



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÉ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

HÉRIKA MESQUITA GUMES FELIX

**FATORES PREDITORES PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO
CONGÊNITO PERMANENTE E VARIAÇÃO TEMPORAL DA INCIDÊNCIA EM
SERGIPE, BRASIL.**

**ARACAJU
2022**

HÉRIKA MESQUITA GUMES FELIX

**FATORES PREDITORES PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO
CONGÊNITO PERMANENTE E VARIAÇÃO TEMPORAL DA INCIDÊNCIA EM
SERGIPE, BRASIL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira.

**ARACAJU
2022**

HÉRIKA MESQUITA GUMES FELIX

**FATORES PREDITORES PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO
CONGÊNITO PERMANENTE E VARIAÇÃO TEMPORAL DA INCIDÊNCIA EM
SERGIPE, BRASIL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira
Orientador

Profa. Dra. Elenilde Gomes Santos
Membro Externo

Profa. Dra. Rosana Cipolotti
Membro interno

**ARACAJU
2022**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

F316f Felix, Hérica Mesquita Gumes
Fatores preditores para o diagnóstico de hipotireoidismo congênito permanente e variação temporal da incidência em Sergipe, Brasil / Hérica Mesquita Gumes Felix ; orientador Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira. – Aracaju, 2022.
77 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2022.

1. Ciências da saúde. 2. Hipertireoidismo congênito. 3. Tireotropina. 4. Tiroxina. 5. Hipertireoidismo em Sergipe. I. Oliveira, Manuel Hermínio de Aguiar, orient. II. Título.

CDU 616.441-008.61(813.7)

AGRADECIMENTOS

Inúmeras vezes me peguei pensando no momento em que estaria escrevendo os agradecimentos da conclusão do meu mestrado. E finalmente esse momento chegou!

Quando decidi participar do processo de seleção, descobri a minha segunda gestação. Até cogitei desistir, mas segui em frente. Fui aprovada, e no início das aulas, com Júlia ainda bebê, foi decretado o isolamento social devido à pandemia do COVID-19. Foram muitas mudanças...a suspensão das aulas presenciais foi um ponto positivo, pois não precisei me ausentar. Mas era muita coisa para dar conta, e eu consegui! Os trabalhos entregues e as disciplinas concluídas me traziam um bem-estar, com a sensação de dever cumprido. E nesse processo, tive muitas pessoas ao meu lado!

Primeiramente, agradeço a Deus! Sempre presente de forma constante guiando meus passos e iluminando a minha caminhada.

Minhas princesinhas, Gigi e Juju, que transformam a minha vida para melhor em todos os sentidos! Wilson, meu marido, companheiro, incentivador, obrigada por tanto!

Mãe, Magaly, minha maior admiradora, orgulhosa da minha trajetória! Agradeço pelas orações e pelo carinho de sempre! Meu pai, Luiz Antonio, que, de onde estiver, vibra de alegria com essa conquista. Meus irmãos, Helga, Walter e Lula, e meus sobrinhos, por trazerem tanta felicidade para a minha vida!

Minha sogra, Tia Fátima, que me incentiva e me socorre! Nunca me negou ajuda, e sempre cuida das minhas pequenas quando preciso estudar! Sem palavras para agradecer tanta boa vontade. Meu sogro, Tio Wilson, pelo apoio sempre!

Dr. Hermínio, o melhor orientador que eu poderia ter. Organizado, cuidadoso, paciente. Seus ensinamentos ultrapassam a área científica. Agradeço a oportunidade de ter aprendido tanto, vou levar esses conhecimentos para a minha vida.

Dr. Roberto Ramalho, obrigada pela confiança. É um orgulho dar seguimento à sua linha de pesquisa. Admirável ver o seu interesse nesses resultados!

Dr. Enaldo, pela execução de uma análise estatística brilhante. É nítido que ama o que faz!

Dra. Carla Raquel, Dra. Elenilde e Dra. Viviane, que auxiliaram no processo, acompanhando os seminários e dando sugestões para o aperfeiçoamento do projeto. Sempre solícitas e agradáveis!

Dra. Rosana Cipolotti, brilhante professora, tanto na graduação como na pós, disposta a me ajudar nesse processo final de lapidação do meu trabalho!

Cindi, uma amizade que surgiu de forma despretensiosa, e que me fez muito bem! Obrigada pelo incentivo, principalmente quando confidenciei que estava cogitando adiar o mestrado pela descoberta da gravidez, e você me deu o conselho de continuar! Ainda bem que te ouvi!

Daniela Marques, meu braço direito na coleta dos dados! Dedicada e organizada! Brenda Vaz, obrigada também pelo apoio nessa etapa.

Diana Matos, sua pesquisa serviu de inspiração! Obrigada pela contribuição!

Dr. Roberto Salvatori (The Johns Hopkins University School of Medicine) pela revisão final do manuscrito.

E a todos que participaram desse processo, o meu muito obrigada de coração!

RESUMO

Fatores preditores para o diagnóstico de hipotireoidismo congênito permanente e variação temporal da incidência em Sergipe, Brasil. Hérica Mesquita Gumes Felix. Aracaju, 2022.

O hipotireoidismo congênito (HC) pode ser permanente (HCP) ou transitório (HCT). Embora a importância da tiroxina na mielinização do cérebro infantil seja indiscutível, os benefícios do tratamento do HCT em relação ao desenvolvimento neurológico permanecem controversos. Nossos objetivos foram determinar fatores preditivos para HCP e verificar as mudanças das incidências do HCP e HCT de 2004 a 2015. Dos 172547 recém-nascidos de 2011 a 2015, 140325 recém-nascidos foram triados pelo programa de triagem neonatal em Sergipe (81,32% de cobertura), dos quais 767 (0,54%) apresentaram alteração no teste do papel filtro (TSH neonatal maior que 5,2 $\mu\text{U/mL}$). Cinquenta e oito (7,5%) crianças não foram localizadas pelo serviço social para o teste sorológico confirmatório e 391 (50,97%) crianças foram excluídas por apresentarem TSH inicial sérico inferior a 4,2 $\mu\text{U/mL}$. Dos 315 prontuários restantes, 165 crianças foram avaliadas até os 3 anos de idade e tiveram a confirmação do diagnóstico de HCP e HCT, sendo 88 crianças submetidas a exames de imagem da tireoide. A incidência média de HCP e HCT foi calculada de 2004 a 2010 e de 2011 a 2015. (Sergipe DATASUS-MS). 66 crianças foram diagnosticadas com HCP e 99 com HCT. Oitenta e um por cento das crianças com HCP e todas as crianças com HCT com exame de imagem da tireoide tinham glândula in situ. Os preditores mais importantes para HCP foram o TSH sérico inicial, marginalmente maior do que o TSH do papel filtro, seguido por uma grande distância do T4 livre sérico inicial. As incidências médias do HCP (1:4166 para 1:2126 odds ratio: 1,95, IC 95% 1,36 a 2,95, $p < 0,0001$) e do HCT (1:1900 para 1:1417 odds ratio 1,33, 95%, IC 1,02 a 1,77, $p = 0,0038$) aumentaram ao longo do tempo. Em conclusão, os preditores mais importantes de HCP são o TSH sérico inicial e o TSH do papel filtro. As incidências médias de HCP e HCT aumentaram ao longo do tempo, em nossa série por razões desconhecidas.

Descritores: Hipotireoidismo Congênito; Tireotropina; Tiroxina; Triagem Neonatal.

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism (CH) can be permanent (PCH) or transient (TCH). Although the importance of thyroxine in myelination of the infant brain is undisputed, the benefits of treating HCT in relation to neurodevelopment remains controversial. Our objectives were to determine predictive factors for HCP and to verify changes in the incidences of PCH and TCH from 2004 to 2015. Of the 172,547 newborns from 2011 to 2015, 140,325 newborns were screened by the neonatal screening program in Sergipe (81.32% coverage), of which 767 (0.54%) showed changes in the filter paper test (neonatal TSH greater than 5.2 $\mu\text{U/mL}$). Fifty-eight (7.5%) children were not located by the social service for the confirmatory serological test and 391 (50.97%) children were excluded because their initial serum TSH was lower than 4.2 $\mu\text{U/mL}$. Of the 315 remaining medical records, 165 children were evaluated up to 3 years of age and had the diagnosis of PCH and TCH confirmed, 88 of which underwent thyroid imaging. The mean incidence of PCH and TCH was calculated from 2004 to 2010 and from 2011 to 2015. (Sergipe DATASUS-MS). 66 children were diagnosed with PCH and 99 with TCH. Eighty-one percent of children with PCH and all children with TCH with thyroid imaging had gland in situ. The most important predictors for PCH were baseline serum TSH, marginally higher than filter paper TSH, followed by a large distance from baseline serum free T4. The mean incidences of PCH (1:4166 to 1:2126 odds ratio: 1.95, 95% CI 1.36 to 2.95, $p < 0.0001$) and TCH (1:1900 to 1:1417 odds ratio 1.33, 95%, CI 1.02 to 1.77, $p = 0.038$) increased over time. In conclusion, the most important predictors of PCH are initial serum TSH and filter paper TSH. The mean incidences of PCH and TCH increased over time in our series for unknown reasons.

Descriptors: Congenital Hypothyroidism; thyrotropin; thyroxine; Neonatal screening.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Possíveis fatores preditores para o diagnóstico permanente (HCP) em 66 crianças, ou transitório (HCT) em 99 crianças, com hipotireoidismo congênito.....	26
Tabela 2. Diagnóstico final de hipotireoidismo congênito permanente (HCP) ou transitório (HCT) de acordo com as concentrações séricas crescentes de TSH sérico inicial ($\mu\text{U/ml}$).....	26
Tabela 3. Diagnóstico final de hipotireoidismo congênito permanente (HCP) ou transitório (HCT) de acordo com as concentrações decrescentes de T4 livre sérico (ng/dl).....	27
Tabela 4. Diagnóstico final de hipotireoidismo congênito permanente (HCP) ou transitório (HCT) de acordo com a idade gestacional.....	27
Tabela 5. Morfologia tireoideana em 58 crianças com hipotireoidismo congênito permanente (HCP) e em 30 com transitório (HCT).....	28
Tabela 6. Dados hormonais de acordo com a morfologia tireoideana em 58 crianças com hipotireoidismo congênito permanente (HCP) e em 30 com transitório (HCT).....	28
Tabela 7. Características dos clusters em 130 crianças triadas e o número de hipotireoidismo congênito permanente (HCP) em cada cluster.....	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição de pacientes por <i>Clusters</i>	29
Gráfico 2. Análise da importância dos preditores para HCP.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HC – Hipotireoidismo Congênito

HCP – Hipotireoidismo Congênito Permanente

HCT – Hipotireoidismo Congênito Transitório

HU-UFS – Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

MS – Ministério da Saúde

OR – Odds Ratio

PTN – Programa de Triagem Neonatal

PTN-Endoped - Ambulatório de endocrinopediatria do programa de triagem neonatal

PTN-HC – Programa de Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito

PTN-SE – Programa de Triagem Neonatal em Sergipe

T3 – Triiodotironina

T4 – Tiroxina

T4l – Tiroxina Livre

TBG – Globulina Ligadora de Tiroxina

TRH – Hormônio Liberador de TSH

TSH – Hormônio Tireoestimulante

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Glândula Tireoide	14
2.1.1 Embriologia, anatomia e histologia	14
2.1.2 Fisiologia	14
2.2 Hipotireoidismo congênito	15
2.2.1 Conceito	15
2.2.2 Classificação e etiologia	15
2.2.3 Manifestações clínicas	16
2.2.4 Tratamento.....	16
2.3 Programas de triagem neonatal.....	17
2.3.1 Programa de triagem neonatal em Sergipe.....	18
2.4. Justificativa	19
3 OBJETIVOS	20
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
4.1 Tipo de estudo	21
4.2 Local	21
4.3 Manejo dos resultados anormais da triagem neonatal.....	21
4.4 Classificação dos dados.....	22
4.5 Critério de Inclusão	22
4.6 Critério de Exclusão.....	22
4.7 Variáveis dos Estudos.....	23

4.8 Seleção da amostra	23
4.9 Análise estatística	24
4.9.1 Análise geral.....	24
4.9.2 Análise de Cluster.....	24
4.10 Aspectos éticos	25
5 RESULTADOS	26
6 DISCUSSÃO	31
7 CONCLUSÕES	35
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS	37
ANEXO A	42
ANEXO B	71

1. INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC), condição neonatal na qual a tireoide não produz hormônio suficiente para suprir as necessidades do organismo do recém-nascido, pode ser permanente (HCP), devido à disgenesia da tireoide ou à disormonogênese, ou transitório (HCT), deficiência hormonal temporária, com resolução geralmente nos primeiros meses de vida (1).

Embora mutações no gene dual oxidase 2 (*DUOX2*) e no gene do receptor do TSH (*TSH-R*) tenham sido descritas no HCT (2, 4), a maioria desses casos não tem causa definida, sendo a ingestão de iodo, a diminuição dos níveis de corte da triagem neonatal e o tempo de coleta (5).

Diagnosticar e tratar corretamente as crianças com HC de maneira oportuna ou tempestiva (19) representa um benefício significativo para o paciente, sua família e a comunidade, reduzindo custos sociais, emocionais e financeiros, incluindo escolas especiais de alto custo (8). O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de levotiroxina de 10 a 15 µg/kg, idealmente iniciada antes do 14º dia após o nascimento. Entretanto, o tratamento excessivo dos casos de HCT pode gerar preocupações desnecessárias nas famílias afetadas (7), e a os benefícios do neurodesenvolvimento nessas crianças permanecem controversos (9, 10).

O programa de triagem neonatal (PTN) para HC (PTN-HC) é um dos marcos mais notáveis na saúde pública. Desde sua inauguração em Quebec-Canadá em 1972, casos graves de HC com retardo mental irreversível foram abolidos em países com ampla cobertura do PTN-HC (6).

É possível afirmar que o HC é uma doença diferente após os 50 anos do programa. Antes da triagem neonatal, era uma doença multissistêmica, com manifestações dermatológicas, hematológicas, cardiopulmonares, intestinais e cerebrais, hipometabolismo acentuado, baixa estatura grave, às vezes incapacidade de se manter em pé, atraso puberal e retardo mental acentuado. O tratamento tardio com levotiroxina melhorava o estado metabólico e sistêmico, mas o déficit mental era irreversível (7). Atualmente o HC é uma doença com envolvimento cerebral mínimo e alguns déficits intelectuais e motores finos. O foco do tratamento está em garantir o máximo desenvolvimento neuromotor e intelectual dos afetados. Para isso, a antecipação da idade de tratamento e a redução dos pontos de corte têm sido utilizadas em todo o mundo.

A importância da tiroxina na mielinização do cérebro infantil é indiscutível, como demonstrado recentemente em estudos de ressonância magnética (8). Embora a razão para detectar HC grave seja inequívoca, o benefício para os resultados do neurodesenvolvimento ao tratar bebês com elevações modestas do hormônio tireoestimulante (TSH) e concentrações limítrofes do T4 livre (T4L) ainda gera discussões, com alguns estudos mostrando uma relação entre desempenho escolar e TSH neonatal (9), enquanto outros não (10).

Outra questão intrigante é o aumento da incidência mundial de HC (11), especialmente com glândula in situ (12). A redução dos valores de corte do TSH neonatal e o aumento da sobrevivência de crianças prematuras e de baixo peso ao nascer podem contribuir para esse aumento (13). No entanto, as razões para esse aumento permanecem obscuras, embora fatores genéticos, epigenéticos e ambientais tenham sido propostos (14, 15, 16, 17, 18).

O Ministério da Saúde do Brasil estabeleceu, em 2001, o Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) como a única entidade a realizar o PTN no estado de Sergipe (PTN-SE), que utiliza o mesmo ponto de corte do TSH neonatal ($5,2 \mu\text{U/mL}$) desde a sua implementação. Isso permite a comparação adequada de diferentes períodos de tempo (19, 20, 21). Em um artigo anterior no PTN-SE, foi relatado que entre as crianças com nível sérico inicial de TSH maior que $10 \mu\text{U/mL}$, mais de dois terços dos casos tinham HCP e 13,5% tinham HCT. Em crianças com nível sérico inicial de TSH maior que $4,2 \mu\text{U/mL}$ e menor ou igual a $10 \mu\text{U/mL}$, 13,8% apresentavam HCP, enquanto 58,1% apresentavam HCT (21).

