

A Importância da Triagem Neonatal no Hipotireoidismo Congênito: Análise Secundária de Dados

The Importance of the Neonatal Screening in Congenital Hypothyroidism: Secondary Data Analysis

Michele Dantas, Diego Miguel, Milena Pereira, Maria Betânia Toralles, Crésio Alves
*Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB),
 Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil*

Objetivos: Verificar o impacto do diagnóstico e tratamento precoce do hipotireoidismo congênito (HC), facilitados pela triagem neonatal. **Métodos:** Análise secundária de dados. **Resultados:** HC afeta aproximadamente 1 em 3500 nascidos vivos no mundo. Pacientes não identificados e tratados prontamente apresentam retardo mental, atraso do crescimento, surdez, anormalidades neurológicas, bem como sintomas hipometabólicos clássicos do hipotireoidismo. É importante que padrões de tempo sejam cumpridos nas etapas do processo de rastreamento neonatal, porque atrasos no diagnóstico prejudicam o sucesso do tratamento das crianças afetadas. **Conclusão:** A triagem neonatal para HC é um programa de prevenção de saúde pública essencial. **Palavras-chave:** hipotireoidismo congênito, triagem neonatal, deficiências do desenvolvimento.

***Objectives:** To verify the impact of early diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism (CH), facilitated by newborn screening. **Methods:** Secondary data analysis. **Results:** CH affects approximately 1 in 3500 newborns in the world. Patients not readily identified and treated, may develop mental retardation, growth delay, deafness, neurological abnormalities, as well classic hypometabolic symptoms of hypothyroidism. It's important that time standards be fulfilled in all the stages of the neonatal screening process, because diagnostic delays harm the successful treatment of affected children. **Conclusion:** The newborn screening for CH is an essential preventive program of public health.*

***Key words:** congenital hypothyroidism, neonatal screening, developmental disabilities.*

O hipotireoidismo congênito (HC) é caracterizado por produção inadequada de hormônios tireoidianos, transitória ou permanente, a qual está presente desde o nascimento^(13,16,22). Este distúrbio pode ser classificado como primário, quando a origem do defeito é na própria glândula, ou secundário, quando o eixo hipotálamo-hipofisário é afetado⁽¹⁶⁾.

O HC primário é a principal desordem endócrina congênita e acomete cerca de 1:3.000 a 1:4.000 crianças^(16,22). É mais freqüente no sexo feminino (2:1

a 4:1). Suas principais causas são: agenesia da tireóide; ectopia por falha na migração embrionária da glândula, impedindo desenvolvimento normal; disormonogênese, causada por erro inato de uma das muitas etapas da síntese da tiroxina; e ainda, supressão da tireóide fetal por medicações maternas^(6,16,22).

O HC secundário é resultado de defeitos no eixo hipotálamo-hipofisário e acarreta níveis muito baixos ou ausência completa de tireotropina ou hormônio tireotrópico (TSH). A incidência da forma secundária do HC é muito menor, variando de 1 a cada 25.000-135.000 nascimentos⁽¹⁶⁾.

Possivelmente devido à passagem de parte do hormônio tireoidiano materno pela placenta, é infreqüente que o recém-nascido com HC apresente ao nascimento quadro clínico rico em sinais e

Recebido em 12/01/2007

Aceito em 08/07/2007

Endereço para correspondência: Dra. Michele Dantas,
 Departamento de Pediatria, FAMEB, UFBA. Campus do Canela,
 Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: med09@ufba.br.

sintomas⁽¹⁴⁾. As manifestações clínicas ao nascimento podem ser: hipotermia, bradicardia, inapetência, icterícia persistente, fontanela posterior alargada, hérnia umbilical, constipação, hipotonia e comportamento letárgico, choro rouco, macroglossia, problemas na deglutição e implantação baixa de cabelo. A inespecificidade e variabilidade na expressão clínica dificultam, na maioria dos casos, o reconhecimento do HC no período neonatal precoce^(14,16,18).

