UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIANA MELO DE MATOS

EVOLUÇÃO PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO PERMANENTE E TRANSITÓRIO NO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL EM SERGIPE

ARACAJU (SE)
2015

DIANA MELO DE MATOS

EVOLUÇÃO PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO PERMANENTE E TRANSITÓRIO NO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL EM SERGIPE

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

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

ARACAJU (SE)
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Matos, Diana Melo de
M433 Evolução para hipotireoidismo congênito permanente e transitório no Programa de Triagem Neonatal em Sergipe / Diana Melo de Matos ; orientador Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira. – Aracaju, 2015.
78 f. il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2015.

1. Hipotireoidismo congênito. 2. Triagem neonatal. 3. Tireotropina 4. Hormônios tireoidianos. I. Oliveira, Manuel Hermínio de Aguiar, orient. II. Título.

CDU 616.441-008.64

DIANA MELO DE MATOS

EVOLUÇÃO PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO PERMANENTE E TRANSITÓRIO NO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL EM SERGIPE

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

APROVADA EM: 18/05/2015.

_____

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

_____

1º Examinador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

_____

2º Examinador: Profa. Dra. Karla Freire Resende

PARECER

_____
_____
_____
_____

ARACAJU (SE)
2015

AGRADECIMENTOS

A **Deus,** fonte de vida e de sabedoria;

Ao orientador **Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira** pelos ensinamentos, tempo, paciência e dedicação em me orientar nesta dissertação de mestrado. Obrigada por ser um grande exemplo de profissional e de ser humano: dedicado, ético e amigo. Um grande mestre!

A **Sandra**, esposa do Prof. Dr. Manuel Hermínio, por me receber sempre com um sorriso nas muitas vezes em que reuni com o professor em sua própria casa, inclusive em suas férias.

Ao **Dr. Roberto José Rabelo Ramalho** pelas muitas e importantes contribuições, por sua generosidade e disponibilidade em ajudar, por sua dedicação à causa do hipotireoidismo congênito e imensurável contribuição com o Programa de Triagem Neonatal e com a sociedade;

A meu marido **Marcos Sousa Ferreira** pela constante presença, apoio e incentivo em todos os momentos, em especial pela valiosa ajuda com o banco de dados e processamento dos mesmos. Obrigada por sua dedicação, paciência e amor;

À minha mãe **Maria Jolinda de Melo** minha maior incentivadora em fazer o mestrado, sempre me apoiando e aconselhando. Obrigada por seu amor incondicional de mãe;

Aos meus irmãos **Leila, Gustavo e Gisela** pelo apoio, amizade e carinho;

Ao **Dr. Enaldo Vieira de Melo** pelo tempo dedicado, por suas essenciais sugestões e colaborações em todo o tempo, em especial quanto à análise estatística;

A **Profa. Dra. Elenilde Gomes Santos** pela sempre pronta disponibilidade em me ajudar e pelas valiosas contribuições. Admiro-te muito como mestre e amiga!

A **Profa. Dra. Carla Raquel de Oliveira Simões** pelas importantes contribuições e por sua amizade;

A **Profa. Dra. Karla Freire Resende** por propor importantes reflexões e sugestões e por sua amizade;

Ao **Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho** em aceitar o convite de nos dar a honra de sua presença na banca de defesa do mestrado e por suas contribuições;

Ao **Prof. Dr. Roberto Salvatori**, que em muito contribuiu com a revisão do artigo;

Aos alunos da graduação **Bruno, Maria Augusta, Luciana e Talmay** que iniciaram pesquisa de conclusão de curso a partir dessa dissertação;

Aos **funcionários do laboratório**, em especial **Dra. Flávia**, aos **funcionários do arquivo**, **do ambulatório** e **do Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde** do HU-UFS;

Aos **professores do Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,** em especial a **Profa. Dra. Amélia Maria Ribeiro de Jesus.**

A todos os **colegas de mestrado** pelo apoio, incentivo e convivência saudável;

Aos colegas de trabalho, em especial a **Dra. Sheila Ferreira**, pelo apoio e compreensão;

As amigas **Sandra Pereira** e **Sônia Cristina Farias de Lima** pela disponibilidade em me ouvir e aconselhar;

Aos **pacientes**: razão de ser de toda a nossa dedicação e do nosso trabalho.

RESUMO

Objetivos: A introdução dos programas de triagem neonatal (PTN) propiciou o aumento na detecção do hipotireoidismo congênito (HC). Este aumento pode estar ligado à composição étnica (predomínio em ibéricos e asiáticos), fatores ambientais (temperatura e ingestão de iodo) e inclusão de casos de HC transitório e da hipertirotropinemia, definida pela elevação moderada do TSH com T4 normal. Os objetivos principais deste estudo foram avaliar em crianças com teste de triagem neonatal alterado no PTN em Sergipe, no nordeste do Brasil, a evolução para condição permanente ou transitória e avaliar a incidência média do HC permanente, da hipertirotropinemia e da elevação transitória do TSH.

Sujeitos e métodos: Foi realizada revisão dos prontuários das crianças convocadas no período de 2004 a 2010, com TSH neonatal e confirmatório alterados (maior que 5,2 µU/ml e 4,2 µU/ml, respectivamente), acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. A partir dos valores do TSH sérico confirmatório, as crianças foram classificadas como HC inicial: TSH sérico > 10,0 µU/ml; ou suspeito HC: TSH sérico > 4,2 µU/ml e ≤ 10,0 µU/ml. De acordo com parâmetros do seguimento, o diagnóstico final incluiu três categorias. HC permanente: TSH sérico > 10,0 µU/ml, independente de valores de T4 ou do uso de l-tiroxina; ou sem l-tiroxina com TSH sérico entre 4,2 µU/ml e 10,0 µU/ml, mas com T4 livre ou T4 total baixos; Hipertirotropinemia: Criança sem l-tiroxina, com TSH sérico entre 4,2 µU/ml e 10,0 µU/ml, com T4 livre e T4 total normais; Elevação transitória do TSH: Criança HC inicial ou suspeito HC que normalizou no seguimento, sem a l-tiroxina (TSH sérico ≤ 4,2 µU/ml, T4 livre ≥ 0,79 ng/dl e T4 total ≥ 7,2 µg/dl). A incidência média do HC permanente, da hipertirotropinemia e da elevação transitória do TSH no período foi calculada dividindo-se o número de crianças com cada uma das três condições pelo número total de crianças triadas.

Resultados: No diagnóstico inicial tivemos 37 casos de HC inicial (18,1%) e 167 suspeitos HC (81,9%). No diagnóstico final tivemos 46 casos de HC permanente (22,5%); 56 de hipertirotropinemia (27,5%) e 102 de elevação transitória do TSH (50,0%). Dos 37 casos HC inicial encontramos 23 (62,2%) de HC permanente; 9 (24,3%) de hipertirotropinemia; e 5 (13,5%) de elevação transitória do TSH. Dos 167 suspeitos encontramos 23 (13,8%) de HC permanente, 47 (28,1%) de hipertirotropinemia e 97 (58,1%) de elevação transitória do TSH. Encontramos uma incidência média de 1:4166 de HC permanente, 1:3448 de hipertirotropinemia e 1:1887 de elevação transitória do TSH. 86,5 % das crianças com diagnóstico inicial de HC e 41,9 % das suspeitas apresentam condição permanente (HC ou hipertirotropinemia).

Conclusões: O seguimento das crianças seja com o diagnóstico inicial de HC ou de suspeição é necessário para caracterizar a permanência ou transitoriedade do distúrbio, haja vista que a predição da evolução destas crianças é difícil.

Descritores: Triagem Neonatal. Hipotireoidismo Congênito. Tireotropina. Hormônios tireoidianos.

ABSTRACT

Objectives: The introduction of neonatal screening programs (NSP) led to an increased in detection of congenital hypothyroidism (CH). This increase may be due to ethnic composition (predominance of Iberian and Asian people), environmental factors (temperature and iodine intake) and inclusion of cases of transient CH and hyperthyrotropinemia, defined by moderate elevation of TSH with normal T4. The main objectives of this study were to evaluate, in children with altered neonatal screening tests in the NSP in the Northeastern Brazilian Sergipe state, the evolution for permanent or temporary condition and to evaluate the mean incidence of permanent CH, hyperthyrotropinemia and transient TSH elevation.

Subjects and methods: Review of medical records of children with altered neonatal and confirmatory TSH from 2004 to 2010 (levels more than 5.2 μU/ml and 4.2 μU/ml, respectively), followed at the Clinic of Pediatric Endocrinology of the University Hospital of the Federal University of Sergipe. From the confirmatory serum TSH values, children were classified as initial CH: serum TSH > 10.0 μU/ml; or suspect CH: serum TSH > 4.2 μU/ml and ≤ 10.0 μU/ml. According to follow-up parameters, the final diagnosis included three categories. Permanent CH: Serum TSH > 10.0 μU/ml, independent of T4 levels or current use of thyroxine; or without l-thyroxine use serum TSH level between 4.2 μU/ml and 10.0 μU/ml, but with low free T4 or total T4. Hyperthyrotropinemia: children without l-thyroxine use with serum TSH level between 4.2 μU/ml and 10.0 μU/ml with normal free T4 and total T4. Transient TSH elevation: Initial CH or suspect CH children which normalized in the follow up without l-thyroxine treatment (serum TSH ≤ 4.2 μU/ml, free T4 ≥ 0.79 ng/dl and total T4 ≥ 7.2 μg/dl). The mean incidence of permanent CH, hyperthyrotropinemia and transient TSH elevation in the period was calculated by dividing the number of children with each category for the total number of children screened.

Results: The initial diagnosis included 37 cases of initial CH (18.1%) and 167 suspect CH (81.9%). The final diagnosis included 46 cases of permanent CH (22.5%); 56 hyperthyrotropinemia (27.5%) and 102 transient TSH elevation (50.0%). Out of the 37 cases of initial CH, it was found 23 (62.2%) of permanent CH; 9 (24.3%) of hyperthyrotropinemia; and 5 (13.5%) of transient TSH elevation. Out of the 167 suspects, it was found 23 (13.8%) of permanent CH, 47 (28.1%) of hyperthyrotropinemia and 97 (58.1%) of transient TSH elevation. We found a mean incidence of 1:4166 of permanent CH, 1:3448 of hyperthyrotropinemia and 1:1887 of transient TSH elevation. 86.5% of children with an initial diagnosis of CH and 41.9% of suspicions have permanent condition (CH or hyperthyrotropinemia).

Conclusions: The follow-up of children with initial diagnosis and suspicion is necessary to characterize the permanence or not of the disorder, since the prediction of the evolution of children with initial CH or suspect is difficult.

Key words: Neonatal Screening. Congenital Hypothyroidism. Thyrotropin. Thyroid Hormones.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma de seleção da amostra das crianças triadas pelo PTN-SE, entre 2004 a 2010, obtendo-se 204 crianças para análise..... **30**

Figura 2- Linha do tempo da amostra selecionada (n=204) marcando a mediana dos tempos entre as etapas do PTN-SE, de 2004 a 2010..... **39**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição por faixa de TSH neonatal do diagnóstico final na amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010..... **36**

Tabela 2- Distribuição do diagnóstico final por faixa de TSH neonatal na amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010..... **36**

Tabela 3- Distribuição por faixa de TSH sérico confirmatório do diagnóstico final na amostra de 204 crianças, triadas pelo PTN-SE, 2004 a 2010..... **38**

Tabela 4- Distribuição do diagnóstico final por 02 faixas de TSH sérico confirmatório na amostra de 204 crianças, triadas pelo PTN-SE, 2004 a 2010..... **38**

Tabela 5- Distribuição do diagnóstico final por 03 faixas de TSH sérico confirmatório na amostra de 204 crianças, triadas pelo PTN-SE, 2004 a 2010..... **39**

Tabela 6- Cronologia dos eventos do PTN-SE na amostra de 204 crianças triadas de 2004 a 2010..... **40**

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Distribuição da amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010, de acordo com o diagnóstico inicial..... **32**

Gráfico 2- Distribuição da amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010, de acordo com o diagnóstico final..... **33**

Gráfico 3- Diagnóstico final dos 37 HC inicial e dos 167 suspeitos HC da amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010..... **34**

Gráfico 4- Distribuição por faixa de TSH neonatal do diagnóstico final da amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010 ..... **35**

Gráfico 5- Distribuição por faixa de TSH sérico confirmatório do diagnóstico final da amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010..... **37**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HC	Hipotireoidismo congênito
HT	Hormônios tireoidianos
HU-UFS	Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe
IC	Intervalo de confiança
MS	Ministério da Saúde
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PTN	Programa de Triagem Neonatal
PTN-SE	Programa de Triagem Neonatal em Sergipe
SES	Secretaria de Estado da Saúde
T3	3,5,3'-triiodotironina
T4	3,5,3',5'-tetraiodotironina ou tiroxina
TBG	Globulina ligadora da tiroxina
TPO	Tireoperoxidase
Trab	Anticorpos bloqueadores dos receptores de TSH
TRH	Hormônio liberador de tireotropina
TSH	Hormônio estimulante da tireoide ou tireotropina
TTR	Transtiretina

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	**14**
2	**REVISÃO DA LITERATURA**	**16**
2.1	**ANATOMIA DA TIREOIDE**	**16**
2.1.1	**Histologia da tireoide**	**16**
2.1.2	**Fisiologia da tireoide**	**16**
2.1.3	**Embriologia da tireoide**	**18**
2.2	**HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO**	**19**
2.2.1	**Conceito**	**19**
2.2.2	**Classificação e etiologia**	**19**
2.2.3	**Manifestações clínicas**	**20**
2.2.4	**Tratamento e seguimento**	**21**
2.3	**HISTÓRICO DOS PROGRAMAS DE TRIAGEM NEONATAL**	**22**
2.4	**PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL EM SERGIPE**	**22**
2.5	**PONTOS DE CORTE DE TSH NEONATAL E INCIDÊNCIA DE HC**	**23**
3	**OBJETIVOS**	**26**
4	**METODOLOGIA**	**27**
4.1.	**TIPO DE ESTUDO**	**27**
4.2	**CASUÍSTICA**	**27**
4.3	**FONTES DE DADOS**	**27**
4.4	**VARIÁVEIS**	**27**
4.5	**CLASSIFICAÇÃO DOS DADOS**	**28**
4.6	**SELEÇÃO DA AMOSTRA**	**29**
4.7	**CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**	**31**
4.8	**ANÁLISE ESTATÍSTICA**	**31**
5	**RESULTADOS**	**32**
5.1	**EVOLUÇÃO DO DIAGNÓSTICO PARA HC PERMANENTE, HIPERTIROTROPINEMIA E ELEVAÇÃO TRANSITÓRIA DO TSH EM CRIANÇAS COM TESTE DE TRIAGEM NEONATAL ALTERADO**	**32**
5.2	**DISTRIBUIÇÃO DO DIAGNÓSTICO FINAL POR FAIXA DE TSH NEONATAL**	**35**

5.3 DISTRIBUIÇÃO DO DIAGNÓSTICO FINAL POR FAIXA DE TSH SÉRICO CONFIRMATÓRIO 37
5.4 CRONOLOGIA DOS EVENTOS DO PTN-SE..... 39
5.5 INCIDÊNCIA MÉDIA DE CONDIÇÃO PERMANENTE E TRANSITÓRIA 40
6 DISCUSSÃO..... 41
7 CONCLUSÕES..... 45
REFERÊNCIAS..... 46
APÊNDICE A 51
ANEXO A 74
ANEXO B 75

1. INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é o estado clínico resultante da produção diminuída de hormônios tireoidianos (HT) ou da ação inadequada dos mesmos. Hipotireoidismo congênito (HC) é o hipotireoidismo presente ao nascimento, sendo frequentemente primário, e diagnosticado pela elevação do hormônio estimulante da tireoide (TSH) associado à redução da tiroxina (T4). O HC pode ser permanente ou transitório. O HC permanente resulta do desenvolvimento anormal da glândula tireoide (disgenesia) ou de uma falha na produção hormonal pela tireoide (disormonogênese). O HC transitório, definido como a remissão antes da introdução ou após a retirada da l-tiroxina, é mais comum nos prematuros e tem como principais etiologias: passagem transplacentária de anticorpos bloqueadores dos receptores de TSH (Trab) maternos, exposição materna a medicamentos antitireoidianos, deficiência ou excesso de iodo (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006; PARKS, J.S. et al., 2010).

