

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Nathalia Teixeira Palla Braga

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA E DOS
IMPACTOS DA ALTERAÇÃO DO PONTO DE CORTE NA TRIAGEM
NEONATAL EM MINAS GERAIS

Belo Horizonte

2023

Nathalia Teixeira Palla Braga

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA E DOS
IMPACTOS DA ALTERAÇÃO DO PONTO DE CORTE NA TRIAGEM
NEONATAL EM MINAS GERAIS

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde da Criança e do Adolescente
da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas
Gerais, como requisito parcial à
obtenção do título de mestre em
Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof. Dra. Ivani Novato
Silva

Belo Horizonte

2023

Braga, Nathalia Teixeira Palla.
B813h Hipotireoidismo Congênito [recursos eletrônicos]: avaliação da incidência e dos impactos da alteração do ponto de corte na Triagem Neonatal em Minas Gerais. / Nathalia Teixeira Palla Braga. - - Belo Horizonte: 2023.
135f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Ivani Novato Silva.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hipotireoidismo Congênito. 2. Triagem Neonatal. 3. Incidência. 4. Estudos Transversais. 5. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Ivani Novato. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WK 252

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
FOLHA DE APROVAÇÃO

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA E DISCUSSÃO DOS IMPACTOS DA ALTERAÇÃO DO PONTO DE CORTE NA TRIAGEM NEONATAL EM MINAS GERAIS

NATHÁLIA TEIXEIRA PALLA BRAGA

Dissertação defendida em 11 de maio de 2023 como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente e aprovada pela Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação supramencionado da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes Professores Doutores: Ivani Novato Silva – Orientador (UFMG), Suzana Nesi Franca (UFPR), que participou da sessão através da videoconferência pela Plataforma LifeSize, hospedada no link: <https://signup.lifesize.com/>, e Cristina Botelho Barra (UFMG).

Belo Horizonte, 09 de maio de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Cristina Botelho Barra, Professora do Magistério Superior**, em 11/05/2023, às 18:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ivani Novato Silva, Presidente de comissão**, em 11/05/2023, às 18:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Suzana Nesi Franca, Usuária Externa**, em 15/05/2023, às 06:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2297435** e o código CRC **A33C07C8**.

Dedico este trabalho aos cientistas, profissionais e todos que contribuem com a saúde pública no país.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho só foi possível com o apoio e incentivo de várias pessoas, as quais agradeço imensamente.

À minha orientadora, Prof. Dra. Ivani Novato Silva pelo encorajamento e suporte em todas as etapas do projeto, desde sua idealização. Por sempre acreditar no meu potencial e pelo auxílio na elaboração desta dissertação.

À querida Prof. Dra. Vera Maria Alves Dias, por todo o período que passamos juntas, pelo conhecimento compartilhado, por ser um exemplo de dedicação e pelas inúmeras contribuições para o projeto.

Ao Prof. Dr. Antônio José das Chagas (*in memoriam*) por ter dedicado tantos anos contribuindo para um programa de triagem muito exitoso, com imensurável benefício à sociedade e que possibilitou este e muitos outros trabalhos.

Aos colegas do hipotireoidismo congênito pela agradável convivência, Dra. Camila Belém, Dra. Flávia Diamantino e, em especial, Dr. Jaderson Antunes pelo auxílio no atendimento das crianças da pesquisa.

A todos os profissionais do NUPAD, por todo o auxílio na realização desta pesquisa. Em especial, à Heloisa Helena C. Oliveira e à Rosângela Santos da Silva Melgaço, profissionais zelosas e cuidadosas, que tanto me auxiliaram nesses anos. Destaco também a ajuda da Kelen Cristina Sant'Anna de Lima, Marcos Antunes Lopes e José Vicente Alves Junior. Agradeço ainda a Dra. Ana Lucia Starling, coordenadora acadêmica, e Dr. José Nélio Januário, diretor do NUPAD.

A todos os colegas da Endocrinologia Pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais, pela amizade, troca de ideias e motivação. Em especial à Débora Patrícia da Silva Sousa Alves pela ajuda na coleta de dados.