Crianças com HC grave, quando não tratadas, são definidas como “cretinas”, uma corruptela do termo francês *chrétiennes* (cristãs), devido ao seu “bom” e dócil comportamento quando bebês⁽¹⁶⁾. Essas crianças desenvolvem um quadro de baixa estatura e retardo mental em graus variáveis, podendo apresentar ainda atraso de maturação óssea e erupção dos dentes permanentes, pseudo-hipertrofia muscular, anemia, galactorréia, hiperplasia tireotrófica da hipófise e puberdade tardia ou precoce. Nos casos mais graves pode ocorrer espasticidade, incoordenação motora, movimentos convulsivos e tremores. Em geral, pacientes com agenesia da tireóide são os mais gravemente afetados^(16,18).

Em 1974, a triagem neonatal para HC foi implantada em Quebec, no Canadá, esperando-se que, com a detecção e o tratamento precoces, fosse possível prevenir as conseqüências prejudiciais ao desenvolvimento neurológico⁽¹²⁾. No Brasil, essa triagem passou a ser oferecida em 1989, no estado de São Paulo⁽²⁴⁾. No estado da Bahia teve início na década de 90.

Desde 2001, o Ministério da Saúde objetivou a implantação do teste em todo território nacional, através do Programa Nacional de Triagem Neonatal, determinando que cada estado deverá ter ao menos uma unidade de referência que realize triagem neonatal para HC, fenilcetonúria, hemoglobinopatias e fibrose cística⁽¹⁰⁾. O teste é realizado com gotas de sangue obtidas através de punção no calcanhar do recém nascido, que são recolhidas em um papel filtro, preferencialmente entre o 3º e 7º dia de vida. A triagem para o HC é realizada através da dosagem de TSH⁽¹⁰⁾. Existe uma variedade de métodos de imunoensaio, sendo mais usada a técnica de imunofluorimetria⁽¹⁶⁾.

Através da busca ativa de pacientes com resultado acima do “ponto de corte” (15 µg/dL), procede-se a dosagem sérica dos hormônios tireoidianos para confirmação do diagnóstico⁽²³⁾. As amostras para a triagem devem ser preferencialmente obtidas após 24 horas de vida para evitar alterações do primeiro dia pós-natal dos níveis de TSH. Crianças com HC apresentam um declínio nos níveis de T4 e aumento do TSH durante as primeiras duas semanas de vida. Alguns programas, nos quais avaliação secundária rotineira é feita entre 1 ou 2 semanas, geralmente relatam detecção maior do que 10% dos casos na segunda amostra após um resultado normal na primeira amostra colhida⁽¹⁵⁾.

Com base na importância dessa patologia na saúde pública e nas irreversíveis repercussões que esta pode provocar no indivíduo afetado, este trabalho tem como objetivo verificar o impacto do diagnóstico e tratamento precoce, facilitado pela triagem neonatal, sobre as alterações neuropsicomotoras resultantes do HC, através de análise secundária de dados.

Metodologia

Revisão da literatura utilizando as ferramentas de busca MEDLINE e LILACS, restringindo os resultados a artigos publicados entre janeiro/1996 e março/2005. Foram usados os seguintes descritores: 1. congenital hypothyroidism; e 2. neonatal screening.

Foram obtidas 205 referências para o referido período, de onde foram selecionados 24 artigos completos, descrevendo as alterações neuropsicomotoras do hipotireoidismo congênito mediante tratamento. O presente trabalho descreve os resultados obtidos a partir da análise secundária destes artigos.

Resultados

O desenvolvimento de diferentes áreas do sistema nervoso central (SNC) tem sido associado com o tempo e a duração da deficiência de hormônio tireoidiano, sugerindo que existem períodos críticos durante os quais várias partes do cérebro são sensíveis

à suplementação hormonal. A função tireoidiana no período pré-natal, tanto do feto quanto da mãe, é crítica para o desenvolvimento cerebral⁽¹¹⁾.