A hipertirotropinemia é caracterizada por níveis elevados de TSH no período neonatal com T4 normal, apresentando como principais causas a maturação tardia do eixo hipotálamo-hipófise, a presença de anticorpos antitireoidianos, alterações na morfologia da tireoide ou alterações nos genes da tiroperoxidase, ou do receptor do TSH (CALACIURA, F. et al., 2002). Enquanto o HC transitório frequentemente remite em 4 a 6 semanas de vida, a distinção entre hipertirotropinemia transitória ou permanente geralmente requer um período de tempo mais longo de observação (PARKS, J.S. et al., 2010). Quando estas condições não forem constatadas, é preferível utilizar o conceito de elevação transitória do TSH.

O tratamento do HC transitório e da hipertirotropinemia ainda é controverso (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006), mas alguns autores descrevem que deve haver efeitos benéficos na completa função cerebral destas crianças quando tratadas (TATO, L. et al., 1994; EHRLICH, R.M., 1995). Se estas crianças forem colocadas em tratamento, o diagnóstico definitivo deve ser realizado após três anos de idade (PARKS, J.S. et al., 2010).

Antes dos programas de triagem neonatal (PTN) a incidência do HC era estimada em 1:7000 a 1:10000 (ALM, J.; LARSSON, A.; ZETTERSTROM, R. et al., 1978). Com os PTN, esta incidência média nos Estado Unidos aumentou de 1:3985 em 1987 para 1:2273 em 2002 (HARRIS, K.B.; PASS, K.A., 2007). Existe uma grande variação de incidência de HC entre os diversos programas de triagem no mundo. Na Europa foi relatada uma incidência média de 1:2709, variando de 1:1333 na Grécia até 1:13886 na Estônia (LOEBER, J.G., 2007). Vários

fatores podem influenciar na incidência do HC: a etnia, a diversidade ambiental e cultural, a prematuridade, o ponto de corte e os diferentes conceitos e metodologias adotados entre os programas (FORD, G.; LaFRANCHI, S.H., 2014; HINTON, C.F. et al., 2010; PARKS, J.S. et al., 2010; RAMALHO, A.R.O. et al., 2008).

O Ministério da Saúde (MS) do Brasil, em 2001, estabeleceu o Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) como o único centro de referência para o PTN em Sergipe (PTN-SE) (RAMALHO, R.J.R. et al., 2004; RAMALHO, A.R.O. et al, 2008). Desde 2004, o ponto de corte utilizado no PTN-SE é de 5,2 µU/ml (RAMALHO A.R.O., et al, 2008), menor que o sugerido (10 µU/ml) no manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010), mas de acordo com a tendência mundial de redução dos pontos de corte do TSH neonatal (CORBETTA, C. et al., 2009). Com a redução dos níveis de TSH neonatal tem sido possível diagnosticar casos menos severos de HC, bem como de HC transitório e de hipertirotropinemia.

A cada ano, centenas de milhões de testes de triagem para o HC são realizados em todo o mundo. Com a redução dos pontos de corte para o TSH (menor que 10 µU/ml), a incidência de falso-positivo dobrou, gerando ansiedade para os familiares e custos para os programas. A evolução para HC permanente ou transitório nas crianças com teste de triagem neonatal alterado é controversa, sendo necessário gerar dados sobre a evolução dessas crianças (KRUDE, K.; BLANKENSTEIN O., 2011).

Os objetivos principais do presente trabalho são avaliar a evolução do diagnóstico para condição permanente ou transitória em crianças com teste de triagem neonatal alterado para HC no PTN-SE no período entre 2004 a 2010 e estimar a incidência média do HC permanente, da hipertirotropinemia e da elevação transitória do TSH.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ANATOMIA DA TIREOIDE

A tireoide é uma das maiores glândulas endócrinas, pesando entre 15 a 20 gramas e é formada por um lobo direito e um lobo esquerdo que se localizam ântero-lateralmente à traqueia e são conectados por um istmo no plano médio-ventral. É altamente vascularizada e seu fluxo sanguíneo é cerca de cinco vezes maior que o peso da glândula. É suprida pelas artérias tireóideas superiores e inferiores. As artérias tireóideas superiores dividem-se em ramos anterior e posterior. Já as artérias tireóideas inferiores dividem-se em vários ramos que suprem a face póstero-inferior e os polos inferiores da glândula. Três pares de veias tireóideas geralmente formam o plexo venoso tireóideo: veias tireóideas superiores, veias tireóideas médias e veias tireóideas inferiores (MOORE, K.L.; DALLEY, A.F.; AGUR, A.M.R. et al., 2011; HALL, J.E., 2011).

2.1.1 Histologia da tireoide

A unidade funcional da tireoide é o folículo tireóideo, uma estrutura esférica com aproximadamente 200 a 300 µm de diâmetro, que é circundada por uma camada única de células epiteliais, os tireócitos, células epiteliais cuboides que secretam seus produtos para o interior dos folículos. O lúmen folicular é preenchido com coloide, constituído, em sua maior parte, pela tireoglobulina, uma glicoproteína de peso molecular elevado. Cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 70 resíduos de tirosina, que são os principais substratos que se combinam com o iodo para formar os hormônios tireoidianos (JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J., 2013; HALL, J.E., 2011).

2.1.2 Fisiologia da tireoide

A tireoide secreta 90% de 3,5,3’,5’-tetraiodotironina (T4 ou tiroxina) e 10% de 3,5,3’-triiodotironina (T3). O T4 é principalmente um pro-hormônio. O T3 é a forma ativa e é cerca de quatro vezes mais potente que o T4, mas está presente no sangue em menor quantidade e tem uma meia-vida mais curta. A síntese dos hormônios tireoidianos ocorre em quatro etapas: Síntese de tireoglobulina: ocorre no retículo endoplasmático granuloso sendo

secretada pelo complexo de Golgi no interior de vesículas que se dirigem para a porção apical da célula e são liberadas para o lúmen do folículo; Captação de iodeto: O iodeto é transportado do sangue através das células do epitélio tireóideo de forma ativa pela ação de um *symporter* de sódio-iodeto, também conhecido por bomba de iodeto, que cotransporta um íon iodeto junto com dois íons sódio. A energia para esse transportador é fornecida pela bomba de sódio-potássio-ATPase e a concentração de iodeto intracelular gerada é cerca de 30 vezes maior que a do sangue; Ativação de iodeto: O iodeto é transportado do tireócito para dentro do folículo por meio de um transportador de iodeto-cloreto chamado pendrina. O iodeto é oxidado para iodo por uma peroxidase; Iodação dos resíduos de tirosina: No interior do coloide o iodo é incorporado às moléculas de tirosina da tireoglobulina (iodação da tirosina). O iodo oxidado está associado à peroxidase tireoidiana, que reduz a duração desse processo, portanto enquanto a molécula de tireoglobulina é liberada pelo aparelho de Golgi ou secretada pela membrana apical da célula para o coloide, o iodo se liga a cerca de um sexto de seus aminoácidos tirosina (organificação da tireoglobulina). A tirosina é inicialmente iodada para monoiodotirosina e, então, para di-iodotirosina. Quando duas moléculas de di-iodotirosina se unem formam o T4 e quando uma molécula de monoiodotirosina se une a uma de di-iodotirosina formam o T3. Toda essa sequência de reações é catalisada pela tireoperoxidase (TPO) (KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A., 2009; HALL, J.E., 2011; JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J., 2013).

A hipófise anterior secreta o TSH, cujos efeitos sobre a tireoide são: aumento da proteólise da tireoglobulina liberando T4 e T3 para o sangue; aumento da atividade da bomba de iodeto; aumento da iodização da tirosina; aumento do tamanho e atividade secretória das células tireoidianas; aumento do número de células tireoidianas. A secreção do TSH é controlada pelo hormônio liberador de tireotropina (TRH), secretado por neurônios peptidérgicos do hipotálamo e transportado para a hipófise anterior pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário (HALL, J.E., 2011).

Nos tecidos praticamente todo T4 sofre conversão periférica em T3 por ação das desiodases específicas para as tironinas. A maior parte da conversão de T4 em T3 ocorre pela desiodase tipo 1 em tecidos como fígado, rins e musculatura esquelética. O cérebro mantém níveis intracelulares de T3 constantes pela ação da desiodase tipo 2. Já a desiodase tipo 3 converte T4 em uma forma inativa, o T3 reverso. Para a liberação dos HT, as células foliculares da tireoide captam coloide por endocitose, sendo este coloide digerido por enzimas lisossômicas e as ligações entre as porções iodinadas e o restante da molécula de tireoglobulina quebradas. Na corrente sanguínea, T4 e T3 circulam ligados a proteínas, sendo

que apenas 0,03% do T4 total e 0,3% do T3 total encontram-se em estado livre. Cerca de 70% de T3 ou T4 circulante estão ligados à globulina ligadora da tiroxina (TBG); 10 a 15% ligada a transtiretina (TTR), 15 a 20% à albumina e 3% às lipoproteínas (KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A., 2009; HALL, J.E., 2011; JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J., 2013).

Os HT ativam a transcrição nuclear de um grande número de genes, sintetizando grande número de enzimas e proteínas estruturais. Como resultado há aumento na atividade metabólica de quase todos os tecidos corporais, estímulo do metabolismo dos carboidratos e lipídios, aumento do metabolismo basal, redução do peso corporal, aumento do fluxo sanguíneo e do débito cardíaco, aumento da frequência e da força cardíaca, aumento da utilização do oxigênio, aumento da motilidade gastrointestinal, efeitos excitatórios sobre o sistema nervoso central, aumento da força muscular, além do efeito sobre outras glândulas endócrinas (HALL, J.E., 2011).

Os HT também regulam a velocidade e o ritmo do desenvolvimento do sistema nervoso central. Sua deficiência na gestação e no início da infância diminui o crescimento do córtex cerebral e cerebelar, a proliferação dos axônios e a ramificação dos dendritos, assim como a sinaptogênese, mielinização e migração celular. Danos cerebrais irreversíveis ocorrem no HC não reconhecido e não tratado imediatamente após o nascimento (KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A., 2009).

2.1.3 Embriologia da tireoide

A tireoide começa a formar-se cerca de 24 dias após a fecundação, a partir de um espessamento endodérmico mediano no soalho da faringe primitiva, que constitui o primórdio da tireoide. A tireoide em desenvolvimento desce pelo pescoço e, por um período, fica conectada à língua por um tubo estreito, o ducto tireoglosso. Na sétima semana a tireoide assume sua forma definitiva e atinge sua localização final no pescoço, o ducto tireoglosso já degenerou e desapareceu. A abertura proximal do ducto tireoglosso persiste como uma pequena fosseta, o forame cego. Um lobo piramidal se estende para cima, a partir do istmo, em cerca de 50% das pessoas. Desde a 11ª semana já podem ser demonstradas a concentração de iodo e a síntese tiroidiana e por volta da 20ª semana os níveis do TSH fetal e da tiroxina começam a aumentar, chegando a níveis adultos em torno da 35ª semana (MOORE, K.L.; PERSAUD T.V.N., 2008).

2.2 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

2.2.1 Conceito

O hipotireoidismo é caracterizado pela deficiência dos hormônios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser classificado em primário, quando a deficiência hormonal se deve à incapacidade parcial ou total da glândula tireoide em produzir hormônios tireoidianos, ou central, quando há deficiência de hormônios tireoidianos por falta de estímulo hipofisário ou hipotalâmico (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010). No hipotireoidismo primário ocorrerá elevação do TSH em resposta à diminuição dos HT. Quando o hipotireoidismo encontra-se presente ao nascimento é chamado de hipotireoidismo congênito (HC).

2.2.2 Classificação e etiologia

O HC pode ser permanente ou transitório. O HC permanente é mais frequentemente resultante de anormalidade no desenvolvimento da glândula tireoide, as chamadas disgenesias (agenesia, hipogenesia e ectopia), ou resulta de defeito na hormonogênese tireoidiana, as chamadas disormonogêneses. A etiologia na grande maioria dos casos tidos como disormonogênese tireoidiana permanece desconhecida (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006; RASTOGI, M.V.; LaFRANCHI, S.H., 2010).

O HC transitório refere-se a uma deficiência temporária dos HT, descoberto ao nascimento, porém depois retornando à função tireoidiana normal, o que ocorre geralmente nos primeiros meses de vida e atribuído à passagem transplacentária de medicações, passagem transplacentária de anticorpos maternos, deficiência ou excesso de iodo (RASTOGI, M.V.; LaFRANCHI, S.H., 2010). Deve-se distinguir o HC transitório do teste de triagem falso-positivo, que apresenta triagem anormal, porém teste confirmatório no soro normal (PARKS, J.S. et al., 2010).

Todas as crianças com diagnóstico de HC, exceto aquelas com aplasia de tireoide confirmada, devem ser avaliadas sem terapia aos três anos de idade para determinar se o hipotireoidismo é transitório (PARKS, J.S. et al., 2010). Estudo realizado por Silva et al., 2005, encontrou que 15 das 21 crianças com HC transitório apresentaram valores de TSH ao primeiro exame sérico bastante elevados (acima de 50 até 583,4 µUI/ml) sugerindo HC permanente grave, embora mais tarde se comprovasse transitório. Ao contrário, também houve várias crianças com HC permanente que apresentaram TSH sérico inicial limítrofe, e

mais tarde, ao estudo etiológico, foram detectadas anormalidades tireoidianas graves. Este achado confirma que valores iniciais de TSH não devem ser usados como parâmetro de diferenciação entre HC permanente e HC transitório. Como a natureza transitória do hipotireoidismo não pode ser reconhecida em muitos casos, o tratamento inicialmente deverá ser similar aos casos de HC permanente (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006).

Hipertirotropinemia é a elevação do TSH, a despeito do T4 normal, sendo o tratamento destas crianças controverso (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006). A hipertirotropinemia possui etiologia heterogênea tendo por principais causas a maturação tardia do eixo hipotálamo-hipófise, a presença de anticorpos antitireoidianos, alterações na morfologia da tireoide ou alterações nos genes da tiroperoxidase ou do receptor do TSH (CALACIURA, F. et al., 2002). A hipertirotropinemia geralmente requer um período de tempo mais longo para distinguir entre os casos permanentes e transitórios. Como parte das crianças são colocadas em terapia, o diagnóstico definitivo deve ser realizado após três anos de idade (PARKS, J.S. et al., 2010; RASTOGI, M.V.; LaFRANCHI, S.H., 2010).

Tanto o HC quanto a hipertirotropinemia podem ser transitórios, portanto pode haver diferenças significativas entre as taxas de incidência de HC transitório a depender se em sua definição é feita ou não a distinção entre HC transitório e hipertirotropinemia transitória (PARKS, J.S. et al., 2010). Quando estas condições não forem constatadas, é preferível utilizar o conceito de elevação transitória do TSH.

2.2.3 Manifestações clínicas

O quadro clínico resultante da deficiência dos HT dependerá do grau e do tempo de duração dessa deficiência, afetando praticamente todos os tecidos em maior ou em menor intensidade. Os principais sinais e sintomas do HC são: icterícia neonatal prolongada, dificuldade de sugar, letargia, hérnia umbilical, língua protusa ou macroglossia, constipação intestinal, hipotermia, choro rouco, alargamento de fontanelas, respiração ruidosa, congestão nasal, atraso na queda do coto umbilical, anemia, livedo reticularis, pele seca, hipotonia muscular, sonolência excessiva, bradicardia, sopro cardíaco, mixedema, bócio, diminuição da velocidade de crescimento, atraso na dentição, retardo na maturação óssea, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental (GRANT, D.B. et al, 1992; SETIAN, N., 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010). O efeito mais temível é a deficiência

mental, sendo o HC a causa mais comum de deficiência mental evitável em crianças (CORBETTA, C. et al., 2009, SIMONS, W.F. et al., 1994).