O objetivo principal do presente estudo é avaliar os fatores preditores para o diagnóstico de hipotireoidismo congênito permanente em um recém-nascido com TSH neonatal do papel filtro anormal. Um objetivo adicional é verificar se a incidência de HC permanente e transitório mudou nos períodos de 2004 a 2010 e de 2011 a 2015.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Glândula tireoide

2.1.1 Embriologia, anatomia e histologia

A tireoide tem origem no embrião como uma invaginação mesodérmica no assoalho faringeal do forâmen cécum, descendo anteriormente à traqueia, bifurcando-se e formando dois lobos laterais. A extremidade caudal do ducto tireoglosso forma o lobo piramidal, palpável em condições causadoras de inflamação difusa da tireoide (22).

O crescimento superior da glândula é limitado pela ligação do músculo esternotireoideo à cartilagem tireoide. Já os crescimentos inferior e posterior são irrestritos. Nos casos de aumento de volume tireoideano, pode haver extensão até mesmo no mediastino superior (22).

As relações anatômicas são clinicamente importantes com os nervos laríngeos recorrentes, que passam por trás da glândula, e com dois pares de glândulas paratireoides, que, comumente, se localizam atrás da porção superior e medial dos lobos. Há também envolvimento da traqueia, e as margens posteriores dos lobos chegam até o esôfago. Em casos de crescimento da glândula, invasão por malignidade ou lesão em caso de cirurgia, todas essas estruturas podem ser comprimidas (22).

O suprimento sanguíneo é rico, estando aumentado na situação de hipertireoidismo. Os tirócitos formam folículos, que circundam um lúmen central contendo tireoglobulina iodada (coloide), que representa as reservas hormonais da glândula (22).

2.1.2 Fisiologia

A função primária da tireoide é produzir e secretar hormônios, que exercerão efeitos fisiológicos importantes em todo o organismo. Tiroxina (T4) é o hormônio produzido em maior quantidade. Ele será convertido nos tecidos periféricos à fração biologicamente ativa, triiodotironina (T3). A tireoide secreta 20% do T3 circulante. A maior parte (80%) é derivada da conversão periférica de T4 em T3. No plasma, T3 e T4 estão ligados a proteínas séricas, como globulina ligadora de tiroxina (TBG), albumina e pré-albumina. Apenas uma pequena fração do T4 (0,02%) e do T3 (0,3%) que se encontra no estado livre é capaz de entrar nas células e exercer seus efeitos biológicos (23).

A ação da tireoide é regulada pelo TSH, secretado pelas células tireotróficas da hipófise anterior. A ligação do TSH com o seu receptor na célula folicular da tireoide estimula

a síntese e a secreção dos hormônios tireoideanos, assim como estimula o crescimento da glândula. A produção de TSH é estimulada pelo hormônio liberador de TSH (TRH), produzido por neurônios específicos do hipotálamo. Hormônios tireoideanos circulantes inibem a secreção de TRH e TSH, completando o feedback negativo e promovendo a homeostase (23).

2.2 Hipotireoidismo congênito

2.2.1 Conceito

O HC é uma condição neonatal na qual a tireoide não produz hormônio suficiente para suprir as necessidades do organismo do recém-nascido. Pode ser causado pela incapacidade parcial ou total da tireoide em produzir os hormônios tireoideanos (hipotireoidismo primário) ou pela falta de estímulo hipofisário ou hipotalâmico (hipotireoidismo central) (23).

2.2.2 Classificação e etiologia

O HC pode ser permanente ou transitório. O HCP pode resultar de defeito nas proteínas envolvidas na síntese dos hormônios tireoideanos, ou de defeito na transcrição de fatores envolvidos no desenvolvimento da tireoide. A maioria dos casos de HCP é consequente a alterações relacionadas à disgenesia da glândula, como situações de agenesia, ectopia ou hipoplasia (23).

O HCT é uma deficiência hormonal temporária, com resolução geralmente nos primeiros meses de vida. Pode ser causado por deficiência ou exposição excessiva a iodo no período pré-natal, passagem transplacentária de anticorpos maternos, ou uso de drogas antitireoideanas pela gestante devido a doença autoimune (25).

É necessária a distinção entre o HC transitório e o teste de triagem falso-positivo. Este último apresenta teste de triagem alterado, com teste confirmatório normal (25).

As crianças diagnosticadas com HC devem ser avaliadas periodicamente ao longo do seguimento e, aos três anos de idade, elas devem ser reavaliadas sem terapia, para determinar se o hipotireoidismo é transitório ou permanente. A avaliação é dispensada nas crianças com aplasia de tireoide confirmada (26).

A hipertireotropinemia é a situação na qual o TSH se encontra elevado, apesar de um T4 normal. O tratamento desta condição é controverso. Assim como o HC, a hipertireotropinemia também pode ser transitória. Caso não haja distinção entre as situações, é

preferível utilizar o conceito de “elevação transitória de TSH”, para evitar alterações significativas nas taxas de incidência do HC transitório (21, 27).

2.2.3 Manifestações clínicas

Além do papel crucial no crescimento e no neurodesenvolvimento, os hormônios tireoideanos exercem efeitos importantes em outros órgãos. No sistema cardiovascular, o hormônio tireoideano promove a redução da resistência vascular sistêmica, aumenta a frequência e o débito cardíacos, além da contratilidade miocárdica. Promove também a excreção renal de sal e água, estimula a motilidade gastrointestinal, aumenta a taxa metabólica basal e a temperatura corporal (57).

O quadro clínico vai depender do grau e do tempo de duração da deficiência hormonal. Os principais sinais e sintomas do HC são: dificuldade de sucção, constipação, hipotermia, bradicardia, edema, alargamento de fontanelas, macroglossia, icterícia prolongada, hérnia umbilical, retardo do crescimento e do desenvolvimento e pele áspera (57).

É importante considerar que tais sinais e sintomas são inespecíficos e discretos ou ausentes no período neonatal, podendo ser encontrados em várias outras patologias, o que reforça a importância dos testes de triagem para diagnóstico e tratamento precoces. Entretanto, como todos os testes, o rastreio neonatal também está sujeito a resultados falsos negativos. Por isso, diante de forte suspeição clínica, principalmente nas situações de bócio, retardo de crescimento, hiperbilirrubinemia indireta prolongada e alargamento de fontanela posterior maior que 0,5cm, é necessário prosseguir na investigação (57).

2.2.4 Tratamento

A levotiroxina é o tratamento para o HC, devendo ser iniciada assim que o diagnóstico for feito, idealmente nas primeiras duas semanas de vida. A dose diária recomendada é de 10-15 µg/kg, objetivando atingir o eutireoidismo rapidamente (22).

De acordo com o protocolo do HU-UFS para manejo do HC, após início do tratamento, a reavaliação laboratorial deve ser realizada com quatro semanas. Quando houver normalização dos hormônios tireoideanos, o intervalo entre as consultas vai variar de acordo com a idade da criança: até 6 meses, consultas a cada 1 a 2 meses; dos 6 meses aos 3 anos, consultas a cada 2 a 3 meses; acima dos 3 anos, o intervalo é de 4 a 6 meses. Caso haja mudança da dose, a reavaliação deverá ocorrer após 4 semanas do ajuste (20). É necessário

checar cuidadosamente a aderência ao tratamento no caso de pacientes que não respondem como o esperado. Isso inclui avaliar o método de administração da levotiroxina e descartar condições gastrointestinais que prejudiquem a absorção da medicação (doença celíaca ou coadministração com outras medicações) (31).

No período de 2011 a 2015, no ambulatório do HU-UFS, o tratamento era iniciado quando o TSH sérico se encontrava maior ou igual a 10 $\mu\text{U/mL}$. Atualmente, utiliza-se o valor de TSH $\geq 6,0 \mu\text{U/mL}$ para início da terapia.

2.3 Programas de triagem neonatal

A triagem neonatal é um programa de triagem populacional que tem o objetivo de diagnosticar precocemente doenças congênitas. Os testes são realizados em amostras de sangue colhidas em papel filtro, preferencialmente entre o terceiro e o quinto dia de vida (53). Os resultados alterados são confirmados em amostras de soro, sangue total ou urina. Os casos confirmados são encaminhados para tratamento ou investigação adicional em serviços de referência (32).

Nos países de Primeiro Mundo parece existir uma tendência para a triagem de um número cada vez maior de doenças. Já nos países de Terceiro Mundo, onde os recursos disponíveis são escassos, essa ampliação ainda permanece incerta (32).

A triagem para HC foi desenvolvida em 1972, na província de Quebec, Canadá. Em 1974, ela foi incorporada à triagem de fenilcetonúria e tirosinemia que já era realizada previamente nos recém-nascidos da província. Com o passar dos anos, os testes de rastreio foram sendo adotados por diversos países (6).

Os casos de retardo mental por HC praticamente desapareceram onde a triagem neonatal é realizada de forma universal, dentro da primeira semana de vida e a terapêutica dos casos confirmados é iniciada com brevidade. Sendo assim, o tratamento do HC baseado nos testes de rastreio é uma das realizações mais bem-sucedidas da medicina preventiva (34).

No Brasil, a lei federal nº 8069 foi criada em 1990, estabelecendo a obrigatoriedade do rastreio para HC e fenilcetonúria em todo o país. Em 2001, o PTN foi implantado pelo Ministério da Saúde (MS) através da portaria nº 822 (35).

Atualmente, todos os estados brasileiros e o Distrito Federal realizam a triagem para HC, cujos valores de corte variam entre 5-10 $\mu\text{U/mL}$ (58). O nível de corte preconizado pelo PTN nacional é 10 $\mu\text{U/mL}$ (59). mas os estados podem definir sobre a adoção de valores

mais baixos, como no caso do estado de Sergipe, que apresenta um ponto de corte de 5,2 $\mu\text{U/mL}$.

2.3.1 Programa de triagem neonatal em Sergipe

A Secretaria de Saúde do estado de Sergipe, utilizando um laboratório privado, iniciou em 04 de maio de 1993 os programas de triagem para HC e fenilcetonúria (20).

O MS, através da portaria nº822 / 2001, organizou os programas de triagem, nomeando o HU-UFS como o único serviço público do estado referência em triagem neonatal (20).

O PTN-SE vem sendo periodicamente avaliado, e a manutenção do ponto de corte do TSH neonatal desde o início permite uma adequada comparação entre os diferentes momentos.

Inicialmente, em avaliação feita no período de junho a dezembro de 1995, era observada uma morosidade nas etapas do programa (a média de idade da criança na coleta do exame era de 30 dias e a média de idade na primeira consulta com o pediatra era de 80 dias), além de baixa cobertura de crianças submetidas ao teste de triagem (5% das no interior do estado de Sergipe e 42% na capital). Esses dados mostravam que o referido programa não estava atingindo seus objetivos principais, que eram o tratamento precoce e a cobertura ampliada dos recém-nascidos (63).

Nova avaliação foi feita no segundo de semestre de 2003, mostrando uma média de idade de 12 dias na coleta da amostra e de 28 dias para a primeira consulta. A cobertura no referido período foi de 67% no interior e 85% na capital. A incidência de 1998 a 2003, no serviço público de saúde de Sergipe para o HC, foi de 1/4850. A redução do tempo nas etapas do programa e o aumento da cobertura indicavam uma evolução muito favorável do PTN-SE (19).

De janeiro de 2005 a agosto de 2006, a média da idade da criança na ocasião da coleta foi de 10 dias. Em 2005, a cobertura do PTN, para o interior e para a capital de Sergipe, foi de 77% e 73%, respectivamente. A incidência de HC no período foi de 1 caso para 6005 pacientes triados (20).

A evolução do HC para uma condição permanente ou transitória foi estudada no período de 2004 a 2010. Em análise inicial, 37 crianças foram classificadas como tendo HC (TSH sérico inicial $\geq 10 \mu\text{U/mL}$) e 167 como suspeito HC (TSH sérico inicial entre 5,2 e 10 $\mu\text{U/mL}$). O diagnóstico final, feito após 3 anos de acompanhamento, incluía 46 casos de HC

permanente, 56 de hipertireotropinemia e 102 de HC transitório. Esse estudo mostrou que o seguimento ambulatorial é necessário para determinar a evolução para HCP ou HCT, visto que prever essa evolução com os exames iniciais é difícil e incerto. A incidência de HCP no período foi 1:4166 e de HCT foi 1:1900 (21).

2.4 Justificativa

O nosso trabalho se propõe a dar continuidade a essa avaliação do PTN-SE, trazendo importantes informações que podem ser utilizadas para o aperfeiçoamento do próprio programa e para a prática clínica dos profissionais que fazem o acompanhamento desses pacientes. Nesse sentido, pretende-se contribuir para que o pediatra, frente a um teste de triagem alterado, possa prever se a condição subjacente é permanente ou transitória. Outrossim, pretende verificar se existiu variação temporal do HCP ou HCT nos períodos estudados.

3. OBJETIVOS:

- Avaliar fatores preditores para o HCP.
- Avaliar a existência de variação temporal na incidência do HCP nos períodos de 2004 a 2010 e 2011 a 2015.
- Avaliar a existência de variação temporal na incidência do HCT nos períodos de 2004 a 2010 e 2011 a 2015.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo de análise de prontuário em crianças triadas no PTN-HC do estado de Sergipe no período de 2011 a 2015 e acompanhadas no ambulatório do HU-UFS.

4.2 Local

Toda a coleta de dados foi realizada no HU-UFS.

4.3 Manejo dos resultados anormais da triagem neonatal

Por ser um teste de triagem e não um teste diagnóstico, o TSH neonatal deve ser confirmado pela determinação das concentrações séricas do TSH sérico inicial e T4 (total e/ou livre). Segundo o protocolo do HU-UFS para manejo do HC, quando o sistema nacional de triagem neonatal sinaliza uma criança com TSH neonatal alterado ($\text{TSH} \geq 5,2 \mu\text{U/mL}$), o serviço social convoca a mesma para coleta de exames confirmatórios em sangue venoso - TSH e T4 (total e/ou livre) – e a encaminha para consulta médica.

Os exames séricos confirmatórios são liberados, sempre que possível, no mesmo dia da coleta e, com os resultados em mãos, o paciente segue para consulta médica. Quando não é possível a liberação rápida dos resultados dos exames confirmatórios, os casos com TSH neonatal $\geq 10 \mu\text{U/mL}$ são encaminhados para consulta médica no mesmo dia da coleta.

Os pacientes com valores de TSH neonatal entre $5,2 \mu\text{U/mL}$ e $9,9 \mu\text{U/mL}$ têm a consulta médica agendada para a data mais próxima à liberação dos resultados. Caso o TSH sérico seja menor ou igual a $4,2 \mu\text{U/mL}$, com T4 livre normal, em duas dosagens consecutivas, sem levotiroxina, considera-se o paciente normal, sendo excluído do PTN.

Se o TSH sérico estivesse entre $4,21$ e $10 \mu\text{U/mL}$ com T4 livre normal, o paciente era considerado suspeito HC (hipertirotropinemia), sendo encaminhado ao ambulatório de pediatria do PTN. Naqueles com TSH sérico $\geq 10 \mu\text{U/mL}$ o tratamento era iniciado, sendo os mesmos encaminhados para acompanhamento no ambulatório de endocrinologia pediátrica do PTN (PTN-Endoped). Se o TSH sérico estiver entre $4,21$ e $10 \mu\text{U/mL}$ com T4 livre baixo ou o TSH sérico for maior que $10 \mu\text{U/mL}$, a criança era considerada portadora de HC, sendo tratada e acompanhada no ambulatório de PTN-Endoped.

4.4 Classificação dos dados

Após os 3 anos de idade, as crianças que apresentaram TSH sérico maior que 10,0 $\mu\text{U/mL}$ em tratamento com levotiroxina, independente dos valores de T4, foram classificadas como HCP.

Nos pacientes que estavam em uso de baixas doses e não apresentavam etiologia estabelecida para o HC ou hipertireotropinemia, o tratamento era interrompido por um período de 30 dias para a realização de dosagens de TSH, T4 livre e total para avaliar a permanência ou transitoriedade da condição.