Às Dras. Jovita Lane Soares e Tereza Figueiras pela disponibilidade na realização de ultrassonografias e na discussão dos casos.

Ao Prof. Dr. Enrico Antônio Colosimo pelo auxílio nas avaliações estatísticas.

À minha família, especial a meu marido Brenner pelo encorajamento, companheirismo e paciência. Aos meus pais e minhas irmãs, pelas palavras de incentivo e compreensão.

E, em especial, agradeço aos pacientes e suas famílias, sem os quais a realização deste trabalho não seria possível.

RESUMO

Introdução: O hipotireoidismo congênito (HC) causa deficiência intelectual irreversível se não tratado precocemente. A partir da década de 1970, programas de triagem neonatal possibilitaram a identificação e tratamento rápido das crianças acometidas, prevenindo suas sequelas graves. Nos últimos 20 anos, muitos programas descreveram aumento de incidência de HC, principalmente após modificações nos protocolos, com aumento da sensibilidade do teste. Os objetivos deste trabalho foram estudar a evolução da incidência de HC em Minas Gerais ao longo dos anos e avaliar impactos da redução do ponto de corte do TSH neonatal (TSHneo) no estado.

Metodologia: Foi realizada análise retrospectiva dos pacientes com HC triados pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) entre 1994 e 2021. O protocolo utilizava dosagem de TSHneo em papel filtro, com ponto de corte de 10mUI/L. Foram avaliadas incidência e etiologia do HC, a gravidade foi avaliada a partir dos valores de T4 livre casos foram classificados como transitórios ou permanentes. O programa foi avaliado quanto sua cobertura e idade dos pacientes na coleta da triagem e no início do tratamento. Ademais, foi realizada modificação no protocolo de triagem com redução do ponto de corte do TSHneo para 6mUI/L entre novembro de 2021 e agosto de 2022. As crianças diagnosticadas a partir dessa mudança (grupo 1) foram comparadas clínica e laboratorialmente com aquelas cujo TSHneo estava acima de 10mUI/L (grupo 2). Foram calculados sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) de diferentes pontos de corte.

Resultados: Entre 1994 e 2021, foram triadas 6.864.719 crianças e a incidência de HC foi 1:3.298, sem tendência de modificação ($p=0,0769$). Não houve modificação significativa na gravidade ou no percentual de permanentes ($p>0,05$). A mediana de idade dos recém-nascidos na coleta da triagem reduziu de 11 para 5 dias ($p<0,01$) e início de tratamento de 88 para 16 dias ($p<0,01$). As disgenesias tireoidianas foram responsáveis por 43,6% dos casos de HC permanente. Após modificação do ponto de corte, foram triadas 162.730 crianças e a incidência foi 1:1.323, sendo identificados 50 pacientes que teriam sido perdidos pelo protocolo anterior. O ponto de corte 6mUI/L teve sensibilidade

de 100% e especificidade de 99,5%, VPP 11,87% na primeira amostra e 80% na segunda. O ponto de corte de 8mUI/L apresentou 78,9% de sensibilidade na primeira amostra, com VPP de 24,93%. O limiar anteriormente usado, 10mUI/L, teve baixa sensibilidade em ambas as amostras (64% na primeira e 59% na segunda). O grupo 1 teve significativamente menos sintomas ($p=0,02$), TSH sérico mais baixo (mediana 14,52 μ UI/mL *versus* 177,7 μ UI/mL, $p<0,01$) e T4 livre mais alto (mediana 1,14ng/dL *versus* 0,56ng/dL, $p<0,01$) comparado ao grupo 2. À ultrassonografia, 83,3% dos pacientes do grupo 1 não tiveram anormalidades tireoidianas identificadas.

