADE DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE SERGIPE NO ANO DE 2015

Monografia apresentada à Universidade
Federal de Sergipe como requisito parcial para
conclusão do curso de Medicina do Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde

Aracaju, ____/____/____

Autora: Lycianne Gabriela dos Santos Oliveira

ARACAJU (SE)

2017

LYCIANNE GABRIELA DOS SANTOS OLIVEIRA

**EFETIVIDADE DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE SERGIPE NO ANO DE 2015**

APROVADA EM: ____/____/____

**Monografia apresentada à Universidade
Federal de Sergipe como requisito parcial
para conclusão do curso de Medicina do
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde**

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elenilde Gomes Santos

BANCA EXAMINADORA

Examinador 1

Examinador 2

Examinador 3

ARACAJU (SE)

2017

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo amor e presença constantes em minha vida;

Aos meus pais, Gilson e Creuza, por todo o apoio e ensinamentos dados a mim em todos esses anos, sem os quais nenhuma conquista seria possível;

Aos meus irmãos, Lynus e Lycia, pela presença em todos esses anos e por estarem felizes por essa conquista;

Aos amigos da faculdade ou não, que tornaram os dias mais leves com atitudes e palavras de motivação;

Ao meu querido namorado, Edimário, que tem me ensinado com carinho, paciência e companheirismo que o amor é capaz de unir perfeitamente todas as coisas;

A minha orientadora, Dr.^a Elenilde Gomes, que me instruiu durante a preparação desse trabalho, com compreensão, entusiasmo e sabedoria. Todas as orientações contribuíram para o entendimento do padrão de um bom trabalho científico;

Aos pacientes, motivo de toda a dedicação.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
ADH	Hormônio Antidiurético
GH	Hormônio do Crescimento
HC	Hipotireoidismo congênito
HU	Hospital Universitário
L-T4	Levotiroxina
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PTN	Programa de Triagem Neonatal
QI	Coeficiente de inteligência
RN	Recém-nascido
SES	Secretaria de Estado da Saúde
SNC	Sistema nervoso central
SRTN	Serviço de Referência em Triagem Neonatal
T4	Tiroxina
T3	Triiodotironina
TRBAbs	Anticorpos Bloqueadores do receptor de tirotropina
TRH	Hormônio liberador hipotalâmico
TSH	Hormônio tireoestimulante

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO	10
2.1	DEFINIÇÃO	10
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	11
2.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	12
2.4	DIAGNÓSTICO	13
2.5	ETIOLOGIA	14
2.6	TRATAMENTO	18
2.7	PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL	20
2.7.1	PTN NO MUNDO	23
2.7.2	PTN NO BRASIL	24
2.7.3	PTN EM SERGIPE	26
	REFERÊNCIAS	28
3	NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	36
3.1	TIPOS DE ARTIGOS PUBLICADOS	38
3.2	ORIENTAÇÕES GERAIS	40
3.3	LISTA DE VERIFICAÇÃO	50
4	ARTIGO ORIGINAL	51
4.1	RESUMO	53
4.2	ABSTRACT	54
4.3	INTRODUÇÃO	55
4.4	MÉTODOS	57
4.5	RESULTADOS	59
4.6	DISCUSSÃO	61
4.7	TABELA	66
4.8	GRÁFICO	67
	AGRADECIMENTOS	68
	REFERÊNCIAS	69

REVISÃO DE LITERATURA

1 INTRODUÇÃO

Hipotireoidismo é a condição clínica advinda da baixa produção ou da ação insatisfatória dos hormônios tireoidianos. Hipotireoidismo Congênito (HC) é aquele diagnosticado ao nascimento e consiste no distúrbio endócrino congênito de maior frequência (MACIEL et al, 2013).

Alguns fatores epidemiológicos estão associados a maior incidência da doença, como etnia hispânica, nascimentos prematuros, crianças com baixo peso, gemelares e nascidos de mães com idade maior que 30 anos (FORD, 2014). Sexo feminino e Síndrome de Down também foram correlacionados a doença (HINTON, 2010; MACIEL, 2013). Com relação a incidência da doença, houve grande mudança nos números depois da implantação dos programas de triagem neonatal (PTN). Após a implantação destes, a incidência que era de 1:7000 a 1:10000 passou a ser de 1:3000 a 1:4000 (ALM, 1978; FISHER, 1983).

A deficiência dos hormônios tireoidianos afeta os mais diversos tecidos em maior ou menor grau, retardando a velocidade de crescimento, a maturação óssea e o desenvolvimento neuropsicomotor. Além disso, o HC está associado a maior incidência de malformações congênitas cardíacas, neurológicas e geniturinárias; e maior associação com síndromes raras como a Síndrome de Pendred, Síndrome de Bamforth-Lazarus e Síndrome de Kocher-Debre-Semelaigne (RASTOGI, 2010).

O reconhecimento da doença baseado exclusivamente na apresentação clínica tem valor limitado, pois nos primeiros dias de vida (quando ainda é possível evitar as graves consequências da doença) apenas 5% das crianças podem ser diagnosticadas dessa forma (PEZZUTI, 2009; NASCIMENTO, 2011). Os sinais clássicos da doença incluem: presença de hérnia umbilical, macroglossia, fontanela posterior ampla, suturas amplas, icterícia por mais de 10 dias, sucção débil, letargia, constipação, déficit ponderal, extremidades frias, pele áspera ou marmorata, choro rouco, bradicardia, sopro cardíaco (RASTOGI, 2010).

Tendo em vista que o HC é considerado uma das mais importantes causas evitáveis de retardo mental, torna-se nítida a importância do seu diagnóstico precoce através da triagem neonatal. O rastreamento para HC representa um modelo de Medicina Preventiva em que é possível prevenir déficits cognitivos leve, moderado e severo e com isso há um impacto

econômico em termos de gastos em saúde (GEELHOED et al, 2005; ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006).

O primeiro programa de triagem neonatal para HC surgiu em 1974 em Quebec e desde então, houve nítido sucesso na prevenção de déficits neurológicos severos em todo o mundo (DUSSAULT, 1999; SIMONEAU-ROY, 2004). No Brasil, a triagem neonatal para HC tornou-se obrigatória em 13 de julho de 1990 através da Lei Federal nº. 8.069, que estendeu a obrigatoriedade para as crianças nascidas em todo o território nacional em estabelecimentos públicos ou privados (MAGALHÃES, 2009). Mas, foi apenas por meio da portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, que a triagem neonatal tornou-se viável em todos os estados brasileiros dentro do Sistema Único de Saúde e foram instituídos os SRTN (Serviço de Referência em Triagem Neonatal) (NASCIMENTO, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2001). No Brasil, assim como na maioria dos países, a estratégia do programa consiste na dosagem inicial de TSH em papel-filtro e se houver alteração no resultado, a criança é convocada para a dosagem de TSH, T4 total e/ou livre séricos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2013; FORD, 2014).

Em Sergipe, o programa vem obtendo grandes avanços desde que foi iniciado pela Secretaria de Estado da Saúde (SES) em 1993. Partindo-se de uma taxa de cobertura de 15% em 1995, atingindo 79,78% em 2010. Porém grandes desafios ainda precisam ser superados. Observações contínuas do programa têm sido feitas por autores como Ramalho e colaboradores, tornando nítida a importância de avaliar o quão efetivo tem sido o programa em nosso estado ao longo dos anos, dentro dos panoramas nacional e internacional (RAMALHO et al, 2000; MATOS, 2015).

2 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

2.1 DEFINIÇÃO

O Hipotireoidismo Congênito (HC) é definido como a deficiência de hormônio tireoidiano presente ao nascimento. (RASTOGI; LAFRANCHI, 2010). O hormônio tireoidiano é fundamental para o desenvolvimento neurológico no feto e nas fases precoces do período neonatal, pois contribui na mielinização dos neurônios. Além disso, está relacionado à maturação óssea, liberação de hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina (JAPANESE SOCIETY FOR PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 2015).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Antes dos primeiros programas de triagem neonatal, a incidência de HC era de 1:7000 a 1:10000 (ALM, 1978). Após os programas iniciados nas décadas de 70 e 80, a incidência passou a ser de 1:3000 a 1:4000 (FISHER, 1983).

Um estudo avaliou que nos EUA a incidência de HC praticamente dobrou, sendo que em 1987 era de 1:3985 e em 2002 passou a ser de 1:2273. O mesmo estudo relatou que especificamente no estado americano de Nova Iorque o aumento na incidência de HC pode ser atribuído a mudanças na estrutura demográfica da população, entre elas o aumento de 73% no número de nascimentos de hispânicos e de 37% no número de nascimentos de asiáticos. Houve também associação desta elevação na incidência com o aumento de nascimentos prematuros, crianças com baixo peso, gemelares e nascidos de mães com idade maior que 30 anos (HARRIS, 2007; RASTOGI e LAFRANCHI, 2010; FORD, 2014).

Um estudo realizado na Nova Zelândia também atribuiu a elevação da incidência de HC a mudanças na composição étnica, dentre elas, a taxa elevada de nascidos de origem étnica asiática (ALBERT, 2012).

Em países como a Índia, a incidência de HC varia de 1:476 a 1:700, valores bem superiores aos encontrados em países ocidentais. Porém não é possível obter a exata incidência de HC naquele país, pois nele não existe um programa de triagem neonatal universal, mas apenas programas esporádicos associados a sistemas de saúde regionais (SALIM, 2014).

Nos trabalhos analisados, a etnia negra foi associada às menores taxas de incidência de HC (HINTON, 2010; HARRIS, 2007; ZHAO, 2016).

O sexo feminino tem maior associação com HC, com uma relação que varia de 1,5:1 (HINTON, 2010) a 2:1 (RASTOGI, 2010). Entre as crianças com Síndrome de Down, o risco de HC é 35 vezes maior que na população geral (MACIEL, 2013).

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Normalmente, os sinais clínicos do HC são sutis e não detectáveis logo ao nascer. Isso se deve a passagem do hormônio tireoidiano materno através da placenta, refletindo num efeito protetor, especialmente para o tecido cerebral, das consequências deletérias da ausência total do hormônio. Isso pode ser comprovado pela dosagem da concentração de T4 no sangue do cordão umbilical, que é em torno de 1/3 a 1/2 da concentração do hormônio em crianças normais e pelo fato de que quando há hipotireoidismo materno concomitante o desenvolvimento neuropsicomotor é prejudicado mesmo com a instituição de tratamento precoce. Além disso, na maior parte dos casos de HC, existe uma proporção mínima de tecido tireoidiano funcionante e uma conversão intracerebral de T4 em T3 aumentada devido a elevação dos níveis de tiroxina desidrodase tipo 2, enzima que converte o T4 em T3 no SNC (Sistema Nervoso Central). Sabe-se ainda que o hormônio tireoidiano tem taxa de liberação lenta, por encontrar-se ligado a proteínas no plasma e nas células, e mesmo quando atinge sua atividade máxima (10 a 12 dias após ser liberado) declina com meia-vida de 15 dias, o que justifica a ausência de sinais de HC nas primeiras três a quatro semanas de vida (HALL, 2011; RASTOGI, 2010; ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2010; NASCIMENTO, 2011)

Apenas 5% das crianças podem receber o diagnóstico de HC por meio da apresentação clínica nos primeiros dias de vida e por isso há limitação do uso dos sinais clínicos para o diagnóstico (PEZZUTI, 2009; NASCIMENTO, 2011). Dentre os principais sinais e sintomas que podem estar presentes podemos citar: presença de hérnia umbilical, macroglossia, fontanela posterior ampla, suturas amplas, icterícia por mais de 10 dias, sucção débil, letargia, constipação, déficit ponderal, extremidades frias, pele áspera ou marmorata, choro rouco, bradicardia, sopro cardíaco. Alguns estudos mostraram que os sinais mais prevalentes são: icterícia prolongada, sucção débil e letargia (RASTOGI, 2010; GRANT 1992; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010).

