



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

**BRUNO MATIAS DE CARVALHO**

**EFICIÊNCIA DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL  
PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE  
SERGIPE DE 2004 A 2010**

ARACAJU (SE)

2015

BRUNO MATIAS DE CARVALHO

**EFICIÊNCIA DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL  
PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE  
SERGIPE DE 2004 A 2010**

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.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elenilde Gomes  
Santos

ARACAJU (SE)

2015

BRUNO MATIAS DE CARVALHO

**EFICIÊNCIA DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL  
PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE  
SERGIPE DE 2004 A 2010**

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, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Autor: Bruno Matias de Carvalho

ARACAJU (SE)  
2015

BRUNO MATIAS DE CARVALHO

**EFICIÊNCIA DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL  
PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE  
SERGIPE DE 2004 A 2010**

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, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elenilde Gomes Santos

BANCA EXAMINADORA

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

ARACAJU (SE)

2015

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por sua presença em cada passo da minha vida, guiando-me da melhor forma, me dando coragem e perseverança;

Aos meus pais, Nelson e Anaide, a quem devo todas minhas realizações, pois nunca mediram esforços para educação de seus filhos;

Aos meus irmãos, Diogo e Ricardo, os quais abriram meu caminho de conquistas, sendo minhas grandes referências na vida profissional e pessoal;

Aos meus amigos, que sempre me deram forças para prosseguir, me animando nos momentos mais difíceis;

A todos que de forma direta ou indireta, contribuíram para a construção deste trabalho, em especial a Diana, Marcos, Luciana, Maria, Talmay, Flávia e Ramalho.

A minha orientadora, Dr.<sup>a</sup> Elenilde Gomes, que com paciência, dedicação e compreensão me guiou nessa exaustiva tarefa. Exemplo de profissional e de pessoa, sua contribuição foi fundamental para o desenvolvimento desta monografia.

Ao paciente, razão desse trabalho.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>HC</b>	Hipotireoidismo congênito
<b>PTN</b>	Programa de Triagem Neonatal
<b>PE</b>	Prevalência estimada
<b>HT</b>	Hormônios tireoidianos
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>T3</b>	Triiodotironina
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>RN</b>	Recém-nascido
<b>TSH</b>	Hormônio tireoestimulante
<b>TRH</b>	Hormônio liberador hipotalâmico
<b>L-T4</b>	Levo-tiroxina
<b>QI</b>	Coeficiente de inteligência
<b>EIM</b>	Erros inatos do metabolismo
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>SRTN</b>	Serviço de Referência em Triagem Neonatal
<b>SES</b>	Secretaria de Estado da Saúde
<b>HU</b>	Hospital Universitário
<b>UFS</b>	Universidade Federal de Sergipe
<b>PS</b>	Postos de saúde

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO</b> .....	<b>9</b>
2.1.1	DEFINIÇÃO .....	9
2.1.2	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	9
2.1.3	DIAGNÓSTICO .....	10
2.1.4	CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA .....	11
2.1.5	TRATAMENTO .....	12
<b>2.2</b>	<b>PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL</b> .....	<b>14</b>
2.2.1	OBJETIVOS DO PROGRAMA .....	14
2.2.2	ESTRATÉGIAS DO PROGRAMA .....	15
2.2.3	PRAZOS DO PROGRAMA .....	17
2.2.4	PTN NO MUNDO .....	17
2.2.5	PTN NO BRASIL .....	19
2.2.6	PTN EM SERGIPE .....	20
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>NORMAS PARA PUBLICAÇÃO</b> .....	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>INFORMAÇÕES GERAIS</b> .....	<b>30</b>
<b>3.2</b>	<b>CATEGORIAS DE MANUSCRITOS</b> .....	<b>30</b>
<b>3.3</b>	<b>PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO</b> .....	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>ARTIGO ORIGINAL</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>RESUMO</b> .....	<b>39</b>
<b>4.2</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>40</b>
<b>4.3</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>41</b>
<b>4.4</b>	<b>MATERIAS E MÉTODOS</b> .....	<b>42</b>
<b>4.5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>43</b>
<b>4.6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>44</b>
<b>4.7</b>	<b>TABELAS</b> .....	<b>48</b>
<b>4.8</b>	<b>GRÁFICO</b> .....	<b>52</b>
<b>4.9</b>	<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>53</b>
	<b>REFERÊNCIAS DO ARTIGO</b> .....	<b>54</b>
	<b>ANEXO ÚNICO</b> .....	<b>58</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Hipotireoidismo congênito (HC) é o distúrbio endócrino congênito mais frequente, ocorrendo em 1:2000 a 1:4000 crianças vivas em países sem carência iódica. Alguns subgrupos populacionais possuem maior prevalência: os hispânicos são mais acometidos que os negros americanos (1:2700 contra 1:10000); as crianças do sexo feminino em relação ao masculino (2:1) e as portadoras de síndrome de Down, com risco 35 vezes maior para HC que a população geral. Crianças com HC também possui risco adicional para malformações congênitas (10% contra 3%) afetando principalmente coração (4x), rins, trato urinário, gastrointestinal e esqueleto. Problemas auditivos ocorrem em até 20% delas, daí a importância do screening auditivo para todas as crianças afetadas pelo distúrbio, visto que o reconhecimento precoce dessas anormalidades pode modificar o prognóstico (MARCIEL et al., 2013).

Com os programas de triagem neonatal (PTN) sendo adotados em vários países, o diagnóstico do HC tornou-se mais fácil e frequente, fazendo com que a prevalência estimada (PE) para a patologia fosse maior. O fato é que antes dos programas serem implantados, a PE de HC no mundo era de 1:7000 a 1:10000 (ALM et al., 1978). Já nos EUA estes valores passaram de 1:3985 em 1987 para 1:2273 em 2002. No Brasil a PE de HC encontrada foi semelhante à prevalência geral, variando de 1:2595 a 1:4795 (MAGALHÃES, 2009, HARRIS; PASS, 2007).

Mesmo entre os países com PTN existem grandes variações em relação à PE. Na Europa, onde a incidência média era de 1:2709, foi possível encontrar valores de 1:1333 a 1:13886 entre os países (LOEBER, 2007). Fatores como etnias, cultura, meio ambientes e diferentes metodologias adotadas entre os programas parecem ser determinantes para essa variação (FORD; LaFRANCHI, 2014; HINTON et al., 2010; RAMALHO et al., 2008).

O primeiro relato da síndrome tireoidiana foi descrito em 1874 por Gull. Anos mais tarde, em 1878, Ord a denominou mixedema, nome que persistiu por décadas, mesmo Haliburton, em 1893, tendo chamado a atenção para ausência desse sinal em grande parte dos pacientes. A base etiológica do distúrbio se deve à deficiência dos hormônios tireoidianos (HT): tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Estes hormônios se relacionam com o funcionamento de vários tecidos e possuem papel primordial

no crescimento, maturação e formação do sistema nervoso central (SNC). Quando deficientes, no período que abrange desde a vida fetal até os dois anos de idade, período crítico para formação do SNC, pode acarretar em graves consequências, por vezes irreversíveis, a depender do grau e do tempo de duração da deficiência, como: retardo mental grave, falência do crescimento e distúrbios neurológicos como estrabismo, ataxia, incoordenação, movimentos coreiformes e perda auditiva neurossensorial (NASCIMENTO, 2011; SETIAN, 2007).

O reconhecimento precoce do HC é de grande importância na prática pediátrica. Se diagnosticado ainda nos primeiros dias de vida e for garantido o tratamento adequado, é praticamente nulo o desenvolvimento de retardo mental associado à doença, apesar de algum distúrbio de aprendizagem poder ser percebido (SIMONEAU-ROY et al., 2004; BARGAGNA et al., 1999). Todavia, apesar de apresentar quadro clínico exuberante em fase avançada, a grande maioria das crianças com HC não apresenta qualquer sinal da doença nos primeiros dias após o nascimento, sendo a avaliação puramente clínica de valor limitado (NASCIMENTO, 2011; BRAGA, FONSECA, 2008).

Desse modo, entende-se a importância de avaliar, de forma periódica, a eficiência dos PTN para HC. Mapear as fragilidades e alertar as autoridades públicas é essencial para obtenção de melhorias no serviço (MAGALHÃES, 2009). Ramalho e colaboradores iniciaram essa avaliação em Sergipe e muitas conquistas foram obtidas através de seu trabalho (MEIRELLES, 2000). Muito, ainda, pode ser feito para garantir a promoção da saúde da criança em relação à triagem neonatal para HC em Sergipe. Atingir 100% de cobertura, encurtar os tempos gastos até a instituição do tratamento e garantir o seguimento regular destas crianças são os principais desafios (FRANÇA; DOMINDOS, 2008).

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 HIPOTIEOIDISMO CONGÊNITO**

#### **2.1.1 DEFINIÇÃO**

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, 2010, o hipotireoidismo é a condição clínica marcada pela deficiência dos HT. Estes hormônios são essenciais para o desenvolvimento e crescimento de vários órgãos e sistemas, quando insuficientes desde o nascimento é chamada HC. Esta patologia é de importante gravidade, pois o diagnóstico tardio está fortemente relacionado a sequelas ao seu portador, principalmente neurológicas (MONTE et al., 2006).

#### **2.1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

O reconhecimento precoce do HC é de grande importância, porém o diagnóstico baseado na clínica é tardio. Até os sinais e sintomas tornem-se perceptíveis, muito tempo seria perdido, acarretando em prejuízo irreversível ao desenvolvimento do recém-nascido (RN). Nas crianças que apresentam manifestação clínica, icterícia neonatal prolongada e atraso na queda do funículo umbilical são uns dos primeiros sinais que podem ser observados. Com o tempo, a criança sem diagnóstico evolui com letargia, movimentos lentos, engasgos frequentes, constipação, choro rouco, macroglossia, hérnia umbilical, fontanela ampla, bradicardia, hipotonia, retardo mental, ganho insuficiente de peso, pele seca, cabelos ralos e adquire a fácies típica com nariz em sela. A maioria desses sinais, porém, se desenvolve com 6 a 12 semanas de vida (MARCIEL et al., 2013; NASCIMENTO, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010; SETIAN, 2007; GRANT et al,1992).

A associação com outras condições endócrinas é frequente. O infantilismo sexual, ou mesmo, paradoxalmente, a puberdade precoce são mais comumente encontradas nessas crianças quando comparadas com a população geral. A hipertrofia dos tireotrofos, com aumento da hipófise também é descrita em fase tardia da doença. Porém, de todos os sinais tardios descritos, o retardo mental é o

mais temido, apesar de ser totalmente evitável se diagnosticado e tratado precocemente (CORBETTA et al, 2009; SETIAN, 2007; SIMONS et al, 1994).

Apesar do florido quadro clínico em fase avançada, a grande maioria das crianças com HC, mais de 95%, apresenta pouca ou nenhuma manifestação clínica da doença ao nascimento, menos da metade nas primeiras semanas de vida. Isso se deve ao fato do feto receber T4 materno durante a vida intrauterina, já que este hormônio passar livremente pela barreira placentária, e, como ele leva cerca de 3 a 4 semanas para ser metabolizado e excretado, o T4 materno acaba funcionando como uma reserva de HT nos primeiros dias de vida. Além disso, a maioria das crianças afetadas apresentam algum tecido tireoidiano ativo e um aumento das concentrações cerebrais de tiroxina desidrodase tipo 2, enzima que converte o T4 em T3 no SNC, deixando os níveis de T3 cerebral o mais próximo do normal possível em detrimento de outras estruturas, como o esqueleto, determinando atraso na maturação óssea (MARCIEL et al., 2013; HALL, 2011; NASCIMENTO, 2011; KOEPPEN; STANTON, 2009; BRAGA, FONSECA, 2008).