Conclusão: Em Minas Gerais, a incidência do HC, sua gravidade e percentual de permanentes permaneceram estáveis entre 1994 e 2021. A proporção de disgenesias no estado é menor do que o classicamente referido na literatura. Houve melhoria significativa nas idades de coleta da triagem e de início do tratamento ao longo do período. A redução do ponto de corte de TSHneo de 10 para 6mUI/L proporcionou aumento na sensibilidade, com predomínio de quadros leves. No entanto, para a primeira amostra, o VPP foi considerado muito baixo e inadequado para um programa de saúde pública. Os pontos de corte de TSHneo de 8mUI/L na primeira amostra e 6mUI/L nas amostras subsequentes, quando indicadas, foram mais adequados para inclusão de mais diagnósticos, com aumento aceitável de falsos positivos.

Palavras-chaves: hipotireoidismo congênito, triagem neonatal, incidência, sensibilidade, ponto de corte.

ABSTRACT

Introduction: Congenital hypothyroidism (CH) causes irreversible intellectual disability if not treated early. From the 1970s, neonatal screening programs enabled the identification and rapid treatment of affected children, preventing their severe sequelae. In the last 20 years, many programs have described an increase in the incidence of HC, mainly after modifications in the protocols, with an increase in the sensitivity of the test. This study aimed to evaluate the evolution of the incidence of HC in Minas Gerais over the years and to evaluate the impacts of reducing the neonatal TSH cutoff point (TSHneo) in state.

Methodology: A retrospective analysis of patients with CH screened by the Neonatal Screening Program of Minas Gerais (PTN-MG) between 1994 and 2021 was carried out. The protocol used TSHneo dosage on filter paper, with a cutoff point of 10mUI/L. CH incidence and etiology were assessed, severity was assessed from free T4 values and cases were classified as transient or permanent. The program was evaluated in terms of its coverage and age of patients at the time of screening and at the start of treatment. In addition, a modification was made to the screening protocol with a reduction in the TSHneo cutoff point to 6mUI/L between November 2021 and August 2022. Children diagnosed as a result of this change (group 1) were clinically and laboratory compared with those whose TSHneo was above 10mUI/L (group 2). Sensitivities, specificities, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values of different cut-off points were calculated.

Results: Between 1994 and 2021, 6,864,719 children were screened and the incidence of CH was 1:3,298, with no changing trend ($p=0.0769$). There was no significant change in severity or percentage of permanent ($p>0.05$). The median age of newborns at screening collection reduced from 11 to 5 days ($p<0.01$) and treatment initiation from 88 to 16 days ($p<0.01$). Thyroid dysgenesis was responsible for 43.6% of cases of permanent CH. After modifying the cutoff point, 162,730 children were screened and the incidence was 1:1,323, identifying 50 patients who would have been missed by the previous protocol. The 6mIU/L cutoff point had a sensitivity of 100% and a specificity of 99.5%, PPV 11.87% in the first sample and 80% in the second. The cutoff point of 8mUI/L showed 78.9% sensitivity in the first sample, with a PPV of 24.93%. The previously used

threshold, 10mIU/L, had low sensitivity in both samples (64% in the first and 59% in the second). Group 1 had significantly fewer symptoms ($p=0.002$), lower serum TSH (median 14.52 μ UI/mL versus 177.7 μ UI/mL, $p<0.01$) and higher free T4 (median 1.14ng/dL versus 0.56ng/dL, $p<0.01$) compared to group 2. At ultrasonography, 83.3% of patients in group 1 had no identified thyroid abnormalities.

Conclusion: In Minas Gerais, the incidence of CH, its severity and the percentage of permanent cases remained stable between 1994 and 2021. The proportion of dysgenesis in the state is lower than what is classically reported in the literature. There was a significant improvement in the ages at screening and starting treatment over the period. Reducing the TSHneo cutoff point from 10 to 6mIU/L provided an increase in sensitivity, with a predominance of mild cases. However, for the first sample, the PPV was considered too low and inappropriate for a public health program. The TSHneo cutoffs of 8mIU/L in the first sample and 6mIU/L in subsequent samples, when indicated, were more suitable for including more diagnoses, with an acceptable increase in false positives.