Posteriormente, a criança não tratada pode evoluir durante a adolescência com atraso puberal ou, mais raramente, com puberdade precoce. Tardamente, poderá ocorrer hipertrofia dos tireotrofos, com aumento de hipófise e sela túrcica e déficit de crescimento (SETIAN, 2007). Contudo, o retardo mental é a consequência mais temida do HC e pode ser evitada com o diagnóstico e instituição precoce do tratamento (SIMONS, 1994; ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2010).

2.4 DIAGNÓSTICO

Como já foi dito, o quadro clínico no HC se estabelece de forma lenta e somente uma parcela mínima (5%) das crianças podem ser diagnosticadas precocemente por meio dos sinais clínicos. Por essa razão e pela importância do diagnóstico precoce visando evitar o desenvolvimento neuropsicomotor inadequado foram criados os PTN (Programas de Triagem Neonatal) (MACIEL, 2013; NASCIMENTO, 2011).

Inicialmente é feito um teste de triagem a partir da coleta de sangue do calcanhar do recém-nascido (RN) em papel-filtro, entre o segundo e quarto dias de vida (MACIEL, 2013). Porém o Ministério da Saúde orienta a coleta entre o terceiro e o quinto dias de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Na maioria dos países em que é adotado o PTN, é feita uma dosagem de TSH no teste de triagem e se os resultados forem alterados de acordo com um ponto de corte, o RN é convocado para teste confirmatório e são dosados TSH e T4 livre ou total e o diagnóstico é firmado, sendo posteriormente realizada investigação da etiologia do HC (MACIEL, 2013; ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006).

2.5 ETIOLOGIA

Após diagnosticado o HC, outros testes podem ser realizados para avaliar a etiologia da doença. Entre eles, a cintilografia de tireoide, ultrassonografia, medida de tireoglobulina sérica, medida de anticorpo tireoidiano, medida de iodo urinário e estudo das mutações genéticas. Contudo, por não alterarem a conduta terapêutica, a realização de tais testes não deve adiar o início do tratamento (RASTOGI, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O HC pode ser classificado em permanente (90% dos casos) e transitório (10%). O primeiro pode ser de etiologia primária ou secundária (central). Nos países sem deficiência de iodo, 80-85% dos casos de HC primário estão associados a disgenesia (defeitos no desenvolvimento) da glândula e 10-15% a disormonogênese (deficiência na produção de hormônio tireoidiano), ineficácia no transporte, metabolismo ou resistência à ação do hormônio tireoidiano. Hipotireoidismo de causa central ocorre devido a defeito na formação ou ligação de TRH e produção de TSH e é a causa menos comum, com uma incidência de 1:50000 a 1:100000 dos RN (BROWN e DEMMER, 2002; RASTOGI, 2010).

A disgenesia pode ocorrer de três formas possíveis: ectopia, atireose ou hipoplasia da glândula. A ectopia é responsável por 2/3 dos casos de disgenesia, sendo o 1/3 restante correspondente a atireose e a hipoplasia da glândula (RASTOGI, 2010). A disgenesia é mais frequente em meninas, com uma predominância marcante para a ectopia, sendo a proporção de 3:1 em relação ao sexo masculino (EUGÈNE, 2005). Estudos ultrassonográficos revelaram a presença de cistos ao longo do trajeto normal do ducto tireoglossos e a presença de tecido tímico na área vazia correspondente a localização normal da tireoide tanto nos casos de ectopia como nos de hipoplasia (BUBUTEISHVILI, 2003).

Sabe-se que a maioria dos casos de disgenesia é de origem esporádica e apenas 2% é de ocorrência familiar. A ocorrência familiar, o fato de ser mais prevalente em determinados grupos étnicos como hispânicos, a prevalência maior no sexo feminino e em crianças com Síndrome de Down sugerem uma possível associação da disgenesia com fatores genéticos. (BROWN e DEMMER, 2002; CASTANET, 2001). Entre os genes envolvidos, podemos citar PAX-8, TTF-2, NKX2.1, NKX2.5 que estão envolvidos na organogênese e migração da glândula e já foram encontrados num pequeno número de pacientes com disgenesia. Tais genes também estão envolvidos com o desenvolvimento embrionário de outros tecidos e isso pode ser demonstrado pelo fato de que quando estão mutados ocorre incidência maior de síndromes nas quais há concomitância de disgenesia de tireoide e outras distorções do que disgenesia de tireoide isoladamente. Por exemplo, mutação de TTF-2 está relacionada a

Síndrome de Bamforth-Lazarus: disgenesia de tireoide, atresia coanal, fenda palatina; mutação de NKX2.1: HC, angústia respiratória e ataxia (FERRARA, 2008; MOYA, 2006); mutação de NKX2.5: disgenesia de tireoide, malformações cardíacas (DENTICE, 2006).

A hipoplasia da glândula tem sido associada a mutações no gene do receptor de TSH, causando resistência a esse hormônio. A maior parte dos casos está relacionada a uma mutação de origem autossômica recessiva, sendo que nesses casos há dificuldade de discernir a real existência de tecido tireoidiano com os métodos de imagem atuais (ABRAMOWICZ, 1997; BROWN, 2002).

Com relação a disormonogênese, a causa genética está bem documentada na literatura, sendo que boa parte dos casos apresenta correlação positiva com anormalidades genéticas, geralmente de padrão autossômico recessivo. Frequentemente, a disormonogênese está associada a mutações no gene da peroxidase tireoidiana, causando defeitos na atividade dessa enzima (AVBELJ, 2007), o que ocasiona problemas na organificação de iodo de forma parcial ou total e para seu diagnóstico é necessária a realização do teste do perclorato. Nos pacientes portadores de defeito de organificação, haverá depois da administração do perclorato, uma liberação imediata e completa do radioiodo intratireoidiano acumulado. Considera-se uma descarga maior que 50% um defeito completo de organificação, enquanto uma descarga entre 20 a 50% demonstra um defeito parcial de organificação (PERONE, 2004).

Outra causa de disormonogênese inclui um defeito no transportador de iodeto da membrana basal: NIS “*sodium-iodide symporter*” e nesse caso a clínica consiste de: Hipotireoidismo, bócio, baixa captação de iodo (determinada por cintilografia) e baixa relação saliva/plasma de iodo (DE LA VIEJA, 2000). Mutações no gene que codifica a tireoglobulina também constituem uma das causas da doença e nesse caso os seguintes critérios são sugestivos da deficiência de tireoglobulina: bócio, hipotireoidismo, alta absorção de iodo, baixa tireoglobulina sérica, TSH sérico elevado com simultâneos baixos ou normais níveis séricos de T4 e T3 (GUTNISKY, 2004). Foram encontradas também mutações nos genes da tireoide oxidase 1 (THOX1) e tireoide oxidase 2 (THOX2) que levam a disormonogênese devido a deficiência na geração de peróxido de hidrogênio (MORENO, 2002; WASSNER E BROWN, 2013).

O conceito de HC transitório é divergente na literatura. Os principais pontos de discordância se referem a: se o diagnóstico inicial é baseado em um teste de rastreamento ou em teste sérico confirmatório; se tanto o TSH como o T4 devem estar alterados; o tempo decorrido pra que as concentrações se normalizem nos testes séricos posteriores; se os RN

identificados devem receber levotiroxina. Os programas norte-americanos demonstram bem essa divergência. No estado da Califórnia, por exemplo, o HC transitório é definido como elevada concentração de TSH que retorna ao normal dentro do período neonatal (28 dias); já em Michigan definem que crianças com HC transitório são aquelas que necessitam de levotiroxina por um período menor ou até os 3 anos e depois não há mais necessidade desse tratamento (PARKS, 2010). Alguns autores incluem tanto os casos de Hipotireoidismo (T4 baixo e TSH elevado) quanto os casos de Hipertireotropinemia (T4 normal e TSH elevado) no conceito de Hipotireoidismo Congênito transitório. (JONES, 2006; PARKS, 2010).

O HC transitório pode ser causado por fatores neonatais e maternos. Entre os fatores maternos podemos citar o uso de medicações antitireoidianas no tratamento de hipertireoidismo materno, como o propiltiouracil e o metimazol. Tais medicações atravessam a placenta e inibem a produção fetal de hormônio tireoidiano. Podem ser citados ainda os anticorpos bloqueadores do receptor de tirotropina transplacentários e exposição a excesso ou deficiência de iodo. Com relação aos fatores neonatais, há a deficiência ou excesso de iodo neonatais, hemangioma hepático congênito e mutações nos genes codificadores para DUOX e DUOX2. (RASTOGI, 2010).

Os anticorpos bloqueadores do receptor de tirotropina (TRBAbs) são gerados no contexto da doença tireoidiana materna autoimune como Doença de Graves, Tireoidite Linfocítica Crônica e Hipotireoidismo adquirido. Nesse contexto, os TRBAbs que tem meia-vida de 4 semanas bloqueiam os receptores de tireotropina. O tratamento com hormônio tireoidiano nesses casos deve ser feito por 3 a 6 meses (PARKS, 2010).

A deficiência de iodo como causa de HC é especialmente prejudicial aos prematuros (ARES, 2005). Tal deficiência pode ser resultado de déficit de iodo materno e exposição a perclorato (que compete com íon iodeto). Os valores para um teste de concentração de iodo urinário considerados normais em neonatos estão entre 50 e 100 mcg (RASTOGI, 2010). Já o excesso de iodo está associado ao uso de antissépticos contendo iodo, agentes contrastantes, uso de drogas como amiodarona (que contém grande quantidade de iodo) e ingestão de mariscos (PARKS, 2010).

O HC Central é causado principalmente por defeito na produção de TSH associado comumente a hipopituitarismo congênito, como resultado de mutações em genes que regulam desenvolvimento da hipófise: HESX1, LHX3, LHX4, PIT1 e PROP1. Nestes casos, ocorre deficiência na produção de TSH juntamente com déficit na produção de hormônio do crescimento (GH), hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e hormônio antidiurético (ADH)

(RASTOGI, 2010). Mutações no gene IGSF1 foram recentemente associadas a uma forma de HC central ligada ao X. IGSF1 é uma proteína de membrana altamente expressa na hipófise anterior e sua mutação leva a diminuição da concentração de TSH, expressão reduzida do receptor de TRH e baixas concentrações de T3, levando ao Hipotireoidismo Central, deficiência parcial de hormônio do crescimento, baixa concentração de prolactina e crescimento testicular exacerbado (SUN, 2012; WASSNER E BROWN, 2013).