A partir destas dosagens pós-suspensão do tratamento, o diagnóstico final foi estabelecido conforme os critérios a seguir:

- HCP: TSH sérico maior que 10,0 $\mu\text{U/mL}$, independente dos valores de T4; ou TSH sérico entre 4,2 $\mu\text{U/mL}$ e 10,0 $\mu\text{U/mL}$, mas com T4 livre baixo;
- HCT: HC inicial ou suspeito HC que normalizou no seguimento (TSH sérico menor ou igual a 4,2 $\mu\text{U/mL}$ e T4 livre e T4 total normais);
- Hipertireotropinemia: TSH sérico entre 4,2 $\mu\text{U/mL}$ e 10,0 $\mu\text{U/mL}$, com T4 livre normal.

O valor de referência de normalidade para o T4 livre era $\geq 0,79$ ng/dL e para o T4 total $\geq 7,2$ $\mu\text{g/dL}$.

4.5 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram crianças nascidas no estado de Sergipe no período de 2011 a 2015, que foram submetidas ao teste de triagem neonatal do PTN-SE e apresentaram TSH neonatal superior a 5,2 $\mu\text{U/mL}$ e TSH sérico confirmatório acima de 4,2 $\mu\text{U/mL}$.

4.6 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram ausência de prontuário no ambulatório do HU-UFS; perda de seguimento antes do diagnóstico final; e crianças com diagnóstico final de hipertireotropinemia.

4.7 Variáveis do estudo

As variáveis do estudo foram:

- Data de nascimento;
- Gênero (masculino ou feminino);
- Prematuridade (definida como o nascimento que ocorre antes das 37 semanas completas de gestação);
- TSH neonatal do papel filtro (medido pelo método imunofluorimétrico, Auto-DELFA, Perkin-Elmer, Life-Sciences);
- TSH sérico inicial (medido pelo método imunofluorimétrico, no laboratório do HU-UFS);
- T4 l (medido pelo método de quimioluminescência, no laboratório do HU-UFS);
- Idade de início de tratamento (descrita em dias, de acordo com o momento em que o paciente começou a usar a levotiroxina);
- Exames de imagem (foram utilizadas ultrassonografia e/ou cintilografia de tireoide, e os resultados foram classificados como: glândula in situ – sem alterações; tireomegalia – volume glandular aumentado, definido de acordo com a idade da criança no momento em que realizou o exame; disgenesia / agenesia – desenvolvimento incompleto ou ausente da glândula) (60).

4.8 Seleção da amostra

Dos 172547 recém-nascidos de 2011 a 2015 (Sergipe DATASUS-MS), 140325 foram rastreados pelo PTN-SE (81,32% de cobertura), dos quais 767 (0,54%) apresentaram alteração no teste do papel filtro (TSH neonatal maior que 5,2 $\mu\text{U}/\text{mL}$). Cinquenta e oito crianças não foram localizadas pelo serviço social para o teste sorológico confirmatório e 391 das 767 (50,97%) crianças foram excluídas por apresentarem TSH inicial sérico inferior a 4,2 $\mu\text{U}/\text{mL}$.

Os prontuários das 315 crianças restantes foram pesquisados para avaliação de seguimento e diagnóstico final. Foram excluídas do estudo as crianças cujos prontuários

estavam ausentes (57), que haviam perdido seguimento no ambulatório (76) ou que apresentaram diagnóstico final de hipertireotropinemia (17).

Cento e sessenta e cinco crianças (21,5% dos exames de sangue neonatal alterados) foram elegíveis para este estudo, 88 delas foram submetidas a exames de imagem complementares.

4.9 Análise estatística

4.9.1 Análise geral

Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para verificar a normalidade das variáveis. As variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal e foram expressas em mediana (distância interquartil). As diferenças entre os grupos HCP e HCT foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e percentual e comparadas pelo teste exato de Fisher. A comparação das variáveis entre os três grupos de imagem da tireoide foi feita pelo teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes, com as comparações pareadas.

A incidência média de cada condição final foi calculada pelo WinPepi versão.4.0. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e o odds ratio (OR) também foram registrados. A análise estatística foi realizada no IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 23.0, Chicago, IL, EUA). O nível de significância aceito foi inferior a 0,05 e todos os testes foram bicaudais.

4.9.2 Análise de *Cluster*

A metodologia de *Cluster* é uma abordagem de análise estatística multivariada que possibilita a identificação de grupos com características homogêneas, podendo ser usada quando se tem pelo menos três variáveis numéricas. Uma das técnicas utilizadas consiste em desagregar um conjunto de objetos em subconjuntos menores, de acordo com as suas características (variáveis). Seguindo cálculos matemáticos de distância é possível atribuir medida de proximidade (similaridade) a todos os pares de objetos e entre cada objeto e os subgrupos. Posteriormente, repetindo os passos anteriores, formam-se os subgrupos de tal forma que as distâncias entre os membros de um subgrupo sejam mínimas e as distâncias entre os subgrupos sejam máximas (54, 55).

No nosso trabalho, utilizamos esse método de análise com variáveis categóricas (diagnóstico de HCP) e contínuas (TSH neonatal, TSH sérico inicial e T4l sérico inicial). O método de log-verossimilhança foi utilizado para as medidas de distância. O número de *clusters* a serem formados não foi especificado antecipadamente. Estimamos a silhueta da medida de coesão e separação, uma medida para a adequação geral da estrutura de *cluster* encontrada, que varia de -1 a 1, assim definido: menor do que 0,25: sem estrutura substancial; 0,26 a 0,50: estrutura fraca; 0,51 a 0,70: estrutura regular; e 0,71 a 1,0: estrutura forte (quanto mais próximo de 1,0, maior o valor discriminatório). As diferenças nas características entre os *clusters* foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes, com as comparações aos pares.

4.10 Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe sob o número do CAAE 43123021.0.0000.5546.

5 RESULTADOS

Das 165 crianças selecionadas para o estudo, 66 apresentaram diagnóstico final de HCP (40,0%) e 99 de HCT (60%).

A tabela 1 mostra os possíveis fatores preditores para o diagnóstico de HCP ou HCT. Enquanto a idade de início do tratamento e o sexo foram semelhantes, os níveis de TSH neonatal do papel filtro e TSH inicial sérico foram maiores, e os níveis de T4l foram menores no HCP em comparação ao HCT ($p < 0,0001$, em todas as comparações).

Tabela 1. Possíveis fatores preditores para o diagnóstico permanente (HCP) em 66 crianças, ou transitório (HCT) em 99 crianças, com hipotireoidismo congênito.

	HCP	HCT	p
Idade de início de tratamento (dias)	54 (33,0)	55 (40,0)	0,371
Gênero masculino n (%)	29 (43,9)	57 (57,5)	0,112
TSH neonatal ($\mu\text{U/mL}$)	9,10 (42,54)	6.42 (1,76)	<0,0001
TSH sérico inicial ($\mu\text{U/mL}$)	13,0 (192,62)	5.54 (1,89)	<0,0001
T4l sérico inicial (ng/dL)	0,99 (0,3)	1.14 (0,15)	<0,0001

Fonte: elaborado pela autora.

Valores expressos em mediana (intervalo interquartil), exceto para gênero expresso em n (%). Teste de Mann-Whitney.

A tabela 2 mostra o diagnóstico final de HCP ou HCT de acordo com o aumento das concentrações séricas de TSH sérico inicial. Dois terços dos casos de HCP e a maioria dos casos de HCT apresentavam TSH sérico inicial entre 4,2 a 20 $\mu\text{U/mL}$. Por outro lado, um terço dos casos de HCP e 8% dos casos de HCT apresentaram TSH sérico inicial superior a 41 $\mu\text{U/mL}$. Essa distribuição de frequências foi significativamente diferente ($p < 0,0001$, teste exato de Fisher).

Tabela 2. Diagnóstico final de hipotireoidismo congênito permanente (HCP) ou transitório (HCT) de acordo com as concentrações séricas crescentes de TSH sérico inicial ($\mu\text{U/mL}$).

Diagnóstico		4,2 to 20	21 to 40	41 to 100	>100	Total
HCP	n (%)	40 (61)	3 (4,5)	5 (7,5)	18 (27)	66 (100)
HCT	n (%)	92 (93)	0 (0,0)	1 (1,0)	6 (6,0)	99 (100)

Fonte: elaborado pela autora.

Valores expressos em n (%); $p < 0,0001$, teste exato de Fisher.

A tabela 3 mostra o diagnóstico final de HCP ou HCT de acordo com as concentrações decrescentes de T4l sérico inicial. Metade dos casos de HCP e a maioria dos casos de HCT tiveram T4l inicial entre 0,79 e 1,16 ng/dL. Por outro lado, um terço dos casos de HCP e apenas 2% dos casos de HCT tiveram T4l inicial inferior a 0,4 ng/dL. Essa distribuição de frequências foi consideravelmente diferente ($p < 0,0001$, teste exato de Fisher).

Tabela 3. Diagnóstico final de hipotireoidismo congênito permanente (HCP) ou transitório (HCT) de acordo com as concentrações decrescentes de T4 livre sérico (ng/dl).

Diagnóstico		1,16 a 0,79	0,78 a 0,4	< 0,4	Total
HCP	n (%)	30 (45,4)	18 (27,3)	18 (27,3)	66 (100)
HCT	n (%)	87 (87,9)	10 (10,1)	2 (2,0)	99 (100)

Fonte: elaborado pela autora.

Valores expressos em n (%); $p < 0,0001$, teste exato de Fisher.

Obtivemos informações sobre prematuridade em 146 crianças. Dentre elas, 58 casos de HCP, sendo que 54 (93,1%) eram a termo e quatro (6,9%) eram prematuros. Dos 88 casos de HCT nesse grupo, 81 (92%) eram a termo e sete (8,0%) eram prematuros, com distribuição de frequências semelhante ($p = 0,541$, teste exato de Fisher).

Tabela 4. Diagnóstico final de hipotireoidismo congênito permanente (HCP) ou transitório (HCT) de acordo com a idade gestacional.

		Prematuro	A termo	Total
HCP	n (%)	04 (6,9)	54 (93,1)	58 (100)
HCT	n (%)	07 (8,0)	81 (92,0)	88 (100)

Fonte: elaborado pela autora.

Distribuição de frequências semelhante ($p = 0,541$, teste exato de Fisher).

A tabela 5 mostra a morfologia tireoideana em 58 crianças com HCP e em 30 com HCT. A maioria dos casos de HCP (81%) e todos os casos de HCT apresentam glândula in situ. Essa distribuição de frequências foi diferente ($p = 0,034$, teste exato de Fisher).

Tabela 5. Morfologia tireoideana em 58 crianças com hipotireoidismo congênito permanente (HCP) e em 30 com transitório (HCT).

Diagnóstico final		In situ	Tireomegalia	Disgenesia / Agenesia	Total
HCP	n (%)	47 (81,0)	5 (8,6)	6 (10,4)	58 (65,9)
HCT	n (%)	30 (100,0)	0 (0)	0 (0)	30 (34,1)

Fonte: elaborado pela autora.

Valores expressos em n (%); p: 0,034, teste exato de Fisher.

Nas 88 crianças submetidas a exames de imagem, fizemos a correlação do resultado desses achados com os dados hormonais. A tabela 6 mostra essa análise. O TSH neonatal e o TSH sérico inicial apresentaram comportamento semelhante nos grupos da tireomegalia e da disgenesia / agenesia, sendo significativamente maiores em comparação ao grupo da glândula in situ. Já os níveis de T4l apresentaram comportamento inverso, sendo maiores no grupo da glândula in situ em comparação com as demais categorias.

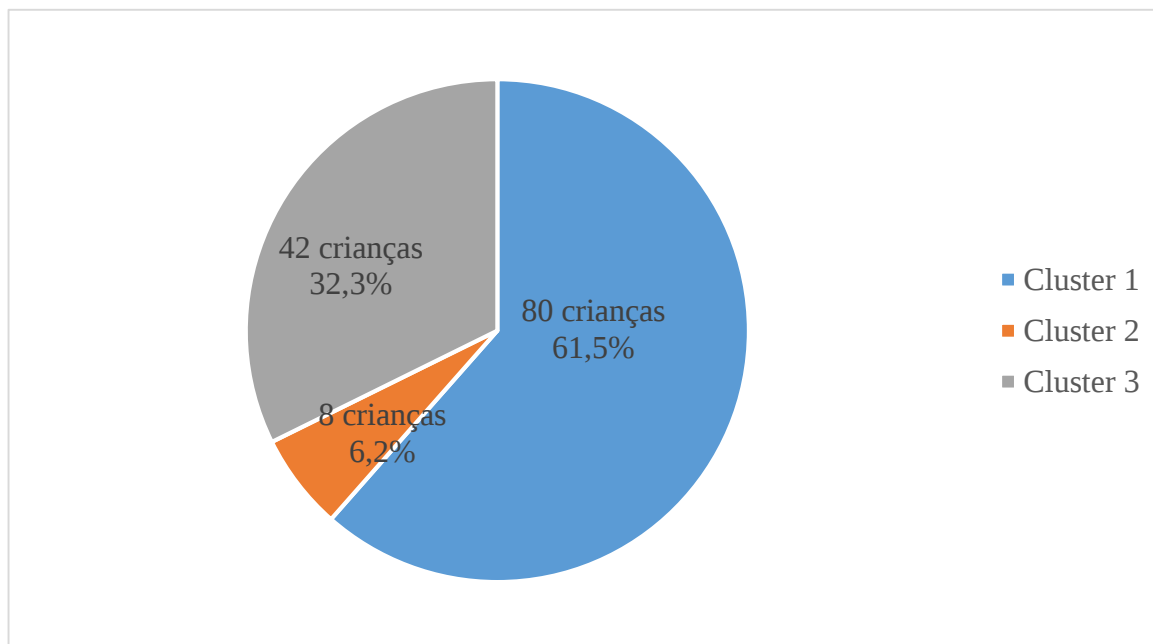
Tabela 6. Dados hormonais de acordo com a morfologia tireoideana em 58 crianças com hipotireoidismo congênito permanente (HCP) e em 30 com transitório (HCT).

	Glândula in situ	Tireomegalia	Disgenesia / Agenesia	p
N	77	5	6	
TSH neonatal (μU/mL)	7,5 (5,2)	101,4 (87,0)	162,7 (265,5)	<0,0001
TSH sérico inicial (μU/mL)	8,7 (16,4)	223,0 (415,1)	333,0 (594,6)	0,001
T4l sérico inicial (ng/dL)	1,0 (0,3)	0,4 (0,7)	0,8 (0,12)	0,039

Fonte: elaborado pela autora.

Valores expressos em mediana (intervalo interquartil) e comparados pelo teste de Kruskal-Wallis. As comparações pareadas para TSH neonatal mostraram que a glândula in situ x hiperplasia: p=0,045, in situ x disgenesia: p=0,001. Para TSH sérico inicial, glândula in situ x disgenesia: p=0,005.

Três clusters foram discriminados em 130 crianças (aquelas que apresentavam registro em prontuário de todas as variáveis utilizadas). No gráfico 1, observamos que oitenta crianças (61,5%) estavam localizadas no cluster 1, 8 (6,2%) no cluster 2 e 42 (32,3%) no cluster 3.

Gráfico 1. Distribuição de pacientes por *Clusters*

Fonte: elaborado pela autora.

A tabela 7 mostra as características dos três *clusters* identificados e o número de pacientes com HCP em cada *cluster*. Nenhuma criança teve HCP no cluster 1, enquanto 87,5% das crianças no cluster 2, e todas as crianças do cluster 3 tinham HCP. A estrutura desta análise foi forte, com um valor médio de silhueta de 0,9.

Tabela 7. Características dos clusters em 130 crianças triadas e o número de hipotireoidismo congênito permanente (HCP) em cada *cluster*.