### 2.1.3 DIAGNÓSTICO

Conforme visto, a avaliação puramente clínica possui valor limitado na detecção do HC, pois a maior parte das manifestações é inespecífica e a evolução é arrastada, sendo capaz de dar diagnóstico em apenas 5% dos RN com HC no período neonatal. Em virtude dessa dificuldade no diagnóstico clínico bem como das graves consequências do HC não tratado, principalmente o retardo mental, foram criados PTN para o HC, a fim de possibilitar o rastreio da doença ainda nos primeiros dias de vida. (MARCIEL et al., 2013; NASCIMENTO, 2011; BRAGA, FONSECA, 2008, ROSE, 2006).

Pelo PTN, crianças suspeitas no teste de rastreio são selecionadas para realizar o teste confirmatório para HC. A triagem é realizada através da dosagem de hormonal em amostra de sangue em papel-filtro retirada do calcanhar do RN e o confirmatório pela dosagem em amostra sérica obtida por punção venosa. Diferentes estratégias podem ser utilizadas para selecionar os suspeitos ou mesmo para a confirmação diagnóstica, mas, de modo geral, os RN que apresentam Hormônio tireoestimulante (TSH) em papel-filtro acima da referência são convocados para

realização do teste sérico confirmatório, com dosagem de TSH e T4 (total ou livre) (MARCIEL et al., 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010).

#### 2.1.4 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

Quando o diagnóstico for confirmado, outros estudos poderão ser necessários para definir a etiologia do HC. Não se deve priorizar, no entanto, essa investigação em detrimento do tempo de início do tratamento, visto que a decisão de tratar é baseada nas dosagens hormonais encontradas. Os exames são opcionais e devem ser realizados, apenas, após três anos de vida. Antes dessa investigação mais detalhada, no entanto, é importante definir o nível do defeito causador da inadequada produção dos HT. Sabe-se, pois, que para a produção normal desses hormônios é necessário um eixo hipotálamo-hipófise-tireóide íntegro, capaz de coordenar a liberação do hormônio liberador hipotalâmico (TRH), o qual atua sobre a hipófise fazendo-a liberar o TSH, o qual age na glândula tireóide, estimulando-a a liberar os HT. Anomalias nesse eixo podem gerar um hipotireoidismo terciário ou hipotalâmico, secundário ou hipofisário e primário ou tireoidiano; os dois primeiros, de origem central, caracterizados por níveis baixos de T3, T4, e TSH (HALL, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010; SETIAN, 2007).

Dentre as desordens que implicam na diminuição da produção dos HT, algumas podem ter curso permanente e outras, transitório. Defeitos na formação embriológica da glândula tireóideia – disgenesias – são os mais relacionados com a patologia permanente, representando 85% dos casos. Nesse grupo estão incluídas: a ectopia (30-45%), a agenesia (35-45%) e a hipoplasia (5%) tireoidiana. Outro grupo importante de etiologias permanentes são os decorrentes da falha na produção de hormônio pela glândula – disormonogenese – representando quase 15% dos casos. Aqui se incluem as mutações em genes que codificam o transportador de iodo-sódio, a tireoperoxidase, a geração de peróxido de hidrogênio, a tireoglobulina e a iodotirosina deiodinase. Como são diagnósticos etiológicos dispendiosos, a maioria desses casos permanece desconhecida. Defeitos no transporte de HT, resistência à ação de HT, resistência ao TSH e o hipotireoidismo central são causas raras de HC permanente. (MARCIEL et al., 2013; RASTOGI; LaFRANCHI, 2010; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006).

A deficiência transitória de HT, descoberta ao nascimento com normalização antes da introdução ou depois da retirada da levo-tiroxina (L-T4), é mais comum no prematuro. Como fatores determinantes no seu desenvolvimento, estão: ingesta excessiva (ou deficientes) de iodo pela mãe, passagem placentária de anticorpos maternos bloqueadores do receptor de TSH, uso de drogas antitireoidianas pela mãe, mutações genéticas ou hemangiomas hepáticos de grandes dimensões (PARKS et al., 2010; RASTOGI; LaFRANCHI, 2010; SETIAN, 2007).

Existe, também, uma forma leve de hipotireoidismo onde os pacientes são pouco sintomáticos e possuem níveis normais de T3 e T4, estes a custa de discreta elevação no TSH. Essa condição, chamada de hipotireoidismo subclínico, tem etiologia heterogênea e, apesar de branda, é fator de risco para o hipotireoidismo franco. Pode-se observar: diminuição do metabolismo energético, alteração do metabolismo de lipídeos e açúcares e maior prevalência de sintomas neuromusculares. O tratamento é controverso, cerca de 40% normaliza o TSH espontaneamente, riscos cardiovasculares não são totalmente comprovados e não há padrão na normalização do TSH. O custo adicional, a evasão e o risco de osteoporose associado ao tratamento são argumentos contrários à conduta, mas alguns autores a defendem alegando benefício na maturação do SNC. Se empregada, os níveis de TSH deveram ser monitorizados para que não atinja valores abaixo do normal, pois T3 e T4 são estimulantes da reabsorção óssea. Nos casos sem justificativa terapêutica, avaliações clínicas e laboratoriais devem ser realizadas semestralmente (MARCIEL et al., 2013; SETIAN, 2007; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006; CALACIURA, F. et al., 2002, TATO et al., 1994; EHRLICH, 1995).

### 2.1.5 TRATAMENTO

O tratamento de escolha consiste na administração de levotiroxina (L-T4), por via oral na dose de 10-15 µg/kg/dia em crianças até três meses de idade (recomendação da Academia Americana de Pediatria) o mais precoce possível. Com essa dose espera-se normalizar o T4 livre e T4 total em até três semanas, sendo a meta mantê-los na metade superior da normalidade com níveis de TSH normais baixos (0,5-2,0 mUI/l) nos primeiros três anos de vida. Minimizar o tempo de exposição à hipotiroxinemia é fundamental para o desenvolvimento do SNC, visto

que os HT são essenciais no amadurecimento cerebral, principalmente nos primeiros três anos de idade. Assim, quando instituída a reposição hormonal, desde as primeiras semanas de vida, previnem-se danos neurológicos graves, resultando em um estado neurocognitivo normal ou muito próximo dele em crianças portadoras de HC (MARCIEL, et al., 2013; KRUDE; BLANKENSTEIN, 2011; CORBETTA et al., 2009;

A criança deve ser monitorada clinicamente e laboratorialmente nos intervalos de duas a quatro semanas do início do tratamento, a cada 1-2 meses no primeiro ano de vida e 2-3 meses entre o primeiro e o terceiro ano de vida. Após o terceiro ano, admitem-se reavaliações cada vez mais espaçadas, com intervalos de 3-12 meses ou mais frequentemente se suspeita de irregularidade no tratamento ou valores hormonais alterados. Conforme a avaliação, a dose pode ser reajustada a depender dos valores hormonais encontrados ou surgimento de sinais de superdosagem, como: irritabilidade, perda de sono, rubor, diarreia, taquicardia e sudorese excessiva (NASCIMENTO, 2011; SETIAN, 2007).

Durante o acompanhamento clínico, admite-se uma pausa terapêutica curta para investigação de causa transitória aos três anos de idade, quando se passou o período crítico para o desenvolvimento cerebral. Caso valores normais de HT sejam encontrados no exame de controle, o tratamento pode ser descontinuado e a criança segue em acompanhamento ambulatorial para melhor avaliação. Nas causas conhecidas de HC permanente, como a aplasia da tireoide ou mesmo em pacientes com necessidade crescente de L-T4, no entanto, não se deve fazer qualquer interrupção no tratamento, perdurando por toda a vida (LaFRANCHI, 2011; PARKS, J.S. et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010).

Quanto à administração, os comprimidos de L-T4 devem ser macerados, dissolvidos em água e administrados pela manhã, em jejum, mantendo 30 minutos sem alimentar. Em um RN, isso não é prático e, por isso, admite-se a administração do medicamento entre as mamadas, ajustando a dose com base nas concentrações dos HT encontradas nos exames laboratoriais. Em caso de vômitos imediatos, recomenda-se repetir a dose administrada, mas nunca associados a alimentos contendo soja, ferro ou cálcio, visto que estes interferem significativamente na absorção do hormônio (MARCIEL, et al., 2013; NASCIMENTO, 2011).

## 2.2 PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL

### 2.2.1 OBJETIVOS DO PROGRAMA

O PTN conhecido como teste do pezinho, tem como objetivo facilitar o diagnóstico precoce do HC a fim de evitar danos potencialmente irreversíveis, principalmente neurológicos, através da instituição precoce do tratamento hormonal, idealmente ainda nas duas primeiras semanas de vida (BRAGA, FONSECA, 2008; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006).

O programa tem se mostrado de elevado valor no rastreio do HC. Em estudos populacionais realizados na Europa e nos Estados Unidos a sensibilidade dos testes realizados no programa foi próxima de 97% a 100% e especificidades de 98 a 100%. Estes valores demonstram que os testes empregados são excelentes métodos para rastreio; apresentando diminuta perda de diagnósticos (falso-negativos) e baixa percentagem de reconvocação (falso-positivos). Essas características, no entanto, dependem do nível de corte de TSH adotado pelo programa; valores mais altos contribuem diminuindo o número de falsos positivos, reconvocações e gastos em saúde, já valores menores contribuem diminuindo o número de falsos-negativos e a perda de diagnóstico. Outros aspectos também devem ser avaliados quanto à eficiência de um programa de triagem, como: a garantia de ampla cobertura populacional, a disponibilidade de meios técnicos para confirmação diagnóstica e a possibilidade de tratamento e seguimento dos afetados (NASCIMENTO, 2011; MENGRELI, 2010; KWON, FARRELL 2000; PHAROAH, MADDEN, 1992; LaFRANCHI, 1994).

Todavia, apesar dos objetivos do PTN serem bem definidos, alcançá-los tem se mostrado uma tarefa árdua. A disponibilidade de um bom teste de rastreio não assegura seu sucesso e, por isso, deve estar em constante avaliação. Dentre as falhas identificadas no programa podem ser listadas: a idade avançada no momento da coleta da amostra, técnica de obtenção e conservação das amostras inadequadas, número de resultados falso-negativos com alta taxa de reconvocação, atrasos no diagnóstico e no início do tratamento e a frequência elevada na perda de seguimento. Dessa forma, fica claro a importância de se ter uma equipe de saúde responsável pela convocação, reconvocação e localização da criança, bem como, de se realizar trabalhos de esclarecimentos e orientação nos hospitais,

maternidades, unidades de saúde para aperfeiçoamento dos profissionais que estão inseridos no programa, a fim de garantir sua eficiência (MARCIEL, et al., 2013; NASCIMENTO, 2011; CONTANDRIOPOULOS, CHAMPAGNE, PINEAULT, 1997; PEREIRA, 1995).

### 2.2.2 ESTRATÉGIAS DO PROGRAMA

A dosagem do TSH feita por imunofluorimetria de amostra de sangue colhida do calcanhar do RN em papel-filtro é o método mais utilizado pelo PTN. Além do sangue, no cartão são registrados os dados da criança (data de nascimento, idade gestacional, sexo, peso, se houve transfusão ou não) e como localiza-la. Após o preenchimento adequado das informações e com o papel-filtro impregnado com sangue seco, o cartão segue para o laboratório de referência. Idealmente, recomenda-se que a criança a termo tenha idade de três a cinco dias de vida na coleta da amostra, quando já ocorreu a diminuição do pico pós-natal de elevação fisiológica do TSH, o que poderia mostrar um exame alterado na ausência de disfunção tireoidiana. Isto pode ocorrer nas altas precoces (< 48 horas), visto que o sangue é colhido geralmente antes da alta da maternidade, não respeitando o intervalo de tempo preconizado, acarretando em maior número de falsos-positivos (SETIAN, 2007; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006; WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 1999).