2.6 TRATAMENTO

O principal objetivo do tratamento do HC é garantir o crescimento e desenvolvimento neuropsicológico adequados (DELVECCHIO, 2015). A idade ideal para início da terapia é de no máximo 14 dias de vida e a terapêutica de escolha consiste na administração via oral de levotiroxina (L-T4) (NASCIMENTO, 2011). A dose inicial recomendada é 10–15 $\mu\text{g/kg/dia}$, sendo que o objetivo é normalizar o T4 e T4 livre em 2 semanas e o TSH em 1 mês. A meta deve ser de T4 entre 10-16 $\mu\text{g/dL}$ (130-206 nmol/L), T4 livre entre 1,4-2,3 ng/dL (18-30 pmol/L) e TSH entre 0,5 e 2 mU/L nos primeiros três anos de vida (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006; RASTOGI, 2010; TOUBLANC, 1999). O comprimido deve ser esmagado e dissolvido em uma pequena quantidade de água, administrado entre as mamadas e não deve ser administrado concomitante a substâncias como soja, ferro ou cálcio, pois interferem na absorção (MACIEL, 2013).

A terapêutica pode ser individualizada de acordo com a severidade do HC (FORD, 2014). Em um estudo realizado na Nova Zelândia, a dose utilizada variou de acordo com a etiologia do HC. Tipicamente, os pacientes com atireose constituem os casos mais severos e aqueles com ectopia e disormonogênese constituem os casos mais brandos (DELVECCHIO, 2015), sendo que para os pacientes com disormonogênese a dose inicial foi de 10,3 $\mu\text{g/kg/dia}$; atireose foi de 15 $\mu\text{g/kg/dia}$ e ectopia foi 12,4 $\mu\text{g/kg/dia}$. Com essa estratégia, os níveis de T4 desejados foram alcançados com 1 semana de tratamento e TSH dentro de 2 semanas de tratamento na maioria dos pacientes (MATHAI, 2008). Outros trabalhos sugerem a adoção de uma dose padrão independentemente da severidade ou etiologia do HC (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006; SELVA, 2005). Em alguns pacientes, os níveis de TSH permanecem aumentados, mesmo com a normalização dos níveis de T4 e isso pode ser relacionado a um mecanismo anormal de feedback negativo adquirido intraútero e persiste em 10% das crianças (SELVA, 2002; RASTOGI, 2010).

Com relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, muitos trabalhos demonstram que até mesmo quando a terapia é iniciada precocemente, 77% desses indivíduos apresentam algum dano neurológico como déficit na habilidade aritmética, discurso ou coordenação motora fina e anormalidades em potenciais evocados auditivos, isso é devido a necessidade do hormônio tireoidiano em níveis adequados para o desenvolvimento cerebral pré-natal (CHOU, 2002; LENEMAN, 2001, ROVET, 2000). Outro estudo demonstrou que pacientes tratados com baixas doses (9,5 $\mu\text{g/kg/dia}$) e após 13 dias de vida não alcançaram o desenvolvimento neuropsicomotor adequado mesmo quando se tratava de HC leve (ectopia e disormonogênese

parcial) (BONGERS-SCHOKKING, 2000). Em uma revisão de literatura, 11 estudos mostraram que quando o início do tratamento é precoce (12 a 30 dias de vida) os indivíduos tiveram um QI 15,7 mais alto que aqueles iniciados tardiamente (após os 30 dias de vida). Na mesma revisão de literatura, dez trabalhos revelaram que quando uma dose inicial mais baixa é usada, o resultado é um QI mais baixo, em média 12,3 pontos; e dois trabalhos encontraram um QI mais elevado com doses mais baixas sendo usadas. Assim, diante da controvérsia, a dose de 10-15 $\mu\text{g/kg/dia}$ constitui-se na dose com melhor resultado (LAFRANCHI, 2007).

O acompanhamento do HC com as dosagens de T4 e TSH deve ser feito a cada 2-4 semanas depois do início da terapia, a 1-2 meses nos primeiros 6 meses de vida, a cada 3-4 meses entre 6 meses e 3 anos de vida, a cada 6 -12 meses até o desenvolvimento completo. Quando houver dúvidas com relação a aderência ao tratamento, valores anormais dos testes ou mudança na dose da medicação, as dosagens de T4 e TSH devem ser feitas num intervalo mais frequente. Em especial, quando houver mudança na dose de L-T4, os testes séricos devem ser repetidos 4 semanas depois dessa alteração (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006; RASTOGI, 2010).

2.7 PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL (PTN)

O teste de triagem neonatal consiste na análise de amostras de sangue coletadas em papel-filtro e deve possuir alta sensibilidade e especificidade, tendo baixo valor preditivo positivo para doenças raras. A proposta é diagnosticar e tratar precocemente doenças congênitas, assintomáticas no período neonatal, garantindo o adequado desenvolvimento dessas crianças (BOTLER, 2012). No caso da triagem neonatal para HC, o objetivo é tratar precocemente os casos diagnosticados para evitar déficits neurológicos. Desde que foram estabelecidos em 1970, tais programas tem obtido sucesso na erradicação da deficiência mental severa (DONALDSON, 2013, BARGAGNA, 1999; SIMONEAU-ROY, 2004). Assim, é preciso cumprir prazos nas diversas etapas do programa para não atrasar o diagnóstico e tratamento desses neonatos (NASCIMENTO, 2011; MEIRELLES, 2000; NUNES, 2013).

A acurácia dos testes depende da qualidade da amostra de sangue colhida do calcanhar da criança, que deve preencher o círculo correspondente no papel-filtro. Amostras insatisfatórias comprometem a qualidade do exame e atrasam o diagnóstico de HC, pois a criança tem de ser convocada para uma nova coleta. Além disso, as amostras devem ser acondicionadas em temperatura ambiente, evitando-se o calor excessivo e não devem ser manipuladas ou colocadas em contato com superfícies molhadas ou qualquer outra substância. As amostras não devem ser colhidas antes do segundo dia de vida devido ao aumento fisiológico de TSH pós-natal, podendo levar a falsos-positivos (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006).

Nos recém-nascidos que precisarão ser submetidos a transfusão de sangue, esta deve ser feita após a coleta da amostra em papel-filtro. As técnicas atuais de dosagem de TSH consistem em ensaio imunoenzimático, ensaio quimioluminescente e ensaio por imunofluorimetria e são altamente sensíveis. (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006; RASTOGI, 2010; SOCIEDADE EUROPEIA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA, 1999; SETIAN, 2007).

Após o resultado do teste alterado, o neonato é convocado para coleta de sangue venoso e dosagem de T4, T4 livre e TSH, sendo que, em alguns programas, são dosados também os níveis de tireoglobulina, proteína ligadora de tiroxina e auto-anticorpos tireoidianos (SOCIEDADE EUROPEIA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA, 1999). Em alguns estados norte-americanos e no Reino Unido, os programas realizam uma segunda

coleta em papel-filtro, visando não perder os casos de neonatos nascidos com baixo ou muito baixo peso e aqueles com elevação de TSH tardia (SHAPIRA, 2015; POLLITT, 2016).

Nos programas de triagem neonatal, os dados coletados devem ser constantemente repassados ao departamento de saúde local, assegurando o seguimento e tratamento dessas crianças (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006; SOCIEDADE EUROPEIA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA, 1999).

Existem três possíveis estratégias para detecção de HC na triagem neonatal: dosagem primária de TSH; dosagem primária de T4 seguida da de TSH e dosagem combinada de TSH e T4 (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006).

Na primeira estratégia, são perdidos os casos de Hipotireoidismo central, Hipotiroxinemia e elevação de TSH atrasada em pacientes com deficiência de tireoglobulina (comum em neonatos de baixo ou muito baixo peso). Com essa estratégia, há uma taxa de reconvocação de 0,05% e a amostra deve ser colhida após 24 horas de vida para obter menor taxa de falso-negativos. (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006; SOCIEDADE EUROPEIA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA, 1990). Na segunda estratégia serão detectados os casos de deficiência de tireoglobulina e Hipotireodismo central, porém serão perdidos aqueles com T4 inicialmente normal e elevação de TSH tardia. A taxa de reconvocação será de aproximadamente 0,05%, similar a da primeira estratégia. (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006; SOCIEDADE EUROPEIA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA, 1990). A terceira estratégia é considerada a ideal, pois não ocorrem perdas de casos, como nas estratégias mencionadas anteriormente, porém é a que apresenta custo mais elevado (ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA, 2006; SOCIEDADE EUROPEIA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA, 1990).

O HC é considerado um dos poucos distúrbios em que o custo da triagem neonatal é menor que o custo associado às consequências do diagnóstico tardio (DONALDSON, 2013; LEUTWYLER, 1995). O custo dos PTNs depende de vários fatores como por exemplo, a estratégia do programa: se consiste de TSH inicial isolado ou TSH e T4 iniciais; ponto de corte de TSH e taxa de reconvocação e se tal PTN cobre custos dos testes séricos confirmatórios, consultas com endocrinologista pediátrico e seguimento (FORD, 2014).

Os benefícios econômicos de tratar precocemente o HC consistem na economia dos gastos com institucionalização e educação especial e aumento na produtividade. Cálculos feitos por uma entidade norte-americana indicam que para o ano de 2012, o custo médio trazido por criança com HC não tratado seria de 1.254.000 de dólares (LAFRANCHI, 1985), ou seja, 78375 vezes maior que o custo para detecção em se tratando de HC primário. Um

estudo feito na Austrália demonstrou que o custo evitado por caso de HC para o ano de 2012 seria de 1.877.027 de dólares (GEELHOED, 2005). Há uma estimativa anual de 30000 crianças com HC não triadas por um PTN, o que representa um valor aproximado de 30 bilhões de dólares para custear os gastos com os indivíduos não identificados e não tratados. (FORD, 2014).

2.7.1 PTN NO MUNDO

O primeiro programa de triagem neonatal para HC surgiu em Abril de 1974 em Quebec, sendo incorporada a triagem para Fenilcetonúria e Tirosinemia (DUSSAULT, 1999). Inicialmente a maior parte dos programas realizavam um T4 inicial seguido por TSH, enquanto apenas alguns faziam um TSH inicial. Com o aumento da acurácia dos testes obtidos em papel-filtro, vários programas tem procedido a dosagem inicial de TSH. Poucos programas ainda utilizam a dosagem inicial de T4, como o programa japonês, alguns estados norte-americanos, Israel e Países Baixos. Os países subdesenvolvidos, que em sua maioria, iniciaram os PTNs nos anos 90, empregam comumente uma dosagem inicial de TSH. (FORD, 2014; CORBETTA, 2009).

Os PTNs têm diminuído os pontos de corte para TSH inicial e isso tem sido associado a aumento da incidência de HC. Na Austrália Ocidental, por exemplo, com a mudança do ponto de corte do TSH de 25 mU/L nos anos de 1981 a 1987 para 15 mU/L nos anos de 1988 a 1998, a prevalência passou a ser de 1 em 5745 para 1 em 2828, ou seja, mais que o dobro, sem que outros fatores pudessem ser associados a essa mudança na prevalência (KURINCZUK, 2002). Na Itália, foi visto que com a redução do TSH de 20 mU/L nos anos de 1999 a 2002 para 12 e posteriormente 10 mU/L entre os anos de 2003 a 2005, a incidência de HC, elevou-se acima do dobro, passando de 1 em 2654 para 1 em 1154 (CORBETTA, 2009). Isso pode ser observado também em PTNs na Inglaterra, Grécia e Canadá (PEARCE, 2010; MENGREL, 2010; DELADOEY, 2011).