Características	Cluster 1 (n=80)	Cluster 2 (n=8)	Cluster 3 (n=42)	p
Idade de início de tratamento (dias)	53 (39)	36 (19)	55 (30)	0,113
Gênero masculino (%)	50 (62,5)	4 (50,0)	21 (50,0)	0,376
TSH neonatal	6,3 (1,6)	96,1 (109,2)	7,4 (4,7)	<0,0001
TSH sérico inicial	5,5 (1,7)	238,0 (259,0)	8,7 (10,1)	<0,0001
T4l sérico inicial	1,1 (0,1)	0,4 (0,3)	1,0 (0,2)	<0,0001
HCP no Cluster n (%)	0 (0)	7 (87,5)	42 (100)	<0,0001

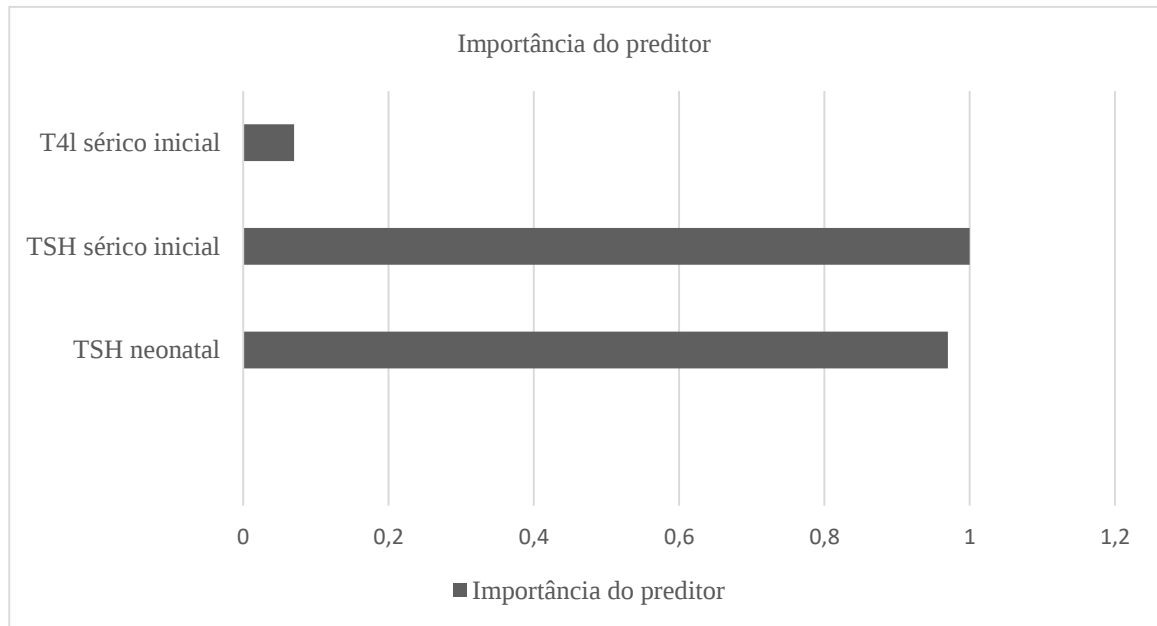
Fonte: elaborado pela autora.

Valores expressos em mediana (intervalo interquartil) e comparados pelo teste de Kruskal-Wallis, exceto para sexo e casos de HCP no Cluster expressos em n (%). As comparações pareadas mostraram para o TSH neonatal que Cluster 1 x Cluster 2: $p < 0,0001$, Cluster 2 x Cluster 3: $p = 0,003$, Cluster 1 x Cluster 3: $p = 0,031$. Para TSH sérico inicial, Grupo 2 x Grupo 1: $p < 0,0001$, Grupo 2 x Grupo 3: $p = 0,019$, Grupo 1 x Grupo 3: $p < 0,0001$. Para T4l inicial no soro, Grupo 1 x Grupo 2: $p < 0,0001$, Grupo 1 x Grupo 3: $p < 0,0001$.

A análise da importância dos preditores para HCP está apresentada no gráfico 2, mostrando que o TSH inicial sérico foi o mais importante (importância do preditor, 1,00),

marginalmente maior que o TSH neonatal (importância do preditor 0,97). O terceiro marcador é o T4l sérico inicial (importância do preditor 0,07), que não é um importante preditor.

Gráfico 2. Análise da importância dos preditores para HCP



Fonte: elaborado pela autora

De 2004 a 2010, dos 193794 recém-nascidos triados, 46 tiveram o diagnóstico de HCP, com incidência média de 1:4166. De 2011 a 2015, dos 140325 recém-nascidos triados, 66 tiveram o diagnóstico de HCP, com incidência média de 1:2126 (odds ratio:1,95, IC 95% 1,36 a 2,95, $p < 0,0001$). De 2004 a 2010, dos 193794 recém-nascidos triados, 102 tiveram o diagnóstico de HCT, com incidência média de 1:1900. De 2011 a 2015, dos 140325 recém-nascidos triados, 99 tiveram o diagnóstico de HCT, com incidência média de 1:1417 (odds ratio: 1,33, IC 95% 1,02 a 1,77, $p = 0,038$).

6 DISCUSSÃO

Neste estudo observamos que, enquanto a idade de início do tratamento e a distribuição por gênero foram semelhantes entre as crianças com HCP e HCT, os níveis de TSH neonatal e TSH sérico inicial foram maiores e os níveis de T4l foram menores no grupo do HCP em comparação com HCT.

Quando analisamos o diagnóstico de HCP ou HCT de acordo com o aumento das concentrações séricas de TSH inicial, encontramos uma distribuição de frequências bastante diferente. Quarenta pacientes (61%) com HCP e 92 (93%) com HCT apresentavam TSH inicial sérico entre 4,2 a 20 $\mu\text{U/mL}$. Por outro lado, aproximadamente um terço (34,5%) dos casos de HCP e 8% dos casos de HCT apresentaram TSH sérico inicial superior a 41 $\mu\text{U/mL}$.

Ao analisar a prevalência de HCP ou HCT de acordo com as concentrações decrescentes de T4l sérico inicial, também foi encontrada uma distribuição de frequências bastante diferente. Menos da metade (45,4%) dos casos de HCP e 87,9% dos casos de HCT tiveram T4l inicial entre 0,79 e 1,16 ng/dL. Por outro lado, um terço dos casos de HCP e apenas 2% dos casos de HCT tiveram T4l inicial inferior a 0,4 ng/dL. Esses dados concordam com um artigo irlandês, que sugeriu que maiores concentrações de TSH neonatal e sérico inicial e níveis séricos mais baixos T4l inicial foram associados a uma maior probabilidade de HCP. No entanto, nesse estudo não foi possível prever o desfecho com certeza, pois foi encontrada variação expressiva. No mesmo estudo irlandês, o HCP estava presente em um terço dos lactentes com concentração sérica de TSH entre 8 a 20 $\mu\text{U/mL}$ e o HCT foi observado em um quinto dos lactentes com concentração sérica de TSH acima de 100 $\mu\text{U/mL}$ (17). Do ponto de vista prático, é muito importante, quando o médico recebe um recém-nascido com resultado de TSH neonatal alterado, saber quais fatores podem ser preditores do diagnóstico de HCP versus HCT. Para tanto, utilizou-se o método de análise de agrupamento em duas etapas, com variáveis categóricas (diagnóstico de HCP) e contínuas (TSH neonatal, TSH sérico inicial e T4l sérico inicial). Três clusters foram identificados e o número de HCP em cada cluster foi medido. Oitenta crianças triadas (61,5%) estavam no cluster 1, 8 (6,2%) no cluster 2 e 42 (32,3%) no cluster 3. Nenhuma criança tinha HCP no cluster 1, enquanto (87,5%) das crianças no cluster 2, e todas as crianças do cluster 3 tinham HCP. A análise da importância da predição para HCP revelou que o TSH sérico inicial foi o mais importante, marginalmente maior do que o TSH neonatal, seguido com grande distância, pelo T4l sérico inicial. Portanto, o TSH sérico inicial é o melhor preditor do diagnóstico de HCP.

Um estudo canadense avaliou fatores preditores para HCP e HCT. Os valores de TSH neonatal (mediana de 118,9 $\mu\text{U/mL}$ no grupo do HCP e de 29,7 $\mu\text{U/mL}$ no grupo do HCT) e TSH sérico inicial (mediana de 100,0 $\mu\text{U/mL}$ no grupo do HCP e de 18,4 $\mu\text{U/mL}$ no grupo do HCT) diferiram significativamente entre os pacientes com HCP e HCT. O T4l sérico inicial e história de doença tireoideana materna também apresentaram comportamentos com diferença estatística entre os grupos. A disgenesia tireoideana se apresentou como um forte preditor para HCP. Outro preditor avaliado foi a dose de levotiroxina (por quilo de peso) utilizada pela criança. As doses de levotiroxina que predizem HCT foram inferiores a 3,9 $\mu\text{g/kg}$ aos 6 meses de idade, menor do que 3,0 $\mu\text{g/kg}$ aos 1 e 2 anos, e menor do que 2,5 $\mu\text{g/kg}$ aos 3 anos de idade (62).

A maioria dos casos de HCP e todos os casos de HCT tinham glândula in situ. Este achado está de acordo com vários estudos publicados anteriormente (12, 17, 37). Considerando esse achado, a ultrassonografia é um método simples, não invasivo e de baixo custo, que pode auxiliar na decisão terapêutica, pois se a glândula não foi tópica, trata-se de HCP com grande probabilidade.

A etiologia do HC com glândula in situ permanece incerta, e os fatores que determinam sua diversidade clínica são desconhecidos. Os possíveis efeitos de agentes ambientais tóxicos na glândula tireoide fetal e neonatal estão sendo estudados atualmente em vários cenários (37, 38, 39).

Outro achado importante do trabalho atual é o aumento significativo da incidência de HCP e HCT comparando os períodos de 2004-2010 e 2011-2015 na mesma região, sem alterações demográficas, com a mesma ingestão de iodo, o mesmo procedimento de triagem e a mesmo ponto de corte nos dois períodos (21).

Aumento semelhante também foi demonstrado na Irlanda durante um período de 37 anos. Os autores sugerem que outras causas potenciais, como deficiência de iodo e fatores ambientais precisam ser considerados (17).

Vários poluentes têm sido estudados como potencialmente tóxicos para a tireoide fetal e neonatal, que podem afetar a transcrição de genes envolvidos no desenvolvimento da glândula tireoide, como perclorato (18), organoclorados halogenados, pesticidas, bifenilos policlorados e éteres dietílicos policlorados (39, 40, 41), fungicidas (42), bisfenol (43) e óxido de nitrogênio (44).

Um estudo escocês usando um agrupamento de espaço-temporal sugeriu o envolvimento de um ou mais agentes ambientais espacialmente variáveis e transitórios. Esses agentes podem incluir poluentes ou pesticidas, que se espera que ocorram mais em

comunidades rurais (38). O Brasil é um grande consumidor de agrotóxicos (45), mas não temos conhecimento de qualquer influência desses fatores ambientais na incidência de HC em Sergipe.

O aumento da incidência de HC parece generalizado, como também demonstrado na última década em Xiamen, na China, onde a incidência de HC aumentou devido ao aumento na incidência tanto de HCP quanto de HCT, principalmente naqueles com glândula *in situ* (49). Os autores sugeriram causas potenciais de HC, como deficiência ou excesso de iodo e fatores ambientais e genes suscetíveis ao HC (49).

Alguns fatores podem explicar o aumento da incidência de HC, como a redução do ponto de corte e a composição demográfica da população. Na Itália, um estudo realizado na região da Sicília, mostrou que a redução do ponto de corte de TSH para 6 $\mu\text{U/mL}$ permitiu o reconhecimento de neonatos com exames confirmatórios positivos, que não teriam sido recrutados pelo ponto de corte anteriormente empregado ($\geq 10 \mu\text{U/mL}$). Casos adicionais de HCP foram detectados, alguns dos quais apresentavam defeitos da embriogênese tireoideana e hipotireoidismo grave na confirmação do diagnóstico pelos níveis séricos hormonais e nos exames de imagem utilizados (ultrassonografia e/ou cintilografia) (47).

Nosso PTN-HC utiliza o mesmo nível de corte desde fevereiro de 2003 (19) e, portanto, este não é o fator para o aumento da incidência de HC. Outro possível fator para alterações no HC poderia ser a composição demográfica. Hispânicos e asiáticos são relatados como tendo as maiores incidências de HC (1:1600 e 1:2380, respectivamente) (5). Sessenta por cento da população do nordeste brasileiro é de origem europeia (49), e Sergipe é uma das regiões onde os portugueses iniciaram a colonização do Brasil. No entanto, a composição da população não se alterou nos doze anos deste estudo e, portanto, alteração da composição demográfica não é uma razão para o aumento da incidência de HC em Sergipe.

O Brasil tem quase três milhões de nascimentos por ano, sendo que mais de 12,4% compreendem partos prematuros e de crianças de baixo peso (53). Esses dados refletem a necessidade da criação protocolos específicos para a triagem de pré-terms, recém-nascidos de baixo peso e agudamente doentes. Todas essas crianças devem ser triadas, embora possam ser mais predispostas a resultados falsos positivos e falsos negativos, os quais precisam ser reavaliados no seguimento. Para essas situações, os casos especiais devem ser retestados e remetidos a protocolos específicos. O importante é que se garanta o diagnóstico o mais rápido possível, evitando o risco de perda de casos ou atraso diagnóstico, que podem ser muito deletérios para a criança (56).

A partir da publicação em 2016 do manual técnico de Triagem Neonatal Biológica pelo MS, foi elaborado um protocolo juntamente com a maternidade Nossa Senhora de Lourdes, referência no estado de Sergipe para a gestação de alto risco, para a reconvocação destes pacientes.

Em 2018, junto com a Secretaria de Estado da Saúde, foi publicado o Protocolo Estadual para a Triagem Biológica para as maternidades da rede pública do estado de Sergipe orientando a triagem seriada destes pacientes, baseada no manual técnico do MS e na realidade das maternidades em nosso estado. Infelizmente, a adesão ainda é baixa, mas o protocolo existe, foi orientado e vem sendo colocado em prática principalmente na maternidade referência. Embora não tenhamos utilizado essa estratégia em nosso estudo, já que foi publicada após o período da coleta dos nossos dados, a porcentagem de recém-nascidos prematuros foi semelhante entre os pacientes com HCP e HCT, parecendo não influenciar no aumento da incidência.

As limitações do nosso estudo incluem a possível qualidade incompleta dos prontuários, a perda de recém-nascidos após a coleta de TSH neonatal e a perda de seguimento antes do diagnóstico final, o que reduziu o número de crianças estudadas.

De acordo com os dados apresentados, o médico com os resultados TSH neonatal e do TSH sérico inicial, pode prever com grande probabilidade que as crianças com maiores valores de TSH sérico inicial e TSH neonatal possuem maior chance de evoluir para uma condição de HCP. Esta predição não é absoluta, pois uma criança no cluster 2, que é o com níveis mais elevados de TSH, apresentou HCT. A maior redução do T4l aumenta a chance de HCP, porém de forma discreta. A imagem geralmente não disponível neste momento, ajudaria somente em uma minoria de casos com disgenesia ou tiromegalia, pois na grande maioria dos nossos casos a tireoide é tópica e normal. Por outro lado, as incidências médias de HCP e HCT aumentaram ao longo do tempo, em nossa série por razões desconhecidas.

O nosso estudo representa um impacto positivo no PTN-SE, visto que dá seguimento a um trabalho de sua reavaliação, feito desde a sua implementação, objetivando identificar possíveis falhas e sugerir melhorias. Isso proporciona constante geração de conhecimento pelo grupo do HU-UFS. Além disso, reforça a necessidade de um serviço devidamente integrado para o sucesso do programa, tanto a nível de equipe multidisciplinar (médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, biomédicos, assistentes sociais, dentre outros), quanto multissetorial (maternidades, unidades básicas de saúde, laboratórios e os hospitais e ambulatórios de referência para o seguimento dos pacientes com exames alterados).

7 CONCLUSÕES

1. O preditor mais importante de hipotireoidismo congênito permanente foi o TSH sérico inicial, marginalmente maior que o TSH neonatal.
2. A incidência média do hipotireoidismo congênito permanente aumentou de 2004 a 2010 para 2011 a 2015, sendo igual a 1:4166 e 1:2126, respectivamente.
3. A incidência média de hipotireoidismo congênito transitório também aumentou no mesmo período de tempo, sendo igual a 1:1900 e 1:1417, respectivamente.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados do presente trabalho avançam na predição do futuro diagnóstico de hipotiroidismo congênito permanente a partir de um recém-nascido com teste de triagem alterado. Também confirmam a tendência mundial de aumento da incidência de hipotiroidismo congênito. Em nosso meio, as razões para este aumento não parecem ser devidas a questões metodológicas, como os níveis de corte, demográficas ou à prematuridade. Novos estudos devem pesquisar as razões para este aumento.