Nas crianças prematuras ou com doenças críticas essa estratégia para coleta da amostra não é muito eficaz e, apesar de não haver consenso em relação ao momento ideal para a coleta nessa população, existe a recomendação de colher a primeira amostra aos sete dias de vida, o que poderia atrasar o diagnóstico do HC nesses indivíduos. Nos pré-maturos, alguns autores recomendam, ainda, repetir o teste com duas a quatro semanas de vida devido à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, a qual pode falsear o teste. Outra situação especial é a criança com necessidade de transfusão de sangue total, nesse caso a coleta deve ser realizada antes da transfusão, independente da idade da criança (NASCIMENTO, 2011; KAYE, 2006; TYLEK-LEMANSKA; KUMOROWICZ-KOPPIEC; STARZYK, 2005).

Outras estratégias podem ser adotadas na triagem do HC como a dosagem inicial de T4 seguida da dosagem de TSH nas amostras com T4 abaixo do percentil

10 (usualmente), ou mesmo a dosagem simultânea de TSH e T4. Dos diversos protocolos este último é o que possui maior sensibilidade, mas também é aquele com maior número de falsos positivos e maior custo. Isoladamente, todavia, a dosagem de TSH possui maior sensibilidade em relação à dosagem de T4, sendo por isso o método mais adotado. Esse protocolo não permite diagnosticar, no entanto, o hipotireoidismo de causa central ou mesmo os casos em que há elevação tardia do TSH, como nas crianças com baixo peso ao nascimento (PN <2.500g) e os prematuros. Já a dosagem inicial com T4 seguida com a de TSH, além de permitir a triagem desses casos, permite, também, identificar crianças com deficiência de proteína transportadora de HT (TBG) – T4 total baixo com T4 livre normal – as quais não requer qualquer tratamento. Deixa escapar, porém, os casos de disfunção tireoidianas mais leves que se apresentam com T4 normal, como este é mais frequente que o HC de origem central e a deficiência de TBG juntos, a perda de diagnóstico é maior quando a dosagem de T4 é escolhida em detrimento do TSH como método inicial para triagem, sendo estimada uma perda de uma criança entre 93.000 triadas (MARCIEL, et al., 2013; TYLEK-LEMANSKA; KUMOROWICZ-KOPPIEC; STARZYK, 2005).

Independente do teste adotado, quando este se encontra alterado, a criança é convocada para confirmação diagnóstica através das dosagens dos HT no soro. Estas devem ocorrer entre a primeira e a segunda semana de vida, quando a faixa superior de normalidade do TSH caiu para 10  $\mu$ U/mL. Neste período, valores de T4 total de 7-16  $\mu$ U/mL e de T4 livre 0,8-2,3 ng/dL são considerados normais. Níveis acima da faixa para o TSH e abaixo para T4 total ou T4 livre confirmam o diagnóstico de HC primário, necessitando de tratamento. Já valores de TSH confirmatório entre 6-10 ng/dL com T4 total e T4 livre normais devem ser seguidos e reavaliados, caso persista com estes níveis após um mês de idade, alguns pesquisadores sugerem o tratamento e reavaliação após três anos. Como os prematuros e os doentes podem apresentar valores de HT baixos com TSH normal (síndrome do doente eutireoidiano), não se recomenda tratar estes casos, exceto quando há evidências de doença hipotalâmica ou hipofisária (MARCIEL, et al., 2013; LaFRANCHI, 2011; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006).

### 2.2.3 PRAZOS DO PROGRAMA

O adequado desenvolvimento cerebral e da capacidade de inteligência dependem intimamente da normalização dos HT. Assim, fatores que indiquem gravidade da doença (baixa concentração de T4 inicial e atraso na maturação óssea no RN), a idade no início do tratamento, a dose administrada de L-T4 e as concentrações séricas de T4 no primeiro ano de vida são determinantes para o prognóstico das capacidades cerebrais do portador de HC. Por isso, é importante padronizar o tempo preciso para cada etapa no processo de triagem, a fim de evitar atrasos no início do tratamento dos RN afetados (KRUDE; BLANKENSTEIN, 2011; NASCIMENTO, 2011; CORBETTA et al., 2009).

Para a coleta do sangue em papel-filtro admite-se um tempo máximo de sete dias, mas deve ser preferencialmente realizada do terceiro ao quinto dia de vida, pois atraso nessa etapa pode comprometer todas as outras. Após a coleta da amostra, esta segue ao laboratório de referência, o qual tem um tempo limite de três dias para realizar a dosagem do TSH. Já o início do tratamento deve ocorrer dentro dos primeiros 14 dias de vida do RN, mesmo que não haja relato de qualquer sintoma. Após essa idade, estudos demonstraram dano cerebral nos casos graves de HC (atireose e disormonogênese grave) com diminuição dos escores alcançados em testes de coeficiente de inteligência (QI) e de desenvolvimento (NASCIMENTO, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2002; BONGERS-SCHOKKING, 2000).

O PTN tem, assim, uma grande tarefa e deve cumprir prazos. Cada etapa deve ser assegurada: coleta do sangue em papel-filtro, envio da amostra para análise no laboratório de referência, convocação dos RN suspeitos, confirmação diagnóstica e início do tratamento; devendo ocorrer de modo eficiente, no menor tempo possível. Para isso, o PTN depende, não só da sincronia e agilidade dos serviços de triagem neonatal, mas também do envolvimento de boa parte da sociedade (FRANÇA; DOMINGOS, 2008).

### 2.2.4 PTN NO MUNDO

Em 1961, com o desenvolvimento da primeira metodologia capaz de dosar a fenilalanina, tem-se o início da Triagem Neonatal. O método desenvolvido pelo Prof. Robert Guthrie (EUA) permitia a coleta de sangue em papel-filtro, o que possibilitava

o transporte de amostras para serem analisadas à distância de seu local de coleta. Isto tornou possível a utilização do mesmo em escala populacional. Com essa facilidade, três anos após seu surgimento, quatrocentas mil crianças tinham sido triadas para fenilcetonúria nos EUA. Anos mais tarde, em Quebec, quando já se tinham recomendações gerais para Triagem Neonatal de Erros Inatos do Metabolismo (EIM), pela Organização Mundial de Saúde (OMS), foi desenvolvida a dosagem de T4 por metodologia semelhante. Assim, em 1974, nesta cidade, um programa de triagem para HC foi adicionado ao programa de fenilcetonúria e tirosinemia existente. A partir daí, PTN para HC foram difundidos para outras cidades, sendo, hoje, realidade em muitos países no mundo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL, 2010; RAMALHO 2008; DUSSAULT, J.H. et al., 1999; DUSSAULT, J.H.; LABERGE, C. et al., 1973).

A difusão do PTN foi essencial para diminuir a taxa de sequelas relacionadas ao HC, permitindo um desenvolvimento mental aceitável e próximo, quando não igual, ao normal nos RN portadores da doença. A experiência mundial é animadora e, embora em evolução, experimentamos uma das realizações mais bem sucedidas da atenção primária, o PTN. Hoje, em países que realizam o rastreio do HC de forma universal, é praticamente impossível de se observar o retardo mental associado à doença. Algum distúrbio de aprendizagem, porém, pode ser percebido (KRUDE; BLANKENSTEIN, 2011; SIMONEAU-ROY et al., 2004; BARGAGNA et al., 1999; LaFRANCHI, 1995).

Apesar da importância demonstrada de se manter cobertura plena pelo PTN, essa é uma realidade de poucos países. Na América Latina os números não são tão animadores: em 2005, foi demonstrada uma cobertura de 49,3%, deixando 5,7 milhões de RN descobertos pelo programa. É claro, porém, que países como a Argentina, com cobertura de 64%, o México (70%) e o Brasil que em 2009 teve cobertura de 81,61% contam com um sistema privado que participa das atividades de triagem do HC e, como não existe legislação que obrigue a notificação do número de exames realizados por estes serviços, esses valores podem estar subestimados (NASCIMENTO, 2011; BORRAJO, 2007).

### 2.2.5 PTN NO BRASIL

O primeiro projeto para triagem neonatal incorporado no Brasil foi realizado na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP). O projeto criado pelo Prof. Benjamin Schmidt, em 1976, visava apenas à triagem para fenilcetonúria em uma população bastante restrita. Anos depois, a mesma instituição já triava RN para HC. Em 1985, com a criação da primeira legislação sobre o tema, a triagem neonatal tornou-se obrigatória no Rio de Janeiro, sendo incluídos os testes para HC e fenilcetonúria. A partir daí, através de iniciativas individuais, ela se difundiu para diferentes estados, mantendo características próprias e independentes em cada um deles. Em 1990, com a criação da lei federal nº 8069, tornou-se obrigatória em todo território nacional (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL, 2010; MEDEIROS-NETO, 2004; MEIRELLES, 2000).

Nos últimos anos, assistimos uma grande mudança na triagem neonatal no Brasil. Apesar do rastreio para HC ser realizado a pelo menos três décadas, apenas em 2001 ele se tornou regulamentado pelo Ministério da Saúde, o qual criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) regido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através da Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Foi graças a essa iniciativa que a implantação da triagem neonatal para atender a todos os nascidos vivos em todos os Estados da Federação tornou-se viável, conforme os princípios de equidade, universalidade e integralidade que devem pautar as ações de saúde. Avanço que tornou o diagnóstico e tratamento de algumas doenças congênitas mais precoces, ainda em fase pré-sintomática, evitando sequelas graves (NASCIMENTO, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010; MEIRELLES, 2000).

Até o ano da instituição da Portaria, mesmo existindo leis federais que obrigavam a realização da triagem neonatal em hospitais e estabelecimentos de atenção à saúde da gestante, públicos ou particulares, essa se dava por diferentes instituições, incapazes de assegurar ampla cobertura populacional. Porém, com o subsídio do SUS todos os processos analíticos, ambulatoriais e tratamento passaram a ser realizados através de serviços credenciados, Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), instituídos em parceria com os estados e municípios para uniformizar o atendimento e atender a todos os RN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL, 2010; FRANÇA; DOMINGOS, 2008; MEIRELLES, 2000).

O PNTN mudou consideravelmente o prognóstico dos RN com HC no Brasil. Todavia, apesar de vir apresentando resultados cada vez mais favoráveis, ele ainda está aquém do que se espera. É importante, pois, reconhecer as dificuldades enfrentadas por cada SRTN e estabelecer estratégias para transpô-las a fim de reduzir o impacto negativo desses problemas sobre a eficiência da triagem neonatal (KRUDE; BLANKENSTEIN, 2011; FRANÇA; DOMINGOS, 2008; SIMONEAU-ROY et al., 2004; BARGAGNA et al., 1999;).

Medidas eficazes devem ser tomadas para o cumprimento das metas e dos tempos de cada etapa do programa, ainda mais quando os dados não são favoráveis. Segundo indicadores do PNTN, em 2009, a média da idade de início do tratamento foi quase três vezes maior que o recomendado e apenas pouco mais da metade dos RN realizaram a coleta na primeira semana de vida. Atingir 100% da cobertura, controlar a qualidade das amostras e exames, reduzir o tempo até o início do tratamento, realizar busca ativa com localização das crianças afetadas, orientação contínua com programas de educação e esclarecimento, devem, portanto, ser foco desse programa. Porque, enquanto a promoção da saúde da criança e o bem-estar da família não forem garantidos pelo PNTN, este não terá cumprido perfeitamente o seu papel (NASCIMENTO, 2011; FRANÇA; DOMINGOS, 2008; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006).