É importante salientar que a despeito da importância inquestionável da triagem neonatal para HC e de que quase 50 anos se passaram desde a introdução do primeiro PTN, a maioria das crianças no mundo nascem em locais sem acesso a um PTN, como em países africanos e asiáticos. Dessa forma, a maior parte das crianças não são diagnosticadas e nem tratadas e assim sendo, o gasto financeiro no cuidado com essas crianças acaba tornando-se um desafio na saúde pública de países de economia já deficitária (FORD, 2014).

2.7.2 PTN NO BRASIL

Em 1976, o professor Benjamin Schmidt foi o autor do primeiro projeto de triagem neonatal no Brasil, realizado na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP). O projeto visava unicamente a triagem de Fenilcetonúria e dez anos depois passou a fazer a triagem também para Hipotireoidismo Congênito. Em 14 de novembro de 1983, foi criada a Lei Estadual nº. 3.914 que tornou obrigatória a triagem neonatal para Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria para todas as crianças nascidas em hospitais e maternidades públicos do estado de São Paulo. E em 13 de julho de 1990 através da Lei Federal nº. 8.069, foi estendida a obrigatoriedade para as crianças nascidas em todo o território nacional em estabelecimentos públicos ou privados (MAGALHÃES, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL, 2010).

Apesar da obrigatoriedade desde 1990, a triagem neonatal para HC era feita de forma dispersa, sob a coordenação de diferentes instituições, com grandes diferenças entre os estados e não havia a preocupação em garantir a ampla cobertura. Foi apenas com a implementação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) por meio da portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, que a triagem neonatal tornou-se viável em todos os estados brasileiros dentro do Sistema Único de Saúde. Dessa forma, todas as etapas do programa: desde a coleta inicial até o tratamento, são de responsabilidade dos SRTN (Serviços de Referência em Triagem Neonatal), que são credenciados ao SUS. O objetivo é pautado na ideia de rastrear neonatos assintomáticos e evitar as graves sequelas advindas dos defeitos congênitos (NASCIMENTO, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010; FRANÇA, 2008).

Porém, existem grandes desafios a serem enfrentados para garantir a eficácia dos PTNs em cada estado brasileiro. É preciso que fique nítida a importância de não apenas fazer o diagnóstico dos casos mas de assegurar que essas crianças tenham o tratamento adequado em tempo oportuno com acesso garantido a endocrinologistas pediátricos, nutricionistas e aos exames de seguimento. Para que o tratamento seja feito idealmente até os 15 dias de vida, como é preconizado, é fundamental que as diversas etapas do programa (coleta, chegada ao laboratório, resultado da primeira amostra, reconvocação, primeira consulta) sejam agilizadas e para isso é imprescindível que haja recursos humanos suficientes para convocação, reconvocação e localização dessas crianças. Se assim não for feito, a consequência será o fracasso em obter o principal objetivo que é o de evitar sequelas neurológicas (NASCIMENTO, 2011; MEIRELLES, 2000; NUNES, 2013). Atrasos nas diversas etapas do

programa, amostras insatisfatórias coletadas através de papel-filtro, capacitação da equipe de saúde envolvida no SRTN, dificuldade para transporte das amostras, falta de informatização dos dados, são algumas das etapas e desafios dos PTNs (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Os últimos dados disponíveis do PNTN demonstraram que o Brasil possuía uma taxa de cobertura de 81,61%, que pode estar associada ao fato dos laboratórios privados não serem obrigados por lei a notificar os resultados alterados, o que poderia tornar a taxa de cobertura próxima a 100%. A taxa de cobertura sofre variações de acordo com o estado analisado, sendo de 46,36% no Amapá e 107,44% no Paraná. Em apenas 56,34% dos estados a primeira amostra foi coletada ainda na primeira semana de vida. Pela literatura, o envio das amostras coletadas em papel-filtro deveria ser diário, porém o tempo médio da coleta até a chegada ao laboratório foi de nove dias, notando-se aí um problema no transporte desse material. O tempo médio da chegada da amostra ao laboratório até o resultado foi de 11 dias, entretanto o esperado seria que em até três dias o resultado do TSH fosse concluído. A média da idade de início do tratamento foi de 40 dias de vida, número bem superior aos 15 dias preconizados nos estudos sobre o tema. Nota-se portanto, a necessidade de vigilância desses programas, tornando sua eficiência uma realidade (NASCIMENTO, 2011; MEIRELLES, 2000).

2.7.3 PTN EM SERGIPE

Em Sergipe foi criado pela Secretaria Estadual de Saúde (SES) em 04 de maio de 1993 um programa de triagem neonatal para Fenilcetonúria e Hipotireoidismo Congênito, que utilizava um laboratório privado para análise das amostras. Em 1995 a cobertura foi de 15%, sendo que na época, a SES restringia o número de exames a um teto máximo de 600/mês. O estudo, que analisou 5 meses de duração do programa no ano de 1995, demonstrou que os prazos do programa em Sergipe eram bastante retardados: 50% das crianças tinham o sangue coletado aos 29 dias de idade e 72 dias quando tal resultado era visto pelo médico. Foi diagnosticado um caso de HC e este recebeu tratamento aos 71 dias de vida, valor bem superior ao preconizado na literatura de 14 dias de vida (RAMALHO, 2000).

Posteriormente, o programa sofreu reestruturação em 1998, com a criação de uma coordenação única e centralizada na SES e assim faziam parte do programa: o Instituto Parreiras Horta (laboratório central), o laboratório do Hospital Universitário (HU) e o ambulatório de Endocrinologia do HU. Em 2001 foi oficialmente criado pelo Ministério da Saúde o Programa Nacional de Triagem Neonatal com a Portaria nº 822/2001, o que resultou na nomeação do Hospital Universitário como serviço de Referência no estado. Em 2003, o HU passou a concentrar as atividades de laboratório (RAMALHO, 2008).

No PTN-SE, os níveis de TSH são dosados pelo método imunofluorimétrico em papel-filtro. A classificação é feita em normal quando o TSH for menor ou igual a 5,2 $\mu\text{U/ml}$ e alterado quando maior que 5,2 $\mu\text{U/ml}$. Pelo protocolo do serviço, as crianças com TSH alterado são convocadas pelo serviço social, submetidas à coleta de exames confirmatórios e encaminhadas à consulta médica. Com o resultado do exame sérico, é possível subdividir os resultados em: TSH menor ou igual a 4,2 $\mu\text{U/ml}$, TSH maior que 10 $\mu\text{U/ml}$, TSH maior que 4,2 e menor ou igual a 10 $\mu\text{U/ml}$. Se menor que 4,2 $\mu\text{U/ml}$, é preciso repetir o exame sérico e se novamente menor que 4,2 $\mu\text{U/ml}$, a criança é classificada como Normal e recebe alta do serviço. Se entre 4,2 a 10 $\mu\text{U/ml}$, é classificada como Suspeito HC, sendo que se o TSH for entre 4,2 a 5,9 será apenas acompanhada no serviço (exames e consultas médicas), porém se for entre 6 e 10 $\mu\text{U/ml}$, a criança deve ser acompanhada e receber o tratamento com levotiroxina. Finalmente, se o TSH for maior que 10 ou entre 4,2 e 10, mas com T4 livre abaixo de 0,79 ng/dl recebe o diagnóstico de HC e deve ser prontamente acompanhada e tratada. (PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL-SE, 2015).

Houve uma evolução na fase de coleta do programa, pois antes de 1998, as coletas eram realizadas apenas na capital, o que obrigava o deslocamento das famílias, dificultando o

acesso ao mesmo. A partir de 1998, a coleta progressivamente alcançou os municípios do interior e até dezembro de 2003, 72 municípios (96% do quantitativo de municípios do estado) tinham acesso a essa fase do programa. Com relação à cobertura do PTN para HC em Sergipe também pode-se perceber uma nítida mudança. Em 1995, a taxa de cobertura que era de 15% foi ampliada em mais de cinco vezes, atingindo 79,78% em 2010. No período de 2004 a 2010, foram encontradas as seguintes medianas: a da idade na coleta do TSH em papel-filtro foi de 5 dias de vida, a do tempo de chegada do papel-filtro ao laboratório foi de 8 dias, a do tempo para resultado do TSH neonatal foi de 11 dias, a da idade na coleta do teste confirmatório foi de 48 dias de vida, a da idade na primeira consulta foi de 60 dias de vida. Percebe-se, portanto, que no período analisado, os números do PTN-SE estavam em desacordo com o preconizado pelos estudos internacionais (MATOS, 2015).

São muitos ainda os desafios a serem enfrentados no estado: a dificuldade no acesso a coleta de TSH, que é de responsabilidade das Secretarias Municipais de saúde; a desorientação da população quanto a importância da triagem neonatal e o grau de comprometimento dos gestores em relação ao PTN. Ao longo dos anos, autores como Ramalho tem feito uma observação contínua quanto aos números do programa, sinalizando as melhorias e o que ainda precisa ser feito. Tais observações são fundamentais para garantir que o programa continue avançando e que o objetivo principal de assegurar o desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças e o bem-estar de suas famílias seja atingido (RAMALHO, 2004; RAMALHO, 2008; FRANÇA E DOMINGOS, 2008).

REFERÊNCIAS

ABRAMOWICZ, M. J. et al. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest*, v. 99, p. 3018–3024, 1997.

AL TAJI, E. et al. Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and earlyonset hypothyroidism identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, v. 156, n. 5, p. 521-529, 2007.

ALBERT, B. B. et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993–2010. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 97, p. 3155–3160, 2012.

ALM, J.; LARSSON, A.; ZETTERSTROM, R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta paediatrica Scandinavica*, v. 67, p.1-3, 1978.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Susan R. Rose and the section on endocrinology and committee on genetics; AMERICAN THYROID ASSOCIATION, Rosalind S. Brown; LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*, v. 117, n. 6, p. 2290-2303, 2006.

ARES, S.; QUERO, J.; MORREALE DE ESCOBAR, G. Neonatal iodine deficiency: clinical aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab*, v. 18, n. 1, p. 1257–1264, 2005.

AVBELJ, M. et al. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dyshormonogenesis. *Eur J Endocrinol*, v. 156, n. 5, p. 511-519, 2007.

BARGAGNA, S. et al. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol*, v. 140, p. 407-413, 1999.

BOTLER J.; CAMACHO L.A.B.; DA CRUZ M.M. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. *Cad Saude Publica*, Rio de Janeiro, v. 28, p. 1623–1631, 2012.

BUBUTEISHVILI, L. et al. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, v. 143, n. 6, p. 759-764, 2003.

CHOU, Y. H.; WANG, P. J. Auditory brainstem evoked potentials in early treated congenital hypothyroidism. *J. Child Neurol*, v. 17, p. 510–514, 2002.

CORBETTA C. et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clinical Endocrinology*, v. 71, p. 739–745, 2009.

DE LA VIEJA, A. et al. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev*, v. 80, p. 1083-1095, 2000.

DELADOEY J. et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 96, p. 2422–2429, 2011.

DELVECCHIO, M. et al. Levothyroxine requirement in congenital hypothyroidism: a 12-year longitudinal study. *Endocrine*, v. 50, p. 674–680, 2015.

DENTICE, M. et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 91, n. 4, p. 1428-1433, 2006.

DONALDSON, M.; JONES, J. Optimising Outcome in Congenital Hypothyroidism; Current Opinions on Best Practice in Initial Assessment and Subsequent Management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, v. 5, n. 1, p. 13-22, 2013.