A observação clínica é de valor limitado na detecção do HC, pois somente 5% das crianças são diagnosticadas clinicamente no período neonatal e em mais de 50% dos casos não se observam sinais clínicos nas primeiras semanas de vida (BRAGA, C.; FONSECA, A., 2008; NASCIMENTO, M.L., 2011). Quando os sinais e sintomas do HC estão presentes já houve comprometimento do sistema nervoso central, em grande parte irreversível, portanto o diagnóstico deve ser precoce e realizado através de triagem neonatal (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010).

2.2.4 Tratamento e seguimento

O hormônio da tiroide é essencial para o desenvolvimento do SNC e as 2ª a 3ª primeiras semanas de vida são cruciais para o início do tratamento do HC, minimizando o tempo em que o cérebro é exposto à hipotiroxinemia, prevenindo assim danos neurológicos graves e levando a resultado neurocognitivo normal ou quase normal em crianças com HC (LaFRANCHI, S.H.; AUSTIN, J., 2007; KRUDE, K.; BLANKENSTEIN O., 2011; CORBETTA, C. et al., 2009).

As doses recomendadas para a reposição de l-tiroxina por kg de peso por idade são: 0 a 28 dias de vida= 10 a 15 µg/kg/dia; 1 a 6 meses de vida= 7 a 10 µg/kg/dia; 7 a 11 meses de vida= 6 a 8 µg/kg/dia; 1 a 5 anos= 4 a 6 µg/kg/dia; 6 a 12 anos= 3 a 5 µg/kg/dia; 13 a 20 anos= 3 a 4 µg/kg/dia e adultos 1 a 2 µg/kg/dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010).

O cérebro em desenvolvimento tem uma dependência crítica de hormônio da tireoide nos primeiros 2 a 3 anos de vida e a monitorização deve ser mais rigorosa nesse período. A monitorização laboratorial deve ser realizada a cada 1 a 2 meses nos primeiros seis meses de vida, 3 a 4 meses dos 6 meses aos 3 anos de vida, 6 a 12 meses após os 6 anos de vida e a cada 4 semanas após qualquer mudança na dose. O objetivo é manter os valores de TSH dentro dos valores de referência, preferencialmente entre 0,5 a 2,0 mU/l (LaFRANCHI, S.H.; AUSTIN, J., 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010).

O tratamento deve ser mantido por toda a vida, porém nos casos em que há suspeita de HC transitório ou hipertirotropinemia, após os três anos de idade o tratamento pode ser suspenso por um curto período com o objetivo de reavaliar a função tireoidiana (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010; PARKS, J.S. et al., 2010).

O tratamento não deve ser adiado a fim de realizar investigação etiológica, pois a questão mais importante é propiciar o eutiroidismo (RASTOGI, M.V.; LaFRANCHI, S.H., 2010).

2.3 HISTÓRICO DOS PROGRAMAS DE TRIAGEM NEONATAL

Em Quebec, 1971, foi desenvolvida a triagem para HC com a dosagem do T4 em papel filtro, possibilitando o diagnóstico precoce de HC em 4 de 30000 triagens realizadas (DUSSAULT, J.H.; LABERGE, C. et al., 1973). Em 1974, a triagem para HC foi incorporada à triagem que já era realizada para fenilcetonúria e para tirosinemia para todos os recém-nascidos da província de Quebec (DUSSAULT, J.H. et al.,1999).

A introdução da triagem neonatal para HC possibilitou um desenvolvimento mental normal para crianças que de outra forma seriam severamente deficientes. Após a triagem neonatal, o retardo mental praticamente desapareceu nos países onde a mesma é realizada de forma universal, embora algum grau de distúrbio de aprendizagem ainda possa ser observado (SIMONEAU-ROY, J. et al., 2004; BARGAGNA, S. et al., 1999). O tratamento do HC baseado na triagem neonatal é, portanto, uma das realizações mais bem sucedidas na área da medicina preventiva (KRUDE, K.; BLANKENSTEIN O., 2011).

Em 1990, foi criada a lei federal nº 8069, estabelecendo a obrigatoriedade da realização da triagem neonatal para HC e fenilcetonúria em todo o Brasil e, em 2001, foi implantado pelo MS o PNTN por meio da portaria GM/MS nº 822 de 6 de junho de 2001 (MEDEIROS-NETO, G., 2004). O PNTN preconiza a triagem para a detecção do HC através da dosagem do TSH em papel filtro (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010).

2.4 PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL EM SERGIPE

Em Sergipe os programas de triagem para HC foram iniciados pela Secretaria de Estado da Saúde (SES) em 04 de maio de 1993, utilizando um laboratório privado para a realização dos exames (RAMALHO, R.J.R.; VALIDO, D.P.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. et al., 2000). Em 1998, o PTN-SE sofreu reestruturação com a criação de uma coordenação única, centralizada na SES, e com a inclusão dos serviços municipais de saúde descentralizados de coleta no interior do estado, envolvendo o laboratório central da SES (Instituto Parreiras Horta), o laboratório do HU-UFS, sendo o ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário o serviço de referencia para o acompanhamento dos casos alterados.

Em 18 de outubro de 2001 o HU-UFS foi credenciado pelo MS (PT/GM/MS N^0 451) como o único serviço público de referência em triagem neonatal (RAMALHO, A.R.O. et al, 2008). A partir de fevereiro de 2003 as ações do laboratório do PTN-SE foram concentradas apenas no HU-UFS, tornando-se esse o serviço de referência para o programa em Sergipe, o que facilita a realização de estudos populacionais (RAMALHO, R.J.R. et al., 2004).

No PTN-SE realizado pelo SUS, as amostras de sangue são colhidas em papel filtro nos postos de saúde e maternidades de todo o estado. No período de 2004 a 2010, a coleta nos postos de saúde deveria ocorrer idealmente entre o 3º ao 5º dias de vida, sendo que em recém-nascidos internados por mais de três dias de vida a coleta ocorria na maternidade. As amostras do papel filtro são encaminhadas ao laboratório do HU-UFS. No laboratório, é realizada a dosagem do TSH neonatal em papel filtro em duas amostras e calculada a média dos resultados. No PTN-SE o ponto de corte do TSH neonatal é de 5,2 µU/ml, o que corresponde a aproximadamente a média das concentrações mais quatro desvios-padrão (RAMALHO, A.R.O. et al., 2008). Quando o laboratório detecta uma criança com TSH neonatal alterado, é informado ao serviço social, que por sua vez convoca a criança para coleta de sangue venoso para exame confirmatório, através da dosagem sérica do TSH (até 2011 pelo método imunofluorimétrico), e encaminha a mesma para consulta médica e acompanhamento. Após os três anos de idade é realizada a suspensão da medicação para a realização da cintilografia da tireoide para investigação etiológica e dosagem do TSH para avaliar a permanência ou transitoriedade do hipotireoidismo.

2.5 PONTOS DE CORTE DE TSH NEONATAL E INCIDÊNCIA DE HC

O ponto de corte de TSH neonatal de 50 mU/l, no início dos programas, era capaz de identificar os casos graves de HC. Este ponto de corte foi progressivamente reduzido com o passar dos anos e o debate atual discute um ponto de corte que gira em torno de 5 mU/l. Essa redução nos níveis de ponto de corte para o TSH tem possibilitado o diagnóstico de casos leves de HC, previamente perdidos (KRUDE, K.; BLANKENSTEIN O., 2011).

No Brasil, o manual de normas técnicas e rotinas operacionais do PNTN, segunda edição, de 2004, sugere o ponto de corte para o TSH neonatal maior que 20 mUI/l. O Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para HC, Portaria SAS/MS Nº 56, de 29 de janeiro de 2010, considera o ponto de corte para o TSH neonatal de maior que 20 mUI/l por radioimunoensaio ou maior que 15 mUl/l por ensaios imunofluorimétricos e cita o estudo de Corbetta et al., 2009, observou que a utilização do ponto de corte de TSH neonatal de 10

mUl/l aumenta sensivelmente a identificação de crianças com HC. Tal estudo avaliou crianças com ponto de corte de TSH neonatal de 12 mU/l (1999 e 2002) e de 10 mU/l (2003 e 2005) e verificou que 45% das crianças com HC teriam sido perdidas com o ponto de corte anterior de 20 mU/l. Além disto, a reavaliação destas crianças aos 3 a 5 anos mostrou disfunção tireoidiana permanente em 78% dos HC.

Nos últimos anos a preocupação com falsos-negativos tem sido uma constante entre os serviços de triagem neonatal e temos assistido a uma mudança muito grande na triagem neonatal no Brasil com o ponto de corte do TSH neonatal para convocar as crianças variando entre os programas (FRANÇA, S.N.; DOMINGOS, M.T., 2008, NASCIMENTO, M.L., 2011).

Na Grécia, com a redução do ponto de corte do TSH neonatal de 20 para 10 µU/ml houve um aumento em 28% no número de crianças tratadas e um aumento de 10 vezes na taxa de falso-positivos, porém, no seguimento, a maioria das crianças (88,7%) mostrou ser HC permanente indicando que o aumento da incidência do HC com a redução do ponto de corte não foi devido a HC transitório (MENGRELI, C. et al., 2010).

Korada et al., 2010, reduziram o limite de corte do TSH para 6 mU/l. As crianças com TSH entre 6 e 20 mU/l eram encaminhadas para uma segunda coleta, que se persistisse acima de 6 mU/l, seria encaminhada para avaliação médica e laboratorial. Das 67 crianças com TSH entre 6,1 e 10 mU/l no teste inicial, quatro continuaram com o TSH maior que 6 mU/l na segunda amostra e 2 foram diagnosticadas com HC.

Em Sergipe, desde 2004, o PTN considera o ponto de corte de 5,2 µU/ml do TSH neonatal, fundamentado na distribuição dos valores de TSH neonatal na população considerada normal. Entre janeiro de 2005 a agosto de 2006, 87 crianças foram convocadas com TSH neonatal menor que 10 µU/ml, sendo que destas, 8 (9,19%) tiveram TSH sérico confirmatório acima de 10 µU/ml, que não teriam sido identificadas caso o ponto de corte do TSH neonatal fosse maior, conforme recomendado pelo PNTN (RAMALHO, A.R.O. et al., 2008, MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010).

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período entre maio de 2005 e outubro de 2007, foi reduzido o ponto de corte do PTN. Crianças com TSH menor que 5 mUI/l foram consideradas normais e entre 5 e 10 mUI/l consideradas limítrofes, sendo solicitada uma nova amostra em papel-filtro. Se a segunda amostra fosse maior que 5 mUI/l, convocava-se a criança para determinação do TSH no soro. Caso o valor de TSH sérico se mostrasse abaixo ou igual a 4 mUI/l, considerava-se normal. Se apresentasse valores acima de 4 mUI/l, a criança seria

avaliada e acompanhada clinicamente. Das 76.800 crianças avaliadas, sete foram diagnosticadas com hipotireoidismo e receberam tratamento, o que não aconteceria com o nível de corte de 10 mUI/l (MACIEL, L.M.Z., 2008).

O ponto de corte para a triagem neonatal para o HC tem sido assunto controverso e a grande variação da incidência do HC nas diversas regiões pode estar relacionada, dentre outros fatores, aos diferentes pontos de corte adotados por cada serviço. É preciso considerar a triagem neonatal como um processo com efeitos sobre a criança, sua família e a sociedade como um todo, e que são realizadas centenas de milhões de triagens para HC em todo o mundo a cada ano, cuja taxa de falso-positivo dobrou com a redução do ponto de corte do TSH para 5 a 10 mU/l (KRUDE, K.; BLANKENSTEIN O., 2011), o que implica em geração de custos tanto diretos quanto indiretos. Desta forma, há necessidade em gerar novos dados sobre a evolução destas crianças.

3. OBJETIVOS

- Avaliar a evolução do diagnóstico para HC permanente, hipertirotropinemia e elevação transitória do TSH em crianças com teste de triagem neonatal alterado para HC no PTN-SE;

- Comparar os diagnósticos de HC permanente, hipertirotropinemia e elevação transitória do TSH segundo os níveis de TSH neonatal;

- Comparar os diagnósticos de HC permanente, hipertirotropinemia e elevação transitória do TSH segundo os níveis de TSH sérico confirmatório;

- Avaliar a cronologia dos eventos do PTN-SE;

- Estimar a incidência média do HC permanente, hipertirotropinemia e elevação transitória do TSH no período entre 2004 a 2010.

4. METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo retrospectivo analítico.

4.2 CASUÍSTICA

Crianças com teste do pezinho alterado para HC no PTN-SE, convocadas no período de 2004 a 2010.

Critérios de inclusão:

- TSH neonatal alterado (maior que 5,2 µU/ml);
- Confirmação em TSH sérico (maior que 4,2 µU/ml);

Critérios de exclusão:

- Ausência do prontuário ou de dados no ambulatório do HU-UFS, serviço de referência no PTN-SE;
- Perda de seguimento antes do diagnóstico final estabelecido.

4.3 FONTES DE DADOS

Foram utilizadas as seguintes fontes para a coleta dos dados:

- Banco de dados do laboratório do HU/UFS;
- Banco de dados do ambulatório do HU/UFS;
- Prontuários do ambulatório do HU-UFS, serviço de referência do PTN-SE.

4.4 VARIÁVEIS

Foram coletadas as seguintes variáveis:

- Data de nascimento;
- Gênero;
- Procedência;
- Prematuridade;
- TSH neonatal;

- TSH confirmatório;
- TSH, T4 livre e T4 total séricos no seguimento (22 consultas, sendo em média uma consulta a cada dois meses no primeiro ano de vida e uma consulta a cada três meses até os cinco anos);
- Tempos (em dias): idade na coleta do TSH neonatal, tempo de chegada do teste de triagem ao laboratório, tempo para o resultado do TSH neonatal, idade na coleta do TSH sérico confirmatório, idade na primeira consulta.

4.5 CLASSIFICAÇÃO DOS DADOS

De acordo com os níveis de TSH neonatal em amostras de sangue colhidas em papel filtro, dosados pelo método imunofluorimétrico (Auto-DELFIA *technology* - *Perkin-Elmer Life Sciences, Turku, Finland*), as crianças foram classificadas:

- Normal: TSH neonatal menor ou igual a 5,2 µU/ml;
- TSH neonatal alterado: TSH neonatal maior que 5,2 µU/ml.

Pelo protocolo do PTN-SE, as crianças com TSH neonatal alterado são convocadas pelo serviço social e encaminhados para coleta de exames séricos confirmatórios (TSH, T4 total e T4 livre) e consulta médica. A partir do primeiro exame sérico de TSH, ou TSH confirmatório, realizado pelo método imunofluorimétrico até 2011, as crianças foram classificadas quanto ao diagnóstico inicial:

- Normal: TSH sérico menor ou igual a 4,2 µU/ml;
- HC inicial: TSH sérico maior que 10,0 µU/ml;
- Suspeito HC: TSH sérico maior que 4,2 µU/ml e menor ou igual a 10,0 µU/ml.

As crianças foram reclassificadas ao final de cada consulta quanto à evolução clínica e diagnóstico. Quando não possuía critério que permitisse reclassifica-la era mantida com o diagnóstico da consulta anterior.

Os critérios para o diagnóstico final foram:

- HC permanente: TSH sérico maior que 10,0 µU/ml, independente de valores de T4 ou do uso de tiroxina; ou sem l-tiroxina com TSH sérico entre 4,2 µU/ml e 10,0 µU/ml, mas com T4 livre ou T4 total baixos (menor que 0,79 ng/dl e 7,2 µg/dl, respectivamente);
- Hipertirotropinemia: Criança sem l-tiroxina, com TSH sérico entre 4,2 µU/ml e 10,0 µU/ml, com T4 livre e T4 total normais;

- Elevação transitória do TSH: Criança HC inicial ou suspeito HC que normalizou no seguimento, sem a l-tiroxina (TSH sérico menor ou igual a 4,2 µU/ml, T4 livre maior ou igual a 0,79 ng/dl e T4 total maior ou igual a 7,2 µg/dl).