#### 2.2.6 PTN EM SERGIPE

O clima de mudanças a nível nacional influenciou diretamente o Estado de Sergipe. Até 1993, não se tinha conhecimento de um PTN no Estado. Apenas no dia quatro de maio desse ano, através da Secretaria de Estado da Saúde (SES), um programa de rastreamento para HC e fenilcetonúria começou a ser realizado. Na ocasião, a amostra de sangue era enviada para ser analisada em um laboratório privado (RAMALHO; VALIDO; AGUIAR-OLIVEIRA et al., 2000). Cinco anos depois, com a reestruturação do PTN estadual, a coleta passou a ser realizada através de serviços municipais descentralizados, porém contava com uma coordenação única centralizada na SES, estando envolvidos: o laboratório central da SES (Instituto Parreiras Horta – IPH), o laboratório do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) e o ambulatório de endocrinologia do HU. Em 2001, com as novas políticas nacionais regulamentadas pelo Ministério da saúde, o qual criou o

PNTN, disciplinando os PTN, o HU/UFS é nomeado como único SRTN no Estado, mas somente dois anos após as ações laboratoriais são concentradas no HU (RAMALHO, A.R.O. et al, 2008; RAMALHO, R.J.R. et al., 2004).

No período de 2004 a 2010, o PTN em Sergipe já estava alinhado ao PNTN em relação às prerrogativas do SUS. Todavia, apesar da grande semelhança em relação às normas e fluxos do programa entre este e os demais estados da federação, os valores de ponto de corte adotados aqui para a dosagem do TSH neonatal já eram mais baixos que o sugerido pelo manual de normas técnicas e rotinas operacionais do PNTN (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010). Nesse período, o valor de corte adotado pelo PTN estadual para o teste do pezinho era de 5,2  $\mu\text{U/ml}$ , que correspondia à média mais quatro desvios-padrão dos valores encontrados para concentração de TSH neonatal, correspondendo a 0,52% das crianças triadas (RAMALHO et al., 2008). Mesmo mais baixo que o sugerido pelo manual, o valor de corte está de acordo com as tendências mundiais (CORBETTA, C. et al., 2009), sendo possível o diagnóstico de casos mais leves ou transitórios de HC. O ponto de corte mais baixo traz, porém, alguns questionamentos, como: a possibilidade de maior incidência de falso-positivo, maior ansiedade para os familiares e maior custo para o programa (KRUDE, K.; BLANKENSTEIN O., 2011).

O fluxo do programa segue uma linha de coleta descentralizada com análise e acompanhamento realizados em serviço centralizado. Nos postos de saúde (PS) e nas maternidades de todo o Estado, realiza-se coletas de sangue em papel-filtro por punção do calcanhar do RN. Uma vez coletada, a amostra de sangue é acondicionada a 4°C em um refrigerador no seu local de coleta. Em seguida, é transportada a temperatura ambiente deste local ao laboratório de referência situado no HU. Aqui, a dosagem de TSH neonatal é realizada em duas amostras, sendo calculada a média dos resultados. Se alterado, o laboratório deve informar ao serviço social para convocação, realização de exame confirmatório e agendamento no ambulatório da triagem neonatal do hospital, onde será avaliada a necessidade de tratamento com L-T4 e o acompanhamento dos casos (NASCIMENTO, 2011; FRANÇA; FRANÇA; DOMINGOS, 2008; RAMALHO et al., 2008).

A evolução do PTN para HC em Sergipe é nítida. Muitos desafios já foram superados, mas muito há que se vencer para o objetivo do programa ser perfeitamente atingido. Conseguimos ampliar a cobertura em mais de quatro vezes nos últimos vinte anos. Em 1995, apenas 16,57% dos RN do Estado realizaram a

triagem neonatal, enquanto que em 2007 o programa alcançou 78,93% (RAMALHO et al., 2014). Conseguimos, também, diminuir o valor de corte do TSH neonatal, reduzindo o número de falsos-negativos, mas a custa de aumento na taxa de reconvocação, sendo duas vezes à média nacional. As idades na coleta das amostras, na avaliação laboratorial e no início do tratamento dos casos suspeitos diminuíram, mas ainda estamos muito aquém do recomendado. Uma grande variação é observada na idade de coleta da amostra, dificultando a interpretação do TSH neonatal, pois seu nível de normalidade varia com a idade; é preferível, porém, uniformizar a amostra que adotar diferentes pontos de corte (FRANÇA; DOMINGOS, 2008; CARVALHO et al., 2007; GRÜTERS, 2007; RAMALHO et al., 2008; RAMALHO, R.J.R. et al., 2004).

Observar as dificuldades e os erros cometidos é essencial para estabelecer estratégias para melhoria do PTN. Ramalho e colaboradores iniciaram essa observação em Sergipe, e graças ao trabalho deles e de outros autores, foi possível mapear os pontos com necessidade de melhorias e, ao longo dos anos, pudemos melhorar a qualidade do serviço. Muito ainda falta para o programa cumprir perfeitamente seu papel no Estado, mas para isso é preciso estar em constante vigilância quanto a sua eficiência e efetividade. Só assim é possível garantir a promoção da saúde da criança e o bem-estar da família (FRANÇA; DOMINGOS, 2008; RAMALHO et al., 2008; RAMALHO, R.J.R. et al., 2004; MEIRELLES, 2000).

## REFERÊNCIAS

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.

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.

BRAGA, C.; FONSECA, A. **Manual de Rotinas em Triagem Neonatal**. Rio de Janeiro: Ed.Rubio, 2008.

BONGERS-SCHOKKING, J.J. et al. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. **J Pediatr**, v. 136, n. 3, p. 292-297, 2000.

BORRAJO G.J. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. **J Inherit Metab Dis**, v. 30, n. 4, p.466-81;2007.

CALACIURA, F. et al. Subclinical Hypothyroidism in Early Childhood: A Frequent Outcome of Transient Neonatal Hyperthyrotropinemia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 7, p. 3209 - 3214, 2002.

CARVALHO T.M., SANTOS H.P., SANTOS G.P., VARGAS P.R., PEDROSA J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. **J Inherited Metab Dis**, v. 30, n.4, p. 615-21, 2007.

CORBETTA, C. et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. **Clin Endocrinol**, v. 71, n. 5, p. 739-745, 2009.

CONTANDRIOPOULOS A.P.; CHAMPAGNE F.; PINEAULT R. A avaliação na área da saúde: conceitos e métodos. In: Hartz ZMA. **Avaliação em saúde: dos modelos conceituais à prática na análise de implantação de programas**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 29-49, 1997.

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.

DUSSAULT, J.H.; LABERGE, C. Thyroxine (T4) determination on dried blood by radioimmunoassay: a screening method for neonatal hypothyroidism. **Union Med Can**, v. 102, p. 2062-2064, 1973.

EHRlich, R.M. Thyroxin dose for congenital hypothyroidism. **Clin Pediatr (Phila)**, v. 34, n. 10, p. 521-522, 1995.

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.

GARDELHA P.S.; AZEVEDO M.F.; MONTENEGRO R.M. Interpretação dos testes de função tireoidiana. In: \_\_\_\_\_. **Endocrinologia Clínica**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap 21, p. 249-259.

GRANT D.B. et al. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. **Archives of Disease in Childhood**, v. 67, n. 1, p. 87-90, 1992.

GRÜTERS A., KRUDE H. Update on the management of congenital hypothyroidism. **Horm Res**, v. 68, n 5, p. 107-11, 2007.

HALL, J.E. Hormônios metabólicos da tireoide. In: \_\_\_\_\_. **Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 76, p. 955-967.

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.

KAYE C.I.; COMMITTEE ON GENETICS; ACCURSO F.; LaFRANCHI S.H.; LANE P.A.; NORTHRUP H. et al. Introduction to the newborn screening fact sheets. **Pediatrics**, v. 118, n. 3, p. 1304-12, 2006.

KOEPPEN, B.M.; STANTON B.A. Glândula tireoide. In: \_\_\_\_\_. **Berne & Levy: Fisiologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. cap. 41, p731-743.

KRUDE, K.; BLANKENSTEIN O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. **Arch Dis Child**, v. 96, n. 2, p. 121-122, 2011.

KWON C., FARRELL P.M. The magnitude and challenge of falsepositive newborn screening test results. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 154, n 7, p. 714-8, 2000.

LaFRANCHI S.H. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n.10, p.2959-67, 2011.

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. Detecção neonatal de hipotireoidismo congênito: Uma história de sucesso? **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 39, p. 80-8, 1995.

LaFRANCHI, S.H. Congenital hypothyroidism: a newborn screening success story? **The Endocrinologist**, v. 331, p.1072-8, 1994.

LOEBER, J.G. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. **J Inherit Metab Dis**, v. 30, p. 430-438, 2007.

MACIEL, L.M.Z., et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n.3, p. 184-192, 2013.

MAGALHÃES P.K., TURCATO M.F., ANGULO I. L., MACIEL LM. Neonatal screening program at the university hospital of the Ribeirão Preto School of Medicine, São Paulo University, Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 25, n.2, p. 445-54, 2009.

MEDEIROS-NETO, G. **Hipotireoidismo congênito no Brasil: Como era, como estamos, para onde vamos**. São Paulo: Instituto da tireoide, 2004.

MEIRELLES R.M.R. Triagem Neonatal: ficção ou Realidade? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 2, p. 119-20, 2000.

MENGRELI, C. et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, n.9, p.4283-4290, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal**. 1 ed. Brasília:

Ministério da Saúde, 2002. Disponível em <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf)>. Acesso em: 16 jun. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Portaria GM/MS nº 822/GM** Em 06 de junho de 2001. Disponível em <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>>. Acesso em: 16 jun. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas** - volume I. Capítulo: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hipotireoidismo congênito. Portaria SAS/MS Nº 56, de 29 de janeiro de 2010. Pág. 409-421, 2010. <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_v1.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_v1.pdf)> Acesso em: 12 jun. 2015.

MONTE O.; LONGUI C. A.; CALLIARI L. E.; KOCHI C. **Endocrinologia para o pediatra**. 3ª ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 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.

PHAROAH P.O.; MADDEN M.P. Audit of screening for congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child**, v. 67, n. 9, p. 1073-6, 1992.

PEREIRA G.P. **Qualidade dos serviços de saúde**. In: **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.539-60, 1995.

RAMALHO, A.R.O. et al. Avaliação da eficiência e desfecho da triagem e manejo da PKU no Estado de Sergipe, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 1, p. 62-67, 2014.

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.

PARKS, J.S. et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. **Pediatrics**, v. 125, Suppl 2, p. S 54-63, 2010.

RASTOGI, M.V.; LaFRANCHI, S.H. Congenital hypothyroidism. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 5:17, 2010. <<http://www.ojrd.com/content/5/1/17>> Acesso em: 13 jun. 2015.

ROSE S.R., BROWN R.S., FOLEY T., KAPLOWITZ P.B., KAYE C.I., SUNDARARAJAN S. et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. **Pediatrics**, v. 117, n.6, p. 2290-303, 2006.

SETIAN, N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5 (Supl.), p. S209-S216, 2007.

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.

SIMONS, W.F. et al. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. **Arch Dis Child**, v. 71, p. 232-234, 1994.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRIAGEM NEONATAL. **Histórico da sociedade**. 2010. Disponível em <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf)>. Acesso em: 16 jun. 2015.

TATO, L. et al. La terapia dell'ipotiroidismo congenito. **Ann Ist Super Sanità**, v. 30, n. 3, p. 325-328, 1994.

TYLEK-LEMANSKA D.; KUMOROWICZ-KOPPIEC M.; STARZYK J.; Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. **J Med Screen**, v. 12, n. 4, p. 166-9, 2005.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE. Pró-reitoria de pós-graduação e pesquisa. Núcleo de pós-graduação e educação. **Manual de Normas para a Elaboração de Dissertações e Teses**. São Cristóvão: Editora UFS, 2012.

WORKING GROUP ON NEONATAL SCREENING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. **Horm Research**, v. 52, p. 49-52, 1999.