DUSSAULT, J.H. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.84, n.12, p. 4332-4334, 1999.

EUGENE, D.; DJEMLI, A.; VAN VLIET, G. Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, n. 5, p. 2696-2700, 2005.

FERRARA, A. M. et al. A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea. *Thyroid*, v. 18, n. 9, p. 1005-1009, 2008.

FISHER, D. A. Second international conference on neonatal thyroid screening: progress report. *Journal of Pediatrics*, v. 102, n. 5, p. 653-654, 1983.

FORD, G.; LAFRANCHI, S. H. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 28, p. 175–187, 2014.

FRANÇA, S. N.; DOMINGOS, M. T. Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito: Novas Conquistas... Novos Desafios... *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 4, 2008.

GEELHOED, E. A. et al. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Journal of Paediatric Child Health*, v. 41, p. 575–579, 2005.

GUTNISKY, V. J. et al. Two distinct compound heterozygous constellations (R277X/IVS34-1G>C and R277X/R1511X) in the thyroglobulin (TG) gene in affected individuals of a Brazilian kindred with congenital goiter and defective TG synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n. 2, p. 646-657, 2004.

HARRIS, K. B.; PASS, K. A. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 91, p. 268-277, 2007.

HINTON, C. F. et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York and Texas. *Pediatrics*, v. 125, p. S37-S47, 2010.

JONES, J. H. et al. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979 –2003. *Arch Dis Child*, v. 91, n. 8, p. 680–685, 2006.

KURINCZUK J. J. et al. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981–1998. *J. Paediatr. Child Health*, v. 38, p. 187–191, 2002.

LAFRANCHI, S. H.; AUSTIN, J. How Should We Be Treating Children with Congenital Hypothyroidism? *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 20, n. 5, p. 559-578, 2007.

LAFRANCHI, S. H. et al. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics*, v. 76, p. 734-740, 1985.

LANTING, C. I. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxinebinding ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics*, v. 116, p. 168–173, 2005.

LENEMAN, M.; BUCHANAN, L.; ROVET, J. Where and what visuospatial processing in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc*, v. 7, p. 556–562, 2001.

LEUTWYLER K. The price of prevention. *Sci Am*, v. 10, n. 4, p. 122–129, 1995.

MACIEL, L. M. Z. et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 57, n. 3, 2013.

MASS SCREENING COMMITTEE, JAPANESE SOCIETY FOR PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, AND JAPANESE SOCIETY FOR MASS SCREENING. Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol*, v. 24, n. 3, p. 107–133, 2015.

MENGRELI C. et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 95, p. 4283–4290, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação de Média e Alta Complexidade. Programa nacional de triagem neonatal: oficinas regionais de qualificação da gestão. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 140 p. (Série D. Reuniões e Conferências).

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 80 p.

MORENO, J. C. et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med*, v. 347, n. 2, p. 95-102, 2002.

MOYA, C. M. et al. Functional study of a novel single deletion in the TITF1/NKX2.1 homeobox gene that produces congenital hypothyroidism and benign chorea but not pulmonary distress. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 91, n. 5, p. 1832-1841, 2006.

NASCIMENTO, M. L. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 55, n. 8, p. 528-533, 2011.

NUNES, A. K. C. et al. Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 57, n. 5, 2013.

PEARCE M. S. et al. Increasing incidence, but lack of seasonality, of elevated TSH levels, on newborn screening, in the North of England. *Journal of Thyroid Research*, v. 101948, 2010.

PERONE, D. et al. Aspectos genéticos do hipotireoidismo congênito. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 48, n. 1, fev. 2004.

PEZZUTI, I. L.; LIMA, P. P.; DIAS, V. M. A. Hipotireoidismo congênito: perfil clínico dos recém-nascidos identificados pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. *Jornal de Pediatria*, v. 85, n. 1, 2009.

POLLITT, R. J. Evidence or enthusiasm? Why yields from UK newborn screening programmes for congenital hypothyroidism are increasing. *Arch Dis Child*, v. 101, n. 2, fev. 2016.

PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL DO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE. Protocolo de diagnóstico, tratamento e acompanhamento do Hipotireoidismo Congênito no Programa de Triagem Neonatal de Sergipe. Aracaju, jun. 2015.

RAMALHO, A. R. O. et al. Programa de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no nordeste do Brasil: critérios diagnósticos e resultados. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 4, p. 617-627, 2008.

RAMALHO, R. J. R. et al. Evolução do programa de triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Sergipe de 1995 a 2003. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. v. 48, n. 6, p. 890-896, 2004.

RAMALHO, R. J. R.; VALIDO, D. P.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Avaliação do Programa de Triagem para o Hipotireoidismo Congênito no Estado de Sergipe. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 44, n. 2, p. 157-161, 2000.

RASTOGI, M. V.; LAFRANCHI, S. H. Congenital hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 5, n. 17, 2010.

ROVET, J. F.; EHRLICH, R. Psychoeducational Outcome in Children With Early-Treated Congenital Hypothyroidism. Pediatrics, v. 105, n. 3, mar. 2000.

SALIM, F. A.; VARMA, S. K. Congenital Hypothyroidism and the Importance of Universal Newborn Screening Indian. J Pediatr, v. 81, n. 1, p. 53–57, jan. 2014.

SELVA, K. A. et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. J Pediatr, v. 141, p. 786-92, 2002.

SELVA, K. A. et al. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. Journal of Pediatrics, v. 147, p. 775–780, 2005.

SHAPIRA, S. K. et al. Single newborn screen or routine second screening for primary congenital hypothyroidism. Molecular Genetics and Metabolism, v.116, p. 125–132, 2015.

SIMONEAU-ROY, J. et al. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. J Pediatr, v.144, p. 747-752, 2004.

SUN, Y. et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. Nature Genetics, v. 44, p. 1375–1381, 2012.

WASSNER, A. J.; ROSALIND, S. B. Hypothyroidism in the Newborn Period. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, v. 20, n. 5, p. 449–454, out. 2013.

WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY. Revised Guidelines for Neonatal Screening Programmes for Primary Congenital Hypothyroidism. *Horm Res*, v. 52, p. 49–52, 1999.

ZHAO, D. H. et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism in Henan province, China. *Clinica Chimica Acta*, v. 452, p. 58–60, 2016.

3 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

O Jornal de Pediatria é a publicação científica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), com circulação regular desde 1934. Todo o conteúdo do Jornal de Pediatria está disponível em português e inglês no site <http://www.jped.com.br>, que é de livre acesso. O Jornal de Pediatria é indexado pelo Index Medicus/ MEDLINE (<http://www.pubmed.gov>), SciELO (<http://www.scielo.org>), LILACS (<http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm>), EMBASE/Excerpta Medica (<http://www.embase.com>), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (<http://www.siicsalud.com>), Medical Research Index (<http://www.purplehealth.com/medical-research-index.htm>) e University Microfilms International.

O Jornal de Pediatria publica resultados de investigação clínica em pediatria e, excepcionalmente, de investigação científica básica. Aceita-se a submissão de artigos em português e inglês. Na versão impressa da revista, os artigos são publicados em inglês. No site, todos os artigos são publicados em português e inglês, tanto em HTML quanto em PDF. A grafia adotada é a do inglês americano. Por isso, recomenda-se que os autores utilizem a língua com a qual se sintam mais confortáveis e confiantes de que se comunicam com mais clareza. Se um determinado artigo foi escrito originalmente em português, não deve ser submetido em inglês, a não ser que se trate de uma tradução com qualidade profissional.

Observação importante: A língua oficial de publicação do Jornal de Pediatria é o inglês e todo o site de submissão é apresentado exclusivamente em inglês.

Processo de revisão (Peer review)

Todo o conteúdo publicado pelo Jornal de Pediatria passa por processo de revisão por especialistas (peer review). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência do Jornal de

Pediatria e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e ao local de origem do trabalho. Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada. Cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

3.1 TIPOS DE ARTIGOS PUBLICADOS

O Jornal de Pediatria aceita a submissão espontânea de artigos originais, artigos especiais e cartas ao editor.

Artigos originais incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder 30. O número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que quatro.

Artigos que relatam ensaios clínicos com intervenção terapêutica (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors. Na ausência de um registro latino-americano, o Jornal de Pediatria sugere que os autores utilizem o registro www.clinicaltrials.gov, dos National Institutes of Health (NIH). O número de identificação deve ser apresentado ao final do resumo.

Artigos especiais são textos não classificáveis nas demais categorias, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

Cartas ao editor devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no Jornal de Pediatria. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

São publicados, mediante convite, editoriais, comentários e artigos de revisão. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta para publicação de artigos dessas classificações.

Editoriais e comentários, que geralmente se referem a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

Artigos de revisão são avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico – em geral são escritos, mediante convite, por profissionais de reconhecida experiência. Meta-análises são incluídas nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas devem ser atuais e em número mínimo de 30.

3.2 ORIENTAÇÕES GERAIS

O arquivo original – incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas – deve estar em conformidade com os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>).

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras.

A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

Página de rosto

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

- a) título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado;
- b) título abreviado (para constar no topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- c) nome de cada um dos autores (primeiro nome e o último sobrenome; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- d) apenas a titulação mais importante de cada autor;
- e) endereço eletrônico de cada autor;

f) informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;

g) a contribuição específica de cada autor para o estudo;

h) declaração de conflito de interesse (escrever “nada a declarar” ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);

i) definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;

j) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;

k) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;

l) fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;

m) contagem total das palavras do texto, excluindo resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;

n) contagem total das palavras do resumo;

o) número de tabelas e figuras.

Resumo

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. Não se devem colocar no resumo palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo, para facilitar a revisão cega. Todas as informações que

aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado conforme descrito a seguir:

Resumo de artigo original

Objetivo: informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística dos achados.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Resumo de artigo de revisão

Objetivo: informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Fontes dos dados: descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

Síntese dos dados: informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

Conclusões: apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações ao escopo do assunto em revisão.

Após o resumo, inclua de três a seis palavras-chave que serão usadas para indexação. Utilize termos do Medical Subject Headings (MeSH), disponíveis em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Quando não estiverem disponíveis descritores adequados, é possível utilizar termos novos.

Abreviaturas

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

Texto

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) **Introdução:** sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

b) **Métodos:** descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de

que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

c) **Resultados:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

d) **Discussão:** deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

O texto de **artigos de revisão** não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria.

Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Referências bibliográficas

As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements, que é baseado em um dos estilos do American National Standards Institute, adaptado pela U.S. National Library of Medicine (NLM) para suas bases de dados. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>) para informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referências. Podem também consultar o site “sample references” (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), que contém uma lista de exemplos extraídos ou baseados em Citing Medicine, para uso geral facilitado; essas amostras de referências são mantidas pela NLM.

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word.

Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão “no prelo”. Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação “observação não publicada” ou “comunicação pessoal” entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da

NLM “List of Serials Indexed for Online Users”, disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lisou.html>. Para informações mais detalhadas, consulte os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”. Este documento está disponível em <http://www.icmje.org/>.

Abaixo, apresentamos alguns exemplos do modelo adotado pelo Jornal de Pediatria:

Artigos em periódicos:

1. Até seis autores:

Araújo LA, Silva LR, Mendes FA. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. J Pediatr (Rio J).2012;88:455-64.