Keywords: congenital hypothyroidism, neonatal screening, incidence, sensitivity, cutoff point.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenho esquemático da hormonogênese tireoidiana.	27
Figura 2. Protocolo de triagem e diagnóstico de hipotireoidismo congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais entre 1994 e 2021	64
Figura 3. Protocolo de triagem e diagnóstico de hipotireoidismo congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais entre 14/11/2021 e 31/08/2022	69
Figura 4. Proposta de protocolo de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito em Minas Gerais.....	128

Artigo 1: TRIAGEM NEONATAL PARA O HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: 28 ANOS DE EXPERIÊNCIA NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico de hipotireoidismo congênito a partir da triagem neonatal no Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais entre 1994 e 2021	76
Figura 2. Incidência de hipotireoidismo congênito entre 1997 e 2021 em Minas Gerais (número de casos a cada 10.000 pacientes nascidos vivos).....	80
Figura 3. Cobertura do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais entre 1998 e 2020	80
Figura 4. Idade de realização da primeira coleta de triagem neonatal entre 1994 e 2021 em Minas Gerais	81
Figura 5. Idade de início de tratamento do hipotireoidismo congênito entre 1994 e 2021 em Minas Gerais	82
Figura 6. Classificação do hipotireoidismo congênito por valor de T4 livre entre 1994 e 2021 em Minas Gerais	83
Figura 7. Percentual de casos de hipotireoidismo congênito permanente e transitórios em Minas Gerais em pacientes nascidos entre 1994 e 2016	84
Figura 8. Distribuição dos casos de disgenesias e disormonogêneses entre 1994 e 2019 em Minas Gerais.	85

Artigo 2: AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA REDUÇÃO DE PONTO DE CORTE DE TSH NA TRIAGEM PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Figura 1. Fluxograma para diagnóstico de hipotireoidismo congênito do PTN-MG entre novembro de 2021 a agosto de 2022	102
Figura 2. Relação sensibilidade e especificidade de TSH na primeira amostra de triagem neonatal entre 2021 e 2022 em Minas Gerais.....	106
Figura 3. Relação sensibilidade e especificidade de TSH na segunda amostra de triagem neonatal entre 2021 e 2022 em Minas Gerais.....	107
Figura 4. Distribuição dos achados clínicos mais comuns nos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticados entre 2021 e 2022 em Minas Gerais	109
Figura 5. TSH sérico dos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticados entre 2021 e 2022 em Minas Gerais	110
Figura 6. T4 livre sérico dos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticados entre 2021 e 2022 em Minas Gerais	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sinais e sintomas clínicos de hipotireoidismo congênito em crianças à primeira consulta no PTN-MG 2000 a 2006	32
Tabela 2. Dose inicial de reposição de levotiroxina para hipotireoidismo primário por idade	34
Tabela 3. Incidência de hipotireoidismo congênito por localização geográfica e protocolo de triagem utilizado.....	43

Artigo 1: TRIAGEM NEONATAL PARA O HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: 28 ANOS DE EXPERIÊNCIA NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL

Tabela 1. Idade de realização da coleta de primeira amostra de triagem neonatal entre 1994 e 2021 em Minas Gerais	81
Tabela 2. Idade de início de tratamento do hipotireoidismo congênito entre 1994 e 2021 em Minas Gerais	82
Tabela 3. Etiologia do hipotireoidismo permanente entre 1994 e 2019 em Minas Gerais.....	84

Artigo 2: AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA REDUÇÃO DE PONTO DE CORTE DE TSH NA TRIAGEM PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Tabela 1. Performance dos pontos de corte de TSH para hipotireoidismo congênito na da primeira amostra de triagem neonatal entre 2021 e 2022 em Minas Gerais	106
Tabela 2. Performance dos pontos de corte de TSH para hipotireoidismo congênito na da segunda amostra de triagem neonatal entre 2021 e 2022 em Minas Gerais	107
Tabela 3. TSH neonatal na primeira e segunda amostras de triagem de acordo com os pontos de corte entre 2021 e 2022 em Minas Gerais	108
Tabela 4. Exames séricos dos pacientes com hipotireoidismo congênito entre 2021 e 2022 em Minas Gerais	109