REFERÊNCIAS

- 1) Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, Lombardo F (2015) Early discrimination between transient and permanent congenital hypothyroidism in children with eutopic gland. *Horm Res Paediatr* 84: 159-164.
- 2) De Deken X (2019) DUOX defects and their roles in congenital hypothyroidism. *Methods Mol Biol* 1982:667–693.
- 3) Fu C (2015) Mutation screening of DUOX2 in Chinese patients with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 38(11): 1219–12246.
- 4) Peters C, Nicholas A, Schoenmakers E, Lyons G, Langham S, Serra EG, Sebire NJ, Muzza M, Fugazzola L, Schoenmakers N (2019) DUOX2/DUOXA2 mutation frequently cause congenital hypothyroidism that evades detection on newborn screening in the united kingdom. *Thyroid* 29(6):790–797.
- 5) Ford GA, Denniston S, Sesser D, Skeels MR, LaFranchi SH. Transient versus Permanent Congenital Hypothyroidism after the Age of 3 Years in Infants Detected on the First versus Second Newborn Screening Test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(3):169-177.
- 6) Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4332-4334.
- 7) Matejek N, Tittel SR, Haberland H, Rohrer T, Busemann EM, Jorch N, Schwab KO, Wölfle J, Holl RW, Bettendorf M. Predictors of transient congenital primary hypothyroidism: data from the German registry for congenital hypothyroidism (AQUAPE "HypoDok"). *Eur J Pediatr*. 2021 Aug;180(8):2401-2408.
- 8) Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocrine Development* 2014 26 26–43.
- 9) Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, Roberts CL, Jack M, Wilcken B, Nassar N. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2016 4 756–765.
- 10) Trumpff C, De Schepper J, Vanderfaeillie J, Vercruysse N, Van Oyen H, Moreno-Reyes R, Tafforeau J, Vanderpas J & Vandevijvere S. Thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration at birth in Belgian neonates and cognitive development at preschool age. *Nutrients* 2015 7 9018–9032.
- 11) Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979;94(5): 700–5.
- 12) Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, Corbetta C, Chiumello G, Weber G (2013) Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 98(4):1395–1402

- 13) Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population- based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2422–9.
- 14) Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, Beck-Peccoz P, Chiumello G & Persani L. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clinical Endocrinology* 2009 71 739–745.
- 15) van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, Cassio A, Heinrichs C, Beauloye V, Pohlenz J, Rodien P, Coutant R, Szinnai G, Murray P, Bartés B, Luton D, Salerno M, de Sanctis L, Vigone M, Krude H, Persani L, Polak M. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021 Mar;31(3):387-419.
- 16) Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2018 Dec 1;179(6):R297-R317. doi: 10.1530/EJE-18-0383. PMID: 30324792.
- 17) McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, et al. Incidence of Congenital Hypothyroidism Over 37 Years in Ireland. *Pediatrics*. 2018;142(4):e2018119.
- 18) Steinmaus CM. Perchlorate in Water Supplies: Sources, Exposures, and Health Effects. *Curr Environ Health Rep*. 2016 Jun;3(2):136-43. doi: 10.1007/s40572-016-0087-y. PMID: 27026358; PMCID: PMC4834222.
- 19) Ramalho RJR, Ramalho ARO, Oliveira CRP, Aguiar-Oliveira MH. Evolução do programa de triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Sergipe de 1995 a 2003. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(6):890-6.
- 20) Ramalho ARO, Ramalho RJA, Oliveira CRP, Santos EG, Oliveira MCP, Aguiar-Oliveira MF. Programa de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no nordeste do Brasil: critérios diagnósticos e resultados. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(4):617-27.
- 21) Matos DM, Ramalho RJ, Carvalho BM, Almeida MA, Passos LF, Vasconcelos TT, Melo EV, Oliveira CR, Santos EG, Resende KF, Aguiar-Oliveira MH. Evolution to permanent or transient conditions in children with positive neonatal TSH screening tests in Sergipe, Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(5):450-456.
- 22) Greenspan's basic and clinical endocrinology, 9th Edition. Lange, Cap 7, p. 163-226.
- 23) Wassner, A.J. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol* 45 (2018) 1–18.
- 24) Rivolta CM, Moya CM, Esperante SA, et al. The thyroid as a model formolecular mechanisms in genetic diseases. *Medicina (B Aires)*. 2005;65:257–67.
- 25) Weber G, Vigone MC, Rapa A, et al. Neonatal transient hypothyroidism: a etiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F70–2.

- 26) Williams FL, Simpson J, Delahunty C, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5314–20.
- 27) 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.
- 28) Leger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014;81(2):80–103.
- 29) Trumpff C, De Schepper J, Vanderfaeillie J, et al. Neonatal thyroid- stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age. *Arch Dis Child* 2016;101(12):1100–6.
- 30) Castanet M, Goischke A, Leger J, et al. Natural history and management of congenital hypothyroidism with in situ thyroid gland. *Horm Res Paediatr* 2015;83(2):102–105. La Gamma EF.
- 31) Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, et al. The hypothalamic-pituitary- thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2722–7.
- 32) Souza, C.F.M. et al. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciência & Saúde Coletiva*, 7 (1): 129-137, 2002.
- 33) 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.
- 34) Krude, K.; Blanckstein 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.
- 35) 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, 29 de janeiro de 2010. Pág 409-421.
- 36) Kaufman L, Rousseeuw PJ, editors. *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. (1990).
- 37) Léger J. Épidémiologie de l'hypothyroïdie congénitale en France : données récentes [Epidemiology of congenital hypothyroidism in France: recent data]. *Biol Aujourd'hui*. 2019;213(1-2):1-5.
- 38) McNally RJQ, Jones JH, Shaikh MG, Donaldson MDC, Blakey K, Cheetham TD. Congenital Hypothyroidism: Space-Time Clustering of Thyroid Dysgenesis Indicates a Role for Environmental Factors in Disease Etiology. *Thyroid*. 2021 Jun;31(6):876-883.

- 39) Li ZM, Hernandez-Moreno D, Main KM, Skakkebaek NE, Kiviranta H, Toppari J, Feldt-Rasmussen U, Shen H, Schramm KW, De Angelis M 2018 Association of In Utero Persistent Organic Pollutant Exposure with Placental Thyroid Hormones. *Endocrinology* 159:3473-3481.
- 40) Ouhoumane N, Levallois P, Gingras S 2004 Thyroid function of newborns and exposure to chlorine dioxide by-products. *Archives Environ Health* 59:582-587.
- 41) Nagayama J, Kohno H, Kunisue T, Kataoka K, Shimomura H, Tanabe S, Konishi S 2007 Concentrations of organochlorine pollutants in mothers who gave birth to neonates with congenital hypothyroidism. *Chemosphere* 68:972-976.
- 42) Medda E, Santini F, De Angelis S, Franzellin F, Fiumalbi C, Perico A, Gilardi E, Mechi MT, Marsili A, Citroni A, Leandri A, Mantovani A, Vitti P, Olivieri A 2017 Iodine nutritional status and thyroid effects of exposure to ethylenedisithiocarbamates. *Environ Res* 154:152-159.
- 43) Zhang DH, Zhou EX, Yang ZL 2017 Waterborne exposure to BPS causes thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae. *PLoS One* 12:e0176927.
- 44) Harari-Kremer R, Calderon-Margalit R, Korevaar TIM, Nevo D, Broday D, Kloog I, Grotto I, Karakis I, Shtein A, Haim A, Raz R. Associations Between Prenatal Exposure to Air Pollution and Congenital Hypothyroidism. *Am J Epidemiol*. 2021 1;190(12):2630-2638.
- 45) Pesticides from the perspective of the Brazilian Public Health ISBN 978-85-334-2588-0 volumes 1 and two.
- 46) Chen J, Lin S, Zeng G, Wang W, Lin Z, Xu C, He Y, Shi J, Zhou X, Niu C, Che L. Epidemiologic characteristics, and risk factors for congenital hypothyroidism from 2009 to 2018 in Xiamen, China. *Endocr Pract*. 2020 2;26(6):585-594.
- 47) Maggio MC, Ragusa SS, Aronica TS, Granata OM, Gucciardino E, Corsello G. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in an Italian Centre: a 5-years real-life retrospective study. *Ital J Pediatr*. 2021 5;47(1):108.
- 48) Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(2):175-87.
- 49) Pena SDJ, Pietro GD, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy FSG, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e17063.
- 50) Ford GA, Denniston S, Sesser D, Skeels MR, LaFranchi SH. Transient versus Permanent Congenital Hypothyroidism after the Age of 3 Years in Infants Detected on the First versus Second Newborn Screening Test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(3):169-177.
- 51) Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol*. 2018 Feb;59(1):3-14.

- 52) Cherella CE, Wassner AJ. Update on congenital hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020 Feb;27(1):63-69.
- 53) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- 54) Mardia, k.; Kent, j.; Bibby, j. *Multivariate Analysis.* New York: Academic Press, 1979.
- 55) Johnson, R.; Wichern, D. *Applied Multivariate Statistical Analysis.* New Jersey: Prentice-Hall; 1995.
- 56) Brasil/SE. Avaliação do Programa de Triagem para o Hipotireoidismo Congênito no Estado de Sergipe, (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44/2: 157-61).
- 57) Rovet JF. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid* 1999;9(7): 741–8.
- 58) Nascimento ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(8):528–33.
- 59) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada- Programa Nacional de Triagem Neonatal: oficinas regionais de qualificação da gestão. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 2006.
- 60) Souza LRMF, Sedassari NA, Dias EL, Dib FCM, Palhares HMC, Silva AP, Tomé JM, Borges MF. Ultrasound measurement of thyroid volume in euthyroid children under 3 years of age. *Radiol Bras.* 2021 Mar/Abr;54(2):94–98.
- 61) Neonatal screening for congenital hypothyroidism in an Italian Centre: a 5-years real-life retrospective study Maria Cristina Maggio , Saveria Sabrina Ragusa , Tommaso Silvano Aronica , Orazia Maria Granata , Eleonora Gucciardino and Giovanni Corsello.
- 62) Transient vs Permanent Congenital Hypothyroidism in Ontario, Canada: Predictive Factors and Scoring System. Alexa Marr, Nicole Yokubynas, Ken Tang, David Saleh, Diane K. Wherrett, Robert Stein, Ereny Bassilious, Pranesh Chakraborty and Sarah E. Lawrence. 2022.
- 63) Ramalho, R. J., Valido, D. P., & Aguiar-Oliveira, M. H. (2000). Avaliação do programa de triagem para o hipotireoidismo congênito no estado de Sergipe. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 44(2), 157-61, 2000.

ANEXO A

**ARTIGO “PREDICTIVE FACTORS FOR THE DIAGNOSIS OF PERMANENT
CONGENITAL HYPOTHYROIDISM AND ITS TEMPORAL CHANGES IN
SERGIPE, BRAZIL. A REAL-LIFE RETROSPECTIVE STUDY (ARCHIVES OF
ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM).**

Archives of Endocrinology and Metabolism

OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

Predictive factors for the diagnosis of permanent congenital hypothyroidism and its temporal changes in Sergipe, Brazil. A real-life retrospective study.

Journal:	<i>Archives of Endocrinology and Metabolism</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	ORIGINAL ARTICLES
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	FELIX, HERIKA; Universidade Federal de Sergipe; Ramalho, Roberto; Universidade Federal de Sergipe Melo, Enaldo V.; Health Sciences Graduate Program Federal University of Sergipe Matos, Diana; Federal University of Sergipe, Medicine Menezes, Nelmo; Universidade Federal de Sergipe Oliveira, Carla; Federal University of Sergipe, Medicine Campos, Viviane; Universidade Federal de Sergipe Gomes, Elenilde; Universidade Federal de Sergipe Marques, Daniela; Universidade Federal de Sergipe dos Santos, Brenda; Universidade Federal de Sergipe Andrade, Bruna; Federal University of Sergipe Oliveira, Manuel; Universidade Federal de Sergipe
Keyword:	Neonatal screening, Congenital hypothyroidism, Thyrotropin, Thyroxine

SCHOLARONE™
Manuscripts

- 1
2
3 1 **Predictive factors for the diagnosis of permanent congenital hypothyroidism and its temporal changes**
4
5 2 **in Sergipe, Brazil. A real-life retrospective study**
6
7
8 3 The most important predictors for the diagnosis of permanent congenital hypothyroidism are the initial serum
9
10 4 TSH and the blood spot TSH. The mean incidence of congenital hypothyroidism increased progressively from
11
12 5 2004 to 2015.
13
14 6 Hérica M. Gumes-Felix¹ <https://orcid.org/0000-0002-2465-6229>
15
16 7 Roberto J. R. Ramalho² <https://orcid.org/0000-0002-4965-4174>
17
18 8 Enaldo V. Melo² <https://orcid.org/0000-0002-9314-4331>
19
20 9 Diana M. Matos¹ <https://orcid.org/0000-0002-5256-3484>
21
22 10 Nelmo V. Menezes² <https://orcid.org/0000-0002-8472-7914>
23
24 11 Carla R. P. Oliveira¹ <https://orcid.org/0000-0001-8145-9451>
25
26 12 Viviane C. Campos¹ <https://orcid.org/0000-0003-3053-4647>
27
28
29 13 Elenilde G. Santos¹ <https://orcid.org/0000-0002-6037-7147>
30
31 14 Daniela da S. Marques² <https://orcid.org/0000-0002-6221-7243>
32
33 15 Brenda Vaz dos Santos² <https://orcid.org/0000-0002-4880-4775>
34
35 16 Bruna M. R. de Andrade³ <https://orcid.org/0000-0002-1565-3149>
36
37 17 Manuel H. Aguiar-Oliveira¹ <https://orcid.org/0000-0002-9979-9881>
38
39
40 18 ¹ Division of Endocrinology, Health Sciences Graduate Program Federal University of Sergipe, Aracaju
41
42 19 (Sergipe), Brazil
43
44 20 ² Department of Medicine, Federal University of Sergipe, Aracaju (Sergipe), Brazil
45
46 21 ³ Department of Speech Therapy, Health Sciences Graduate Program Federal University of Sergipe, Aracaju
47
48 22 (Sergipe), Brazil
49
50 23 **Corresponding Author:** Manuel H. Aguiar-Oliveira MD, PhD
51
52 24 Division of Endocrinology Federal University of Sergipe
53
54 25 Division of Endocrinology University Hospital
55
56 26 Street Claudio Batista s/n
57
58 27 Aracaju, SE 49060–100, Brazil
59
60 28 Phone: (55) 79 32273026

29 E-mail: herminio@infonet.com.br

30 **Running head:** Predicting PCH

31 **Key Words:** Neonatal screening; congenital hypothyroidism; thyrotropin; thyroxine.

32 **Word count:** 3216

33 **Article type:** Original Article

34 **Abstract**

35 **Objectives:** Congenital hypothyroidism (CH) can be permanent (PCH) or transient (TCH). While the
36 importance of thyroxine in myelination of the infant brain is undisputed, the benefits to neurodevelopmental
37 outcomes of TCH treatment are controversial. Our objectives were to determine predictive factors for PCH
38 and verify its prevalence changes over time.

39 **Methods:** 165 children were evaluated at 3 years of age to verify the diagnosis of PCH and TCH and underwent
40 thyroid imaging; 130 were subjected to a two-step cluster analysis. The mean incidence of PCH and TCH was
41 calculated from 2004 to 2010 and 2011 to 2015.

42 **Results:** 66 children were diagnosed as PCH and 99 as TCH. 81% of PCH children and all TCH children with
43 thyroid imaging had gland in situ. 80 children (61.5%) were in cluster 1, 8 children (6.2%) in cluster 2 and 42
44 (32.3%) in cluster 3. No children had PCH in cluster 1, while 87.5% of children in cluster 2, and all children
45 in cluster 3 had PCH. The most important predictors for PCH were the initial serum TSH, marginally higher
46 than blood spot TSH, followed by a large distance by initial serum free T4. The mean incidence of PCH (odds
47 ratio: 1.95, 95% CI 1.36 to 2.95, $p < 0.0001$) and TCH (odds ratio 1.33, 95%, CI 1.02 to 1.77, $p = 0.038$) increased
48 over time.

49 **Conclusions:** The most important PCH predictors are the initial serum TSH and the blood spot TSH. The
50 mean incidence of both PCH and TCH in our series has increased over time.

51

52 Introduction

53 Congenital hypothyroidism (CH) can be permanent (PCH), due to thyroid dysgenesis or to
 54 dyshormonogenesis, or in up to 35 % of cases, transient (TCH) (1). Although gene mutations of DUOX2 and
 55 TSH-R have been described in TCH (2-4), most of these cases do not have a defined cause, being the iodine
 56 intake, the decrease in the cut-off levels of the neo-natal screening programs (NSP), and the time of blood spot
 57 collections the factors initially suggested for the occurrence of non-genetic TCH cases (5).