Criança em uso de medicação apresentou duas possibilidades:

- TSH sérico menor que 10,0 µU/ml: mantida com o diagnóstico anterior até a suspensão da medicação para avaliação e classificação adequada;
- TSH sérico acima de 10,0 µU/ml: classificada como HC permanente.

Criança com tratamento suspenso de forma orientada (suspenso pelo médico) ou espontânea (suspenso pelo responsável), por período superior a um mês, e com TSH sérico de controle normal, foi considerada elevação transitória do TSH.

Em nosso trabalho não fizemos distinção entre o HC transitório e a hipertireotropinemia transitória, sendo ambos considerados como elevação transitória do TSH.

4.6 SELEÇÃO DA AMOSTRA

No período de 2004 a 2010 foram realizadas 193.794 triagens pelo PTN-SE, com cobertura de 76,96% (passando de 70,44% em 2004 para 79,78% em 2010, conforme descrito no anexo A), sendo 713 triagens alteradas (0,368%) e, destas, 317 (44,5%) confirmando a alteração em exame sérico, cujos prontuários foram buscados no ambulatório do HU-UFS a fim de avaliar seguimento e diagnóstico final. Crianças cujos prontuários não foram encontrados ou perderam seguimento antes de concluir o diagnóstico final foram excluídas da pesquisa. Foram elegíveis para o presente estudo 204 crianças (28,6% dos testes alterados ou 64,3% dos testes confirmados), com seus respectivos diagnósticos inicial e final, conforme demonstrado na figura 1. Destas 204 crianças, 84,8% foram nascidas a termo, 56,9 % do sexo masculino e 78,9% procedentes do interior do Estado.

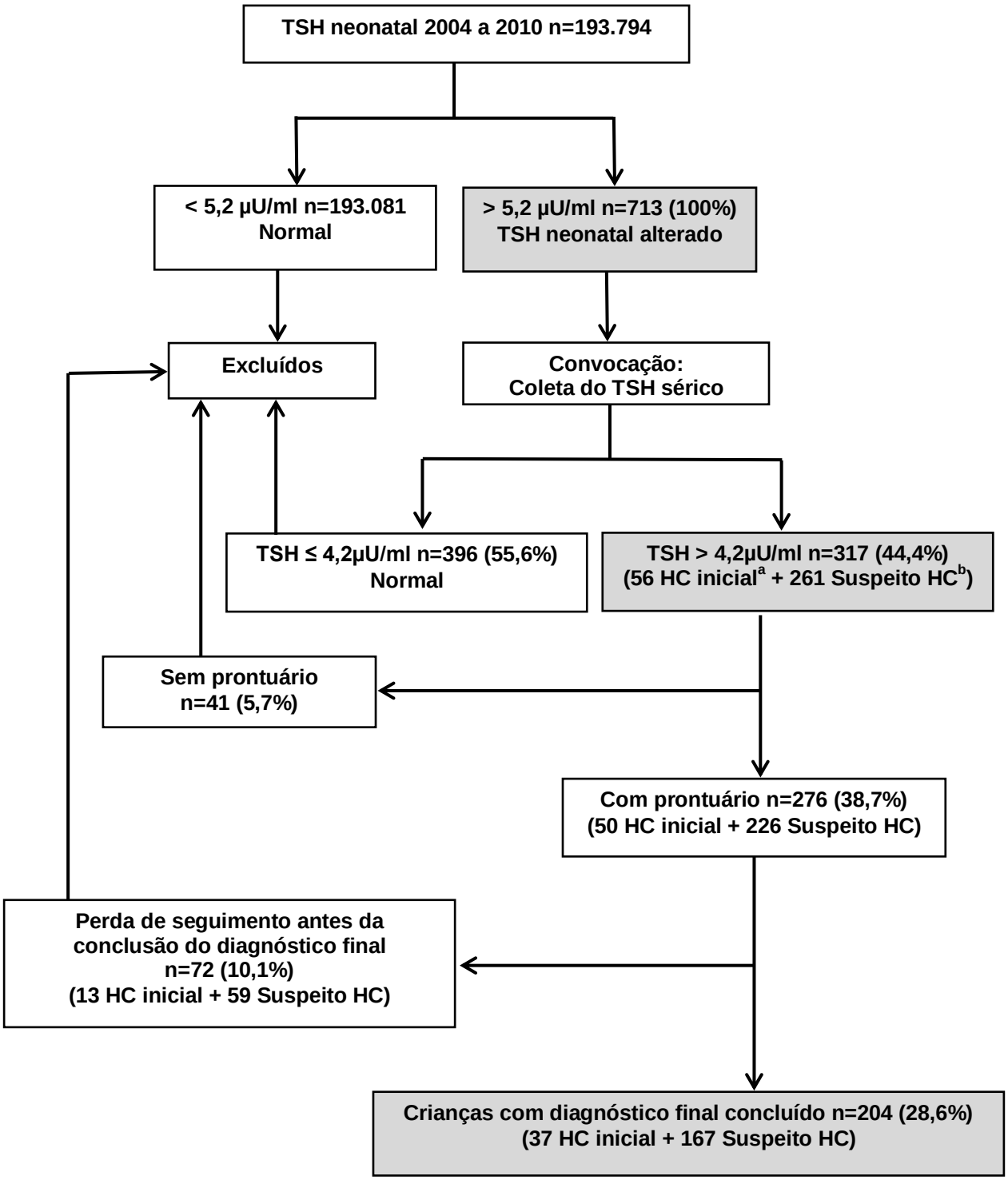

Figura 1- Fluxograma de seleção da amostra das crianças triadas pelo PTN-SE, entre 2004 a 2010, obtendo-se 204 crianças para análise.

[a] TSH > 10 µU/ml
[b] TSH > 4,2 µU/ml e ≤ 10 µU/ml

4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP-UFS) sob o parecer número 453323 (Anexo B).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística utilizou-se o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), IBM, versão 21.0, sendo considerado valor de significância como menor que 0,05.

As variáveis quantitativas contínuas foram descritas como média; desvio padrão e valores mínimo e máximo; ou mediana e distância interquartílica, caso não atendesse o pressuposto de normalidade. Tal pressuposto foi avaliado por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

As variáveis categóricas foram sumarizadas como frequência simples e percentagem e para relacionar as variáveis categóricas entre si utilizou-se o teste do qui-quadrado ou teste de coeficiente de contingência.

O cálculo da incidência média de cada condição e seus respectivos IC95% foi realizado através do *WinPepi* versão 4.0, utilizando-se a fórmula:

$$\frac{\text{Número de crianças afetadas}}{\text{Número de crianças triadas*}}$$

* Número de crianças triadas no período foi de 193794.

5. RESULTADOS

5.1 EVOLUÇÃO DO DIAGNÓSTICO PARA HC PERMANENTE, HIPERTIROTROPINEMIA E ELEVAÇÃO TRANSITÓRIA DO TSH EM CRIANÇAS COM TESTE DE TRIAGEM NEONATAL ALTERADO.

Das 204 crianças de nossa amostra, o diagnóstico HC inicial correspondeu a 18,1% (n=37) e suspeito HC correspondeu a 81,9% (n=167), conforme representado no gráfico 1.

Considerando as 37 crianças diagnosticadas com HC inicial, a relação sexo feminino para sexo masculino foi de 21 para 16, correspondendo a uma razão de 1,3:1.

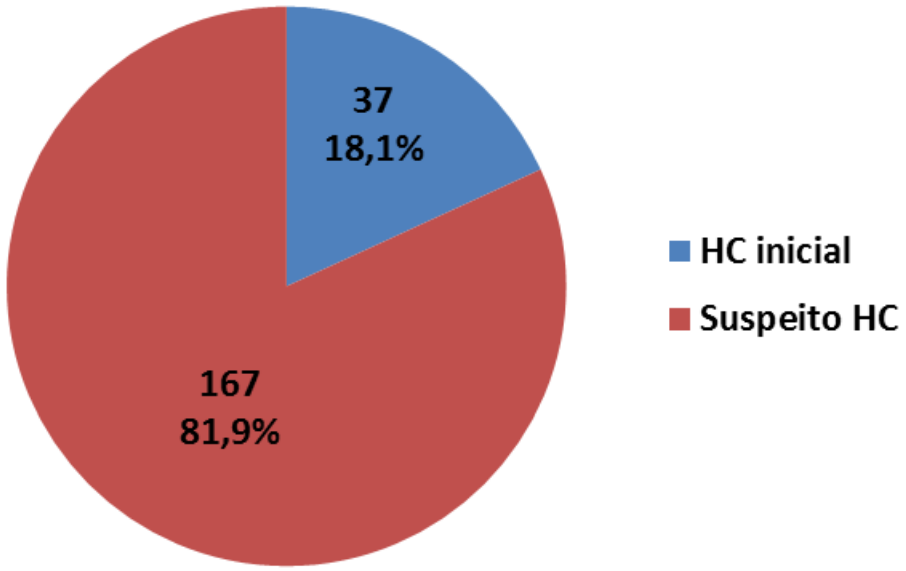

Gráfico 1- Distribuição da amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010, de acordo com o diagnóstico inicial.

No diagnóstico final a frequência de HC permanente foi de 22,5% (n= 46), de hipertirotropinemia foi de 27,5% (n=56) e de elevação transitória do TSH foi de 50,0% (n= 102), conforme representado no gráfico 2.

As condições permanentes juntas (HC permanente e hipertirotropinemia) corresponderam à metade das crianças e outra metade correspondeu à elevação transitória do TSH. Comparando os grupos HC permanente e hipertirotropinemia verificamos que apresentaram frequência semelhante, com p=0,25.

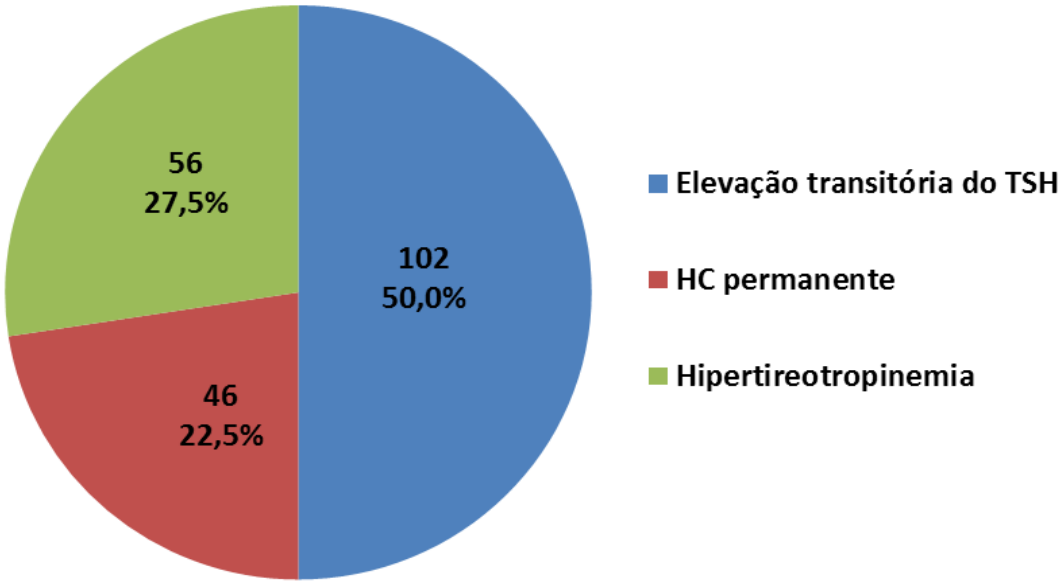

Gráfico 2- Distribuição da amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010, de acordo com o diagnóstico final.

Das 37 crianças diagnosticadas com HC inicial, 23 (62,2%) permaneceram HC, 09 (24,3%) evoluíram como hipertirotropinemia e 05 (13,5%) como elevação transitória do TSH. Entre as 167 crianças com diagnóstico inicial suspeito HC, 23 (13,8%) evoluíram no diagnóstico final como HC permanente, 47 (28,1%) foram diagnosticados hipertirotropinemia, enquanto que a maior parte, 97 (58,1%), foi elevação transitória do TSH (Gráfico 3). Entre os grupos HC inicial e suspeito HC, houve variação significativa na distribuição dos desfechos do diagnóstico final com p<0,001.

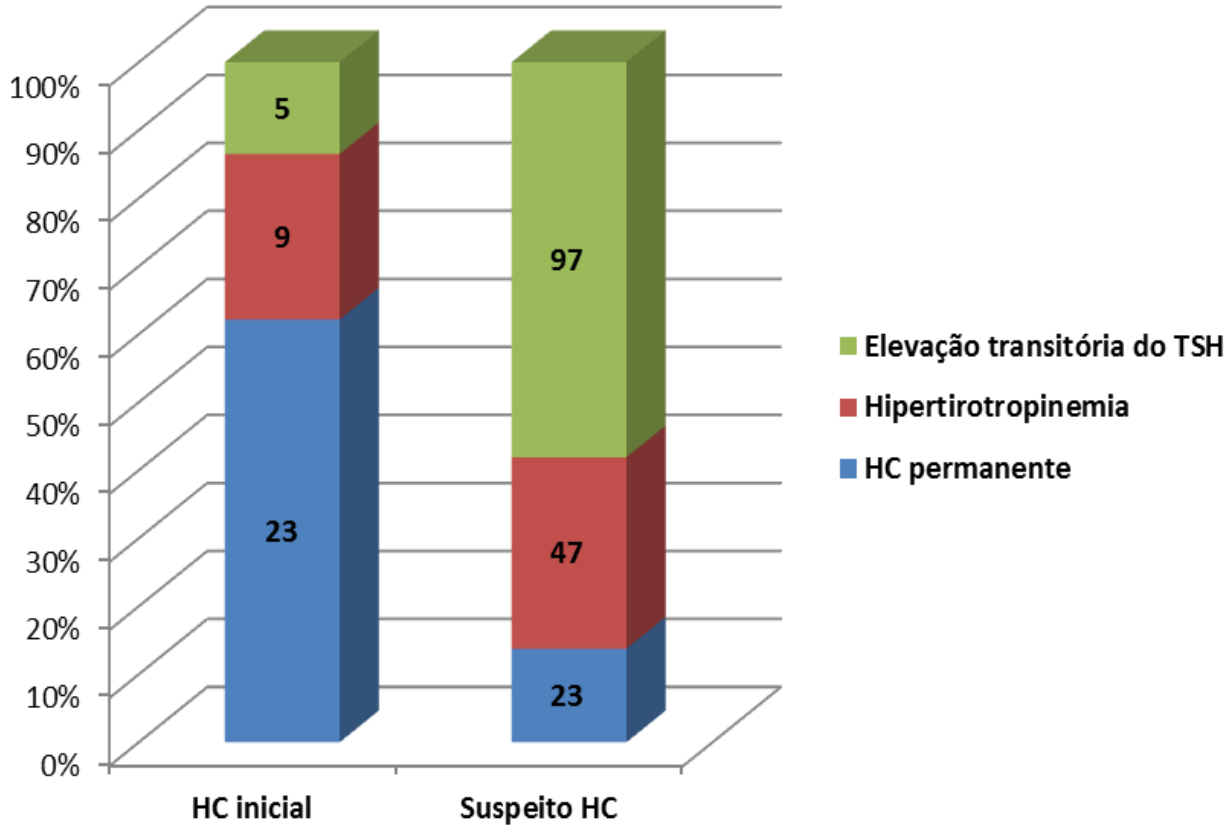

Gráfico 3- Diagnóstico final dos 37 HC inicial e dos 167 suspeitos HC da amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010.

5.2 DISTRIBUIÇÃO DO DIAGNÓSTICO FINAL POR FAIXA DE TSH NEONATAL

A média de TSH neonatal na amostra foi de 14,04 ± 31,34 µU/ml (mínimo 5,24 µU/ml e máximo 230,00 µU/ml). Os níveis de TSH neonatal apresentaram uma distribuição em que mais de 50% das crianças possuíam valores inferiores a 6,51 µU/ml, sendo 25% dos valores inferiores a 5,7 µU/ml e 25% dos valores acima de 8,28 µU/ml.