2. Mais de seis autores:

Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. J Pediatr (Rio J). 2012;88:509-17.

3. Organização como autor:

Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. Neonatology. 2010;97:329-38.

4. Sem autor:

Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. Pediatrics. 1995;95:314-7.

5. Artigos com publicação eletrônica ainda sem publicação impressa:

Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

Livros:

Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 146-58.

Trabalhos acadêmicos:

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant, MI: Central Michigan University; 2002.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Homepage/website:

R Development Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2003 [cited 2011 Oct 21]. Available from: <http://www.R-project.org>

Documentos do Ministério da Saúde:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. v. 1. 192p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Apresentação de trabalho:

Bugni VM, Okamoto KY, Ozaki LS, Teles FM, Molina J, Bueno VC, et al. Development of a questionnaire for early detection of factors associated to the adherence to treatment of children and adolescents with chronic rheumatic diseases - “the Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire (PRAQ)”. Paper presented at the ACR/ARHP Annual Meeting; November 5-9, 2011; Chicago, IL.

Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas com letras sobrescritas em ordem alfabética. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas e não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo $\pm$.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos, etc.)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto e branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial

que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi.

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

3.3 LISTA DE VERIFICAÇÃO

Como parte do processo de submissão, os autores são solicitados a indicar sua concordância com todos os itens abaixo; a submissão pode ser devolvida aos autores que não aderirem a estas diretrizes.

1. Todos os autores concordam plenamente com a Nota de Copyright.
2. O arquivo de submissão foi salvo como um documento do Microsoft Word.
3. A página de rosto contém todas as informações requeridas, conforme especificado nas diretrizes aos autores.
4. O resumo e as palavras-chave estão na língua de submissão (inglês ou português), seguindo a página de rosto.
5. O texto é todo apresentado em espaço duplo, utiliza fonte tamanho 12 e itálico em vez de sublinhado para indicar ênfase (exceto em endereços da internet). Todas as tabelas, figuras e legendas estão numeradas na ordem em que aparecem no texto e foram colocadas cada uma em página separada, seguindo as referências, no fim do arquivo.
6. O texto segue as exigências de estilo e bibliografia descritas nas normas de publicação.
7. As referências estão apresentadas no chamado estilo de Vancouver e numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto.
8. Informações acerca da aprovação do estudo por um conselho de ética em pesquisa são claramente apresentadas no texto, na seção de métodos.
9. Todos os endereços da internet apresentados no texto (p.ex., <http://www.sbp.com.br>) estão ativos e prontos para serem clicados.

4 ARTIGO ORIGINAL

4 ARTIGO ORIGINAL

EFETIVIDADE DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE SERGIPE NO ANO DE 2015

Lycianne G. S. Oliveira¹, Diana M. Matos², Sheila F. Silva³, Fábila R. Santos⁴,
Elenilde Gomes-Santos⁵

- 1- Graduanda em Medicina da Universidade Federal de Sergipe

Email: gabriela.santosoliveira@hotmail.com

Possui currículo cadastrado na Plataforma Lattes do CNPq

Contribuição da autora: revisão de literatura, coleta de dados, análise de dados e redação do manuscrito

- 2- Médica mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe

Email: diana.matos@bol.com.br

Possui currículo cadastrado na Plataforma Lattes do CNPq

Contribuição da autora: coleta de dados

- 3- Médica endocrinologista assistente do HU-EBSERH

Email: sheilasf@hotmail.com

Possui currículo cadastrado na Plataforma Lattes do CNPq

Contribuição da autora: coleta de dados

- 4- Coordenação de assistência de Enfermagem SRTN

Email: fafy.sol@hotmail.com

Possui currículo cadastrado na Plataforma Lattes do CNPq

Contribuição da autora: coleta de dados

5- Professora do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

Email: elenildegomes03@gmail.com

Possui currículo cadastrado na Plataforma Lattes do CNPq

Contribuição da autora: análise de dados e revisão do manuscrito

* Nenhum autor teve qualquer conflito de interesse

Departamento de Medicina, Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe,
Aracaju, Sergipe, Brasil.

Autora para correspondência e responsável pelos contatos pré-publicação: Elenilde
Gomes Santos

Endereço: Avenida Deputado Sílvio Teixeira, nº651, Condomínio Horto das Figueiras,
apartamento 802, Bairro Jardins, CEP 49025-100, Aracaju, Sergipe, Brasil

Email: elenildegomes03@gmail.com

Fone: 00 55 79 999725818

Título abreviado: Triagem neonatal para HC em Sergipe em 2015

Número de palavras do texto: 2908

Número de palavras do resumo: 207

Número de tabelas e figuras: 1 tabela. 1 gráfico.

4.1 RESUMO

Objetivo: O Hipotireoidismo Congênito é uma das mais importantes causas evitáveis de retardo mental e por isso seu diagnóstico precoce é fundamental. O objetivo desse trabalho é avaliar a efetividade do Programa de Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito em Sergipe no ano de 2015. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo analítico, onde foi avaliada a cobertura do programa, principais tempos e idades nas diferentes etapas, idade de início de tratamento, incidência de Hipotireoidismo Congênito. Foi utilizado o programa IBM SPSS versão 21.0 para análise estatística e o programa Microsoft Excel versão 2010 para construção de tabelas. **Resultados:** A cobertura do programa em 2015 foi de 83,36%. Metade dos neonatos teve sua coleta de amostra em papel-filtro entre o terceiro e o quinto dia de vida, com idade média de 5,1 dias. A idade média de início do tratamento foi de 42,3 dias e a incidência de Hipotireoidismo Congênito confirmado no ano de 2015 foi de 1: 2195. **Conclusões:** Este estudo demonstra a melhora dos principais índices de efetividade do Programa de Triagem Neonatal de Sergipe em 2015, quando comparada aos anos entre 2004 e 2010. Monitorizar os índices de forma continuada é essencial para traçar intervenções necessárias para atingir as metas e melhorar a efetividade do programa.

4.2 ABSTRACT

Objective: Congenital hypothyroidism is one of the most important preventable causes of mental retardation and therefore its early diagnosis is fundamental. The objective of this study is to evaluate the effectiveness of the Neonatal Screening Program for Congenital Hypothyroidism in Sergipe in the year 2015. **Methods:** This is a retrospective analytical study, which evaluates the coverage of the program, main times and ages in the different stages, incidence of Congenital Hypothyroidism, age of onset of treatment. We used the IBM SPSS version 21.0 program for statistical analysis and the Microsoft Excel version 2010 program for table construction. **Results:** The coverage of the program in 2015 was 83.36%. Half of the neonates had their sample collection on filter paper between the third and fifth day of life, with a mean age of 5.1 days. The mean age at treatment initiation of 42.3 days and the incidence of confirmed congenital hypothyroidism in the year 2015 was 1: 2195. **Conclusions:** This study demonstrates the improvement of the main effectiveness indexes of the Sergipe Neonatal Screening Program in 2015, when compared to the years between 2004 and 2010. Monitoring the indices on an ongoing basis is essential for designing the necessary interventions to achieve the goals and improve the effectiveness of the program.

4.3 INTRODUÇÃO

O Hipotireoidismo Congênito (HC) consiste na condição de baixa produção ou ação insatisfatória dos hormônios tireoidianos, presente ao nascimento. Trata-se do distúrbio endócrino congênito de maior frequência e possui uma incidência de 1: 3000 a 1: 4000 neonatos ^{1,2,3,4}. Fatores como etnia hispânica, prematuridade, baixo peso ao nascer, gemelaridade e idade da mãe maior que 30 anos, bem como sexo feminino e Síndrome de Down tem sido associados ao HC. Além disso, a doença está associada a maior incidência de malformações congênicas (cardíacas, neurológicas e geniturinárias) e síndromes raras⁵.

O diagnóstico precoce do HC é de fundamental importância visto que a doença é considerada uma das mais importantes causas evitáveis de retardo mental. Os programas de triagem neonatal visam o reconhecimento da doença em uma fase precoce, quando seus sinais clássicos, entre eles hérnia umbilical, macroglossia, fontanela posterior ampla, icterícia prolongada, letargia e constipação, ainda não se fizeram presentes. ^{5,6,7}. Além disso, a triagem neonatal para HC representa um modelo de Medicina Preventiva de ótimo custo-benefício, na medida em que o custo da triagem é menor que aquele advindo das consequências do diagnóstico tardio. ^{8,9,10,11}

O primeiro programa de triagem neonatal para HC surgiu em 1974 em Quebec e desde então, houve nítido sucesso na prevenção de déficits neurológicos severos em todo o mundo. ^{12,13} No Brasil, a triagem neonatal para HC tornou-se obrigatória em 13 de julho de 1990 através da Lei Federal nº. 8.069, que estendeu a obrigatoriedade para as crianças nascidas em todo o território nacional em estabelecimentos públicos ou privados ¹⁴. Mas foi através da portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, que o Programa Nacional de Triagem Neonatal foi implantado em todos os estados brasileiros dentro do Sistema Único de

Saúde e foram instituídos os Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN).⁷ Na maioria dos países, incluindo o Brasil, a estratégia do programa consiste na dosagem inicial de TSH em papel-filtro e se houver alteração no resultado, a criança é convocada e serão dosados TSH, T4 total e/ou livre séricos.^{1,3}

Em Sergipe, a triagem neonatal para Fenilcetonúria e HC teve início em 1993, pela Secretaria Estadual de Saúde (SES), utilizando laboratório privado para realização dos exames¹⁵. O programa sofreu reestruturação em 1998, quando o Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) foi incluído no PTN-SE. Em 2001 o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu o HU-UFS como o SRTN de Sergipe. Desde então, o serviço tem feito várias modificações, incluindo redução do ponto de corte, mudanças no fluxograma dos exames alterados, contratação de profissionais, com o objetivo de melhorar a efetividade do mesmo.^{15,16}

No PTN-SE, desde o mês de fevereiro de 2015, a coleta do teste confirmatório, seu resultado e a primeira consulta são realizados no mesmo dia, com o objetivo de reduzir o tempo de diagnóstico e a idade de início do tratamento. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é avaliar os dados referentes à triagem para HC no ano de 2015: cobertura do PTN, tempos gastos e/ou idade das crianças nas diversas fases do programa, e diagnóstico inicial com base no protocolo da instituição, incidência de HC Confirmado.

4.4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo analítico envolvendo a população de crianças triadas para HC pelo PTN de Sergipe de janeiro a dezembro de 2015.

O cálculo da cobertura do ano de 2015 do programa no Estado de Sergipe considerou o número de nascimento/ano, fornecido pelo Sistema de Informações de Nascidos Vivos e Mortalidade da Secretaria de Estado da Saúde e Ministério da Saúde (SINASC/SIM/SES/MS) e o número de crianças triadas/ano contabilizados a partir dos dados do laboratório do HU/UFS; sendo aplicada a seguinte fórmula: $\text{cobertura} = (\text{n}^\circ \text{ de triados/ano} \times 100) / \text{n}^\circ \text{ de nascidos vivos/ano}$.

A coleta do sangue para o exame de triagem neonatal em papel-filtro é realizada por punção do calcanhar, em postos de saúde, hospitais e maternidades dos 75 municípios do Estado. A amostra coletada é acondicionada a 4°C em refrigerador até ser transportada, a temperatura ambiente, para análise no laboratório de referência do estado para triagem neonatal, no HU/UFS. O TSH neonatal é dosado por método imunofluorimétrico (Auto-DELFLIA technology - Perkin-Elmer Life Sciences, Turku, Finland), sendo o ponto de corte adotado pelo PTN de Sergipe de 5,2 µU/ml. Acima deste valor, os testes de triagem são considerados alterados.