Funções neuropsicológicas e hipotireoidismo congênito

I) Desenvolvimento intelectual

Estudos observacionais realizados em regiões do mundo com deficiência de iodo mostraram que sua suplementação antes da gestação e durante o primeiro e segundo trimestres reduzem a incidência de cretinismo, mas que o início da suplementação em período mais tardio da gestação não melhoram o desenvolvimento neurológico da prole⁽¹¹⁾.

Análise de crianças portadoras de HC e tratadas após três meses de idade (antes do estabelecimento dos programas de rastreamento neonatal), mostra que 20% terão coeficiente de inteligência (QI) normal; 25% terão retardo mental leve; 35% serão moderadamente afetados e 20% terão retardo mental grave (QI<50).

Esses dados indicam que 55% das crianças exigiriam institucionalização ou internação representando um custo considerável para toda a sociedade⁽²⁴⁾.

Em aproximadamente 800 pacientes, descritos na literatura com HC não tratado, a média de QI foi de 80. De 250 pacientes com resultados de testes relatados, 67% tiveram QIs menores que 85, 40% tiveram QIs menores que 70, e mais de 19% tiveram QIs menores que 55⁽¹⁾.

Em crianças com HC diagnosticadas pelo rastreamento neonatal, Grüters et al.⁽⁶⁾ relatam que alguns estudos encontraram uma pequena diferença de 2-10 pontos para menos no QI dos indivíduos afetados quando comparados com controles, não sendo essa diferença estatisticamente significativa. Os poucos trabalhos que encontraram diferença de QI significativa não haviam realizado o controle de variáveis como início do tratamento, dose inicial e aderência, fatores que já foram demonstrados influenciar no desenvolvimento mental.

Após a implantação da triagem neonatal, a maioria dos casos de HC diagnosticados e tratados precocemente, apresentou desenvolvimento mental normal, equiparável a crianças não afetadas⁽⁶⁾.

II) Déficits neurológicos sutis

Ainda que o tratamento precoce do HC previna o retardo mental, 10% das crianças afetadas exibem déficits neurocognitivos sutis⁽⁶⁾. Um dos problemas mais comuns é o déficit de atenção, que reflete tanto a gravidade da doença antes do tratamento, quanto o alto nível de hormônio circulante alcançado com a reposição⁽¹⁹⁾.

III) Audição

Para avaliar a perda auditiva e suas conseqüências funcionais, Rovet et al.⁽¹⁹⁾ realizaram o acompanhamento de 75 crianças com HC detectadas na triagem neonatal. Vinte por cento apresentavam perda neurosensorial ou perda condutiva da audição.

Observou-se que crianças com problemas auditivos diferiram daquelas com audição normal em relação à idade de início do tratamento (respectivamente 22 e 14 dias), mas não na gravidade ou duração da doença.

A comparação entre habilidades auditivas e de linguagem, nas idades de 3, 5 e 7 anos mostrou atraso no início da fala em crianças com problemas auditivos, persistindo o déficit posteriormente ao serem avaliadas as habilidades de linguagem receptiva e discriminação auditiva. Crianças com perda auditiva, na 3ª série primária, lêem pior que os seus respectivos controles devido a habilidades fonológicas menos adequadas⁽¹⁹⁾.

IV) Sono

O estudo de Hayashi et al.⁽⁸⁾ verificou como a deficiência do hormônio tireoideano antes do nascimento influencia o desenvolvimento do SNC.

Avaliou-se o desenvolvimento do sono de crianças com HC através de polissonografia. Dois pacientes mostraram decréscimo do sono REM e um paciente, que sofreu atraso na reposição de tiroxina, apresentou sono REM significativamente reduzido. Crianças com hipotireoidismo adquirido ou hipotireoidismo congênito transitório não apresentaram alterações nos parâmetros de sono.