### **3 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO**

REVISTA: Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia (ABE&M)

#### **3.1 INFORMAÇÕES GERAIS**

Ressaltamos a importância de seguir estas instruções com atenção. O não respeito às normas acarretará atrasos ao processo de revisão do manuscrito (MS).

O MS deve ser apresentado exclusivamente para os ABE&M, nunca ter sido publicado ou estar sob consideração para publicação, em forma substancial, em outro periódico, profissional ou leigo. O MS deve ser redigido em Inglês ou Português, em conformidade com as especificações descritas abaixo. Os autores que não são fluentes na forma escrita do idioma inglês, recomendamos que o seu MS seja revisado e editado por um expert nesse sentido antes da apresentação. Esta iniciativa deve facilitar e acelerar todo o processo de revisão e potencial publicação do seu MS.

Trabalhos que não cumpram estes requisitos serão devolvidos ao autor para adequação necessária antes da revisão pelo corpo editorial.

Todas as submissões são, a princípio, cuidadosamente avaliadas pelos editores científicos. Os MS que não estejam em conformidade com os critérios gerais para publicação serão devolvidos aos autores dentro de três a cinco dias. Os MS em conformidade são enviados habitualmente para dois revisores.

#### **3.2 CATEGORIAS DE MANUSCRITOS**

Contribuições originais de pesquisa podem ser submetidas aos ABE&M como artigo original ou comunicação resumida. Outras categorias especiais de MS são descritas abaixo. Todos os MS devem seguir as limitações de número de palavras para o texto principal, conforme especificado abaixo. O número total de palavras não inclui o resumo, as referências ou legendas de tabelas e figuras. O número de palavras deve ser anotado na página de rosto, juntamente com o número de figuras

e tabelas. O formato é semelhante para todas as categorias de MS e é descrito em detalhes na seção "Preparação do Manuscrito".

- **Artigos Originais:**

O artigo original é um relatório científico dos resultados de pesquisa original, clínica ou laboratorial, que não tenha sido publicado, ou submetido para publicação, em outro periódico, seja em papel ou eletronicamente. O artigo original não deve exceder 3600 palavras no texto principal, não deve incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 35 referências.

- **Comunicação Resumida:**

A comunicação resumida consiste de dados originais de importância suficiente para justificar a publicação imediata. É uma descrição sucinta dos resultados confirmatórios ou negativos de um estudo focado, simples e objetivo. Objetividade e clareza aumentam a possibilidade de um manuscrito ser aceito para publicação como comunicação rápida. O texto principal deve ter no máximo 1500 palavras, até 20 referências e não mais que duas ilustrações (tabelas ou figuras ou uma de cada).

- **Artigos de Revisão:**

Os ABE&M publicam artigos de revisão que apresentam uma avaliação crítica e abrangente da literatura sobre questões atuais no campo da endocrinologia e da metabologia nas áreas clínica ou básica. Todos os artigos de revisão são submetidos preferencialmente após convite dos ABE&M e estão sujeitos a revisão pelos pares. Artigos nesta categoria são encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área de conhecimento, ou quando a proposta direcionada pelos autores em contato prévio, receber a aprovação do conselho editorial. Estes MS não devem ter mais de 4000 palavras no texto principal, não podem incluir mais de quatro figuras ou tabelas e até 60 referências. Os autores devem mencionar a fonte e/ou solicitar autorização para o uso de figuras ou tabelas publicadas previamente.

- **Diretrizes ou Consensos:**

Consensos ou diretrizes propostos por sociedades de profissionais, forças-tarefa e outras associações relacionadas com a Endocrinologia e Metabologia podem ser publicadas pela ABE&M. Todos os MS serão submetidos à revisão por pares, devem ser modificáveis em resposta às críticas e serão publicados apenas se

cumprirem as normas editoriais da revista. Estes MS habitualmente não devem ultrapassar 3600 palavras no texto principal, não devem incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 60 referências.

- **Relato de caso:**

Comunicação breve utilizada para apresentar relatos de casos, ou de caso isolado, de importância clínica ou científica. Estes relatórios devem ser concisos e objetivos. Devem conter dados de pacientes isolados ou de famílias que adicionem substancialmente conhecimento à etiologia, patogênese e história natural da condição descrita. O relato de caso deve conter até 2000 palavras, não incluir mais de quatro figuras e tabelas e ter até 30 referências.

- **Carta ao Editor:**

Cartas ao Editor podem ser apresentadas em resposta a artigos publicados no ABE&M nas últimas 3 edições. As cartas devem ser breves comentários relacionados a pontos específicos, de acordo ou desacordo, com o trabalho publicado. Dados originais publicados relacionados ao artigo publicado são estimulados. As cartas podem ter no máximo 500 palavras e cinco referências completas. Figuras e tabelas não podem ser incluídas.

### 3.3 PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

- **Formato Geral:**

Os ABE&M exigem que todos os manuscritos (MS) sejam apresentados em formato de coluna única, seguindo as seguintes orientações:

- O manuscrito deve ser apresentado em formato Word.
- Todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de 2 cm de ambos os lados, usando fonte Times New Roman ou Arial, tamanho 11.
- Todas as linhas devem ser numeradas, no manuscrito inteiro, e todo o documento deve ser paginado.
- Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas. Os MS submetidos devem ser completos, incluindo a página de título, resumo, figuras e tabelas. Documentos apresentados sem todos esses componentes serão colocados em espera até que o manuscrito esteja completo.

- **Todas as submissões devem incluir:**

- Uma carta informando a importância e relevância do artigo e solicitando que o mesmo seja para publicação nos ABE &M. No formulário de inscrição os autores podem sugerir até três revisores específicos e / ou solicitar a exclusão de até outros três.

- **O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:**

- 1.1 Página de título.

- 2.2 Resumo (ou Sumário para os casos clínicos).

- 3.3 Texto principal.

- 4.4 Tabelas e Figuras devem ser citadas no texto principal em ordem numérica.

- 5.5 Agradecimentos.

- 6.6 Declaração de financiamento, conflitos de interesse e quaisquer subsídios ou bolsas de apoio recebidos para a realização do trabalho.

- 7.7 Referências.

- **Página de Título:**

A página de rosto deve conter as seguintes informações:

- 1.1 Título do artigo.

- 2.2 Nomes completos dos autores e coautores, departamentos, instituições, cidade e país.

- 3.3 Nome completo, endereço postal, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência.

- 4.4 Título abreviado de no máximo 40 caracteres para títulos de página.

- 5.5 Palavras-chave (recomenda-se usar MeSH terms e até 5).

- 6.6 Número de palavras - excluindo a página de rosto, resumo, referências, figuras e tabelas.

- 7.7 Tipo do manuscrito.

- **Resumos:**

Todos os artigos originais, comunicados rápidos e relatos de casos deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no

resumo deve ter origem no MS. Por favor, use frases completas para todas as seções do resumo.

▪ **Introdução:**

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

▪ **Materiais e Métodos:**

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

▪ **Resultados e Discussão:**

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e / ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e significado dos resultados, com comentários objetivos, concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área. Na Discussão devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explica-los e deve terminar com as conclusões.

▪ **Autoria:**

Os ABE&M adotam as diretrizes de autoria e de contribuição definidas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos ([www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org)). Coautoria irrestrita é permitida. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais para:

- Concepção e desenho, análise ou interpretação de dados
- Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual
- Aprovação final da versão a ser publicada.

Todas essas condições devem ser respeitadas. O primeiro autor é responsável por garantir a inclusão de todos os que contribuíram para a realização do MS e que todos concordaram com seu conteúdo e sua submissão aos ABE&M.

**▪ Conflito de interesses:**

Uma declaração de conflito de interesse para todos os autores deve ser incluída no documento principal, seguindo o texto, na seção Agradecimentos. Mesmo que os autores não tenham conflito de interesse relevante a divulgar, devem relatar na seção Agradecimentos.

**▪ Agradecimentos:**

A seção Agradecimentos deve incluir os nomes das pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atendem aos requisitos de autoria. Os autores são responsáveis por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos a sua inclusão e qual sua contribuição. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão – por escrito, se possível – para o uso de seu nome. É da responsabilidade dos autores coletar essas informações.

**▪ Referências:**

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto e, listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

**▪ Tabelas:**

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). Atenção: não serão aceitas tabelas como arquivos de Excel. As tabelas devem ser autoexplicativas, os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as análises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem compreensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

**▪ Gráficos e Figuras:**

Todos os gráficos ou Figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa.

Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

▪ **Fotografias:**

Os ABE&M preferem publicar fotos de pacientes sem máscara. Encorajamos os autores a obter junto aos pacientes ou seus familiares, antes da submissão do MS, permissão para eventual publicação de imagens. Se o MS contiver imagens identificáveis do paciente ou informações de saúde protegidas, os autores devem enviar autorização documentada do próprio paciente, ou pais, tutor ou representante legal, antes do material ser distribuído entre os editores, revisores e outros funcionários dos ABE&M. Para identificar indivíduos, utilizar uma designação numérica (por exemplo, Paciente 1); não utilizar as iniciais do nome.

▪ **Unidades de Medida:**

Os resultados devem ser expressos utilizando o Sistema Métrico. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e tempo do dia usando o relógio de 24 horas (por exemplo, 0800 h, 1500 h).

▪ **Abreviaturas padrão:**

Todas as abreviaturas no texto devem ser definidas imediatamente após a primeira utilização da abreviatura.

▪ **Pacientes:**

Para que o MS seja aceito para submissão, todos os procedimentos descritos no estudo devem ter sido realizados em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque e devem ter sido formalmente aprovados pelos comitês de revisão institucionais apropriados, ou seu equivalente.

As características das populações envolvidas no estudo devem ser detalhadamente descritas. Os indivíduos participantes devem ser identificados apenas por números ou letras, nunca por iniciais ou nomes. Fotografias de rostos de pacientes só devem ser incluídas se forem cientificamente relevantes. Os autores devem obter o termo de consentimento por escrito do paciente para o uso de tais fotografias. Para mais detalhes, consulte as Diretrizes Éticas.

Os pesquisadores devem divulgar aos participantes do estudo potenciais conflitos de interesse e devem indicar que houve esta comunicação no MS.

▪ **Animais de Experimentação:**

Deve ser incluída uma declaração confirmando que toda a experimentação descrita no MS foi realizada de acordo com padrões aceitos de cuidado animal, como descrito nas Diretrizes Éticas.

▪ **Descrição Genética Molecular:**

Usar terminologia padrão para as variantes polimórficas, fornecendo os números de rs para todas as variantes relatadas. Detalhes do ensaio, como por exemplo, as sequências de iniciadores de PCR, devem ser descritos resumidamente junto aos números rs . Os heredogramas devem ser elaborados de acordo com normas publicadas em Bennett et al .J Genet Counsel (2008) 17:424-433 -. DOI 10.1007/s10897-008-9169-9.

▪ **Nomenclaturas:**

Para genes, use a notação genética e símbolos aprovados pelo Comité de Nomenclatura HUGO Gene (HGNC) - ( <http://www.genenames.org/~V> ).

Para mutações siga as diretrizes de nomenclatura sugeridas pela Sociedade Human Genome Variation (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>)

- Fornecer e discutir os dados do equilíbrio Hardy-Weinberg dos polimorfismos analisado na população estudada. O cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg pode ajudar na descoberta de erros de genotipagem e do seu impacto nos métodos analíticos.

- Fornecer as frequências originais dos genótipos, dos alelos e dos haplotipos

- Sempre que possível, o nome genérico das drogas devem ser referidos.

Quando um nome comercial de propriedade é usado, ele deve começar com letra maiúscula.

- Siglas devem ser usadas com moderação e totalmente explicadas quando usadas pela primeira vez.