Da nossa amostra, 172 crianças apresentaram o TSH neonatal entre 5,21 e 10,00 µU/ml. Dentre elas, o diagnóstico final de elevação transitória do TSH foi mais frequente que de hipertirotropinemia e de HC permanente (54,7%; 29,6% e 15,7% respectivamente). Nas 32 crianças que apresentaram o TSH neonatal acima de 10 µU/ml houve maior frequência de HC permanente em relação à elevação transitória do TSH e hipertirotropinemia (59,4%; 25,0% e 15,6% respectivamente), conforme demonstrado no gráfico 4 e na tabela 1.

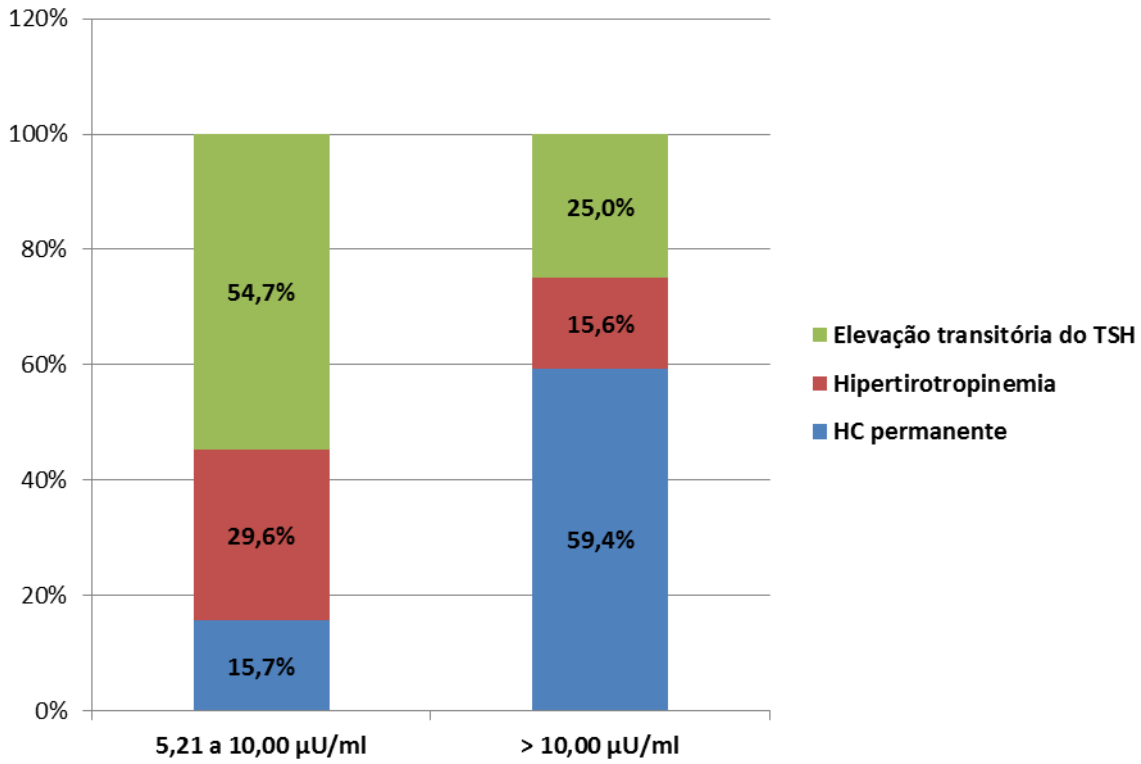

Gráfico 4- Distribuição por faixa de TSH neonatal do diagnóstico final da amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010.

Observamos que, como o valor absoluto de crianças convocadas com TSH neonatal entre 5,21 e 10,00 µU/ml foi muito maior que o valor absoluto de crianças convocadas com TSH neonatal acima de 10 µU/ml (172 e 32, respectivamente), em termo absoluto, houve mais HC permanente convocado com TSH neonatal entre 5,21 e 10,00 µU/ml do que com o TSH neonatal acima de 10 µU/ml (27 e 19, respectivamente), conforme demonstrado na tabela 2.

Tabela 1- Distribuição por faixa de TSH neonatal do diagnóstico final na amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010.

Diagnóstico final	**TSH neonatal 5,21 a 10,00 µU/ml n (%)**	**TSH neonatal > 10,00 µU/ml n (%)**
HC permanente	27 (15,7)	19 (59,4)
Hipertirotropinemia	51 (29,6)	5 (15,6)
Elevação transitória do TSH	94 (54,7)	8 (25,0)
Total	**172 (100,0)**	**32 (100,0)**

Tabela 2- Distribuição do diagnóstico final por faixa de TSH neonatal na amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010.

TSH neonatal (µU/ml)	**HC permanente n (%)**	**Hipertirotropinemia n (%)**	**Elevação transitória do TSH n (%)**
5,21 a 10,00	27 (58,7)	51 (91,1)	94 (92,2)
> 10,00	19 (41,3)	5 (8,9)	8 (7,8)
Total	**46 (100,0)**	**56 (100,0)**	**102 (100,0)**

5.3 DISTRIBUIÇÃO DO DIAGNÓSTICO FINAL POR FAIXA DE TSH SÉRICO CONFIRMATÓRIO

A média de TSH confirmatório foi de 24,95 ± 87,17 µU/ml (mínimo 4,21 µU/ml e máximo 743,00 µU/ml). Os níveis de TSH confirmatório apresentaram uma distribuição em que mais de 50% das crianças possuíam valores inferiores a 5,85 µU/ml, sendo 25% dos valores inferiores a 4,86 µU/ml e 25% dos valores acima de 8,24 µU/ml.

As 167 crianças com TSH sérico confirmatório entre 4,21 e 10,00 µU/ml apresentaram maior frequência de elevação transitória do TSH e de hipertirotropinemia do que de HC permanente (58,1%; 28,1% e 13,8% respectivamente). Já o grupo de 37 crianças com TSH sérico confirmatório acima de 10 µU/ml apresentou o contrário, maior percentual de HC permanente em relação à hipertirotropinemia e elevação transitória do TSH (62,2%; 24,3% e 13,5% respectivamente), conforme demonstrado no gráfico 5 e tabela 3.

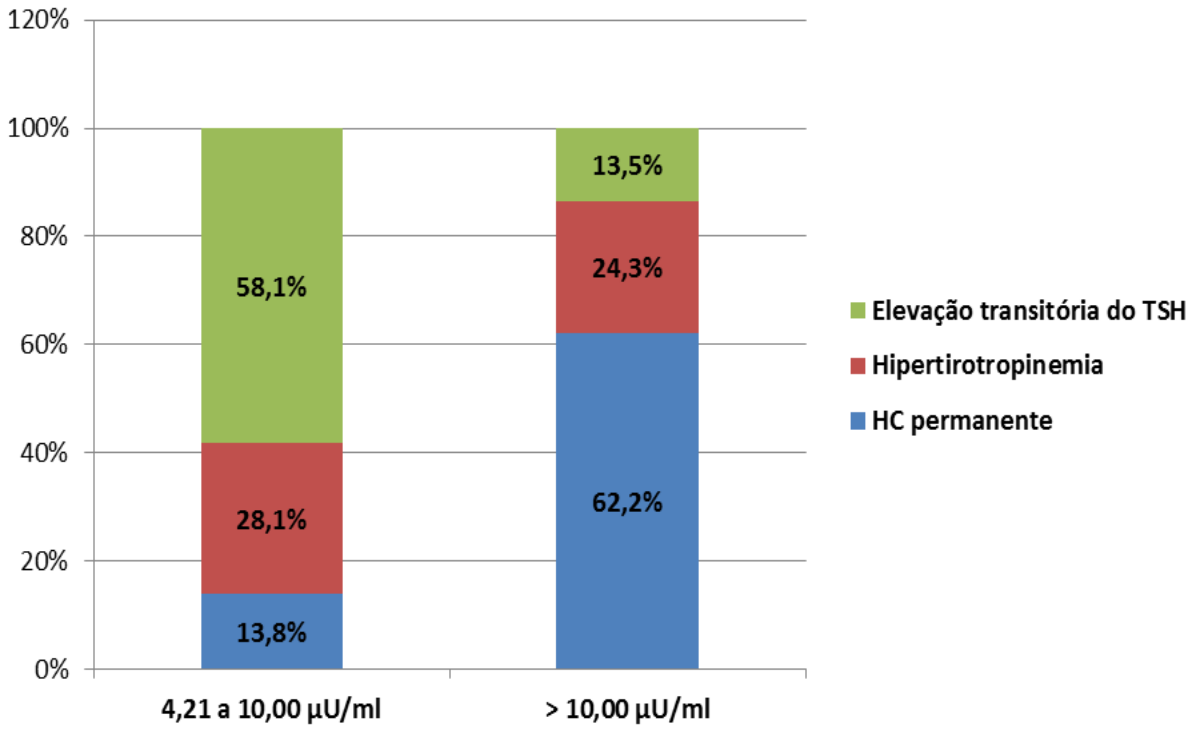

Gráfico 5- Distribuição por faixa de TSH sérico confirmatório do diagnóstico final da amostra de 204 crianças triadas pelo PTN-SE, de 2004 a 2010.

Apesar de o número absoluto de crianças confirmadas com TSH sérico entre 4,21 e 10,00 µU/ml ter sido bem maior que o número absoluto de crianças confirmadas com TSH sérico acima de 10 µU/ml (167 e 37, respectivamente), o número absoluto de crianças com HC permanente foi igual entre os grupos (23 crianças em ambos os grupos), conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 3- Distribuição por faixa de TSH sérico confirmatório do diagnóstico final na amostra de 204 crianças, triadas pelo PTN-SE, 2004 a 2010.

Diagnóstico final	**TSH sérico 4,21 a 10,00 µU/ml n (%)**	**TSH sérico > 10,00 µU/ml n (%)**
HC permanente	23 (13,8)	23 (62,2)
Hipertirotropinemia	47 (28,1)	9 (24,3)
Elevação transitória do TSH	97 (58,1)	5 (13,5)
Total	**167 (100,0)**	**37 (100,0)**

Tabela 4- Distribuição do diagnóstico final por 02 faixas de TSH sérico confirmatório na amostra de 204 crianças, triadas pelo PTN-SE, 2004 a 2010.

TSH confirmatório (µU/ml)	**HC permanente n (%)**	**Hipertirotropinemia n (%)**	**Elevação transitória do TSH n (%)**
4,21 a 10,00	23 (50,0)	47 (84,0)	97 (95,1)
> 10,00	23 (50,0)	9 (16,0)	5 (4,9)
Total	**46 (100,0)**	**56 (100,0)**	**102 (100,0)**

Na tabela 5 subdividimos o grupo de crianças confirmadas com TSH sérico entre 4,21 e 10,00 µU/ml em dois grupos: TSH sérico entre 4,21 e 6,00 µU/ml e TSH sérico entre 6,01 e 10,00 µU/ml e verificamos que 7 crianças (6,6%) que evoluíram com HC permanente apresentaram o primeiro TSH sérico (confirmatório) entre 4,21 e 6,00 µU/ml, o que correspondeu a 15,2% dos HC permanente.

Tabela 5- Distribuição do diagnóstico final por 03 faixas de TSH sérico confirmatório na amostra de 204 crianças, triadas pelo PTN-SE, 2004 a 2010.

Diagnóstico final	**TSH sérico 4,21 a 6,00 µU/ml n (%)**	**TSH sérico 6,01 a 10,00 µU/ml n (%)**	**TSH sérico > 10,00 µU/ml n (%)**
HC permanente	7 (6,6)	16 (26,2)	23 (62,2)
Hipertirotropinemia	30 (28,3)	17 (27,9)	9 (24,3)
Elevação transitória do TSH	69 (65,1)	28 (45,9)	5 (13,5)
Total	**106 (100,0)**	**61 (100,0)**	**37 (100,0)**

5.4 CRONOLOGIA DOS EVENTOS DO PTN-SE

Na figura 2 temos a linha do tempo com a mediana do tempo em dias entre as etapas do PTN-SE. A mediana e a distância interquartílica do tempo (em dias) entre as etapas do PTN-SE estão listados na tabela 6. A idade na primeira consulta foi 65,17 ± 33,8 dias (mínimo de 22 e máximo de 257 dias).

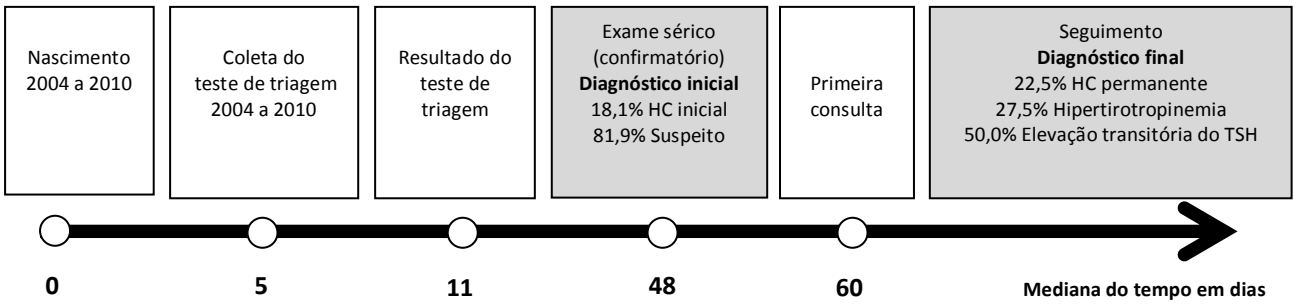

Figura 2- Linha do tempo da amostra selecionada (n=204) marcando a mediana dos tempos entre as etapas do PTN-SE, de 2004 a 2010.

Tabela 6- Cronologia dos eventos do PTN-SE na amostra de 204 crianças triadas de 2004 a 2010.

Evento cronológico	**Mediana (distância interquartílica)** **Tempo em dias**
Idade na coleta do TSH neonatal	5 (4)
Tempo de chegada do papel filtro ao laboratório	8 (9)
Tempo para o resultado do TSH neonatal	11 (13)
Idade na coleta do confirmatório	48 (25)
Idade na primeira consulta	60 (34)

5.5 INCIDÊNCIA MÉDIA DE CONDIÇÃO PERMANENTE E TRANSITÓRIA

A incidência média calculada para o período de 2004 a 2010, em relação às crianças triadas foi de 1:1887 de condição permanente (IC 95% de 1:2325 a 1:1562), sendo que HC permanente apresentou incidência média no período de 1:4166 (IC 95% de 1:5882 a 1:3125) e hipertirotropinemia incidência média no período de 1:3448 (IC 95% de 1:4545 a 1:2631). A incidência média de elevação transitória do TSH foi 1:1887 (IC 95% de 1:2325 a 1:1562).

6. DISCUSSÃO

Analisamos a evolução dos casos alterados no teste de triagem neonatal para o HC permanente, para a hipertirotropinemia persistente (descrita como hipertirotropinemia) e para a elevação transitória do TSH. HC permanente e a hipertirotropinemia parecem espectros de gravidades diferentes da mesma doença de caráter permanente. Embora controverso, do ponto de vista ético, é aconselhável tratar o mais precocemente possível estas três condições, para garantir o pleno potencial neurocognitivo dos acometidos (PARKS, J.S. et al., 2010).

Em nosso trabalho, o seguimento das crianças com teste sérico confirmatório alterado revelou que metade das mesmas apresentou diagnóstico final de condição permanente (22,5% de HC permanente e 27,5% de hipertirotropinemia).

Analisando diagnóstico inicial em relação ao diagnóstico final, verificamos que 86,5% das crianças HC inicial e 41,9% das crianças com diagnóstico inicial suspeito HC apresentam evolução para condição permanente (HC permanente ou hipertirotropinemia).

Observamos maior frequência de progressão para HC permanente em crianças com diagnóstico inicial de HC e maior frequência de progressão para elevação transitória do TSH em crianças com diagnóstico inicial de suspeito HC, todavia os 13,8% de crianças com diagnóstico inicial suspeito HC que evoluíram para HC permanente justificam o seguimento de todas as crianças com teste alterado, inclusive dos casos mais leves (suspeitos) e reavaliação em idade oportuna.