V) Controle postural

A associação entre idade de normalização do TSH e controle postural foi avaliada em 17 crianças com

HC e 11 controles. As crianças com HC foram divididas em dois grupos (normalização do TSH antes e depois dos três meses de idade). Avaliações posturais (dinâmica e estática), educacionais e psicomotoras demonstraram que crianças com normalização tardia do TSH apresentam anormalidades significativas dessas aptidões em comparação aos demais grupos.

A normalização precoce do TSH é necessária para o desenvolvimento normal das vias neurosensoriais aferentes (vestibular, propioceptiva) e de integração central (cerebelo, núcleo vestibular)⁽⁵⁾.

Varáveis preditoras de desenvolvimento neurológico no hipotireoidismo congênito

I) Pré-natais

Segundo Kreisner et al.⁽¹¹⁾, em estudo de coorte realizado no Brasil, é possível prever, ao nascimento, quais as crianças mais susceptíveis a seqüelas neurológicas, ainda que tratadas precocemente, devido ao hipotireoidismo em vida intra-uterina não compensado de forma satisfatória pelo hormônio materno. Estes preditores de prognóstico intelectual inadequado seriam: níveis muito baixos de T4 no plasma, imaturidade óssea e agenesia da tireóide.

A etiologia do HC é uma das variáveis pré-natais mais importantes. Song et al.⁽²²⁾ dividiram os pacientes com HC em três grupos: agenesia, disgênicos e disormonogênicos. Eles observaram que crianças com agenesia da tireóide apresentaram leve incapacidade de aprendizado de habilidades intelectuais visão-espaciais e não-verbais, mesmo quando em tratamento.

O mais provável é que as estruturas envolvidas nestas habilidades tenham o seu desenvolvimento influenciado pelo nível hormonal tireoidiano no período intra-uterino.

Ao demonstrar que a supressão do TSH no grupo de pacientes com disormonogênese é precoce em relação às outras possíveis etiologias, Hanukoglu et al.⁽⁷⁾ sugerem que a sensibilidade do eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiano ao T4 circulante pode diferir nos diversos grupos etiológicos. Foi observado que o grupo com agenesia da tireóide teve maior porcentagem de pacientes com necessidade de aumento da dose durante

os seis primeiros meses de tratamento. Os autores consideram ainda que a etiologia deveria ser adotada como um importante determinante do programa de tratamento dos pacientes com hipotireoidismo congênito.

II) Pós-natais

Outros preditores independentes foram fatores sócio-demográficos tais como ocupação paterna, escolaridade dos pais e idade materna⁽¹¹⁾. A escolaridade materna foi identificada como uma variável estatisticamente significativa para atraso do diagnóstico e início do tratamento, o que alerta para a necessidade de programas de triagem com ampla divulgação, além de equipe multidisciplinar incluindo assistentes sociais e psicólogos, ajudando no seguimento do paciente e aderência ao tratamento. Este achado não foi observado em outros estudos realizados em países com menor distanciamento de classes socioeconômicas⁽¹⁹⁾. Após o nascimento, o pior desenvolvimento neurológico foi associado a um número de consultas médicas inferior a sete no primeiro ano de vida.

A idade em que o exame é realizado (idealmente < 7 dias) e a idade em que o tratamento é iniciado (idealmente < 30 dias) tem importância fundamental. No Brasil, existe discrepância entre os vários estados em relação à otimização dessas variáveis. No serviço público nacional, a média (\pm DP) de idade para a coleta foi de $18,2 \pm 12,2$ dias, de recebimento da amostra no centro de $56,7 \pm 27,4$ dias⁽¹⁷⁾.