#### 4. ARTIGO ORIGINAL

### EFICIÊNCIA DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE SERGIPE DE 2004 A 2010.

Bruno M. Carvalho<sup>1</sup>, Diana M. Matos<sup>2</sup>, Maria Augusta C. T. Almeida<sup>1</sup>, Luciana F. D. Passos<sup>1</sup>, Talmay T. S. Vasconcelos<sup>1</sup>, Manuel H. Aguiar-Oliveira<sup>3</sup>, Elenilde G. Santos<sup>3</sup>.

1- Graduando(a) em Medicina da Universidade Federal de Sergipe

2- Médica Assistente do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

3- Professor(a) do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.

\* Nenhum autor teve qualquer conflito de interesse

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

Autor para correspondência: Elenilde Gomes Santos.

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

Email: elenilde@infonet.com.br

Fone: 00 55 99725818

Título abreviado: Eficiência do PTN para HC em Sergipe

Palavras-chave: Triagem Neonatal; Hipotireoidismo Congênito; TSH;

Número de Palavras: 2913

Tipo de Manuscrito: Artigo Original

#### 4.1 RESUMO

**Objetivos:** O Hipotireoidismo congênito (HC) é o distúrbio endócrino congênito mais frequente. A condição pode levar a várias consequências deletérias se não tratada. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficiência do Programa de Triagem Neonatal (PTN) para HC em Sergipe de 2004 a 2010. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo analítico, onde avaliamos a eficiência do PTN para HC no Estado, através da cobertura, da frequência de perda de seguimento e dos tempos dos principais eventos do programa, desde a coleta da amostra em papel-filtro à primeira consulta ambulatorial. **Resultados:** A cobertura do programa avançou de 70,4% (2004) para 79,8% (2010), a perda de seguimento foi de 34,9% e foram observados atrasos em todos os eventos do programa. A idade na primeira consulta foi a mais afetada, onde a média ( $\pm$  DP) foi de 63,4 ( $\pm$  31,9) dias e apenas 6,6% das crianças tiveram atendimento até o 30° dia de vida. **Conclusões:** Apesar do avanço, muito deve ser feito para se atingir os padrões estabelecidos. Mesmo com o aumento da cobertura, alcançar a todos os recém-nascidos deve ser uma prioridade, assim como a redução da perda de seguimento e dos atrasos nas etapas do programa. Faz-se necessário a avaliação contínua do programa, explorando as oportunidades de melhoria.

## 4.2 ABSTRACT

**Objectives:** Congenital Hypothyroidism (CH) is the most frequent congenital endocrine disorder. This condition can lead to various deleterious consequences if not treated. The objective of this study was to evaluate the Neonatal Screening Program (NSP) efficiency to CH in Sergipe from 2004 to 2010. **Subjects and Methods:** This is an analytical retrospective study, which evaluated the NSP efficiency to CH in the state, through coverage, frequency of follow-up loss and times of main events of the program, from the sample's collection on filter-paper to the first outpatient appointment. **Results:** The program coverage increased from 70.4% (2004) to 79.8% (2010), the follow-up loss was 34.9% and delays were observed in all events of the program. The age at first outpatient appointment was the most affected, where the average ( $\pm$  SD) was 63,4 ( $\pm$  31,9) days and only 6.6% of children had care until the 30th days of life. **Conclusions:** Despite progress, much must be done to achieve set standards. Even with the increased coverage, access to all newborns must be a priority as well as the reduction of follow-up loss and delays in program steps. It is necessary to the continued evaluation of the program, exploring opportunities for improvement.

### 4.3 INTRODUÇÃO

O Hipotireoidismo congênito (HC) é o distúrbio endócrino congênito mais frequente. Ele ocorre de 1:2000 a 1:4000 nascidos vivos em países sem carência iódica. A população feminina é mais acometida que a masculina (2:1) e crianças afetadas possuem um risco adicional de 7% para malformações congênitas. Destas, alterações cardíaca, digestiva, urinária e esquelética são as mais frequentes<sup>1</sup>. Além disso, fatores étnicos, culturais, ambientais e metodológicos, parecem influenciar na prevalência estimada para o HC e valores bastante distintos podem ser encontrados na população<sup>2,3</sup>.

O reconhecimento precoce do HC é de grande importância na prática pediátrica. Se diagnosticado ainda nos primeiros dias de vida e for garantido o tratamento adequado, é praticamente nulo o desenvolvimento de retardo mental associado à doença. Algum distúrbio de aprendizagem, porém, pode ser percebido<sup>4,5</sup>. Todavia, apesar de apresentar quadro clínico exuberante em fase avançada, a grande maioria das crianças com HC não apresenta qualquer sinal da doença nos primeiros dias após o nascimento. A avaliação puramente clínica possui, portanto, valor limitado para o diagnóstico<sup>6,7,8,9,10</sup>.

Com o objetivo de promover diagnóstico precoce e evitar sequelas potencialmente irreversíveis, principalmente neurológicas, foram criados vários programas de triagem neonatal (PTN) para HC<sup>6,7</sup>. No Brasil, apesar do rastreamento ser realizado há pelo menos três décadas e ser obrigatório por lei federal desde 1990, apenas em 2001 o PTN foi regulamentado pelo Ministério da Saúde. Nasceu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) regido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), através da Portaria GM/MS nº 822, de junho daquele ano. Graças a esta iniciativa, a implantação da triagem neonatal para atender a todos nascidos vivos da federação tornou-se viável<sup>11</sup>; estando pautada nos princípios de equidade, universalidade e integralidade, base das ações em saúde pública<sup>12</sup>.

Em Sergipe, até 1993, não havia um programa para rastreamento do HC. Naquele ano, triagens começaram a ser realizadas através da Secretaria de Estado da Saúde (SES) e as amostras de sangue eram analisadas por um laboratório particular<sup>13</sup>. Em 1998, o PTN de Sergipe contava com os serviços do laboratório central da SES, do laboratório e do ambulatório do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Sob influência das novas políticas nacionais que marcaram o início do PNTN, o HU/UFS passa a ser, em 2003, o único Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Estado<sup>14,15</sup>.

Mapear as fragilidades e identificar oportunidades para melhorias são passos essenciais para ampliar a qualidade nos serviços de triagem neonatal. Ramalho e colaboradores iniciaram essa observação em Sergipe e muitas conquistas foram obtidas através de seu trabalho<sup>16</sup>. Muito, ainda, pode ser feito para garantir a promoção da saúde da

criança no Estado em relação à triagem neonatal para HC. Atingir 100% de cobertura, garantir o seguimento regular no serviço e encurtar os tempos gastos até a instituição do tratamento são os principais desafios<sup>17</sup>. Entende-se, portanto, a importância da avaliação periódica quanto à eficiência dos programas de triagem neonatal para HC. O objetivo deste estudo foi avaliar a cobertura, a frequência de perda de seguimento e os tempos gastos nas diversas etapas do PTN para HC em Sergipe.

#### 4.4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo analítico envolvendo a população de crianças triadas para HC pelo PTN de Sergipe no período de 2004 a 2010.

O cálculo das coberturas anuais do programa no Estado 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, também por método imunofluorimétrico, no laboratório do HU/UFS. Em seguida, são encaminhadas ao ambulatório de endocrinologia pediátrica deste serviço. Classificou-se: TSH sérico elevado, quando maior que 4,2 µU/ml; T4 total e T4 livre reduzidos, quando menor que 7,2 ng/dl e 0.79 ng/dl, respectivamente.

Os pacientes com TSH sérico elevado ou T4 sérico (total ou livre) reduzido são acompanhados no ambulatório de referência. Considerou-se “perda de seguimento”: os casos que tiveram seu seguimento ambulatorial descontinuado, não por ordem médica, no período analisado (até a vigésima consulta) ou não compareceram à última consulta

agendada até janeiro de 2014; apesar de o TSH sérico persistir elevado ou T4 (total ou livre) persistir reduzido ou ter usado medicação nos últimos trinta dias antes do exame. As crianças que não apresentavam critérios para seguimento ambulatorial ou que não tinha informação sobre o seguimento em prontuário foram excluídas do cálculo da frequência de perda de seguimento.

Foram analisados os seguintes eventos temporais: idade na coleta da amostra em papel-filtro, tempo para chegada da amostra ao laboratório (da coleta à chegada da amostra em papel-filtro), tempo para resultado do TSH neonatal (da chegada da amostra em papel-filtro à dosagem do TSH neonatal), tempo para coleta da amostra venosa (do resultado do TSH neonatal à coleta da amostra para teste confirmatório), idade na coleta da amostra venosa e idade na primeira consulta; através das datas registradas no banco de dados do laboratório e nos prontuários do serviço.

Para análise estatística foi utilizado o IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 21.0. As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio-padrão, mediana e distância interquartílica, valores mínimo e máximo; as categóricas sumarizadas em frequência simples e percentual. As tabelas foram construídas utilizando o Excel, versão 2010 (Microsoft®).

Para análise da tendência da frequência de perda de seguimento utilizamos a função de regressão, com estimação de curva em modelo linear e aplicação do teste de Kruskal-Wallis. Para análise dos eventos temporais do programa foram utilizados os testes T-Students, para as variáveis com distribuição normal, e de Mann-Whitney, para aquelas que não atendiam esse pressuposto.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFS/HU e está de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e segue os preceitos éticos da declaração de Helsinki (1989).

#### **4.5 RESULTADOS**

No período estudado, 193.794 crianças foram triadas pelo PTN de Sergipe. Destas, 703 (0,36%) apresentaram alteração no teste de triagem e foram convocadas pelo serviço social; 623 (88,6%) procedentes do interior e 80 (11,4%) da capital; 387 (55,5%) do gênero masculino e 304 (43,2%) do feminino, com proporção feminino/masculino de 1,28:1. De 584 crianças analisadas, 331 (56,7%) necessitaram de mais de uma consulta, 317 (95,8%) por confirmar alteração em TSH sérico e outras 14 (4,2%) por apresentarem T4 sérico (total ou livre) reduzido.

A **tabela 1** descreve o número de triagens realizadas e as coberturas do PTN de Sergipe no período analisado. A cobertura variou de 70,44 a 79,78% nos anos de 2004 e 2010, respectivamente.

Foram elegíveis para o cálculo da frequência de perda de seguimento 281 pacientes. Destes, 34,9% tiveram seu seguimento descontinuado sem ordem médica, variando de 24,3% em 2009 a 42,6% em 2005. O **gráfico 1** traz a frequência da perda de seguimento anual e a linha de tendência no período estudado. Não se observou tendência para redução dessa frequência no período.

A amostra em papel-filtro foi colhida, entre o 3° e o 5° dia de vida, em 345 (49,1%) crianças; até o 7° dia de vida, em 507 (72,1%); e após esta idade, em 196 (27,9%). A dosagem de TSH neonatal foi realizada, em até 3 dias, em 10 (9,3%) e em até 7 dias, em 35 (33%) de 106 casos analisados. O primeiro atendimento ocorreu até o 30° dia de vida, em 34 (6,6%) de 511 crianças analisadas, não havendo atendimento antes do 14° dia de vida. A **tabela 2** demonstra as medidas dos principais eventos temporais do programa.

Entre os períodos de 2004 a 2007 e 2008 a 2010, houve uma redução significativa do tempo para coleta da amostra venosa e um aumento significativo da idade na primeira consulta no serviço, como demonstra a **tabela 3**.

O tempo para coleta da amostra venosa e a idade na primeira consulta foram significativamente menores entre as crianças com TSH neonatal maior que 10  $\mu\text{U/ml}$  que naquelas com TSH neonatal entre 5,21 e 10  $\mu\text{U/ml}$ , como demonstra a **tabela 4**.