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

CDCA8: *cell division cycle associated 8*

DEHAL1: dehalogenase 1

DIT: 3,5-diiodotirosina

DUOX2: *dual oxidase 2*

FM/UFMG: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

FOXE1: *forkhead box protein E1*

FSH: hormônio folículo-estimulante

GH: hormônio de crescimento

GIS: glândula *in situ*

GLIS3: *GLI-similar 3*

GNAS: *guanine nucleotide binding protein alpha stimulating*

H₂O₂: água oxigenada

HC: hipotireoidismo congênito

HC-UFMG: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HCP: hipotireoidismo congênito primário

HT: hormônios tireoidianos

HTP: hipotiroxinemia transitória da prematuridade

I: iodeto

IC: intervalo de confiança

IEDE: Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia

JAG1: *jagged canonical notch ligand 1*

Kg: quilograma

LH: hormônio luteinizante

MIT: 3-monoiodotirosina

NIS: simportador sódio-iodeto

NKX2-1: *NK2 homeobox 1*

NKX2-5: *NK2 homeobox 5*

NUPAD: Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico

OATP1C1: polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1C1

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAX8: *paired box 8*

PNTN: Programa Nacional de Triagem Neonatal

PTN-MG: Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais

QI: quociente de inteligência

RJ: Rio de Janeiro

RN: recém-nascidos

RNPT: Recém-nascidos prematuros

ROC: curva característica de operação do receptor

SES-MG: Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais

SLC26A4: *solute carrier family 26 member 4*

SLC26A7: *solute carrier family 26 member 7*

SLC5A5: *solute carrier family 5 member 5*

SUS: Sistema Único de Saúde

T3: triiodotironina

T4: tetraiodotironina ou tiroxina

Tg: tireoglobulina

TPO: enzima tireoperoxidase

TRAb: *thyroid receptor antibody*

TRH: hormônio liberador de tireotrofina

TSH: hormônio tireoestimulante

TSHneo: hormônio tireoestimulante na triagem neonatal

TSHR: receptor do hormônio tireoestimulante

TTF1: *thyroid transcription factor-1*

TTF2: *thyroid transcription factor-2*

UBS: unidade básica de saúde

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

VPN: valor preditivo negativo

VPP: valor preditivo positivo

VR: valor de referência

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:	24
2.1- Hipotireoidismo congênito primário	24
2.1.1- Disgenesia tireoidiana	25
2.1.2- Disormonogênese.....	26
2.2- Hipotireoidismo congênito central	27
2.3- Hipotireoidismo congênito periférico	28
2.4- Hipotireoidismo congênito transitório	29
2.5- Manifestações clínicas do hipotireoidismo congênito.....	31
2.6- Tratamento do hipotireoidismo congênito	33
2.7- Desfechos cognitivos no hipotireoidismo congênito.....	34
2.8- Triagem neonatal para hipotireoidismo congênito.....	37
2.9- Incidência do hipotireoidismo congênito primário e sua relação com os pontos de corte na triagem neonatal.....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
3. OBJETIVOS:.....	62
3.1. Objetivo geral:	62
3.2. Objetivos específicos:	62
4. METODOLOGIA:	63
4.1- Avaliação retrospectiva	63
4.1-1. Protocolo de triagem neonatal do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.....	63
4.1-2. Análises realizadas	67
4.2- Avaliação prospectiva	68
4.3- Análise estatística	70

4.4- Aspectos éticos	71
5. Artigo 1: TRIAGEM NEONATAL PARA O HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: 28 ANOS DE EXPERIÊNCIA NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
6 - Artigo 2: AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA REDUÇÃO DE PONTO DE CORTE DE TSH NA TRIAGEM PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO.....	98
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
7- PROPOSTA DE MODIFICAÇÃO DE PROTOCOLO DE TRIAGEM NEONATAL PARA MINAS GERAIS	126
8 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	128
9 - ANEXOS:	130
9.1- Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	130
9.2- Anexo 2 – Folha de aprovação em Comitê de Ética e Pesquisa.....	135

1- INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) constitui uma das doenças endócrinas mais comuns na infância e importante causa de deficiência intelectual irreversível e déficit de crescimento, se não tratado precocemente (1–3). A triagem neonatal para HC primário foi iniciada entre as décadas de 1970 e 1980 e possibilitou a identificação e tratamento precoces dos recém-nascidos (RN) acometidos, virtualmente eliminando as sequelas graves da doença nos locais onde foi implementada (4).