A nossa taxa de evolução para condição permanente (86,5%) nos diagnosticados como HC inicial é semelhante à de Michigan (EUA), no período entre outubro de 2003 a dezembro de 2007, com 72 crianças reavaliadas após os três anos de idade, das quais 75% evoluíram para HC permanente e 25% HC transitório (KORZENIEWSKI S.J., et al., 2013). Em Paris, a análise de 79 crianças com HC e tireoide tópica (portanto casos menos graves de HC), com critérios diagnósticos menos rigorosos que os nossos (HC transitório sendo considerado TSH menor que 6 µU/ml após a suspensão do tratamento por pelo menos 4 semanas e HC permanente TSH maior que 7 µU/ml) verificou que 62% crianças apresentaram HC permanente e 38% crianças apresentaram HC transitório (GALDINO R. et al., 2005). Na Itália, outro estudo avaliou o seguimento de 84 crianças também com HC e tireoide tópica depois da suspensão do tratamento após os 3 anos de idade e encontrou 34,5% das crianças com HC permanente e necessidade de reintrodução da medicação, 27,4% de hipertirotropinemia persistente (TSH 5 a10 µU/ml) e 38,1% de HC transitório (RABBIOSI,

S. et al., 2013). Desta forma, o seguimento de todas as crianças é necessário, mesmo dos casos mais leves, para caracterizar a permanência ou transitoriedade do distúrbio, haja vista que a predição da evolução destas crianças é difícil, mesmo naquelas com tireoide tópica.

Nos últimos anos, a preocupação com falso negativo tem sido uma constante entre os PTN, com diferentes pontos de corte tendo sido adotados entre os programas (FRANÇA, S.N., DOMINGOS, M.T. 2008; NASCIMENTO, M.L., 2011). Em nossa amostra, em crianças com TSH neonatal entre 5,21 e 10,00 µU/ml o diagnóstico final elevação transitória do TSH foi mais frequente (54,7%). Como o valor absoluto de crianças convocadas com TSH neonatal entre 5,21 e 10,00 µU/ml foi muito maior que crianças com TSH neonatal acima de 10 µU/ml (172 e 32, respectivamente), em valor absoluto, houve mais crianças com HC permanente convocadas com TSH neonatal entre 5,21 e 10,00 µU/ml do que com o TSH neonatal acima de 10 µU/ml (27 e 19, respectivamente), ou seja, mais da metade (58,7%) das crianças com HC permanente foi diagnosticada com TSH neonatal na convocação entre 5,21 a 10,00 µU/ml (tabela 2). Com o ponto de corte de TSH neonatal de 10,00 µU/ml teriam sido deixadas de serem convocadas 172 crianças, sendo que 78 evoluíram com doença permanente (27 HC permanente e 51 hipertirotropinemia). Por outro lado, este menor ponto de corte propiciou maior frequência de crianças com elevação transitória do TSH.

Em relação ao TSH sérico confirmatório entre 4,21 e 10,00 µU/ml o diagnóstico final elevação transitória do TSH também foi mais frequente (58,1%). Neste caso, apesar de o número absoluto de crianças confirmadas com TSH sérico entre 4,21 e 10,00 µU/ml também ter sido bem maior que o número absoluto de crianças confirmadas com TSH sérico acima de 10 µU/ml (167 e 37, respectivamente), o número absoluto de crianças com HC permanente foi igual entre os grupos (23 crianças em ambos os grupos), ou seja, encontramos que metade das crianças com HC permanente foi diagnosticada com o TSH confirmatório entre 4,2 e 10,0 µU/ml. Com o ponto de corte de TSH confirmatório de 10,0 µU/ml perderíamos 70 crianças que evoluíram com condição permanente (23 HC permanente e 47 hipertirotropinemia).

Verificamos que 7 crianças (6,6% das crianças TSH sérico confirmatório entre 4,21 e 6,00 µU/ml ou 15,2% dos HC permanente) teriam sido perdidas caso o ponto de corte do TSH fosse 6,00 µU/ml, conforme recomendações nacionais (MACIEL et a, 2013).

Korada et al., 2010, baixaram o limite de corte do TSH para 6 mU/l e observaram que das 67 crianças com TSH entre 6,1 e 10 mU/l no teste inicial, 4 continuaram com o TSH maior que 6 mU/l na segunda amostra e 2 foram diagnosticadas com HC. Em Santa Catarina, o ponto de corte recomendado é de 6 mU/l, pois com 10 mU/l deixam-se de diagnosticar alguns casos de HC (NASCIMENTO, M.L., 2011). Estudo realizado no Rio de Janeiro

verificou uma expressiva quantidade de casos de HC permanente triados com TSH neonatal entre 4,5 e 10 mU/L confirmados com sérico maior que 10 mU/L (62,6%) sugerindo o ponto de corte de TSH neonatal de 4,5 mU/L a fim de não perder casos HC, mesmo sendo necessário realizar mais exames confirmatórios (BARONE, B. et al., 2013).

Em nosso meio a idade na coleta, tanto do TSH neonatal quanto do TSH sérico confirmatório, ainda é tardia. A mediana da idade das crianças por ocasião da coleta foi de cinco dias, acima do tempo ideal preconizado de até quatro dias de vida (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010). Uma vez que a concentração do TSH neonatal decresce com a idade até se estabilizar entre 11 e 15 dias de vida, o ponto de corte deve ser adequado à realidade de tempo na coleta dos exames de cada população (RAMALHO, A.R.O. et al., 2008). O tempo para o resultado do teste de triagem apresentou mediana de 11 dias. A altitude, associado ao clima quente em Sergipe, que apresenta médias anuais de temperatura entre 25º e 26ºC (ARAÚJO, H.M. et al., 2010), parecem não reduzir significativamente os valores do TSH (dados não publicados). Porém, maior tempo de coleta e de ensaio não são as únicas justificativas para a redução do ponto de corte do TSH neonatal, uma vez que tem havido tendência mundial na redução dos pontos de corte. Fatores étnicos, como já citados na introdução, parecem constituir a razão mais plausível para a tendência mundial de redução do mesmo a fim de não perder casos, independente dos tempos de coleta e de ensaio (ALBERT, B.B. et al., 2012).

A incidência média nos sete anos do estudo das condições permanentes foi de 1:1887 (HC permanente 1:4166 e hipertirotropinemia 1:3448) e elevação transitória do TSH com incidência de 1:1887. Como a incidência média de condição permanente foi similar à incidência média de condição transitória, é difícil prever quais casos evoluirão de forma permanente ou transitória, portanto sugerimos acompanhar todos os casos.

Na Itália foi encontrado uma incidência de 1:1446 de casos de HC confirmados com ponto de corte de 10 a 12 mU/l, entre 1999 e 2005 (CORBETTA, C. et al., 2009). De acordo com menores pontos de corte de TSH neonatal em seis PTN ao redor do mundo, onde o ponto de corte foi reduzido de maior que 20 a 25 mU/I para maior que 6 a 10 mU/I, cada programa relatou aproximadamente o dobro da incidência de HC, passando de 1:3500 para 1:1714 (FORD, G.; LaFRANCHI, S.H., 2014).

Além da tendência mundial na redução do ponto de corte na triagem neonatal, o que ocasionaria a inclusão de hipertirotropinemia e HC transitório, com consequente aumento na incidência do HC, outro fator que pode relacionado à incidência do HC são fatores étnicos. É descrito que hispânicos e asiáticos apresentam as maiores incidências, 1:1600 e 1:2380,

respectivamente (FORD, G.; LaFRANCHI, S.H., 2014). O nordeste do Brasil tem 60% da população de origem europeia (PENA, S.D.J. et al., 2011) estando Sergipe na região em que os portugueses iniciaram a colonização do Brasil. É possível que a ascendência ibérica possa provocar um aumento da incidência do HC, haja visa à proximidade geográfica e histórica entre ibéricos e hispânicos.

A análise da cronologia dos eventos do PTN revela que o maior tempo entre as etapas do programa foi entre o resultado do TSH neonatal e a coleta do exame confirmatório, cuja mediana foi de 48 dias de vida, o que também esteve de acordo com trabalho prévio publicado pelo mesmo serviço (RAMALHO, A.R.O. et al., 2008). É imperativo aumentar a velocidade do processo de triagem a fim de trazer nossa mediana de idade na primeira consulta (60 dias) para o recomendado que é de até 14 dias de vida (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010).

Todas as 317 crianças com o teste confirmatório alterado deveriam iniciar o seguimento ambulatorial, no entanto, verificamos uma frequência 12,9% de crianças sem prontuário. Além disso, a frequência de perda de seguimento antes de concluir o diagnóstico final foi de 22,6%. Se levarmos em consideração perda de seguimento em geral, incluindo os casos com diagnóstico final concluído, esse número sobe para 38,0%, similar a dois diferentes estudos realizados nos EUA (44,7% e 38%), o que estaria relacionado a restrições financeiras e outras barreiras (KORZENIEWSKI S.J., et al., 2013; KEMPER, A.R.; OUYANG, L.; GROSSE S., 2010). Esses dados demonstram a necessidade de monitorar o seguimento de crianças triadas no PTN para o HC, como é foi feito nas doenças de notificação compulsória, com busca ativa dos faltosos, de forma a reduzir a perda de seguimento e consequentemente minimizar o risco de sequelas nestas crianças.

Dentre as limitações em nosso trabalho poderíamos citar o fato de estarmos trabalhando com fonte de dados secundários, a qualidade dos dados do arquivo, as diferentes metodologias, os diferentes conceitos sobre HC, sobre hipertirotropinemia e sobre elevação transitória do TSH e os diferentes pontos de corte tanto para a triagem como para a confirmação.

Desta forma concluímos que por ser difícil prever quais dos casos alterados no exame de triagem neonatal evoluirão de forma permanente ou transitória. Portanto é necessário acompanhar os casos com HC inicial e os suspeitos HC, para caracterizar sua evolução para condição permanente ou transitória.

7. CONCLUSÕES

- Crianças com diagnóstico inicial suspeito HC evoluem em 41,9% para condições permanentes (13,8% para HC permanente e 28,1% para hipertirotropinemia);

- Com o ponto de corte de TSH neonatal acima de 10 µU/ml, 172 crianças deixariam de ser triadas, dentre elas 27 crianças que evoluíram com HC permanente (58,7%);

- O ponto de corte de TSH sérico confirmatório de 10 µU/ml implicaria em uma perda de 23 crianças (50,0%) que evoluíram com HC permanente, sendo que destas, 7 com TSH confirmatório entre 4,21 e 6,00 µU/ml;

- Os tempos despendidos entre as diversas fases do PTN-SE demostraram estar acima do preconizado na literatura, encontrando-se o intervalo mais crítico entre o resultado do TSH neonatal e a coleta do exame confirmatório;

- A incidência média entre 2004 a 2010 foi de 1:4166 para o HC permanente, 1:3448 para a hipertirotropinemia e 1:1887 para elevação transitória do TSH.

REFERÊNCIAS

ALBERT, B.B. et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 97, n.9, p. 3155-3160, 2012.

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

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

ARAÚJO, H.M. et al. O clima de Aracaju na interface com a Geomorfologia de Encostas. Scientia Plena 6, 085401, 2010.

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

BARONE, B. et al. Avaliação do valor de corte de TSH em amostras de filtro na triagem neonatal para diagnóstico de hipotireoidismo congênito no Programa "Primeiros Passos" – IEDE/RJ**. Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 57, n. 1, p. 57-61, 2013.

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

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

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

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

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

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

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

FORD, G.; LaFRANCHI, S.H. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. **Best practice & research clinical endocrinology & metabolism,** v. 28, p. 175-187, 2014.

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

GALDINO R. et al. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. **Clinical Endocrinology.** v. 62, p. 444-448, 2005.

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

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

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

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

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

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

JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. Glândulas endócrinas. In: __. **Histologia básica I**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap 20, p. 385 a 409.

KEMPER, A.R.; OUYANG, L.; GROSSE S. Discontinuation of thyroid hormone treatment among children in the United States with congenital hypothyroidism: findings from health insurance claims data. **BMC Pediatrics**, v. 10, n. 9, 2010. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/9>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2015.

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

KORADA, S.M. et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. [Internet]. **Arch Dis Child,** v. 95, n.3, p. 169-73, 2010. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679574. Acesso em: 09 out. 2012.

KORZENIEWSKI S.J., et al. Transient Hypothyroidism at 3-Year Follow-Up among Cases of Congenital Hypothyroidism Detected by Newborn Screening. **J Pediatr.**, v. 162, n. 1, p. 177-182, Jan. 2013.

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

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

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

MACIEL, L.M.Z. Diagnóstico: novos valores de corte? In: MEDEIROS-NETO, G.; KNOBEL, M. **Hipotireoidismo congênito no Brasil: Desafios à busca de soluções.** São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2008, p. 81-5.

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

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

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal**. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Portaria GM/MS nº 822/GM** Em 06 de junho de 2001. Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>. Acesso em: 09 out. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas** - volume I. Capítulo: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hipotireoidismo congênito. Portaria SAS/MS Nº 56, de 29 de janeiro de 2010. Pág. 409-421, 2010. <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_v1.pdf> Acesso em: 12 fev. 2015.

MOORE, K.L.; DALLEY, A.F.; AGUR, A.M.R. **Anatomia orientada para a clínica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap. 8, p. 970-1039.

MOORE, K.L.; PERSAUD T.V.N. O aparelho faríngeo. In: ___. **Embriologia clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap. 9, p. 162-198.

NASCIMENTO, M.L. et al. Avaliação do programa de rastreamento neonatal para o hipotireoidismo congênito da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia,** v. 47, n.1, p. 75-81, 2003.

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

PALHARES, H.M.C. et al. Incidence of congenital hypothyroidism in the city of Uberaba/Minas Gerais and etiological evaluation of the affected subjects. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia,** v. 56, n.5, p. 305-312, 2012.

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

PENA, S.D.J. et al. The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. **PLoS ONE** 6(2): e17063. doi:10.1371/journal.pone.0017063, 2011.

RABBIOSI, S. et al. Congenital Hypothyroidism With Eutopic Thyroid Gland: Analysis of Clinical and Biochemical Features at Diagnosis and After Re-Evaluation. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 4, p. 1395-1402, Abr. 2013.

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

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

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

RAMOS, A.J.S. et al. Avaliação do Programa de Rastreamento de Doenças Congênitas em Campina Grande - PB, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 3, Jun. 2003.

RASTOGI, M.V.; LaFRANCHI, S.H. Congenital hypothyroidism. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 5:17, 2010. <http://www.ojrd.com/content/5/1/17> Acesso em: 12 fev. 2015.

SCHOEN, E.J. et al. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodine (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. **Pediatrics**, v. 114, n. 6, 2004.

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

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

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

SILVA, L.O. et al. Hipotireoidismo Congênito Transitório: Perfil das crianças identificadas no Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia,** v. 49, n. 4, p. 521-528, 2005.

STRANIERI, I.; TAKANO, A.O. Avaliação do Serviço de Referência em Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Mato Grosso, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia,** v. 53, n. 4, p. 446-452, 2009.

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE. Pró-reitoria de pós-graduação e pesquisa. Núcleo de pós-graduação e educação. **MANUAL DE NORMAS PARA A ELABORAÇÃO DE DISSERTAÇÕES E TESES**. São Cristóvão: Editora UFS, 2012.

APÊNDICE A

ARTIGO

Evolution to permanent or transient conditions in children with altered TSH neonatal screening tests in Sergipe, Brazil

Diana M. Matos, Roberto J. R. Ramalho, Bruno M. Carvalho, Maria Augusta C. T. Almeida, Luciana F. D. Passos, Talmay T. S. Vasconcelos, Enaldo V. Melo, Carla R. P. Oliveira, Elenilde G. Santos, Karla F. Resende, Manuel H. Aguiar-Oliveira.

Department of Medicine, University Hospital, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil

Corresponding author: Manuel H. Aguiar-Oliveira

Address: Rua Cláudio Batista s/n, Bairro Sanatório, CEP 49060-100, Aracaju, Sergipe, Brazil.