#### 4.6 DISCUSSÃO

Os PTN são de grande valor na detecção de crianças com HC em todo mundo<sup>18</sup>. Estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos mostraram sensibilidade e especificidade próximas a 100%<sup>19,20</sup> e graças ao desenvolvimento do método de coleta de sangue em papel-filtro foi possível realizar dosagens hormonais a distância do seu local de coleta, permitindo a aplicação do modelo em escala populacional<sup>19</sup>. Todavia, a disponibilidade de um bom teste de rastreio não assegura seu sucesso e, por isso, deve estar em constante avaliação<sup>21,22</sup>. Neste trabalho avaliamos a eficiência do PTN de Sergipe para HC no período de 2004 a 2010 através do estudo das coberturas, da frequência de perda de seguimento e dos tempos encontrados para os principais eventos do programa.

A cobertura do programa avançou consideravelmente no Estado. Desde a reestruturação de 1998 até 2003, o PTN de Sergipe passou por profunda ampliação em sua cobertura, passando de 28,9% para 71,6%<sup>15</sup>. Um dos motivos citados pelos autores foi o

aumento da acessibilidade ao programa através da descentralização da coleta nos diversos municípios. Durante nosso estudo, todos os municípios realizavam a coleta do sangue em papel-filtro, facilitando o acesso e preservando a equidade na população alvo<sup>23</sup>.

Nossos dados mostraram um aumento considerável da cobertura até 2006, estabilizando nos anos seguintes por volta de 79%, um pouco abaixo da média nacional de 81,6%, segundo indicadores de 2009<sup>24</sup>. Apesar do avanço, é difícil estimar a distância até a triagem neonatal atingir 100% dos nascidos vivos. Deve-se considerar que 11,7% da população de Sergipe contavam com convênios privados de saúde em 2010<sup>25</sup>. Considerando isso, a cobertura teórica no estado seria maior que 90%. Como não existe legislação que obrigue a notificação do número de exames realizados pelos laboratórios privados<sup>24</sup>, há uma perda considerável de informação sobre o total de pacientes que realizaram algum teste de triagem. Todavia, essa perda de informação só responde por parte da cobertura perdida e outros fatores como o baixo nível educacional de uma parcela da população, o preparo insuficiente dos profissionais da saúde e as dificuldades técnicas dos serviços podem estar relacionados.

Garantir a entrada de todo RN no programa não é o único desafio. Uma vez dentro, o programa deve ser capaz de oferecer um serviço de qualidade, com padrão de controle internacional; educar e esclarecer a população quanto à importância da investigação e seguimento pós-diagnóstico, realizando busca ativa nos casos necessários; e minimizar atrasos, por vezes deletérios aos pacientes<sup>17</sup>. Em nosso estudo, não observamos um padrão de redução da frequência de perda de seguimento no período avaliado, mas seus valores, apesar de elevados, são próximos aos encontrados em dois estudos realizados nos EUA (44,7% e 38%)<sup>26,27</sup>. Identificar os principais motivos dessa perda e realizar busca ativa dos faltosos é essencial para combatê-la e garantir o pleno potencial neurocognitivo dos acometidos<sup>28</sup>.

Outra importante oportunidade de melhoria observada neste estudo se refere aos tempos encontrados para os eventos do programa. Foram observados atrasos em todos os seguimentos, sendo a idade na primeira consulta a principal afetada, onde 93,4% dos recém-nascidos tiveram atendimento em tempo superior a um mês de vida e nenhuma criança convocada foi atendida no tempo recomendado de catorze dias. Sabe-se que após essa idade os escores atingidos em testes de QI e de desenvolvimento são menores, dependendo da severidade da doença e do tempo sem tratamento adequado<sup>24,29,30,31,32,33</sup>.

A idade avançada no primeiro atendimento deve-se, em parte, pelo acúmulo de atrasos em etapas anteriores. Na coleta da amostra em papel-filtro quase 28% das crianças tinham idade superior a sete dias, cerca da metade fora do período recomendado de três a cinco dias. Este é um ponto importante de abordagem na educação em saúde para a população, incluindo programa de saúde da família, programa de pré-natal e meio de

comunicação em massa. O tempo para chegada da amostra no laboratório foi maior que cinco dias em mais da metade dos casos. Para dosagem do TSH neonatal, em mais de 90% deles excedeu-se o prazo de três dias. Quando convocadas para realização de exame confirmatório, a grande maioria das crianças já tinha idade superior ao recomendado para início do tratamento. Estes resultados demonstram que muito ainda precisa ser feito para alcançarmos os padrões estabelecidos<sup>10,15,18,24</sup>.

Os níveis de TSH neonatal do recém-nascido decrescem com a idade, estabilizando por volta do décimo primeiro ao décimo quinto dia de vida<sup>14</sup>. Quando o exame não é colhido no período recomendado, os testes podem não apresentar a mesma acurácia. O tempo até a análise da amostra, também, influencia na confiabilidade do teste. Como as amostras sofrem inativação com a temperatura e o tempo, é presumível obter-se um número maior de falsos-negativo<sup>7,10,14</sup>. Atraso nessa etapa deve-se principalmente à estocagem das amostras em seu local de coleta, visto que as dimensões do Estado são reduzidas e o transporte do posto de coleta ao laboratório não ultrapassa seis horas<sup>14</sup>.

Quando comparamos os dois períodos avaliados, percebemos uma diminuição do tempo gasto na coleta do sangue em papel-filtro, para resultado do TSH neonatal e para coleta da amostra venosa. Tendo em vista a última etapa depender da agilidade do serviço social em obter informação do laboratório sobre as crianças com testes de triagem alterados e convocá-las, parece ter havido uma melhoria neste serviço. Apesar disso, não se conseguiu reduzir a média da idade na primeira consulta, pelo contrário, evidenciamos uma piora significativa nesse parâmetro, no último período avaliado.

Vários fatores influenciaram nesse importante parâmetro de qualidade e principal foco da triagem neonatal do HC, pois este objetiva seu diagnóstico precoce para tratá-lo precocemente. Vimos que todos os outros eventos temporais (ainda insatisfatórios em nosso serviço) influenciam neste evento final. Além disso, tivemos problemas da falta e/ou atrasos nas dosagens dos exames séricos no último período, comprometendo o tempo para resultado dos mesmos, já que em nosso serviço, naquele período, os pacientes com TSH neonatal entre 5,21 e 10  $\mu\text{U/ml}$  aguardavam os exames confirmatórios para terem atendimento no ambulatório de endocrinologia pediátrica. Esta foi uma estratégia adotada pelo serviço para dá prioridade ao atendimento de crianças com níveis de TSH neonatal superiores a 10  $\mu\text{U/ml}$ . Como resultado, percebemos uma redução significativa de cerca de 10 dias na média da idade na primeira consulta nesse grupo de crianças em relação àquelas com TSH neonatal entre 5,21 e 10  $\mu\text{U/ml}$ . Esta redução foi, também, observada no tempo para coleta da amostra venosa e, embora benéfica, não foi suficiente para trazer a média para dentro dos valores aceitáveis para a idade na primeira consulta daquelas crianças.

O PTN de Sergipe é fruto de conquistas históricas. Através da articulação entre o Ministério da Saúde, Secretaria de Estado da Saúde e a Universidade Federal de Sergipe, o

HU/UFS tornou-se o único SRTN do Estado. Essa iniciativa transformou profundamente o programa. Houve um aumento considerável em sua cobertura, no número de municípios que realizavam coleta em papel-filtro e uma melhora no tempo de início do tratamento<sup>15</sup>.

O presente trabalho analisou a eficiência do programa nos sete primeiros anos que sucederam essa articulação. Embora as melhorias tenham sido menos expressivas neste período e verificarmos uma piora em alguns dos tempos analisados, é importante considerar que o PTN de Sergipe não diferia de outros SRTN no Brasil. Com algumas exceções, a exemplo de Minas Gerais, Santa Catarina e Distrito Federal, os estados brasileiros contavam, em 2009, com programas que tinham cobertura reduzida e operava com médias elevadas para os principais eventos temporais<sup>24</sup>. Mesmo em países desenvolvidos, foi necessário um período prolongado para adequação do programa, a exemplo da Itália, a qual levou 17 anos para atingir a cobertura de 100% dos recém-nascidos<sup>34</sup>.

Além disso, atualmente, o PTN de Sergipe encontra-se em uma situação diferente do período analisado no presente estudo, recentemente novos profissionais foram incorporados (Endocrinologista, Pediatra, Enfermeira, Assistente Social, Nutricionista, entre outros) e estabeleceram-se novos fluxos, com metas de tempos de resultados bem inferiores às anteriores. Temos, hoje, resultados de exames confirmatórios no mesmo dia da coleta, levando ao início de tratamento mais precoce. Novos estudos devem ser realizados para avaliar o impacto das recentes mudanças ocorridas.

Uma limitação deste trabalho se refere ao uso de fonte de dados secundários, à qualidade dos dados de nossos arquivos e às diferentes metodologias aplicadas entre os trabalhos utilizados para comparação.

Chamamos a atenção sobre a necessidade de constante avaliação dos serviços de referência em triagem neonatal, com identificação precoce das oportunidades de melhoria. A notificação do número de triagens realizadas pelos laboratórios particulares, o aperfeiçoamento dos profissionais envolvidos na execução e coordenação do programa, a divulgação e esclarecimentos à população sobre a importância do programa e uma maior efetividade na realização da busca ativa são passos fundamentais para garantia da eficiência do programa e da qualidade de vida das crianças com HC.

#### 4.7 TABELAS

**Tabela 1:** Número de nascidos vivos, exames realizados, percentual da cobertura, triagens alteradas e taxa de convocação (percentual de triagens alteradas) do PTN de Sergipe, no período de 2004 a 2010.

Ano	Nascidos vivos <sup>1</sup>	Triagens realizadas pelo programa <sup>2</sup>	Cobertura do programa (%)	Triagens alteradas <sup>3</sup>	
				n	%
2004	35.827	25.237	70,44	37	0,15
2005	37.370	27.269	72,97	134	0,49
2006	37.061	29.271	78,98	132	0,45
2007	35.801	28.267	78,96	123	0,44
2008	36.633	28.946	79,02	100	0,35
2009	35.109	27.665	78,80	86	0,31
2010	34.016	27.139	79,78	91	0,34

**Fonte:** (1) SINASC/SIM/SES/MS; (2) DATASUS/Ministério da Saúde, HU/UFS; (3) Banco de dados do laboratório do HU/UFS;

**Tabela 2:** Tempos dos principais eventos do PTN de Sergipe no período de 2004 a 2010.

Eventos temporais do programa	2004 a 2010			
	n.	Média ( $\pm$ DP*)	Mediana (DI**)	Mín-Máx
Idade na coleta do sangue em papel-filtro	703	6,87 ( $\pm$ 5,27)	5 (4)	0-36
Tempo para chegada da amostra	107	11,08 ( $\pm$ 11,22)	8 (10)	0-73
Tempo para resultado do TSH neonatal	106	14,2 ( $\pm$ 11,45)	11 (12)	1-68
Tempo para coleta da amostra venosa	700	24,92 ( $\pm$ 22,47)	19 (15)	0-307
Idade na coleta da amostra venosa	701	55,83 ( $\pm$ 26,15)	50 (29)	10-326
Idade na primeira consulta no serviço	511	63,4 ( $\pm$ 31,9)	58 (35)	17-348

\* Desvio Padrão; \*\* Distância interquartilica;