As crianças com teste de triagem alterado são convocadas pelo serviço social para realização de teste sérico confirmatório, por punção venosa, com dosagem de TSH, T4 total e livre, por método imunofluorimétrico, no laboratório do HU/UFS. Em seguida, são encaminhadas ao ambulatório de endocrinologia pediátrica deste serviço. De acordo com os resultados obtidos através da dosagem sérica, as crianças podem receber os seguintes diagnósticos iniciais: Normal, se o valor do TSH for menor que 4,2 µU/ml; Suspeito HC em acompanhamento e sem tratamento, se o valor do TSH estiver entre 4,2 e 5,9 µU/ml; Suspeito

HC em tratamento se o valor do TSH estiver entre 6 e 10 $\mu\text{U/ml}$; HC se o valor do TSH estiver entre 4,2 a 10 $\mu\text{U/ml}$ e T4 livre abaixo de 0,79 $\mu\text{U/ml}$ ou TSH maior que 10 $\mu\text{U/ml}$. Os dois últimos (Suspeito HC com TSH entre 6 e 10 $\mu\text{U/ml}$ e HC) recebem tratamento com levotiroxina.

A incidência de HC no ano de 2015 será calculada de acordo com a fórmula:

$$\frac{\text{Número de casos de HC em 2015}}{\text{Número de crianças triadas em 2015}}$$

No presente trabalho, para todos os pacientes com TSH neonatal maior ou igual a 5,2 $\mu\text{U/ml}$, foram analisadas as seguintes variáveis: idade na coleta da amostra em papel-filtro, tempo para chegada da amostra ao laboratório, tempo para resultado do TSH neonatal, idade na coleta da amostra venosa e na primeira consulta, diagnóstico inicial, através dos registros no banco de dados do laboratório. Os pacientes com diagnóstico inicial de HC, suspeito HC com tratamento e suspeito HC sem tratamento tiveram os prontuários analisados para verificar a frequência de prematuridade, baixo peso ao nascer, ocorrência de sintomas iniciais e idade de início de tratamento desses neonatos.

O programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 21.0 foi utilizado para realizar as análises estatísticas. As variáveis quantitativas foram expressas em média, desvio-padrão e mediana; as qualitativas expressas em frequência simples e percentual. O programa Excel, versão 2010 (Microsoft®) foi utilizado para a construção de tabelas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFS/HU (CAAE: 54045616.0.0000.5546; PARECER: 1486156).

4.5 RESULTADOS

No ano de 2015, foram triadas 28.533 crianças pelo PTN de Sergipe e os dados fornecidos pelo DATASUS informam uma cobertura de 83,36% no estado. Destes, 194 (0,7%) neonatos tiveram teste de triagem alterado, tendo sido convocados pelo serviço de referência para coleta dos exames confirmatórios. Do total, 113 (58,2%) eram procedentes do interior e 81 (41,8%) da capital; 97 (50%) do sexo feminino, com proporção masculino/feminino de 1:1.

Das 194 crianças com alteração de TSH neonatal, 132 (68%) tiveram o diagnóstico inicial de Normal; 26 (13,4%) de Suspeito HC sem tratamento; 23 (11,9%) de Suspeito HC em tratamento e 13 (6,7%) de HC, conforme Gráfico 1.

A coleta da amostra em papel-filtro foi realizada entre o terceiro e o quinto dia de vida em 97 (50%) crianças, até o sétimo dia de vida em 167 (86,3%) e após essa idade em 27 crianças (13,7%), sendo a idade média de coleta da primeira amostra foi de 5,1 dias ($\pm 2,7$) com mediana de 4 dias. O tempo médio para recebimento da amostra em papel-filtro pelo laboratório foi de 9,4 dias ($\pm 6,0$) e aquele decorrido entre o recebimento da amostra pelo laboratório e a emissão do resultado foi de 8 dias ($\pm 4,1$). A média de tempo para convocação do neonato após a emissão do resultado foi de 9,5 dias ($\pm 8,3$). Para todos os pacientes o resultado da coleta dos exames confirmatórios e a primeira consulta ocorreram no mesmo dia. A média de idade na primeira consulta foi de 47,2 dias ($\pm 23,3$) com mediana de 42 dias. A Tabela 1 mostra os principais tempos do programa.

Dos 62 pacientes com diagnósticos iniciais de HC, Suspeito HC sem tratamento, Suspeito HC em tratamento, 7 não tiveram o prontuário encontrado. Dos 55 pacientes avaliados, 22 (40%) eram do sexo feminino e 33 (60%) do sexo masculino, 10 (18,2%)

tiveram baixo peso ao nascer e 7 crianças (12,7%) foram prematuras. Dos 13 pacientes com diagnóstico de HC confirmado, 7 eram do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com relação masculino: feminino de 1,2:1. A incidência de HC confirmado foi de 1:2195. Com relação aos sintomas iniciais encontrados, 35 (63,6%) foram assintomáticos; 14 (25,5%) apresentaram hérnia umbilical; 2 (3,6%) apresentavam constipação; 2 (3,6%) apresentavam icterícia neonatal prolongada; 2 (3,6%) tiveram atraso na queda do coto umbilical. A idade média de início do tratamento nos pacientes Suspeito HC com tratamento e HC com prontuário encontrado (33 pacientes) foi de 42,3 dias ($\pm 14,2$), sendo que apenas em 8 (24,2%) pacientes isso ocorreu até os 30 dias de vida.

4.6 DISCUSSÃO

A cobertura para triagem neonatal de HC em 2015 foi de 83,36% em nosso estado. Metade dos neonatos teve sua coleta de amostra em papel-filtro entre o terceiro e o quinto dia de vida, com idade média de 5,1 dias. A idade média de início do tratamento de 42,3 dias e a incidência de HC confirmado no ano de 2015 foi de 1:2195.

Desde sua implantação na década de 70, os programas de triagem neonatal para HC tem obtido sucesso na erradicação da deficiência mental severa em todo o mundo.^{10,13,17} Para que continuem a garantir o crescimento e desenvolvimento neuropsicológico adequados das crianças¹⁸ é necessário avaliá-los periodicamente, corrigir padrões inadequados e sugerir mudanças nas políticas de saúde.¹⁹

Os programas de triagem neonatal objetivam ter cobertura de 100% dos nascidos vivos.²⁰ De acordo com os indicadores de 2009 do PNTN, o Brasil possuía naquele ano uma cobertura de 81,61%. Uma das possíveis razões para que essa taxa não seja de quase 100% (já que na atualidade todos os estados e Distrito Federal possuem Serviço de Referência em Triagem Neonatal) seria o fato de os laboratórios privados não serem obrigados por lei a notificar os resultados alterados.⁷ Em nosso estado, é possível perceber o avanço que foi alcançado nesse sentido, pois partindo-se de uma taxa de cobertura de 15% em 1995, atingiu-se 79,78% em 2010. E no ano de 2015, alcançamos o percentual de 83,36% como informado pelo DATASUS. Estudos feitos em outros estados em anos diferentes mostraram taxas de cobertura similares àquela encontrada em nosso trabalho: em Tocantins foi de 84,2% no ano de 2011²¹ e em Santa Catarina foi de 87,2% no ano de 2008.²² Em outros estados do Nordeste foram relatadas taxas de 62,48% e 72,52%, respectivamente, Pernambuco e Maranhão, no ano de 2009.²²

Diferente do encontrado na literatura, a relação masculino: feminino entre os pacientes com HC confirmado encontrada em nosso trabalho foi de 1,2:1,. Em Tocantins a relação masculino: feminino foi de 1:1,6²¹ e em Santa Catarina foi de 1:2.²² Em outro estudo feito em Minas Gerais essa relação foi de 1:2,2.²³ Na literatura internacional, o sexo feminino tem maior associação com HC, com uma relação que varia de 1,56: 1⁴ a 2:1.⁵

Em nosso estudo, 63,6% (35) dos pacientes com diagnóstico inicial de Suspeito HC e HC confirmado foram assintomáticos e o sinal de Hipotireoidismo congênito mais encontrado foi hérnia umbilical em 25,5% (14 pacientes). Num estudo feito em Santa Catarina²⁰, o sinal mais prevalente também foi hérnia umbilical em 48,8% dos pacientes, porém, apenas 20% das crianças não apresentaram nenhum sinal ou sintoma de HC. Em outro estudo realizado em Minas Gerais na cidade de Uberaba o sinal isolado mais prevalente foi icterícia neonatal prolongada em 50% das crianças com o diagnóstico da doença, sendo que nesse trabalho outros sinais como macroglossia, fontanelas anterior e posterior abertas, aparência infiltrada, pele áspera, pálida e seca foram também relatados.²³

Com relação aos diagnósticos iniciais, utilizamos neste estudo a mesma classificação utilizada em estudo anterior em nosso serviço, com uma frequência de 68% para Normal; 25,3% para Suspeito HC e 6,7% para HC¹⁶. Excluídos os casos normais, dos 62 casos alterados, tivemos 21% de HC e 79% suspeitos HC, frequências semelhantes às encontradas no estudo anterior, 18,1% e 81,9%, respectivamente.¹⁶

Em nosso trabalho, a idade média para coleta da primeira amostra para TSH neonatal foi de 5,1 dias e mediana de 4 dias. Tal valor foi bem diferente do encontrado em Tocantins em 2011, com média de 13,3 dias²¹ e Mato Grosso, onde a média de idade da criança na primeira coleta foi 15,9 dias²⁴; em Ribeirão Preto em 2005 a média foi de 8 dias¹⁴; em Minas Gerais a idade média foi de 7 dias, com mediana de 8 dias²³ Nossos achados são semelhantes aos descritos no Rio de Janeiro e em Santa Catarina, onde a mediana de idade na primeira

coleta foi de 5 dias.^{20,25} Em nosso estudo, a maior parte (86,3%) correspondente a 164 recém-nascidos estava na faixa etária entre um e sete dias e o restante (13,7%) estava na faixa compreendida entre 8 e 18 dias. Esses resultados diferem do encontrado no estado da Bahia, em que foi observado que a maior parte dos recém-nascidos (63,9%) estava na faixa etária entre oito dias e um mês.²⁶ Recomenda-se que a idade de coleta deve ser entre 2 e 4 dias de vida, já que nas primeiras 24 a 48 horas de vida poderia levar a elevações de TSH falsamente positivas^{1,9} e pelo Ministério da Saúde tais amostras devem ser colhidas entre três e cinco dias de vida.²⁷

Com relação aos demais tempos do programa, em Sergipe, o tempo médio entre a coleta da amostra em papel-filtro e a chegada ao laboratório foi de 9,4 dias. E a média de tempo entre o recebimento pelo laboratório e o resultado foi de 8 dias. O ideal seria que as amostras fossem enviadas diariamente ao laboratório e que este conseguisse fornecer o resultado em 3 dias.⁷ Na literatura, esses tempos têm uma grande variabilidade nos diferentes SRTN. Em Ribeirão Preto¹⁴, por exemplo, o tempo médio entre a primeira coleta e a chegada ao laboratório foi de 6 dias e o decorrido entre a chegada da amostra no laboratório e a liberação do resultado foi de 3 dias. Na Bahia, o tempo médio foi de 12,5 dias e 19,4 dias, respectivamente.²⁶ Já em Mato Grosso, o tempo médio gasto no transporte da amostra até o laboratório foi de 14,1 dias; e para emissão dos resultados foi de 48,1 dias.²⁴

A idade média na primeira consulta encontrada em nosso estado foi de 47,2 dias, com mediana de 42 dias; já em Minas Gerais, a mediana encontrada na primeira consulta foi de 32 dias.²³

A idade média de início de tratamento nos suspeitos HC e HC em nosso estado foi de 42,3 dias; em Ribeirão Preto¹⁴, foi de 25,9 dias e em Minas Gerais, a idade média para início de tratamento foi de 24,2 dias com mediana de 32.²³ A idade ideal para início da terapia é de no máximo 14 dias de vida.^{1,7} Observamos que apesar da idade da coleta em nosso estado ser

adequada e comparável aos melhores centros de referência do país, nossa média de idade de tratamento, embora em queda quando comparamos a anos anteriores, ainda se encontra muito acima da recomendada. Contribuem para isso o tempo da coleta do teste de triagem e a chegada ao laboratório e tempo do resultado, ainda elevados, mas o maior tempo ocorre para a chegada dos pacientes convocados para a coleta da amostra sérica. Essa etapa engloba todo o sistema de saúde, incluindo agentes e equipes da saúde da família, bem como transporte do interior para o SRTN na capital.