A incidência do HC vem aumentando ao longo dos anos. No período pré-triagem neonatal, quando a doença era suspeitada por suas manifestações clínicas, a incidência era de 1 caso para cada 6.700 nascidos vivos. Logo após a instituição dos programas de triagem, houve um aumento para cerca de 1:3.500. A incidência atual, entretanto, tende a ficar entre 1:1.400 a 1:3.000 a depender da região, etnia e metodologia de triagem (1,2,5–8). A maior sobrevivência de recém-nascidos prematuros e baixo peso, idade materna avançada e mudanças na composição étnica das populações estão implicadas nesta mudança (8–11). Contudo, o aumento de incidência de HC é atribuído sobretudo à redução de pontos de corte de TSH neonatal (TSHneo) em alguns protocolos de triagem neonatal e deve-se principalmente – mas não exclusivamente – à elevação de casos leves e sem anormalidades anatômicas na glândula (2,12–16). O valor ideal para este corte ainda permanece em discussão.

O Programa público de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) foi implementado em conjunto pela Secretaria Estadual da Saúde de Minas Gerais e o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG) em 1993. Desde sua implementação até final de 2021, utilizou-se o ponto de corte sugerido pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal – TSHneo de 10mUI/L (17). No entanto, alguns estados brasileiros procederam reduções no valor do ponto de corte, com conseqüente elevação no número de diagnósticos (18–22).

O principal objetivo desta pesquisa foi contribuir na determinação do melhor ponto de corte de TSHneo a ser utilizado no PTN-MG, por meio de uma

avaliação retrospectiva do programa desde sua implementação, seguida da análise da performance de diferentes pontos de corte na triagem.

A presente dissertação é estruturada no formato de artigos acadêmicos, precedidos por uma revisão bibliográfica na qual são abordadas questões relativas ao conceito, classificação, manifestações clínicas e tratamento do HC. E, especialmente, descreve o aumento de incidência da doença relatado nas últimas décadas e sua relação com os protocolos de triagem usados.

Os resultados e discussão são apresentados em dois artigos, intitulados, Triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito: 28 anos de experiência no estado de Minas Gerais, Brasil e Avaliação do impacto da redução de ponto de corte de TSH na triagem neonatal para hipotireoidismo congênito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trotsenburg P Van, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. An ENDO-EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2020;1–100.
2. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: Recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(5):407–12.
3. Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, et al. Guidelines for mass screening of congenital hypothyroidism (2014 revision). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2015;24(3):107–33.
4. Ford G, Lafranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;28(2):175–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
5. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno MDL, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr*. 2013;80(3):185–92.
6. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: A nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2016;26(2):100-105.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.11.005>
7. Peters C, Brooke I, Heales S, Ifederu A, Langham S, Hindmarsh P, et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: Impact of ethnicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016 Sep 1;101(9):3445–9.
8. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K. Time Trend and Geographic Distribution of Treated Patients with Congenital Hypothyroidism Relative to

- the Number of Available Endocrinologists in Japan. *Journal of Pediatrics*. 2010 Jul;157(1):153–7.
9. Heather NL, Derraik JGB, Webster D, Hofman PL. The impact of demographic factors on newborn TSH levels and congenital hypothyroidism screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(3):456–63.
 10. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JGB, Jefferies C, et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(9):3155–60.
 11. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*. 2007;91(3):268–77.
 12. Olivieri A, Fazzini C, Medda E. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(2):86–93.
 13. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(8):2422–9.
 14. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Permanent Decompensated Congenital Hypothyroidism in Newborns with Whole-Blood Thyroid-Stimulating Hormone Concentrations between 8 and 10 mU/L: The Case for Lowering the Threshold. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(4):265–70.
 15. 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.
 16. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C. Screening for Congenital Hypothyroidism: Comparison of Borderline Screening Cut-Off Points and the Effect on the Number of Children Treated with Levothyroxine. *Eur Thyroid J*. 2013;180–6.