Phone: 00 55 7921051803 / 00 55 79 88112558

Email: herminio@infonet.com.br

Abbreviated title: Evolution of children with altered neonatal TSH

Keywords: Neonatal Screening. Congenital Hypothyroidism. Thyrotropin. Thyroid Hormones.

Word count: 2775

Type of manuscript: original article

ABSTRACT

Objectives: To assess the evolution to permanent or transient conditions in children with altered TSH neonatal screening tests in Sergipe, from 2004 to 2010, and the mean incidence of these conditions.

Subjects and methods: From the confirmatory serum TSH values, the children were classified as initial congenital hypothyroidism (CH) or suspect CH. From the evolution, they were classified as permanent CH, hyperthyrotropinemia, or transient TSH elevation. The mean incidence of each condition was calculated by dividing the number of affected children with one of the three conditions for the number of children screened in the period.

Results: Initial diagnosis included 37 cases of CH (18.1%) and 167 suspects CH (81.9%). Final diagnosis included 46 cases of permanent CH (22.5%), 56 of hyperthyrotropinemia (27.5%) and 102 of transient TSH elevation (50.0%). Out of the 37 cases of initial CH, 23 (62.2%) had permanent CH; nine (24.3%) had hyperthyrotropinemia; and five (13.5%) transient TSH elevation. Out of the 167 suspects CH, 23 (13.8%) had permanent CH, 47 (28.1%) hyperthyrotropinemia and 97 (58.1%) transient TSH elevation. The mean incidence from 2004 to 2010 was 1:4,166 for permanent CH; 1:3,448 for hyperthyrotropinemia; and 1:1,887 for transient TSH elevation. 86.5% of children with an initial diagnosis of CH and 41.9% of suspects CH have permanent condition (CH or hyperthyrotropinemia).

Conclusions: The follow-up of children with initial diagnosis of CH or suspect CH is necessary to characterize the permanence or not of the disorder, since the prediction of the evolution of these children is difficult.

INTRODUCTION

Hypothyroidism is a clinical condition resulting from decreased production or inadequate action of thyroid hormones (TH). Congenital hypothyroidism (CH) is often primary, and diagnosed by the increase in thyroid stimulating hormone (TSH) associated with reduced thyroxine (T4). CH may be permanent or transient. Permanent CH results from the abnormal development of the thyroid gland (dysgenesis) or from a failure in hormone production by the thyroid (dyshormonogenesis). Transient CH, defined as remission before introduction or after withdrawal of l-thyroxine, is more common in premature newborns and it is mostly caused by the transplacental passage of maternal TSH receptor blocking antibodies, maternal exposure to antithyroid drugs, iodine deficiency or excess[1,2] .

Hyperthyrotropinemia is defined by high levels of TSH in the neonatal period with normal T4 caused mainly by the late maturation of the hypothalamic-pituitary axis, the presence of antithyroid antibodies, changes in thyroid morphology, and mild defects of thyroperoxidase or TSH receptor genes[3]. While transient CH often remits in 4 to 6 weeks of life, the distinction between transient and permanent hyperthyrotropinemia generally requires a longer observation[2]. When these causes are not proven, it is preferable to use the concept of transient TSH elevation.

Treatment of transient CH and hyperthyrotropinemia is still controversial[1], but some authors reported that it may have beneficial effects on full brain function of affected children[4,5]. If these children are treated, the definitive diagnosis should be sought after three years of age[2].

Before neonatal screening programs (NSP), the incidence of CH was estimated to be 1:7,000 1:10,000[6]. With NSP, this mean incidence in the United States rose to 1: 3,985 in 1987 to 1:2,273 in 2002[7]. However, there is wide variation in the incidence of CH among the various screening programs worldwide. In Europe it has been reported a mean incidence of 1:2,709, ranging from 1:1,333 in Greece to 1:13,886 in Estonia[8]. Several factors may influence the incidence of CH: ethnicity, environmental diversity, prematurity, the cutoff points, and the different concepts and methodologies adopted by the programs[2,9,10,11].

The Brazilian Health Ministry Policy established in 2001 the University Hospital of the Federal University of Sergipe (HU-UFS) as the unique entity to perform the NSP in the State of Sergipe, which is mandatory in the public health care system[11,12]. Since 2004, the cutoff value of TSH

used in the Neonatal Screening Program in Sergipe (NSP-SE) is 5.2 µU/ml[11], less than the suggested (10 µU/ml) in the manual of technical standards and operational routines of the National Neonatal Screening Program (NNSP)[13], but in line with a global trend to reduce the neonatal cutoffs values[14].

Every year, hundreds of millions of CH screenings are performed around the world. With neonatal TSH cutoff reduction (less than 10 µU/ml), the false-positive rate has doubled, creating anxiety for families and costs for the programs. The evolution to permanent and transient CH in children with altered test in newborn screening is controversial and data on the evolution of these children are needed[15].

The objectives of this study were to assess the evolution to permanent or transient conditions in children with altered neonatal screening tests on NSP-SE, and to estimate the mean incidence of permanent CH, hyperthyrotropinemia and transient TSH elevation from 2004 to 2010.

MATERIAL AND METHODS

An analytical retrospective study was performed in the NSP-SE children with altered CH screening test from 2004 to 2010. The inclusion criteria were altered neonatal TSH (greater than 5.2 µU/ml) and confirmatory serum TSH (greater than 4.2 µU/ml). The exclusion criteria were absence of files at the University Hospital outpatient facility and loss of follow-up before established final diagnosis.

Children were classified according to the newborn TSH levels measured by fluoroimmunoassay Auto-DELFIA *technology* (*Perkin-Elmer Life Sciences, Turku, Finland*) as:

- Normal: neonatal TSH less than or equal to 5.2 µU/ml;
- Altered neonatal TSH: values greater than 5.2 µU/ml.

According to serum confirmatory TSH (fluoroimmunoassay until 2011), children were initially classified as:

- Normal: serum TSH lower or equal to 4.2 µU/ml;
- Initial CH: serum TSH greater than 10.0 µU/ml;
- Suspect CH: serum TSH levels greater than 4.2 µU/ml and less than or equal to 10.0 µU/ml.

The criteria for the final diagnosis were:

- Permanent CH: Serum TSH greater than 10.0 µU/ml, independent of T4 levels or current use of thyroxine; or without thyroxine use serum TSH level between 4.2 µU/ml and 10.0 µU/ml, but with low free and/or total T4;
- Hyperthyrotropinemia: Children without thyroxine use with serum TSH level between 4.2 µU/ml and 10.0 µU/ml, with normal free T4 and total T4.
- Transient TSH elevation: Initial CH or suspect CH children which normalized in the follow up without thyroxine treatment (serum TSH less than or equal to 4.2 µU/ml, free T4 greater than or equal to 0.79 ng/dl, and total T4 greater than or equal to 7.2 µg/dl);

In the period from 2004 to 2010, 193,794 newborns were screened by NSP-SE, 713 exhibited altered neonatal (0.368%) and of these 317 (44.5%) confirming the change in serum

examination, whose records were sought in the clinic of the HU-UFS to evaluate follow-up and final diagnosis. Children whose medical records were missing or lost follow-up before completing final diagnosis were excluded from the study. 204 children were eligible (28.6% of abnormal tests or 64.3% of the confirmed tests), with their initial and final diagnosis (Figure 1). 84.8% were born at term and 56.9% were male. The IRB Committee of Federal University of Sergipe approved the research project.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 21.0. Continuous quantitative variables were expressed as mean; standard deviation and minimum and maximum values. Categorical variables were summarized as simple frequency and percentage. The mean incidence of each condition was calculated by WinPepi, version 4.0, by dividing the number of affected children with one of the three conditions for the number of children screened in the period. p values less than 0.05 were considered significant.

RESULTS

Out of the 204 children in our sample, the initial CH diagnosis accounted for 18.1% (n= 37) and suspect CH corresponded to 81.9% (n= 167). At time of the final diagnosis, permanent CH rate was 22.5% (n= 46), hyperthyrotropinemia 27.5% (n= 56), and transient TSH elevation 50.0% (n= 102). Permanent conditions together (permanent CH and hyperthyrotropinemia) corresponded to half of the children, and the other half accounted to transient TSH elevation.

Out of 37 children diagnosed with initial CH, 23 (62.2%) remained permanent CH, 9 (24.3%) progressed as hyperthyrotropinemia and five (13.5%) presented transient TSH elevation. Among 167 children with suspect CH initial diagnosis, 23 (13.8%) had the final diagnosis as permanent CH, 47 (28.1%) were diagnosed hyperthyrotropinemia, while the most, 97 (58.1%) had transient TSH elevation (Figure 2). The frequency of permanent HC was higher in the group with initial CH than suspect CH ($p < 0.001$), but 23 children in the last group had permanent HC.

The mean of neonatal TSH in the sample was 14.04 ± 31.34 µU/ml (range 5.24 to 230.0 µU/ml). 172 children had neonatal TSH between 5.21 and 10.00 µU/ml. Among them, transient TSH elevation had a higher frequency than hyperthyrotropinemia and permanent CH (54.7%, 29.6% and 15.7%, respectively). 32 children have neonatal TSH above 10 µU/ml. Among them, permanent CH had a higher frequency than transient TSH elevation and hyperthyrotropinemia (59.4%, 25.0% and 15.6% respectively), table 1. The frequency of permanent HC was higher in the group with initial neonatal TSH above 10 µU/ml than between 5.21 and 10.00 µU/ml ($p < 0.001$), but 27 children in the last group had permanent HC, table 1.

The mean confirmatory serum TSH was 24.95 ± 87.17 µU/ml (range 4.21 to 743.00 µU/ml). 167 children had serum confirmatory TSH between 4.21 and 10.00 µU/ml. Among them, transient TSH elevation had a higher frequency than hyperthyrotropinemia and permanent CH (58.1%, 28.1% and 13.8%, respectively). 37 children had serum confirmatory TSH above 10 µU/ml. Among them, permanent CH had a higher frequency than hyperthyrotropinemia and transient TSH elevation (62.2%, 24.3% and 13.5%, respectively), table 2.

Table 3 shows the final diagnosis for confirmatory serum TSH range: between 4.21 and 6.00 µU/ml and between 6.01 and 10, 00 µU/ml. We found that seven children (6.6%) that were permanent

HC in the evolution presented the first serum TSH (confirmatory) between 4.21 and 6.00 µU/ml, corresponding to 15.2% of permanent CH cases.

The median age of neonatal TSH collection was five days, of the time of arrival on laboratory eight days, of the result of neonatal TSH 11 days, of serum confirmatory TSH collection 48 days, and of the first consultation 60 days. The mean age at the first visit was 65.17 ± 33.8 days (minimum of 22 and maximum of 257 days).

The mean incidence from 2004 to 2010 was 1:4,166 for permanent CH; 1:3,448 for hyperthyrotropinemia; and 1:1,887 for transient TSH elevation.

DISCUSSION

In this neonatal screening program, the follow-up of children with abnormal confirmatory TSH test revealed that half of them had a final diagnosis of permanent condition (22.5% of permanent CH and 27.5% of hyperthyrotropinemia). 86.5% of children with an initial diagnosis of CH and 41.9% of suspect CH have permanent condition (CH or hyperthyrotropinemia). We observed higher frequency of progression to permanent CH in children with initial CH diagnosis, and higher frequency of transient TSH elevation CH in children with initial suspect CH diagnosis. Nevertheless, 13.8% of the suspect CH children became permanent CH, thereby justifying the follow-up of all children with abnormal test.

Our rate of evolution to a permanent condition (86.5%) in children diagnosed as initial CH is similar to that of the state of Michigan (USA), in which 75% progressed to permanent CH[16]. In Paris, the analysis of 79 children with milder cases of CH and in-situ thyroid, with less strict diagnostic criteria than our (transient CH, TSH less than 6 µU/ml after cessation of treatment for at least 4 weeks, and permanent CH, TSH greater than 7 µU/ml), revealed permanent CH in 62% and transient CH in 38%[17]. Another study in Lombardy (Italy), evaluated the follow-up of 84 children with CH and thyroid in-situ, after the suspension of l-thyroxine after three years, and found 34.5% of children with permanent HC, 27.4% with hyperthyrotropinemia (TSH 5 to 10 µU/ml) and 38.1% with transient CH[18]. Thus, the follow-up of children is necessary to characterize permanent disorder, considering that the prediction of the evolution of these children is difficult, even those with in-situ thyroid.

In recent years, concern for false negative has been raised in Brazilian NSP, with different neonatal TSH cutofs[19,20]. In our sample, over half of children with permanent CH and most with hyperthyrotropinemia cases were diagnosed with neonatal TSH between 5.2 and 10 µU/ml. A neonatal TSH cutoff of 10 µU/ml would have caused missing 78 cases of permanent condition (27 cases of CH and 51 of hyperthyrotropinemia). In Greece, with the reduction of neonatal TSH cutoff from 20 to 10 µU/ml, there was an increase of 28% in the number of treated children, but a tenfold increase of false-positives rate. However, the majority of children (88.7%) showed permanent CH indicating that the increased incidence of CH by reducing the cutoff point was not due to transient TSH elevation [21]. On other hand, when the serum confirmatory TSH was analyzed, we found that half of children with

permanent CH and most with hyperthyrotropinemia were diagnosed with confirmatory serum TSH between 4.2 and 10 µU/ml. The cutoff of confirmatory serum TSH of 10 µU/ml would imply a loss of 70 cases of permanent conditions (23 CH and 47 hyperthyrotropinemia). We also found that 15.2% of children with serum TSH between 4.2 and 6 µU/ml would not have been diagnosed if the TSH cutoff point were 6 µU/ml, according to national recommendation[24].

Corbetta et al., 2009, decreased neonatal TSH cutoff from 20 µU/ml to 12 µU/ml (1999 and 2002) and 10 µU/ml (2003 and 2005), and observed that 45% of children with CH would have been lost with the previous cutoff and that 78% of them had permanent thyroid dysfunction[14]. Korada, et al., 2010, decreased the limit for TSH cutoff to 6 µU/ml and observed that in 67 children, 4 continued with TSH greater than 6 µU/ml in the second sample and 2 were diagnosed with CH[22]. In Santa Catarina, Brazil, the recommended cutoff point is 6 µU/ml, because with 10 µU/ml, some CH cases can be lost[20]. A study conducted in Rio de Janeiro, Brazil, found a significant number of cases of permanent CH screened with neonatal TSH between 4.5 and 10 µU/ml (62,6% with confirmatory TSH > 10 µU/ml), recommending the neonatal TSH cutoff value of 4.5 µU/ml, in order not to lose cases, despite the necessity of more confirmatory tests[23].

Thyroid hormones are essential for the normal maturation of neurons and the second and third first weeks of life are crucial for the treatment of hypothyroidism, minimizing the time when the brain is exposed to hypothyroxinemia, preventing severe neurological damage and resulting in normal or near normal function in children with CH[14,15,25]. In our program conditions the ages of neonatal TSH and confirmatory serum TSH measurement are still too late. The median age at the time of neonatal TSH collection was five days, above the recommended ideal time up to four 4 days[1,13]. Thus, since the concentration of neonatal TSH decreases with age until it stabilizes between 11 and 15 days of life, the cutoff point should be adapted to the reality of time collection in each population[11]. Altitude and the hot weather in Sergipe (mean annual temperature between 25 and 26°C[26]) seem not significantly to reduce the neonatal TSH measurements in this Brazilian northeastern state (unpublished data). However, delayed collection and measurement issues are not the only reasons for the reduction of neonatal TSH cutoff. Ethnic factors, as discussed later, seem to be the most plausible reason for this global trend of reduction, independently of time collection and testing or cutoff levels[27].