Estudo preliminar feito em Santa Catarina entre 1993-1994 mostrou que 79% das amostras foram obtidas depois do 7º dia de vida, e que a idade média da primeira consulta foi de 45 dias (mínimo 19 dias, máximo 145 dias)⁽¹³⁾. Posteriormente, Nascimento et al.⁽¹⁴⁾ mostraram um avanço considerável no programa de triagem de Santa Catarina (em um estudo no qual 390.759 crianças foram rastreadas para HC no período de 01/94 a 12/98), pois a idade média das crianças na coleta da 1ª amostra foi de 17,6 dias. As demais médias de tempo foram: 7,4 dias para a chegada da amostra ao laboratório, 2,4 dias para o resultado da dosagem do TSH e 7,6 dias para a localização da criança e a 1ª consulta.

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma das causas mais comuns de retardo mental prevenível e tem seu curso natural dramaticamente modificado, dependendo da época do diagnóstico e da instituição de tratamento adequado⁽¹⁷⁾. Se a terapia não for instituída nas primeiras semanas de vida, mesmo que haja melhora do aspecto físico e crescimento quase normal, a deficiência mental é irreversível⁽¹⁷⁾.

Atualmente, recomenda-se que o tratamento seja iniciado até 2 semanas de vida, pois a partir dessa idade os casos de HC graves (agenesia de tireóide e formas graves de disormonogênese) apresentarão algum grau de seqüela⁽¹⁷⁾.

Os pacientes identificados requerem tratamento por toda a vida. O objetivo do tratamento é conseguir otimizar a saúde, crescimento, e desenvolvimento. Comunicação de perto entre a família, e especialistas, é essencial para um bom resultado⁽¹⁵⁾.

Uma vez realizado o diagnóstico, a dose inicial ótima para o tratamento do HC ainda permanece indefinida⁽²¹⁾. Alguns autores enfatizam a importância da administração de altas doses iniciais de levotiroxina, principalmente quando se trata de hipotireoidismo congênito grave. Selva et al.⁽²¹⁾ demonstraram que o grupo que recebeu durante duas semanas dose inicial de 50 mg/dia com posterior ajuste, teve normalização do TSH em duas semanas e do T4 total e livre em três dias. Observaram ainda que esta foi a dose que aboliu mais rapidamente as diferenças dos níveis séricos de T4 entre crianças com HC severo e moderado.

Reforçando esses dados, Grüters et al.⁽⁶⁾ sugerem como terapia ideal iniciar a administração de levotiroxina nas duas primeiras semanas de vida, com dose de 10-15 mg/kg/dia, visando prevenção de seqüelas em pacientes com hipotireoidismo moderado a grave.

Contrariando os autores anteriores, Hrytsiuk et al.⁽⁹⁾ realizaram metanálise que abrangeu 14 estudos de coorte, num total de 1.321 crianças afetadas, e concluíram que não havia associação evidente entre regimes de tratamento com altas doses e melhor desenvolvimento e crescimento. Entretanto sugeriram a existência de associação entre estes regimes e a presença de distúrbios comportamentais a partir dos 8 anos de vida⁽³⁾.

Conclusão

A triagem neonatal para hipotireoidismo congênito trouxe inúmeros benefícios para as crianças afetadas, permitindo um desenvolvimento normal para a maioria delas. O teste apresenta custo-benefício favorável, sensibilidade e especificidade adequadas. Ainda assim, uma vez que programas de rastreamentos não são perfeitos, é importante que o médico mantenha-se atento ao aparecimento de um quadro de hipotireoidismo que não tenha sido diagnosticado na triagem.

Um aspecto importante no cuidado de pacientes com hipotireoidismo congênito, detectados por programas de triagem neonatal, é o diagnóstico e tratamento precoce para prevenir danos irreversíveis que resultam da falta de tratamento adequado em tempo ideal.

Atenção médica imediata poderá prevenir seqüelas clínicas sérias, tais como retardo mental, atraso do crescimento, surdez e outras anormalidades do neurodesenvolvimento. Os dados do presente artigo mostram que diagnóstico e tratamento precoces, conseguidos pela triagem neonatal são fundamentais para minimizar ou reduzir as alterações observadas antes da implementação do teste. O correto aconselhamento e orientação dos pais e familiares quanto à doença e suas conseqüências é um pré-requisito para otimizar a aderência e o suporte da família.