58 Neonatal screening program (NSP) for CH (CH-NSP) is one of the most notable milestones in public
 59 health. Since its inauguration by Dussault (6) in Quebec-Canada in 1972 severe cases of CH with irreversible
 60 mental retardation have been abolished in countries with wide coverage CH-NSP. Nowadays, the focus is on
 61 ensuring the maximum neuromotor and intellectual development of those affected. To achieve this, an
 62 anticipation of the age of treatment and a reduction of cut-off points have been used worldwide. However, half
 63 a century later, some issues in the CH-NSP remain unresolved. Among these, the overtreatment of transient
 64 CH cases may have medical consequences and generate unnecessary concerns in affected families (7). The
 65 importance of thyroxine in myelination of the infant brain is indisputable, as recently shown in MRI studies
 66 (8). Although the reason to detect severe CH is unequivocal, the benefit for neurodevelopmental outcomes
 67 when treating babies with modest TSH elevations and borderline free T4 (FT4) concentrations still generates
 68 discussions, with some studies showing a relationship between academic performance and neonatal TSH (9),
 69 while other not (10).

70 Another intriguing issue is the worldwide increased incidence of CH (11), specially with gland in situ
 71 (12). The reduction of the neonatal TSH cut-off values, and the increased survival of premature and low birth
 72 weight children can contribute to this increase (13). However, the reasons for this increase remain unclear,
 73 although genetic, epigenetic, and environmental factors have been proposed (14,15,16,17,18).

74 The Brazilian Health Ministry Policy established in 2001 the University Hospital of the Federal
 75 University of Sergipe (HU-UFS) as the unique entity to perform the NSP in the State of Sergipe, which uses
 76 the same cutoff point of neonatal bloodspot TSH (5.2 $\mu\text{U/mL}$) since its implementation. This allows
 77 appropriate comparison of different time periods (19,20,21). In a previous paper, we found that among
 78 children with serum initial TSH level greater than 10 $\mu\text{U/mL}$ (more than two thirds of the cases had PCH)
 79 13.5% had had TCH. In children with initial serum TSH level greater than 4.2 $\mu\text{U/mL}$ and less than or equal
 80 to 10 $\mu\text{U/mL}$, 13.8% had PCH, while 58.1% had TCH (21). The main objective of the present study is to assess

1
2 81 predictive factors for the diagnosis of permanent congenital hypothyroidism in a newborn with abnormal
3
4 82 neonatal blood spot TSH. An additional objective is to verify whether the incidence of permanent and transient
5
6 83 CH has changed in the periods from 2004 to 2010 and from 2011 to 2015.
7

8 84 **Subjects and methods**

9
10 85 A descriptive, analytical, and retrospective study was carried out in children with abnormal screening
11
12 86 test in the CH-NSP in the state of Sergipe from 2011 to 2015 and followed at the outpatient clinics of the
13
14 87 University Hospital of Federal University of Sergipe. The inclusion criteria were neonatal TSH (measured by
15
16 88 the immunofluorimetric method, Auto-DELFIA, Perkin-Elmer, Life-Sciences, Turku, Finland), higher than
17
18 89 5.2 $\mu\text{U/mL}$, and confirmed serum TSH above 4.2 $\mu\text{U/mL}$ (21). The exclusion criteria were absence of medical
19
20 90 records in the outpatient facility of the University Hospital; loss of follow-up before the final diagnosis; and
21
22 91 children with the final diagnosis of hyperthyrotropinemia, after the measurement of fT_4 . This is a permanent
23
24 92 condition, with uncertain physiological impact, defined in children without levothyroxine replacement therapy,
25
26 93 with serum TSH between 4.2 $\mu\text{U/mL}$ and 10 $\mu\text{U/mL}$, but with normal fT_4 . The study variables were birth date,
27
28 94 gender; origin, prematurity; neonatal bloodspot TSH; initial serum TSH and free T_4 . PCH was defined by
29
30 95 serum TSH greater than 10 $\mu\text{U/mL}$, regardless of fT_4 values, or using levothyroxine; or without levothyroxine
31
32 96 use with serum TSH between 4.2 $\mu\text{U/mL}$ and 10 $\mu\text{U/mL}$, but free T_4 less than 0.79 ng/dL . TCH was defined
33
34 97 as a child initially screened as CH who normalized in the follow-up after levothyroxine withdrawal (serum
35
36 98 TSH less than or equal to 4.2 $\mu\text{U/mL}$, free T_4 greater than or equal to 0.79 ng/dL).
37
38
39

40 99 Out of 172,547 newborns born from 2011 to 2015 (Sergipe DATASUS-MS), 140,325 were screened
41
42 100 by NSP-SE (81.32% coverage), of which 767 (0.54%) presented an abnormal neonatal bloodspot test (neonatal
43
44 101 TSH greater than 5.2 $\mu\text{U/mL}$). Fifty-eight (7.5%) children were not located by the social service for the
45
46 102 confirmatory serum test, and 391 (50.97%) children were excluded due to serum initial TSH lower than 4.2
47
48 103 $\mu\text{U/mL}$. The medical records of 315 remainder children were searched to assess follow-up and final diagnosis.
49
50 104 The children whose medical records were missing or lost follow-up before final diagnosis were excluded from
51
52 105 the study. One hundred and sixty-five children (21.5 % of altered neonatal bloodspot tests) were eligible for
53
54 106 this study. In children, in whom there was doubt about the permanent or temporary condition of CH,
55
56 107 levothyroxine was suspended at age three to assess whether CH persisted after this suspension.
57
58 108 Imaging techniques (ultrasound and/or thyroid scintigraphy) was performed in 88 children. These images were
59
60

summarized in three groups; gland in situ, hyperplasia, and dysgenesis (agenesia and ectopic thyroid) The IRB Committee of the Federal University of Sergipe approved the research project, under the number CAAE 43123021.0.0000.5546.

2.8 Statistical analysis

Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests were used to verify the normality of the variables. The continuous variables exhibited non-normal distribution, and they were expressed in median (interquartile distance). Differences between PCH and TCH groups were analyzed by the Mann-Whitney test. Categorical variables were expressed in absolute frequency and percentage and compared by the Fisher's exact test. The comparison of variables among the three thyroid imaging groups was done by the independent-samples Kruskal-Wallis's test, with the pairwise comparisons.

The two-step cluster analysis method (22) was used with a categorical (PCH diagnosis) and continuous (neonatal blood spot TSH, serum initial TSH and serum initial fT4) variables. The log-likelihood method was used for distance measurements. The number of clusters to be formed was not specified in advance. We estimated the silhouette of cohesion and separation measure, a measure for the overall suitability of the found cluster structure. It ranges from -1 to 1, thus defined: less than 0.25: no substantial structure; 0.26 to 0.50: weak structure; 0.51 to 0.70: fair structure; and 0.71 to 1.0 : strong structure. Differences in characteristics between clusters were compared by the independent-samples Kruskal-Wallis's test, with the pairwise comparisons.

The mean incidence of each final condition was calculated by WinPepi version.4.0 dividing the number of affected children with PCH or TCH by the number of children screened during the period. The 95% confidence interval: 95% CI and the odds ratio (OR) were also registered. Statistical analysis was performed using IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 23.0, Chicago, IL, USA). The accepted level of significance was less than 0.05 and all tests were two-tailed.

Results

Table 1 shows the possible predictive factors for the diagnosis of PCH in 66 children, or TCH in 99 children. While age of treatment onset and gender were similar, levels of neonatal blood spot and serum initial TSH were higher and levels of fT4 were lower in PCH in comparison to TCH ($p < 0.0001$, in all comparisons).

1
2 137 Table 2 shows the final diagnosis PCH or TCH according to the increasing concentrations of serum
3
4 138 initial TSH. Two-thirds of PCH, and most HCT cases had initial serum TSH between 4.2 to 20 $\mu\text{U/mL}$.
5
6 139 Conversely, a third of PCH and only 8% of the TCH cases had initial serum TSH greater than 41 $\mu\text{U/mL}$. This
7
8 140 distribution of frequencies was highly different ($p < 0.0001$, Fisher's exact test).
9
10

11 141 Table 3 shows the final diagnosis of PCH or transient TCH according to the decreasing
12
13 142 concentrations of serum initial fT4. Half of the PCH and most TCH cases had initial fT4 between 0.79
14
15 143 and 1.16 ng/dl. Conversely, a third of PCH and a minority of TCH cases had initial fT4 lower than
16
17 144 0.4 ng/dl. This distribution of frequencies was highly different ($p < 0.0001$, Fisher's exact test).
18
19

20 145 Out of 58 PCH cases, 54 (93.1%) were full-term and four (6.9%) were preterm newborns. Out of
21
22 146 88 TCH cases, 81 (92%) were full-term and seven (8.0%) were preterm newborns with similar frequencies
23
24 147 distribution ($p = 0.541$, Fisher's exact test).
25
26

27 148 Table 4 shows the thyroid morphology in 58 children with PCH and 30 with TCH. Most cases of PCH
28
29 149 (81%) and all the case of TCH have gland in situ. This distribution of frequencies was different ($p = 0.034$,
30
31 150 Fisher's exact test).
32

33 151 Table 5 shows the hormonal data according to thyroid morphology in 58 PCH and 30 TCH children.
34
35 152 While TSH both in blood spot in the serum increased from gland in situ to hyperplasia and dysgenesis, the
36
37 153 levels of fT4 were higher in gland in situ in comparison to the other categories.
38
39

40 154 Table 6 shows the characteristics of the three discriminated clusters in 130 screened children and the
41
42 155 number of permanent congenital hypothyroidism (PCH) in each cluster. 80 (61.5%) of the newborns were
43
44 156 located in cluster 1, 8 (6.2%) in cluster 2, and 42 (32.3%) in cluster 3. No children had PCH in cluster 1, while
45
46 157 87.5% of children in cluster 2, and all children in cluster 3 had PCH. The structure of this analysis was strong,
47
48 158 with a medium silhouette value of 0.9. The analysis of the importance of predictors for PCH revealed that
49
50 159 serum initial TSH was the most important (predictor importance, 1.00), marginally greater than the neonatal
51
52 160 blood spot TSH (predictor importance 0.97) and followed by the serum initial fT4 (predictor importance 0.07).
53

54 161 From 2004 to 2010 out of 193,794 screened newborns, 46 had the diagnosis of PCH, with mean
55
56 162 incidence of 1:4,166. From 2011 to 2015, out of 140,325 screened newborns, 66 had the diagnosis of PCH,
57
58 163 with mean incidence of 1:2,126 (Odds ratio: 1.95, 95% CI 1.36 to 2.95, $p < 0.0001$). From 2004 to 2010, out
59
60 164 of 193,794 screened newborns, 102 had the diagnosis of TCH, with mean incidence of 1:1,900. From 2011 to

1
2 165 2015. out of 140,325 screened newborns, 99 had the diagnosis of TCH, with mean incidence of 1:1,1417 (
3
4 166 Odds ratio: 1.33, 95% CI 1.02 to 1.77, $p=0.038$).
5

6 167 **Discussion**

8
9 168 CH is a different disease after 50 years of CH-NSP. Before neonatal screening, it was a multisystem
10
11 169 disease, with dermatologic, hematologic, cardiopulmonary, intestinal, and brain manifestations, marked
12
13 170 hypometabolism, severe short stature, sometimes inability to maintain a standing position, pubertal delay, and
14
15 171 marked mental retardation. Late treatment with l-thyroxine improved metabolic and systemic status, but the
16
17 172 mental deficit was irreversible, sometimes with worsening of pre-existing seizures. Nowadays, CH is a disease
18
19 173 with minimal brain involvement, and some intellectual and fine motor deficits, and currently the focus is on
20
21 174 ensuring maximum neuromotor and intellectual development of those patients. However, even today, the
22
23 175 functioning of a family with a patient with sequelae of CH may be compromised. Diagnosing and correctly
24
25 176 treating CH children in a timely or tempestive (19) manner represents a significant benefit for the patient,
26
27
28 177 his/her family, and the community, reducing social, emotional, and financial costs including higher-cost
29
30 178 special schools (8). Treatment should be started with a daily dose of levothyroxine of 10 to 15 mcg/kg, ideally
31
32 179 started prior the 14th day after birth, but the overtreatment of TCH cases may have medical consequences and
33
34 180 generate unnecessary concerns in affected families (7), and the neurodevelopmental benefits in these children
35
36 181 remain controversial (9,10).
37

38 182 Here we found that, while age of treatment onset and gender were similar in PCH and TCH, levels of
39
40 183 neonatal blood spot and serum initial TSH were higher and levels of ft4 were lower in PCH in comparison to
41
42 184 TCH. When we analyzed the diagnosis of PCH or transient (TCH) according to the increasing concentrations
43
44 185 of serum initial TSH, a highly different distribution of frequencies was found. Two-thirds of PCH, and most
45
46 186 HCT cases had serum initial TSH between 4.2 to 20 $\mu\text{U/mL}$. Conversely, a third of PCH and only 8% of the
47
48
49 187 TCH cases had initial serum TSH greater than 41 $\mu\text{U/mL}$. When we analyzed the prevalence of PCH or TCH
50
51 188 according to the decreasing concentrations of serum initial ft4, a highly different distribution of frequencies
52
53 189 was also found. Half of the PCH and most THC cases had initial ft4 between 0.79 and 1.16 ng/dL. Conversely,
54
55 190 a third of PCH and a minority of TCH cases had initial ft4 less than 0.4 ng/dL. These data agree with a national
56
57 191 Irish's paper, which suggested that higher neonatal blood spot and initial serum TSH concentrations and lower
58
59 192 serum initial ft4 levels were associated with an increased likelihood of permanent CH. However, in that study
60
193 it was not possible to predict the outcome with certainty because significant variation was found. In this study,

1
2 194 PCH was present in one third of infants with serum TSH concentration between 8 to 20 mU/L and TCH was
3
4 195 observed in one fifth of infants with serum TSH concentration above 100 mU/L (17)
5
6 196 From a practical point of view, in clinical practice it is very important, when the physician receives a
7
8 197 newborn with altered neonatal TSH result, to know which factors can be predictors of the diagnosis of PCH
9
10 198 versus TCH. To this end, a two-step cluster analysis method was used, with a categorical (PCH diagnosis) and
11
12 199 continuous (neonatal blood spot TSH, serum initial TSH and serum initial fT4) variables. Three clusters were
13
14 200 identified, and the number of PCH in each cluster was measured. 80 screened children (61.5%) were in cluster
15
16 201 1, 8 (6.2%) in cluster 2, and 42 (32.3%) in cluster 3. No children had PCH in cluster 1, while 87.5% of children
17
18 202 in cluster 2, and all children in cluster 3 had PCH. The analysis of the importance of prediction for PCH
19
20 203 revealed that the initial serum TSH was the most important, marginally greater than the neonatal blood spot
21
22 204 TSH, followed with a large distance, by initial serum free T4. Therefore, the serum initial TSH is the best
23
24 205 predictor of the diagnosis of PCH.
25
26
27 206 Most cases of PCH and all the case of TCH had gland in situ. This finding agrees with several
28
29 207 previously published reports (12,17,23). The etiology of CH with gland in situ remains unclear, and the factors
30
31 208 that determine its clinical diversity are unknown. The possible effects of toxic environmental agents on the
32
33 209 fetal and neonatal thyroid gland are currently being studied in several scenarios (23, 24,25).
34
35
36 210 Another important finding of the current work is the significant increase of the incidence of PCH and
37
38 211 TCH comparing the 2004-2010 and the 2011-2015 periods in the same region, without demographic changes,
39
40 212 with the same iodine intake, the same screening procedure, and the same cut-off point in both periods (21).
41
42 213 Similar increase was also demonstrated in Ireland over a period of 37 years. The authors suggest than other
43
44 214 potential causes, such as iodine deficiency or excess, and environmental factors need to be considered (17).
45
46 215 Several pollutants have been studied as potentially toxic to fetal and neonatal thyroid that might impact the
47
48 216 transcription of genes involved in thyroid gland development, like perchlorate (18), halogenated
49
50 217 organochlorines, pesticides, polychlorinated biphenyls and polybrominated diethyl ethers (25,26,27),
51
52 218 fungicides (28), bisphenol (29) and nitrogen oxide (30). A Scottish study using a space-time clustering
53
54 219 suggested the involvement of a spatially varying and transient environmental agent or agents. Such agents
55
56 220 could include pollutants, or pesticides, which would be expected to occur in more rural communities (24).
57
58 221 Brazil is a great consumer of pesticides (31), but we are not aware of any influence of these environmental
59
60 222 factors on the incidence of HC in Sergipe. The increase of CH incidence seems widespread, as also

1
2 223 demonstrated in the past decade in Xiamen, China, where the incidence of CH has increased, mainly due to
3
4 224 an increase in the incidence of both PCH and TCH, mainly in those with gland in situ (32). The authors
5
6 225 suggested potential causes of CH, such as iodine deficiency or excess and environmental factors, and genes
7
8 226 susceptible to CH (32).