**Fonte:** Os autores;

**Tabela 3:** Análise da evolução dos principais eventos temporais entre os períodos de 2004 a 2007 e 2008 a 2010

Eventos temporais do programa	2004 a 2007			2008 a 2010			"p." entre os períodos
	n.	Média (± DP)	Mediana	n.	Média (± DP)	Mediana	
Idade na coleta do sangue em papel-filtro	426	7,01 (± 5,58)	5	277	6,66 (± 4,74)	5	0,835
Tempo para chegada da amostra	21	8,05 (± 8,19)	6	86	11,81 (± 11,76)	8	0,071
Tempo para resultado do TSH neonatal	21	16,43 (± 9,51)	14	85	13,64 (± 11,87)	9	0,260
Tempo para coleta da amostra venosa	425	26,21 (± 21,48)	20	275	22,93 (± 23,82)	17	0,006
Idade na primeira consulta no serviço	330	59,98 (± 27,73)	54	181	69,62 (± 37,65)	63	0,001

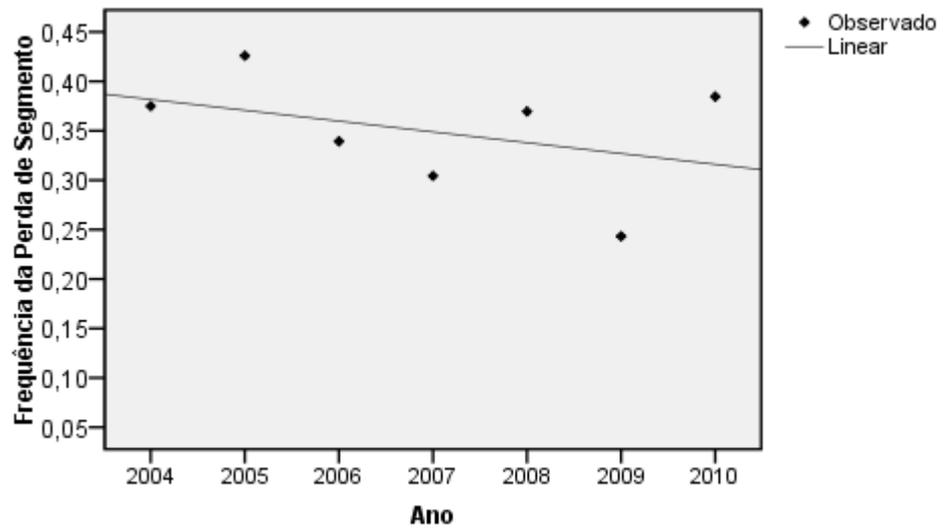
**Fonte:** Os autores;

**Tabela 4:** Comparação do tempo para coleta da amostra venosa e da idade na primeira consulta entre as crianças que apresentaram TSH neonatal de 5,21 a 10  $\mu$ U/ml e acima de 10  $\mu$ U/ml.

Eventos temporais do programa	TSH neo entre 5,21 a 10 $\mu$ U/ml			TSH neo > 10 $\mu$ U/ml			"p." entre os grupos
	n.	Média ( $\pm$ DP)	Mediana	n.	Média ( $\pm$ DP)	Mediana	
Tempo para coleta da amostra venosa	637	25,88 ( $\pm$ 23,12)	19	63	15,17 ( $\pm$ 10,19)	13	< 0,001
Idade na primeira consulta no serviço	461	64,4 ( $\pm$ 32,65)	60	50	54,16 ( $\pm$ 22,20)	53	0,020

**Fonte:** Os autores;

#### 4.8 GRÁFICO



**Gráfico 1:** Frequência da perda de seguimento no SRTN de Sergipe de 2004 a 2010. A linha representa a tendência ao longo do período analisado ( $R^2 = 0,155$  e  $p = 0,423$ ). Os n. de cada ano foram de: 16, 54, 56, 46, 46, 37 e 26, respectivamente.

**Fonte:** Os Autores

#### **4.9 AGRADECIMENTOS**

À Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe, à minha orientadora, Elenilde G. Santos, Professora do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, à equipe de profissionais do laboratório e da assistência social do HU/UFS, ao CNPq pelo incentivo à pesquisa e por ajudar financeiramente no desenvolvimento deste trabalho. A todos que colaboraram direta ou indiretamente com este estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Maciel, LMZ, et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras de Endocrinol Metab.* 2013;57(3):184-92.
2. Ford, G, LaFranchi, SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:175-87.
3. Loeber, JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:430-38.
4. Simoneau-Roy, J, et al. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr.* 2004;144:747-52.
5. Bargagna, S, et al. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol.* 1999;140:407-13.
6. Braga, C, fonseca, A. *Manual de Rotinas em Triagem Neonatal.* Rio de Janeiro: Ed Rubio, 2008.
7. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117:2290-303.
8. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p. 51-70.
9. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: a newborn screening success story? *The Endocrinologist.* 1994;331:1072-8.
10. Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:523-9.

11. Medeiros-Neto, G. Hipotireoidismo congênito no Brasil: Como era, como estamos, para onde vamos. São Paulo: Instituto da tireoide; 2004.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. ABC do SUS: doutrinas e princípios. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 1990.
13. Ramalho, RJR, Valido, DP, Aguiar-Oliveira, MH. Avaliação do Programa de Triagem para o Hipotireoidismo Congênito no Estado de Sergipe. Arq Bras de Endocrinol Metab. 2000;44(2):157-61.
14. Ramalho, ARO, et al. Programa de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no nordeste do Brasil: critérios diagnósticos e resultados. Arq Bras de Endocrinol Metab. 2008;52(4):617-27.
15. Ramalho, RJR, et al. Evolução do programa de triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Sergipe de 1995 a 2003. Arq Bras de Endocrinol Metab. 2004;48(6):890-96.
16. Meirelles R.M.R. Triagem Neonatal: ficção ou Realidade? Arq Bras de Endocrinol Metab. 2000;44(2):119-20.
17. França, SN, Domingos, MT. Triagem Neonatal do Hipotireoidismo Congênito: Novas Conquistas... Novos Desafios... Arq Bras de Endocrinol Metab. 2008;52(4):579-80.
18. LaFranchi SH. Detecção neonatal de hipotireoidismo congênito: Uma história de sucesso? Arq Bras Endocrinol Metab. 1995;39:80-8.
19. Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of falsepositive newborn screening test results. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154(7):714-8.
20. Pharoah PO, MADDEN MP. Audit of screening for congenital hypothyroidism. Arch Dis Child. 1992;67(9):1073-6.
21. Contandriopoulos AP, Champagne F, Denis JL, Pineault R. A avaliação na área da saúde: conceitos e métodos. In: Hartz ZMA. Avaliação em saúde: dos modelos conceituais à prática na análise de implantação de programas. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997.p.29-49.

22. Pereira GP. Qualidade dos serviços de saúde. In: Epidemiologia: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995.p.539-60.
23. Unglert CVS. O enfoque da acessibilidade no planejamento da localização e dimensão de serviços de saúde. Rev Saúde Públ. 1990;24(6):445-5.
24. Nascimento, ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. Arq Bras de Endocrinol Metab. 2011;55(8):528-33.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Caderno de Informação da Saúde Suplementar: Beneficiários, Operadoras e Planos. Rio de Janeiro: Editora do Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: <[http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais\\_para\\_pesquisa/Perfil\\_setor/Caderno\\_informacao\\_saude\\_suplementar\\_mes09\\_caderno\\_informacao.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/Caderno_informacao_saude_suplementar_mes09_caderno_informacao.pdf)>. Acesso em: 25 de jul. 2015.
26. Korzeniewski SJ, et al. Transient Hypothyroidism at 3-Year Follow-Up among Cases of Congenital Hypothyroidism Detected by Newborn Screening. J Pediatr. 2013; 162(1):177-82.
27. Kemper, AR, Ouyang, L, Grosse S. Discontinuation of thyroid hormone treatment among children in the United States with congenital hypothyroidism: findings from health insurance claims data. BMC Pediatrics. 2010;10(9). Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/9>>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2015.
28. Parks, JS, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. Pediatrics. 2010;125(2):54-63.
29. Krude, K, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. Arch Dis Child. 2011;96(2):121-2.
30. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr. 2005;147:768.
31. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. J Pediatr. 2000; 136:292.

32. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000;136:273-4.
33. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:222-7.
34. Oliveiri A, Fazzini C, Grandolfo ME, Medda E, Stazi MA, D'Archivio M, et al. La rivalutazione della diagnosi nell'ipotiroidismo congenito. *Ann Ist Super Sanita* 1999;35:273-82.

## AEXO ÚNICO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DOS PACIENTES CONVOCADOS PELO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO DE SERGIPE COM TSH NEONATAL ENTRE 5,2 E 10  $\mu$ U/ML

**Pesquisador:** Diana Melo de Matos

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 19655513.7.0000.5546

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 453.323

**Data da Relatoria:** 08/11/2013

**Apresentação do Projeto:**

O hipotireoidismo pode ser definido como um estado clínico resultante da produção diminuída de hormônios tireoideanos (HT) ou de uma ação inadequada dos mesmos (SETIAN, 2002). Hipotireoidismo congênito (HC) é o hipotireoidismo que se manifesta clínica ou laboratorialmente desde o nascimento. Constitui-se patologia de importante gravidade, já que o diagnóstico e tratamento tardios estão fortemente relacionados a seqüelas neurológicas, especialmente deficiência mental em vários níveis (MONTE et al., 2006).

A observação clínica é de valor limitado na detecção do hipotireoidismo congênito (HC). Somente 5% das crianças são diagnosticadas clinicamente no período neonatal (NASCIMENTO, 2011). Em mais de 50% dos casos não se observam sinais clínicos nas primeiras semanas de vida (BRAGA; FONSECA, 2008). Os principais sinais e sintomas do HC são: icterícia neonatal prolongada, atraso na queda do coto umbilical, hérnia umbilical, choro rouco, respiração ruidosa, congestão nasal, constipação intestinal, pele seca, fria e

pálida, língua protusa ou macroglossia, hipotonia, sopro cardíaco, bócio, velocidade de crescimento insatisfatório e atraso de idade óssea. Quando os sinais e sintomas do HC aparecem já houve comprometimento do SNC, em grande parte irreversível (SETIAN, 2002; BRAGA; FONSECA, 2008).

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Telefone:** (79)2105-1805

**Município:** ARACAJU

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cephu@ufs.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



Continuação do Parecer: 453.323

A experiência mundial já comprovou a utilidade dos programas em triagem neonatal. O Brasil já tem leis e portarias que orientam sua realização. No Estado de Sergipe o Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe foi nomeado pelo Ministério da Saúde a partir de 18 de outubro de 2001 como o único serviço público de referência em triagem neonatal, propiciando análises populacionais.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar o Programa de Triagem Neonatal em Sergipe, com ênfase nos casos considerados suspeitos para HC, ou seja, TSH neonatal na convocação maior que 5,2  $\mu$ U/ml, porém menor que 10,0  $\mu$ U/ml, e reclassificá-los após revisão de prontuário.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Avaliar os tempos gastos em cada fase do programa;  
Realizar busca ativa dos pacientes que perderam o seguimento;  
Avaliar o impacto de um menor ponto de corte do TSH neonatal para convocação

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de caráter transversal, descritivo.

O universo de análise compreende pacientes convocados pelo PNTN do Estado de Sergipano no período de 2004 a 2009, com ênfase nos pacientes com TSH neonatal maior que 5,2  $\mu$ U/ml, porém menor que 10,0  $\mu$ U/ml.

A triagem neonatal é realizada conforme Portaria GM/MS N°822 de 06 de junho de 2001, sendo dosada a concentração do TSH neonatal em amostras de sangue colhidas em papel filtro e dosadas pelo método imunofluorimétrico.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Considerações atendidas.

**Recomendações:**

- Atendidas

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

- Não há

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/n°

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)2105-1805

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cephu@ufs.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



Continuação do Parecer: 453.323

**Considerações Finais a critério do CEP:**

ARACAJU, 11 de Novembro de 2013

---

**Assinador por:**

**Anita Herminia Oliveira Souza**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/rº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**CEP:** 49.060-110

**Telefone:** (79)2105-1805

**E-mail:** cephu@ufs.br