Na literatura, o fator prematuridade já foi associado a HC.³ Em um estudo feito em Minas Gerais, 81,25% daqueles com HC confirmado eram prematuros.²³ Em nosso trabalho, não observamos frequência elevada de prematuridade entre os casos de HC como descrito na literatura. Isso pode estar relacionado ao subregistro dessa informação nos prontuários analisados.

Em estudo anterior de nosso grupo, analisando os tempos nas diferentes etapas do programa de 2004 a 2010, demonstrados na tabela 1, percebemos melhora nos principais tempos do SRTN. Uma das grandes mudanças constatadas foi a liberação do resultado da amostra venosa no mesmo dia da primeira consulta. Outra mudança ocorrida que possivelmente contribuiu para a melhora nos tempos do programa foi o fato de novos profissionais terem sido incorporados ao serviço através de concurso público, estabelecendo uma nova dinâmica, com monitorização dos marcos e busca das metas recomendadas.

Em conclusão, este estudo demonstra a melhora dos principais índices de efetividade do PTN de Sergipe em 2015, quando comparada aos anos entre 2004 e 2010, apesar de termos ainda grandes desafios para alcançar os objetivos propostos. A monitorização dos índices é ferramenta essencial para traçar intervenções necessárias para atingir as metas e melhorar a efetividade do programa em nosso estado, que entre outros fatores objetiva o diagnóstico e tratamento tempestivo de crianças suspeitas ou com HC confirmado. Dentre as ações

necessárias estão a educação em saúde, políticas de saúde que visem a capacitação das equipes envolvidas no processo, além de prover os recursos necessários para a adequação do fluxo, com redução dos tempos nas diferentes etapas do programa, assegurando assim melhora na qualidade de vida para as crianças com HC.²⁸

4.7 TABELA

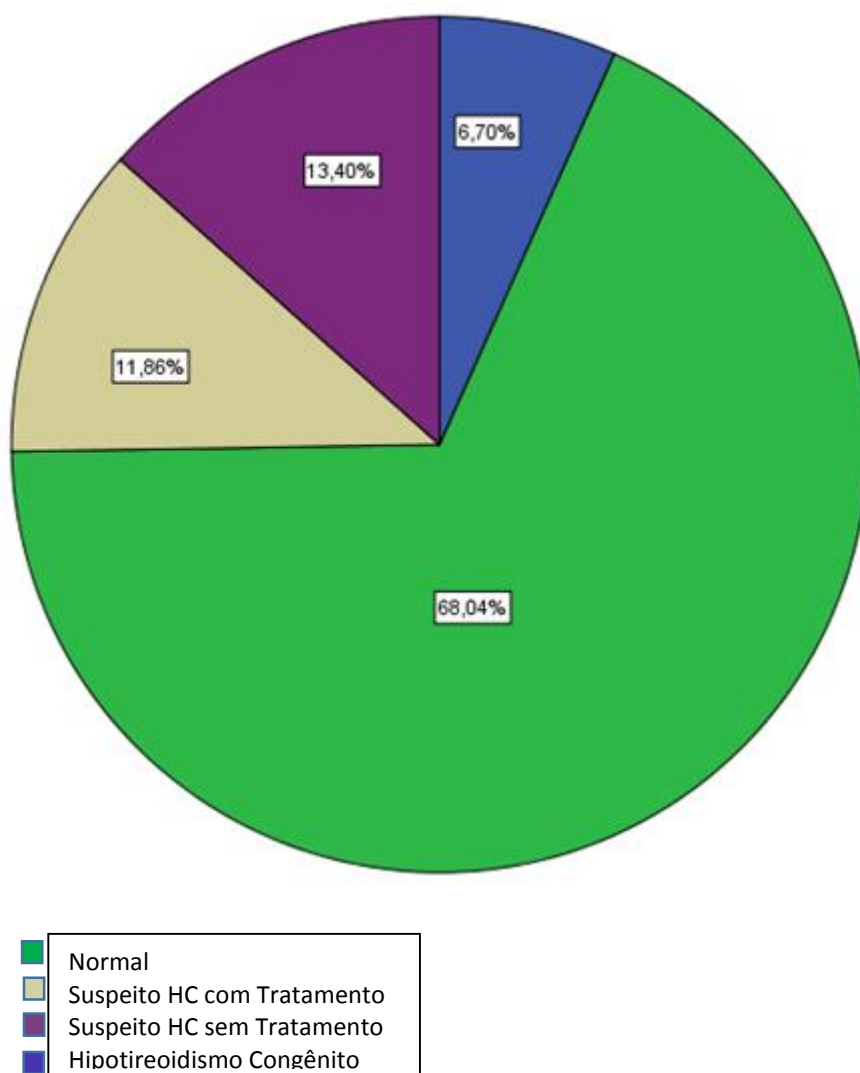
Tabela 1. Tempos dos principais eventos do PTN de Sergipe no ano de 2015 e no período de 2004-2010.

Eventos temporais do programa	2015			2004 a 2010 **		
	n	Média (± DP*)	Mediana	n	Média (± DP)	Mediana
Idade na coleta do sangue em papel-filtro	190	5,1 (± 2,7)	4	703	6,87 (± 5,27)	5
Tempo para chegada da amostra	189	9,4 (± 6)	8	107	11,08 (± 11,22)	8
Tempo para resultado do TSH neonatal	193	7,9 (± 4,1)	7	106	14,2 (± 11,45)	11
Idade na coleta da amostra venosa	194	47,2 (± 23,3)	42	701	55,83 (± 26,15)	50
Idade na primeira consulta no serviço	194	47,2 (± 23,3)	42	511	63,4 (± 31,9)	58

* Desvio Padrão; ** Fonte: 2004-2010 (MATOS, 2015)

4.8 GRÁFICO

Gráfico 1. Distribuição por diagnóstico inicial das crianças triadas no PTN de Sergipe no ano de 2015.



AGRADECIMENTOS

À Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe; a Flávia, chefe do laboratório do HU/UFS; ao setor de Prontuários do HU/UFS e a todos que colaboraram direta ou indiretamente na construção desse trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Magalhães PKR, Nascimento ML, et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(3).
2. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigoni MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clinical Endocrinology.* 2009; 71: 739–745.
3. Ford G, Lafranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;28:175–187.
4. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey Fred. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York and Texas. *Pediatrics.* 2010;125: 37-47.
5. Rastogi MV, Lafranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2010; 5(17).
6. Pezzuti IL, Lima PP, Dias VMA. Hipotireoidismo congênito: perfil clínico dos recém-nascidos identificados pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. *Jornal de Pediatria.* 2009; 85(1).

7. Nascimento ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2011; 55(8):528-533.
8. Geelhoed EA, Lewis B, Hounscome D, O'Leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Journal of Paediatric Child Health*. 2005; 41:575–579.
9. Rose SR and the section on endocrinology and committee on genetics; American Academy of Pediatrics, Brown RS; American Thyroid Association, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117(6): 2290-2303.
10. Donaldson M, Jones J. Optimising Outcome in Congenital Hypothyroidism; Current Opinions on Best Practice in Initial Assessment and Subsequent Management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(1):13-22.
11. Leutwyler K. The price of prevention. *Sci Am*. 1995;10 (4): 122-129.
12. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999; 84 (12): 4332-4334.
13. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Vliet GV. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr*. 2004;144:747-752.
14. Magalhães PKR, Turcato MF, Angulo IL, Maciel LMZ. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25(2):445-454.
15. Ramalho RJR, Valido DP, Aguiar-Oliveira MH. Avaliação do Programa de Triagem para o Hipotireoidismo Congênito no Estado de Sergipe. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2000; 44(2): 157-161.

16. Matos DM. Evolução para Hipotireoidismo Congênito permanente e transitório no Programa de Triagem Neonatal em Sergipe [dissertação]. Aracaju, SE: Universidade Federal de Sergipe; 2015.
17. Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, Marcheschi M, Montanelli L, Presciuttini S. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol.* 1999; 140:407- 413.
18. Delvecchio M, Salerno MC, Vigone MC, Wasniewska M, Popolo PP, Lapolla R, et al. Levothyroxine requirement in congenital hypothyroidism: a 12-year longitudinal study. *Endocrine.* 2015; 50: 674–680.
19. Ramos AJS, Rocha AM, Costa ADM, Benicio AVL, Ramos ALC, Silva CRA, et al. Avaliação do Programa de Rastreamento de Doenças Congênicas em Campina Grande –PB, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47:3.
20. Nascimento LM, Rabello FH, Ohira M, Simoni G, Cechinel E, Linhares RMM, et al. Programa de Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito de Santa Catarina, Brasil: avaliação etiológica no primeiro atendimento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56:9.
21. Mendes LCM, Santos TT, Bringel FA. Evolução do Programa de Triagem Neonatal no Estado do Tocantins. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57:2.
22. Nunes AKC, Wachholz RG, Rover MRM, Souza LC. Prevalência de patologias detectadas pela triagem neonatal em Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57:5.
23. Palhares HMC, Silva LC, Sato LM, Lara BHJ, Miranzi SSC, Silva AP, et al. Incidence of congenital hypothyroidism in the city of Uberaba/Minas Gerais and etiological evaluation of the affected subjects. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56:5.

24. Stranieri I, Takano AO. Avaliação do Serviço de Referência em Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Mato Grosso, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53:4.
25. Barone B, Lopes CLS, Tyszler LS, Amaral VB, Zarur RHC, Paiva VN, et al. Avaliação do valor de corte de TSH em amostras de filtro na triagem neonatal para diagnóstico de hipotireoidismo congênito no Programa “Primeiros Passos” – IEDE/RJ. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57:1.
26. Almeida AM, Godinho TM, Teles MS, Rehem APP, Jalil HM, Fukuda TG, et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2006; 6 (1): 85-91.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: Manual Técnico. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 80p.
28. França SN, Domingos MT. Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito: Novas Conquistas... Novos Desafios... *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2008; 52 (4).