10
11 227 Some factors can explain the increase in the incidence of CH, like the reduction of cut-off point, and
12
13 228 the demographic composition of the population. In Italy, the reduction of TSH cutoff to 6 mU/L from cutoffs
14
15 229 above or equal to 6 and lower than 7 mU/L, above or equal to 7 and lower than 10, and equal or above 10
16
17 230 mU/L, allowed to identify one fifth of newborns with confirmed out of range TSH, otherwise not recognized
18
19 231 by the previously employed TSH cutoff (33). Our CH-NSP uses the same cut-off level since February 2003
20
21 232 (19), and therefore this is not the factor for the increase in the incidence of CH. Another possible factor for
22
23 233 changes in CH could be the demographic composition. Hispanics and Asians are reported to have the highest
24
25 234 CH incidences (1:1,600 and 1:2,380, respectively) (34). Sixty percent of the population of northeastern Brazil
26
27 235 is of European origin (35), and Sergipe is one of the regions where the Portuguese began the colonization of
28
29 236 Brazil. However, the composition of the population did not change in the twelve years of this study, and
30
31 237 therefore demographic is not a reason to the increase of CH incidence in Sergipe.

32
33
34 238 Evidence from different screening programs indicated that the rate of CH was higher in preterm and
35
36 239 low birth weight infants than in those born at term. Incomplete development of the hypothalamic-pituitary axis
37
38 240 in preterms, and low birth weight infants may result in a delayed rise in TSH. To bypass this problem, the
39
40 241 recommended strategies are using both TSH and fT4 for screening of preterm infants, and a second screening
41
42 242 a two, four six and ten weeks of life (36,37, 38). Although we did not use any of these strategies in our CH-
43
44 243 NSP, the percentage of preterm newborns was similar in PCH and TCH, seeming do not influence the increase
45
46 244 of incidence of both PCH and TCH in the two periods of the study A recent Canadian study concluded that, at
47
48 245 the time of diagnosis, in the absence of known thyroid dysgenesis, there are no clear predictors of HCT,
49
50
51 246 although an increase in serum TSH above the reference range during treatment, neonatal blood TSH and a
52
53 247 history of maternal thyroid disease appear to predict HCT in some way (39). This work differs from ours, as
54
55 248 only one third of the cases of PCH presented gland in situ, while the gland in situ was present in our study in
56
57 249 81% of the cases of PCH.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

250 The limitations of our study include the possible incomplete quality of medical records, and the loss
251 of newborns after neonatal TSH collection and the loss of follow-up before the final diagnosis, which reduced
252 the number of children studied.

253 **Conclusion**

254 The two-step cluster analysis discriminated three clusters in children with an altered neonatal TSH
255 blood spot. No children had PCH in cluster 1, while 87.5% of children in cluster 2, and all children in cluster
256 3 had PCH. The most important predictor of PCH was the initial serum TSH, marginally higher than blood
257 spot TSH. The mean incidence of both PCH and TCH increased from 2004 to 2010 and from 2011 to 2015.
258 The reason of this increase remains unclear.

259

260 **Acknowledgments:** the authors thank Dr. Roberto Salvatori (The Johns Hopkins University School of
261 Medicine) for the final revision of the manuscript.

262 **Disclosure:** no potential conflict of interest relevant to this article was reported

263

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table1: Possible predictive factors to the diagnosis of permanent (PCH) in 66 children, or transient (TCH) in 99 children, with congenital hypothyroidism

	PCH	TCH	p
Age at treatment onset (days)	54.0 (33)	55 (40)	0.371
Gender Male n (%)	29 (43.9)	57 (57.5)	0.112
Bloodspot TSH (μ U/ml)	9.10 (42.54)	6.42 (1.76)	<0.0001
Initial serum TSH (μ U/ml)	13.0 (192.62)	5.54 (1.89)	<0.0001
Initial serum FT4 (ng/dl)	0.99 (0.3)	1.14 (0.15)	<0.0001

Values expressed as median (interquartile range), unless for gender expressed in n (%). Mann-Whitney test.

Table 2: Final diagnosis of permanent (PCH) or transient (TCH) in according to the increasing concentrations of serum diagnosis TSH ($\mu\text{U/ml}$).

Diagnosis		4,2 to 20	21 to 40	41 to 100	>100	Total
PCH	n (%)	40 (61)	3 (4.5)	5 (7.5)	18 (27)	66 (100)
TCH	n (%)	92 (93)	0 (0.0)	1 (1.0)	6 (6.0)	99 (100)

Values expressed as n (%). $P < 0.0001$, Fisher's exact test.

Table 3: Final diagnosis of permanent (PCH) or transient (TCH) in according to the decreasing concentrations of serum free T4 (ng/dl).

Final diagnosis		0.79 to 1.16	0.4 to 0.78	< 0.4	Total
PHC	n (%)	30 (45.4)	18 (27.3)	18 (27.3)	66 (100)
THC	n (%)	87 (87.9)	10 (10.1)	2 (2.0)	99 (100)

Values expressed as n (%), $P < 0.0001$, Fisher's exact test.

1
2 310
3
4 311
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14 312
15
16 313
17
18 314
19
20 315
21
22 316
23
24
25 317
26
27 318
28
29 319
30
31 320
32
33 321
34
35 322
36
37 323
38
39 324
40
41
42 325
43
44 326
45
46 327
47
48 328
49
50 329
51
52 330
53
54 331
55
56
57 332
58
59 333
60
334

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 4: Thyroid morphology in 58 children with permanent (PCH) and 30 with transient (TCH) congenital hypothyroidism.

Final diagnosis		In situ	Hyperplasia	Dysgenesis	Total
PCH	n (%)	47 (81.0)	5 (8.6)	6 (10.4)	58 (65.9)
TCH	n (%)	30 (100.0)	0 (0)	0 (0)	30 (34.1)

Values expressed as n (%), p: 0.034 Fisher's exact test.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 5: Hormonal data in according to thyroid morphology in 58 children with permanent (PCH) and 30 with transient (TCH) congenital hypothyroidism

	Gland in situ	Hyperplasia	Dysgenesis	P
N	77	5	6	
Bloodspot TSH (μU/ml)	7.5 (5.2)	101.4 (87.0)	162.7 (265.5)	<0.0001
Initial serum TSH (μU/ml)	8.7 (16.4)	223.0 (415.1)	333.0 (594.6)	0.001
Initial serum fT4 (ng/dl)	1.0 (0.3)	0.4 (0.7)	0.8 (0.12)	0.039

Values expressed as median (interquartile range) and compared by the Kruskal -Wallis's test. The pairwise comparisons showed for neonatal blood spot TSH that gland in situ x hyperplasia: p=0.045, situ x dysgenesis: p=0.001. For serum initial TSH, gland in situ x dysgenesis: p =0.005.

Table 6. Characteristics of the clusters in 130 screened children and the number of permanent congenital hypothyroidism (PCH) in each cluster

Characteristics	Cluster 1 (n=80)	Cluster 2 (n=8)	Cluster 3 (n=42)	p
Age of treatment(days)	53 (39)	36 (19)	55 (30)	0.113
Gender Male n (%)	50 (62.5)	4 (50.0)	21 (50.0)	0.376
Blood spot TSH	6.3 (1.6)	96.1 (109.2)	7.4 (4.7)	<0.0001
Initial serum TSH	5.5 (1.7)	238.0 (259.0)	8.7 (10.1)	<0.0001
Initial serum fT4	1.1 (0.1)	0.4 (0.3)	1.0 (0.2)	<0.0001
PCH in Cluster n (%)	0 (0)	7 (87.5)	42 (100)	<0.0001

Values expressed as median (interquartile range) and compared by the Kruskal-Wallis's test, unless for gender and PCH cases in Cluster expressed in n (%). The pairwise comparisons showed for neonatal blood spot TSH that Cluster 1 x Cluster 2: p <0.0001, Cluster 2 x Cluster 3: p=0.003, Cluster 1 x Cluster 3: p=0.031. For serum initial TSH, Cluster 2 x Cluster 1: p <0.0001, Cluster 2 x Cluster 3: p=0.019, Cluster 1 x Cluster 3: p<0.0001. For serum initial fT4, Cluster 1 x Cluster 2: p <0.0001, Cluster 1 x Cluster 3: p<0.0001.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

- 1) Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, Lombardo F (2015) Early discrimination between transient and permanent congenital hypothyroidism in children with eutopic gland. *Horm Res Paediatr* 84: 159-164.
- 2) De Deken X (2019) DUOX defects and their roles in congenital hypothyroidism. *Methods Mol Biol* 1982:667–693
- 3) Fu C (2015) Mutation screening of DUOX2 in Chinese patients with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 38(11): 1219–12246.
- 4) Peters C, Nicholas A, Schoenmakers E, Lyons G, Langham S, Serra EG, Sebire NJ, Muzza M, Fugazzola L, Schoenmakers N (2019) DUOX2/DUOXA2 mutation frequently cause congenital hypothyroidism that evades detection on newborn screening in the united kingdom. *Thyroid* 29(6):790–797
- 5) Ford GA, Denniston S, Sesser D, Skeels MR, LaFranchi SH. Transient versus Permanent Congenital Hypothyroidism after the Age of 3 Years in Infants Detected on the First versus Second Newborn Screening Test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(3):169-177.
- 6) Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4332-4334.
- 7) Matejek N, Tittel SR, Haberland H, Rohrer T, Busemann EM, Jorch N, Schwab KO, Wölflé J, Holl RW, Bettendorf M. Predictors of transient congenital primary hypothyroidism: data from the German registry for congenital hypothyroidism (AQUAPE "HypoDok"). *Eur J Pediatr*. 2021 Aug;180(8):2401-2408.
- 8) Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocrine Development* 2014 26 26–43.
- 9) Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, Roberts CL, Jack M, Wilcken B, Nassar N. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2016 4 756–765.
- 10) Trumpff C, De Schepper J, Vanderfaeillie J, Vercruysse N, Van Oyen H, Moreno-Reyes R, Tafforeau J, Vanderpas J & Vandevijvere S. Thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration at birth in Belgian neonates and cognitive development at preschool age. *Nutrients* 2015 7 9018–9032
- 11) Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979;94(5): 700–5.

- 1
2 438 12) Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzaloe L, Persani L, Corbetta C,
3
4 439 Chiumello G, Weber G (2013) Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and
5
6 440 biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 98(4):1395–1402
7
8
9 441 13) Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism really
10
11 442 increasing? A 20-year retrospective population- based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab*
12
13 443 2011;96(8):2422–9.
14
15
16 444 14) Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, Beck-Peccoz P,
17
18 445 Chiumello G & Persani L. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals
19
20 446 an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clinical Endocrinology* 2009 71 739–745
21
22
23 447 15) van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, Cassio A, Heinrichs
24
25 448 C, Beauloye V, Pohlenz J, Rodien P, Coutant R, Szinnai G, Murray P, Bartés B, Luton D, Salerno M, de
26
27 449 Sanctis L, Vigone M, Krude H, Persani L, Polak M. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus
28
29 450 Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for
30
31 451 Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021 Mar;31(3):387-419..
32
33 452 16) Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease: Congenital
34
35 453 hypothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2018 Dec 1;179(6):R297-R317. doi: 10.1530/EJE-
36
37 454 18-0383. PMID: 30324792.
38
39
40 455 17) McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, et al. Incidence of Congenital Hypothyroidism Over
41
42 456 37 Years in Ireland. *Pediatrics*. 2018;142(4):e2018119
43
44 457 18) Steinmaus CM. Perchlorate in Water Supplies: Sources, Exposures, and Health Effects. *Curr*
45
46 458 *Environ Health Rep*. 2016 Jun;3(2):136-43. doi: 10.1007/s40572-016-0087-y. PMID: 27026358; PMCID:
47
48 459 PMC4834222.
49
50 460 19) Ramalho RJR, Ramalho ARO, Oliveira CRP, Aguiar-Oliveira MH. Evolução do programa de
51
52 461 triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Sergipe de 1995 a 2003. *Arq*
53
54 462 *Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(6):890-6.
55
56
57 463 20) Ramalho ARO, Ramalho RJA, Oliveira CRP, Santos EG, Oliveira MCP, Aguiar-Oliveira MF.
58
59 464 Programa de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no nordeste do Brasil: critérios diagnósticos e
60
465 resultados. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(4):617-27.

- 1
2 466 21) Matos DM, Ramalho RJ, Carvalho BM, Almeida MA, Passos LF, Vasconcelos TT, Melo EV,
3
4 467 Oliveira CR, Santos EG, Resende KF, Aguiar-Oliveira MH. Evolution to permanent or transient conditions in
5
6 468 children with positive neonatal TSH screening tests in Sergipe, Brazil. Arch Endocrinol Metab.
7
8 469 2016;60(5):450-456.
9
10
11 470 22). Kaufman L, Rousseeuw PJ, editors. Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster
12
13 471 Analysis. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. (1990).
14
15
16 472 23) Léger J. Épidémiologie de l'hypothyroïdie congénitale en France : données récentes
17
18 473 [Epidemiology of congenital hypothyroidism in France: recent data]. Biol Aujourd'hui. 2019;213(1-
19
20 474 2):1-5.
21
22
23 475 24) McNally RJQ, Jones JH, Shaikh MG, Donaldson MDC, Blakey K, Cheetham TD.
24
25 476 Congenital Hypothyroidism: Space-Time Clustering of Thyroid Dysgenesis Indicates a Role for
26
27 477 Environmental Factors in Disease Etiology. Thyroid. 2021 Jun;31(6):876-883.
28
29
30 478 25) Li ZM, Hernandez-Moreno D, Main KM, Skakkebaek NE, Kiviranta H, Toppari J, Feldt-
31
32 479 Rasmussen U, Shen H, Schramm KW, De Angelis M 2018 Association of In Utero Persistent Organic
33
34 480 Pollutant Exposure with Placental Thyroid Hormones. Endocrinology 159:3473-3481.
35
36
37 481 26) Ouhoumane N, Levallois P, Gingras S 2004 Thyroid function of newborns and exposure
38
39 482 to chlorine dioxide by-products. Archives Environ Health 59:582-587.
40
41 483 27).Nagayama J, Kohno H, Kunisue T, Kataoka K, Shimomura H, Tanabe S, Konishi S 2007
42
43 484 Concentrations of organochlorine pollutants in mothers who gave birth to neonates with congenital
44
45 485 hypothyroidism. Chemosphere 68:972-976.
46
47
48 486 28).Medda E, Santini F, De Angelis S, Franzellin F, Fiumalbi C, Perico A, Gilardi E, Mechi
49
50 487 MT, Marsili A, Citroni A, Leandri A, Mantovani A, Vitti P, Olivieri A 2017 Iodine nutritional status
51
52 488 and thyroid effects of exposure to ethylenebisdithiocarbamates. Environ Res 154:152-159.
53
54
55 489 29).Zhang DH, Zhou EX, Yang ZL 2017 Waterborne exposure to BPS causes thyroid
56
57 490 endocrine disruption in zebrafish larvae. PLoS One 12:e0176927.
58
59
60