A dose ideal de levotiroxina para o tratamento do HC deve ser baseada na idade da criança procurando manter os níveis séricos da tiroxina nos limites superiores da normalidade sem a necessidade de se normalizar os níveis do TSH muito rapidamente nos casos de hipotireoidismo primário. Mais estudos são necessários para avaliar possíveis efeitos deletérios, no final da infância, com o uso prolongado de altas doses de hormônio tireoideano.

A avaliação permanente dos resultados, investimento no aprimoramento do teste, e ampliação da cobertura são fundamentais para melhorar a efetividade do programa.

No Brasil, estudos sobre as condições de crianças com HC detectadas na triagem neonatal ainda são escassos. Avaliações sobre resultados e

acompanhamentos destes pacientes fazem-se necessárias.

Referências Bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 98:473-501, 1996.
2. Chan S, Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *J Endocrinol* 165:1-8, 2000.
3. Dickerman Z, Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH - a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47:649-54, 1997.
4. 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* 81:222-7, 1996.
5. Gauchard GC, Deviterne D, Leheup B, Perrin PP. Effect of age at thyroid stimulating hormone normalization on postural control in children with congenital hypothyroidism. *Dev Med Child Neurol* 46:107-13, 2004.
6. Gruters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16:369-82, 2002.
7. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:186-91, 2001.
8. Hayashi M, Araki S, Kohyama J, Shimozawa K, Iwakawa Y. Sleep development in children with congenital and acquired hypothyroidism. *Brain Dev* 19:43-9, 1997.
9. Hrytsiuk I, Gilbert R, Logan S, Pindoria S, Brook CG. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:485-91, 2002.
10. Intervenção em Áreas Assistenciais Específicas - Programa Nacional de Triagem [Acessado em 11 de abril de 2004]. Disponível em: "<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/relatorio/6.7%20Intervencao.htm>".
11. Kreisner E, Schermann L, Camargo-Neto E, Gross JL. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:250-5, 2004.
12. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:201-7, 1998.
13. Nascimento ML, Silva PC, Simoni G, Lobo GS, Souza CD. Resultados preliminares de um programa de detecção precoce para o hipotireoidismo congênito. *J Pediatr (Rio J)* 73:176-9, 1997.
14. Nascimento ML; Pires MMS; Nassar SM; Ruhland L. Avaliação do programa de rastreamento neonatal para hipotireoidismo congênito da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 47: 75-81, 2003.
15. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, Parks JS, Pelias MZ, Rhead WJ, Ross SI, Wethers DL, Elsas LJ 2nd. US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr* 137:S1-46, 2000.
16. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tunaley JR, Virdi NK. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1:1-202, 1997.
17. Ramos AJS, Rocha AM, Costa ADM, Benicio AVL, Ramos ALC, Silva CRA, Carvalho CR, Melo CLA. Avaliação do programa de rastreamento de doenças congênitas em Campina Grande PB, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 47: 280-4, 2003.
18. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 363:793-803, 2004.
19. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 128:776-83, 1996.
20. Rovet JF, Hepworth S. Attention problems in adolescents with congenital hypothyroidism: a multicomponential analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 7:734-44, 2001.
21. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC, Lafranchi SH. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 141:786-92, 2002.
22. Song SI, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr* 22:376-84, 2001.
23. Van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulmsa T. Neonatal Detection of Congenital Hypothyroidism of Central Origin. *J Clin Endocrinol Metab* 1-37, 2005.
24. Ward LS, Maciel RM, Magalhaes RF, Kunii IS, Kurazawa GK, Matsumura LK, Vieira JG. Comparison of two strategies for the early detection of congenital hypothyroidism. *Rev Assoc Med Bras* 44:81-6, 1998.