The mean incidence in the seven-year of this study was 1:4,166 for permanent CH and 1:3,448 for hyperthyrotropinemia and of 1:1,887 for transient TSH elevation. A group in Italy found an incidence of 1:1,446 of confirmed CH cases using a cutoff 10 to 12 µU/ml between 1999 and 2005[14]. In addition to the global trend to reduce the cutoff point in neonatal screening, thereby including hyperthyrotropinemia and transient TSH elevation, another factor related to the higher incidence of CH is the ethnic composition. It is reported that Hispanics and Asians have the highest CH incidences (1:1600 and 1:2380, respectively)[9]. The northeastern Brazil has 60% of the population of European origin[28] as Sergipe is one of the regions where the Portuguese began the colonization of Brazil. It is possible that the Iberian descent cause an increased incidence of CH. Accordingly, the lower neonatal TSH cutoffs by six NBS programs around the word, when TSH cutoff was lowered from a range from 20 to 25 to one from 6 to 10 µU/ml (whole blood), it was reported approximately a doubling of the incidence of CH, increased from 1:3500 to 1:1714[9].

The analysis of the chronology of events in our NSP reveals a longer than ideal time lap between the results of neonatal TSH and collection the confirmatory test (the median was 48 days old, as previously reported)[11]. It is imperative to increase the speed of the recalling process to bring near our median age of diagnosis (presently 60 days) to the recommended one of 14 days of life[1,13].

All of 317 children with abnormal confirmatory TSH value should be enrolled in the outpatient follow-up, but 12.9% of them did not have identified file records. In addition, the frequency of follow-up loss before completing the final diagnosis was 22.6%. If we take into account loss of follow-up in general, including cases with final diagnosis completed, that figure rises to 38.0%, similar two different reports (44.7% and 38.0%) from the USA. These problems are linked to financial constraints and other barriers[16,29]. In addition, few screening programs follow-up routinely the detected cases beyond the diagnosis. Such data demonstrate the need to monitor the follow-up of children with CH, as done in diseases with compulsory notification.

The limitations of our study include the quality of the file data and the difficulty of comparison with other studies with different methodologies, concepts (CH, hyperthyrotropinemia and transient TSH elevation), and cutoff values of TSH for both screening and confirmation of CH.

In conclusion, children with an initial diagnosis of CH evolve mostly to permanent conditions, while suspect CH cases involve more transient TSH elevation. It is therefore difficult to predict which of the altered cases will evolve to permanent abnormality. Therefore, close monitoring of all cases with initial diagnosis of CH or suspect CH is mandatory.

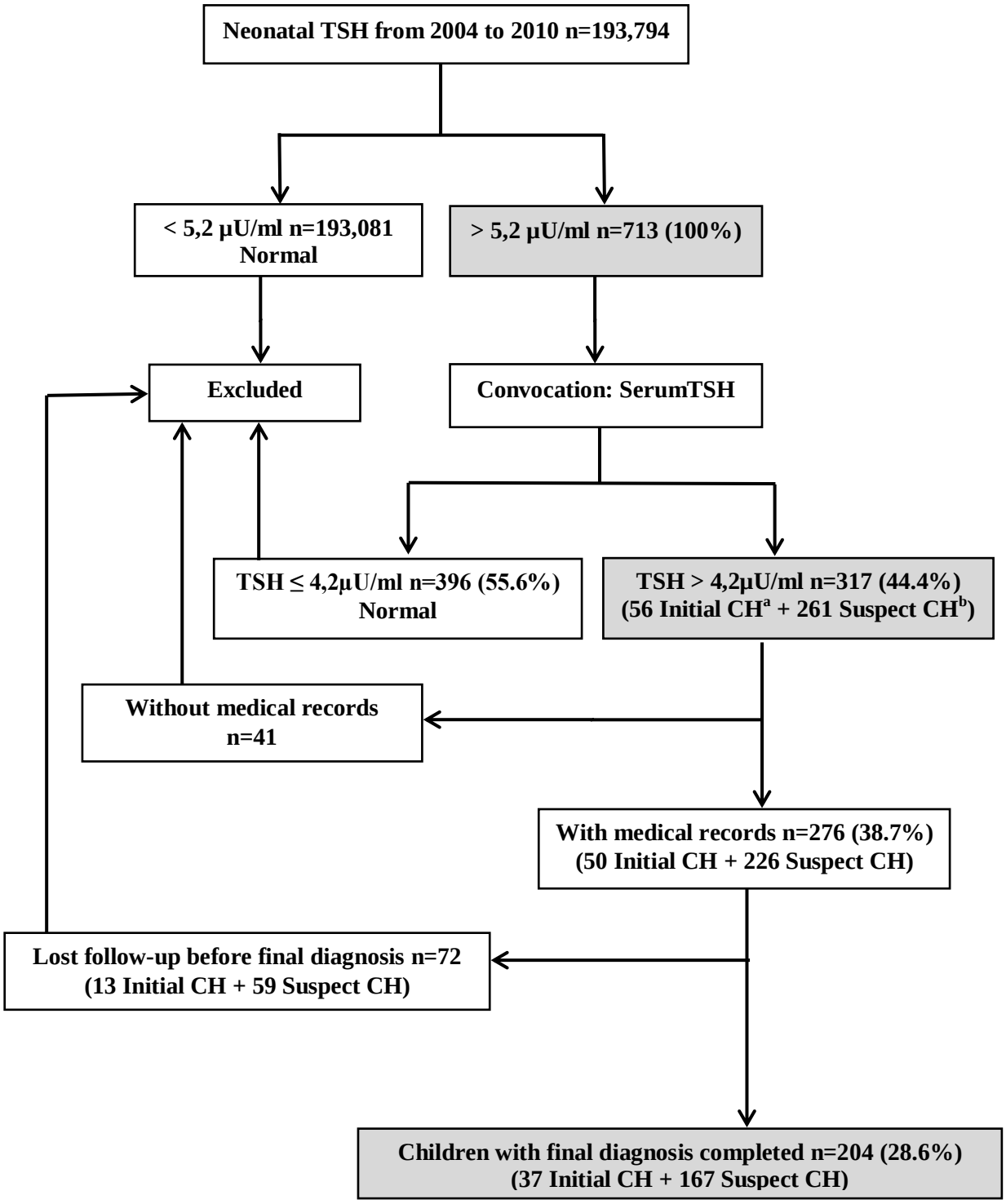

Figure 1. Flow chart of the sample selection of children screened by NSP-SE, from 2004 to 2010, obtaining 204 children for analysis.

[a] TSH > 10 µU/ml
[b] TSH > 4,2 µU/ml e ≤ 10 µU/ml

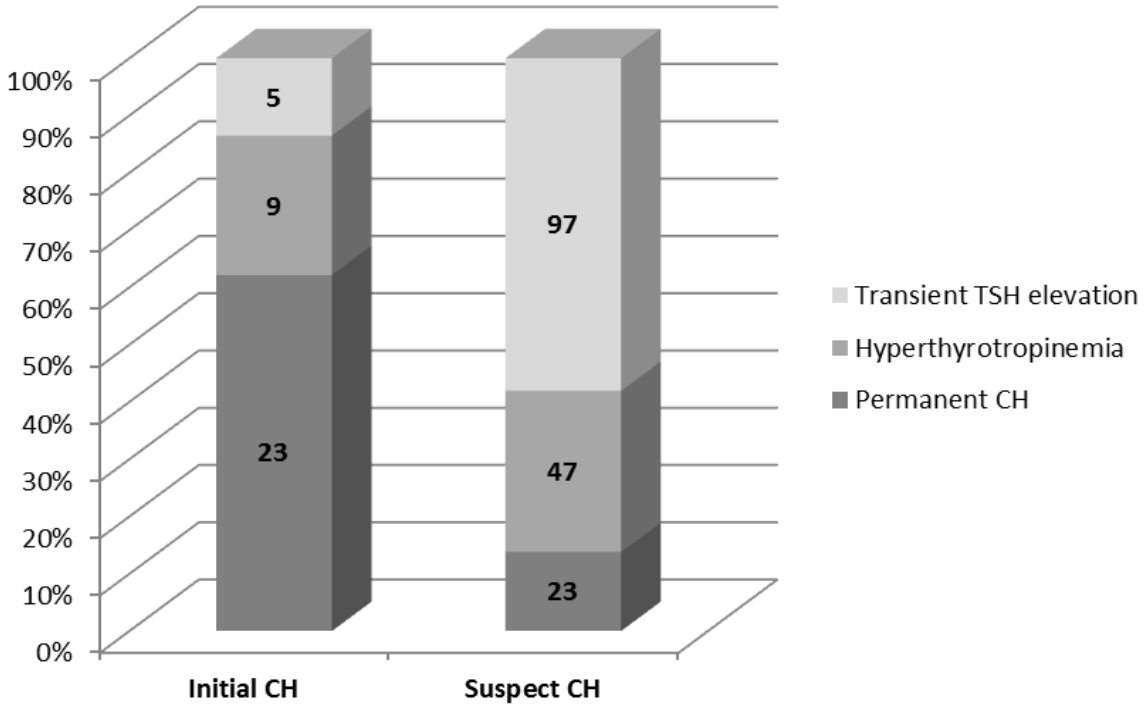

Figure 2. Final diagnosis of 37 initial CH and 167 suspect CH of 204 children with final diagnosis completed, screened by NSP-SE, from 2004 to 2010.

Table 1- Final diagnosis for neonatal TSH range of 204 children, screened by NSP-SE, from 2004 to 2010

Final diagnosis	**Neonatal TSH 5.21 a 10.00 µU/ml n (%)**	**Neonatal TSH > 10,00 µU/ml n (%)**
Permanent CH	27 (15.7)	19 (59,4)
Hyperthyrotropinemia	51 (29.6)	5 (15,6)
Transient TSH elevation	94 (54.7)	8 (25,0)
Total	**172 (100.0)**	**32 (100,0)**

Table 2- Final diagnosis for 2 confirmatory serum TSH range of 204 children, screened by NSP-SE, from 2004 to 2010

Final diagnosis	**Serum TSH 4.21 a 10.00 µU/ml n (%)**	**Serum TSH > 10.00 µU/ml n (%)**
Permanent CH	23 (13.8)	23 (62.2)
Hyperthyrotropinemia	47 (28.1)	9 (24.3)
Transient TSH elevation	97 (58.1)	5 (13.5)
Total	**167 (100.0)**	**37 (100.0)**

Table 3- Final diagnosis for 3 confirmatory serum TSH range of 204 children, screened by NSP-SE, from 2004 to 2010

Final diagnoses	**Serum TSH 4.21 a 6.00 µU/ml n (%)**	**Serum TSH 6.01 a 10.00 µU/ml n (%)**	**Serum TSH > 10.00 µU/ml n (%)**
Permanent CH	7 (6.6)	16 (26.2)	23 (62.2)
Hyperthyrotropinemia	30 (28.3)	17 (27.9)	9 (24.3)
Transient TSH elevation	69 (65.1)	28 (45.9)	5 (13.5)
Total	**106 (100.0)**	**61 (100.0)**	**37 (100.0)**

Acknowledgments: the authors thank to Dr. Roberto Salvatori (The John Hopkins University School of Medicine) for the final revision of the manuscript.

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

REFERENCES

1. 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. 2006; 117 (6): 2290-2303.
2. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. Pediatrics. 2010; 125 Suppl 2: S54-63.
3. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: A frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002; 87 (7): 3209-3214.
4. Tatò L, Antoniazzi F, Constantini E, Zamboni G, Bertoldi C. La terapia dell hipotiroidismo congenito. Ann Ist Super Sanita. 1994; 30 (3): 325-8.
5. Ehrlich RM. Thyroxin dose for congenital hypothyoidism. Clin Pediatr (Phila). 1995; 34 (10): 521-2.
6. Alm J, Larsson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. Acta paediatrica Scandinavica. 1978; 67 (1): 1-3.
7. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. Molecular Genetics and Metabolism. 2007; 91 (3): 268-277.
8. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. J Inherit Metab Dis. 2007; 30: 430-8
9. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. Best practice & research clinical endocrinology & metabolism. 2014; 28 (2): 175-187.
10. Hinton CF, Harris KB, Borfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from

the United States, California, Massachusetts, New York and Texas. Pediatrics. 2010; 125 Suppl 2: S37-S47.

11. 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): 617-627.
12. 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.
13. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas - volume I. Capítulo: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hipotireoidismo congênito. Portaria SAS/MS Nº 56, de 29 de janeiro de 2010.
14. Corbetta C, Webert G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol. 2009; 71 (5): 739-745.
15. Krude K, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cutoffs. Arch Dis Child. 2011; 96 (2): 121-2.
16. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young WI, Birbeck G, Todem D, et al. Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. J Pediatr. 2013; 162 (1): 177-182.
17. Galdino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. Clinical Endocrinology. 2005; 62 (4): 444-8.
18. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: Analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98 (4): 1395-1402.
19. França SN, Domingos MT. Triagem neonatal do hipotireoidismo congênito: Novas conquistas... Novos desafios... Arq Bras Endocrinol Metab. 2008; 52 (4): 579-580.

20. Nascimento ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011; 55 (8): 528-533.
21. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95 (9): 4283-4290.
22. Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. Arch Dis Child. 2010; 95 (3): 169-73.
23. Barone B, Lopes CLS, Tyszler LS, Amaral VB, Zarur RH, Paiva VN, et al. Avaliação do valor de corte de TSH em amostras de filtro na triagem neonatal para diagnóstico de hipotireoidismo congênito no Programa "Primeiros Passos" – IEDE/RJ. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57 (1): 57-61.
24. Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Magalhães PKR, Nascimento ML, et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57 (3): 184-192.
25. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2007; 20 (5): 559-578.
26. Araújo HM, Souza AC, Costa JJ, Santos GJ. O clima de Aracaju na interface com a geomorfologia de encostas. Scientia Plena. 2010; 6(8): 1-9.
27. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JGB, Jefferies C. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012; 97 (9): 3155-3160.
28. 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. doi:10.1371/journal.pone.0017063.

29. Kemper AR, Ouyang L, Grosse S. Discontinuation of thyroid hormone treatment among children in the United States with congenital hypothyroidism: findings from health insurance claims data. BMC Pediatrics. 2010; 10 (9). doi:10.1186/1471-2431-10-9.

ANEXO A

PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL EM SERGIPE, 2004 A 2010.

ANO	NÚMERO DE NASCIDOS VIVOS	TRIAGENS REALIZADAS PELO PTN	COBERTURA DO PTN	TRIAGENS ALTERADAS	
				n	%
2004	35827	25237	70,44%	37	0,147%
2005	37370	27269	72,97%	134	0,491%
2006	37061	29271	78,98%	132	0,451%
2007	35801	28267	78,96%	123	0,435%
2008	36633	28946	79,02%	102	0,352%
2009	35109	27665	78,80%	94	0,340%
2010	34016	27139	79,78%	91	0,335%
TOTAL	**251817**	**193794**	**76,96%**	**713**	**0,368%**

Fontes: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC, 2004 a 2010.

Laboratório do Hospital Universitário / UFS.

ANEXO B

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

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Diana Melo de Matos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19655513.7.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 453.323

Data da Relatoria: 08/11/2013

Apresentação do Projeto:

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

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

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

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº
Bairro: Sanatório **CEP:** 49.060-110
UF: SE **Município:** ARACAJU
Telefone: (79)2105-1805 **E-mail:** cephu@ufs.br

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

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

Objetivo da Pesquisa:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de caráter transversal, descritivo.
O universo de análise compreende pacientes convocados pelo PNTN do Estado de Sergipano no período de 2004 a 2009, com ênfase nos pacientes com TSH neonatal maior que 5,2 ¿U/ml, porém menor que 10,0 ¿U/ml.
A triagem neonatal é realizada conforme Portaria GM/MS Nº822 de 06 de junho de 2001, sendo dosada a concentração do TSH neonatal em amostras de sangue colhidas em papel filtro e dosadas pelo método imunofluorimétrico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Considerações atendidas.

Recomendações:

- Atendidas

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Não há

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº
Bairro: Sanatório **CEP:** 49.060-110
UF: SE **Município:** ARACAJU
Telefone: (79)2105-1805 **E-mail:** cephu@ufs.br

Considerações Finais a critério do CEP:

ARACAJU, 11 de Novembro de 2013

Assinador por:
Anita Hermínia Oliveira Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº
Bairro: Sanatório **CEP:** 49.060-110
UF: SE **Município:** ARACAJU
Telefone: (79)2105-1805 **E-mail:** cephu@ufs.br