- 1
2 491 30) Harari-Kremer R, Calderon-Margalit R, Korevaar TIM, Nevo D, Broday D, Kloog I,
3
4 492 Grotto I, Karakis I, Shtein A, Haim A, Raz R. Associations Between Prenatal Exposure to Air
5
6
7 493 Pollution and Congenital Hypothyroidism. *Am J Epidemiol.* 2021 1;190(12):2630-2638.
8
9 494 31) Pesticides from the perspective of the Brazilian Public Health ISBN 978-85-334-2588-0 volumes
10
11 495 1 and two.
12
13 496 32)Chen J, Lin S, Zeng G, Wang W, Lin Z, Xu C, He Y, Shi J, Zhou X, Niu C, Che L.
14
15
16 497 Epidemiologic characteristics, and risk factors for congenital hypothyroidism from 2009 to 2018 in
17
18 498 Xiamen, China. *Endocr Pract.* 2020 2;26(6):585-594
19
20
21 499 33) Maggio MC, Ragusa SS, Aronica TS, Granata OM, Gucciardino E, Corsello G. Neonatal
22
23 500 screening for congenital hypothyroidism in an Italian Centre: a 5-years real-life retrospective study.
24
25 501 *Ital J Pediatr.* 2021 5;47(1):108.
26
27
28 502 34) Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of
29
30 503 strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(2):175-87.
31
32 504 35) Pena SDJ, Pietro GD, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy FSG, et al. The
33
34 505 genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than
35
36 506 expected. *PLoS ONE.* 2011;6(2):e17063.
37
38
39 507 36) Ford GA, Denniston S, Sesser D, Skeels MR, LaFranchi SH. Transient versus Permanent
40
41 508 Congenital Hypothyroidism after the Age of 3 Years in Infants Detected on the First versus Second
42
43 509 Newborn Screening Test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(3):169-177.
44
45
46 510 37) Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N.
47
48 511 Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight
49
50 512 neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol.* 2018 59(1):3-14.
51
52
53 513 38) Cherella CE, Wassner AJ. Update on congenital hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol*
54
55 514 *Diabetes Obes.* 2020 ;27(1):63-69.
56
57
58
59
60

1
2 515 39) Marr A, Yokubynas N, Tang K, Saleh D, Wherrett DK, Stein R, Bassilious E, Chakraborty
3
4 516 P, Lawrence SE. Transient vs Permanent Congenital Hypothyroidism in Ontario, Canada: Predictive
5
6 517 Factors and Scoring System. J Clin Endocrinol Metab. 2022 17;107(3):638-648.
7
8
9 518
10
11 519
12
13 520
14
15 521
16
17 522
18
19 523
20
21 524
22
23 525
24
25 526
26
27 527
28
29 528
30
31 529
32
33 530
34 531
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table1: Possible predictive factors to the diagnosis of permanent (PCH) in 66 children, or transient (TCH) in 99 children, with congenital hypothyroidism

	PCH	TCH	p
Age at treatment onset (days)	54.0 (33)	55 (40)	0.371
Gender Male n (%)	29 (43.9)	57 (57.5)	0.112
Bloodspot TSH (μ U/ml)	9.10 (42.54)	6.42 (1.76)	<0.0001
Initial serum TSH (μ U/ml)	13.0 (192.62)	5.54 (1.89)	<0.0001
Initial serum FT4 (ng/dl)	0.99 (0.3)	1.14 (0.15)	<0.0001

Table 2: Final diagnosis of permanent (PCH) or transient (TCH) in according to the increasing concentrations of serum diagnosis TSH ($\mu\text{U/ml}$).

Diagnosis		4,2 to 20	21 to 40	41 to 100	>100	Total
PCH	n (%)	40 (61)	3 (4.5)	5 (7.5)	18 (27)	66 (100)
TCH	n (%)	92 (93)	0 (0.0)	1 (1.0)	6 (6.0)	99 (100)

Table 3: Final diagnosis of permanent (PCH) or transient (TCH) in according to the decreasing concentrations of serum free T4 (ng/dl).

Final diagnosis		0.79 to 1.16	0.4 to 0.78	< 0.4	Total
PHC	n (%)	30 (45.4)	18 (27.3)	18 (27.3)	66 (100)
THC	n (%)	87 (87.9)	10 (10.1)	2 (2.0)	99 (100)

For Review Only

Table 4: Thyroid morphology in 58 children with permanent (PCH) and 30 with transient (TCH) congenital hypothyroidism.

Final diagnosis		In situ	Hyperplasia	Dysgenesis	Total
PCH	n (%)	47 (81.0)	5 (8.6)	6 (10.4)	58 (65.9)
TCH	n (%)	30 (100.0)	0 (0)	0 (0)	30 (34.1)

For Review Only

Table 5: Hormonal data in according to thyroid morphology in 58 children with permanent (PCH) and 30 with transient (TCH) congenital hypothyroidism

	Gland in situ	Hyperplasia	Dysgenesis	P
N	77	5	6	
Bloodspot TSH (μ U/ml)	7.5 (5.2)	101.4 (87.0)	162.7 (265.5)	<0.0001
Initial serum TSH (μ U/ml)	8.7 (16.4)	223.0 (415.1)	333.0 (594.6)	0.001
Initial serum fT4 (ng/dl)	1.0 (0.3)	0.4 (0.7)	0.8 (0.12)	0.039

Table 6. Characteristics of the clusters in 130 screened children and the number of permanent congenital hypothyroidism (PCH) in each cluster

Characteristics	Cluster 1 (n=80)	Cluster 2 (n=8)	Cluster 3 (n=42)	p
Age of treatment(days)	53 (39)	36 (19)	55 (30)	0.113
Gender Male n (%)	50 (62.5)	4 (50.0)	21 (50.0)	0.376
Blood spot TSH	6.3 (1.6)	96.1 (109.2)	7.4 (4.7)	<0.0001
Initial serum TSH	5.5 (1.7)	238.0 (259.0)	8.7 (10.1)	<0.0001
Initial serum fT4	1.1 (0.1)	0.4 (0.3)	1.0 (0.2)	<0.0001
PCH in Cluster n (%)	0 (0)	7 (87.5)	42 (100)	<0.0001

ANEXO B

APROVAÇÃO DO PROJETO NA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA – CONEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM SERGIPE E SUA RELAÇÃO COM A PREMATURIDADE.

Pesquisador: HERIKA MESQUITA GUMES FELIX

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 43123021.0.0000.5546

Instituição Proponente: Universidade Federal de Sergipe

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.786.794

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "Informações Básicas da Pesquisa" (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1692598.pdf) e do "Projeto Detalhado / Brochura Investigador" (Projetoaposcep.pdf), postados em 16/05/2021.

Introdução:

O hipotireoidismo é a condição clínica resultante da redução dos hormônios tireoideanos, seja pela produção diminuída ou pela ação inadequada dos mesmos. Esses hormônios estão relacionados com o funcionamento de vários tecidos e possuem papel primordial no crescimento, na maturação e na organogênese do sistema nervoso central (SNC). O hipotireoidismo congênito (HC) é o hipotireoidismo presente ao nascimento e é

uma das causas mais comuns de deficiência mental passível de prevenção. O HC pode ser permanente ou transitório. No primeiro caso, pode ser consequente a uma disgenesia (desenvolvimento anormal da glândula tireoide), ou a uma disormonogênese (falha na produção hormonal pela glândula). No HC transitório ocorre remissão da deficiência hormonal antes ou após a retirada do tratamento medicamentoso. Diagnosticar e tratar

corretamente e em tempo hábil as crianças com HC representa benefício significativo para a família e a comunidade, evitando custos sociais, emocionais e financeiros. O tratamento deve ser

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Telefone: (79)3194-7208

Município: ARACAJU

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 4.786.794

feito com a dose diária de levotiroxina de 10 a 15mcg/kg, idealmente iniciado até o 14º dia após o nascimento. Uma família com um paciente que apresente sequelas do HC não tratado adequadamente tem a sua dinâmica bastante alterada. Além disso, essa criança se torna responsabilidade da comunidade, demandando inclusão na sociedade e escolas especiais de maior custo. Com o objetivo de detectar tempestivamente doenças congênitas em fase pré-sintomática, foram criados os programas de triagem neonatal (PTN) laboratorial e clínica. No Brasil, a triagem já é realizada há três décadas, mas somente em 2001, o Ministério da Saúde (MS) implantou o Programa Nacional de Triagem Neonatal pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Neste mesmo ano, o Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) foi escolhido pelo MS para referenciar o PTN em Sergipe (PTN-SE). Na década de 70, quando os PTN foram introduzidos em nível mundial, a incidência do HC era em torno de 1:4000 crianças. Com o passar dos anos, estudos em diversos países mostraram um aumento

significativo da incidência desta patologia, chegando a valores entre 1:1400 e 1:2800. Alguns fatores justificam essas mudanças, e um deles é a redução do valor de corte do hormônio tireoestimulante (TSH) ou tireotropina, nos testes de rastreio em alguns centros, levando à detecção de casos não previamente diagnosticados. Outro fator importante é o aumento da sobrevivência de prematuros e de crianças com baixo peso ao nascer,

devido à melhora na assistência nos centros de terapia intensiva neonatal, considerando que essas crianças apresentam um risco aumentado de apresentar HC. Evidências de diferentes programas de rastreamento indicaram que a taxa de HC foi maior em recém-nascidos prematuros e com baixo peso ao nascer do que naqueles nascidos a termo. O desenvolvimento incompleto do eixo hipotalâmico-hipofisário nesse grupo de neonatos resulta no aumento tardio do TSH. Por isso, existe uma grande necessidade de um método de rastreio sistemático praticável para o diagnóstico adequado de HC neste grupo de recém-nascidos. Não há consenso em relação à conduta nesse tipo de situação, mas alguns serviços recomendam a realização de um novo rastreamento nesse grupo de neonatos, diminuindo o ponto de corte do TSH e usando pontos de corte de acordo com a idade gestacional. Outros sugerem o uso de TSH e tiroxina (T4) total para rastreamento de bebês prematuros. Com o aumento da detecção dos casos de HC, houve aumento também da incidência de resultados falso positivos. Por esse motivo, é necessário gerar dados sobre a evolução dos testes alterados para HC permanente ou transitório, a fim de reduzir custos para os programas de saúde e ansiedade para os familiares. Nosso grupo tem avaliado sistematicamente a eficácia das diversas etapas do PTN-SE para o HC e para a fenilcetonúria. Os programas de rastreio devem ser

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 4.786.794

avaliados sistematicamente, e os resultados dessas avaliações podem modificar a rotina dos serviços, afetando o manejo da saúde pública. Com a política da implementação da EBSEH e as modificações do SUS, existe uma tendência ao aumento do número da clientela assistida, podendo levar a um comprometimento da eficácia do seu serviço, caso não seja periodicamente reavaliado. A última avaliação do PTN-SE envolveu o período compreendido entre 2004 e 2010, cujo objetivo principal foi avaliar a evolução dos testes positivos para HC permanente ou transitório. No presente trabalho, pretende-se estudar a incidência do HC no período de 2011 a 2015, comparando-a com a do período anterior, e verificando possíveis fatores contribuintes para esta incidência, como a prematuridade e a idade da coleta da triagem e da confirmação diagnóstica.

Hipótese:

O aumento da incidência do hipotireoidismo congênito está relacionado ao aumento da sobrevivência dos recém nascidos prematuros.

Metodologia Proposta:

Estudo descritivo analítico retrospectivo. Serão selecionadas crianças com alteração no teste de triagem para HC no PTN-SE, convocadas nos períodos compreendidos entre 2004 a 2010 e 2011 a 2015. Como fontes de dados, utilizar-se-ão o banco de dados do laboratório do HU / UFS; o banco de dados do ambulatório do HU / UFS; os prontuários do ambulatório do HU / UFS, serviço de referência do PTN-SE; banco de dados do DATASUS-MS de Sergipe.

As amostras de sangue coletadas no setor público do estado são analisadas no laboratório do HU. Cada ensaio imprime uma listagem de exames que vai para a digitação para impressão do resultado, sendo encaminhado para a família da criança triada. Os exames alterados chegam ao serviço social, para que a criança seja convocada a realizar o exame confirmatório e levar o resultado ao ambulatório de endocrinologia pediátrica. Será solicitada a lista dos pacientes com exames alterados no período da pesquisa (2011 a 2015), e em seguida, solicitaremos ao arquivo os prontuários correspondentes, para análise dos dados a serem avaliados, descritos com mais detalhes no instrumento de coleta de dados.

Critério de Inclusão:

Todas as crianças que apresentarem alteração do TSH ($>5,2$ U/mL) no teste de rastreio neonatal no período compreendido entre os anos de 2011 e 2015 e que, em seguida, apresentem TSH sérico confirmatório ($>4,2$ U/mL) serão incluídas no trabalho.

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 4.786.794

Critério de Exclusão:

Serão excluídas as crianças que não apresentarem prontuário no ambulatório do Hospital Universitário da UFS, serviço de referência do Programa de Triagem Neonatal de Sergipe, ou que tenham perdido seguimento antes do diagnóstico final estabelecido.

Metodologia de Análise de Dados:

Para a análise estatística será utilizado o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), IBM, versão 21.0, sendo considerado valor de significância $> 0,05$.

As variáveis contínuas serão descritas como média; desvio padrão e valores mínimo e máximo; ou mediana e distância interquartilica, caso não atenda ao pressuposto de normalidade. Tal pressuposto será avaliado pelo teste de Kolmogorov - Smirnov.

As variáveis categóricas serão sumarizadas como frequência simples e percentagem. Para relacioná-las, utilizar-se-á o teste do qui-quadrado ou teste de coeficiente de contingência.

O cálculo da incidência média de cada condição e seus respectivos IC95% será realizado através do WinPepi versão 4.0.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar a incidência de HC no estado de Sergipe nos períodos compreendidos entre 2004 a 2010 e 2011 a 2015

Objetivo Secundário:

- Analisar os fatores determinantes da incidência de HC;
- Verificar a associação da prematuridade com o HC, correlacionar a incidência do HC permanente com a idade da criança na data da coleta da triagem e confirmação do diagnóstico,
- Correlacionar a incidência do HC congênito transitório com a idade da criança na data da coleta da triagem e confirmação do diagnóstico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de um trabalho com análise de prontuários, os riscos existentes são de invasão de privacidade, divulgação de dados confidenciais e risco à segurança dos prontuários.

Benefícios:

Será feita uma avaliação do programa de triagem neonatal (considerando, dentre outros fatores, se

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 4.786.794

a coleta e o início do tratamento estão ocorrendo dentro do período recomendado para evitar sequelas do hipotireoidismo congênito - HC). Dessa forma, os resultados dessas avaliações apresentam o potencial de contribuir para a sociedade em que o indivíduo está inserido, identificando possíveis falhas no PTN, sugerindo mudanças na rotina do serviço e afetando o manejo da saúde pública. Além disso, como o ponto de corte do TSH neonatal utilizado em Sergipe está entre os mais baixos do país, avaliaremos também a incidência de resultados falso positivos, com a geração de dados sobre a evolução dos testes alterados para HC permanente ou transitório, a fim de reduzir custos para os programas de saúde e ansiedade para os familiares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O objetivo do presente estudo é comparar a incidência de hipotireoidismo congênito no estado de Sergipe nos períodos compreendidos entre 2004 a 2010 e 2011 a 2015, analisando os fatores determinantes dessa incidência e verificando a sua associação com a prematuridade. Para isso será realizada coleta de dados dos bancos de dados do laboratório e do ambulatório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, além do banco de dados do DATASUS-MS de Sergipe, e revisão dos prontuários do ambulatório de referência.

Apoio Financeiro: Financiamento Próprio. Orçamento Apresentado: R\$ 4.440,00

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas (arquivo: "Cartaresposta.pdf", postado na Plataforma Brasil em 16/05/2021) ao Parecer Consubstanciado emitido em 26/04/2021, as pendências foram atendidas.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do Protocolo de Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que de acordo com a Resolução CNS nº 466/12, Diretrizes e normas XI. 1 – A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais e XI. 2 - XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 4.786.794

CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e/ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, quando necessário; c) desenvolver o projeto conforme delineado; d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1692598.pdf	16/05/2021 11:55:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoaposcep.pdf	16/05/2021 11:54:48	HERIKA MESQUITA GUMES FELIX	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Cartaresposta.pdf	16/05/2021 11:16:31	HERIKA MESQUITA GUMES FELIX	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termodecompromissoeconfidencialidade.pdf	16/05/2021 11:14:01	HERIKA MESQUITA GUMES FELIX	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestruturaassinado.pdf	16/05/2021 11:05:20	HERIKA MESQUITA GUMES FELIX	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	08/02/2021 13:37:44	HERIKA MESQUITA GUMES FELIX	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	28/01/2021 19:34:40	HERIKA MESQUITA GUMES FELIX	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Telefone: (79)3194-7208

Município: ARACAJU

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 4.786.794

ARACAJU, 17 de Junho de 2021

Assinado por:
FRANCISCO DE ASSIS PEREIRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br