17. Chagas A, Dias V, Silveira F. Protocolo de Tratamento e Acompanhamento Clínico de Crianças com Hipotireoidismo Congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. Belo Horizonte: Ministério da Saúde; 2012. p. 40.
18. Barone B, Lopes CL da S, Tyszler LS, do Amaral VB, Zarur RHC, Paiva VN, et al. Avaliação do valor de corte de TSH em amostras de filtro na triagem neonatal para diagnóstico de hipotireoidismo congênito no programa “Primeiros Passos” - IEDE/RJ. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(1):57–61.
19. Christensen-Adad FC, Mendes-dos-Santos CT, Goto MMF, Sewaybricker LE, D’Souza-Li LFR, Guerra-Junior G, et al. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10 μ U/mL have congenital hypothyroidism. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2017;93(6):649–54.
20. Silvestrin SM, Leone C, Leone CR. Detecting congenital hypothyroidism with newborn screening: the relevance of thyroid-stimulating hormone cutoff values. *Jornal de Pediatria (Versão em Português) [Internet]*. 2017;93(3):274–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2017.01.001>
21. Matos DM, Ramalho RJR, Carvalho BM, Almeida MACT, Passos LFD, Vasconcelos TTS, et al. Evolution to permanent or transient conditions in children with positive neonatal TSH screening tests in Sergipe, Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(5):450–6.
22. Nascimento ML, Nascimento AL, Dornbusch P, Ohira M, Simoni G, Cechinel E, et al. Impact of the reduction in TSH cutoff level to 6 mUI/L in neonatal screening for congenital hypothyroidism in Santa Catarina: final results. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(6):816–23.

2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma doença caracterizada pela deficiência do hormônio tireoidiano, ou pela limitação de sua ação, presente desde o nascimento. Essa disfunção pode ocorrer em qualquer nível do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide ou no transporte, metabolização e ação do hormônio nos tecidos-alvo. Trata-se de uma das doenças endócrinas mais comuns na infância e importante causa de deficiência intelectual irreversível e déficit de crescimento, se não tratado precocemente (1–3).

O HC pode ser classificado de acordo com o local de acometimento em:

- a) Primário: decorrente de alteração na tireoide. Trata-se de alteração morfológica ou funcional na glândula, prejudicando a produção dos hormônios;
- b) Central: resultante de deficiência hipofisária na produção de hormônio tireoestimulante (TSH) – também chamado de HC secundário – ou déficit hipotalâmico na síntese de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) – terciário.
- c) Periférico: defeito no transporte, metabolização ou ação dos hormônios tireoidianos (4).

O HC também pode ser classificado em permanente, quando a disfunção tireoidiana é definitiva, ou transitório, nos casos em que o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide pode se recuperar e um estado de eutireoidismo se instala (1,4).

2.1- Hipotireoidismo congênito primário

O hipotireoidismo congênito primário (HCP) é a forma mais comum de HC. Sua incidência atual está em cerca de entre 1:1.400 e 1:3.000 nascidos vivos, mas varia de acordo com a população e estratégia de triagem neonatal utilizada para rastreio (1,2,5–7). Pode ser dividido em dois grupos etiológicos: as disgenesias e as disormonogêneses (1).

2.1.1- Disgenesia tireoidiana

As disgenesias são as causas mais frequentes de HCP – classicamente referidas como 85% dos casos – e consistem em defeito na organogênese da tireoide. A ectopia corresponde a cerca de 50% das disgenesias e ocorre por defeito na migração do folheto embrionário resultando em uma tireoide de localização anômala. Outras alterações na formação glandular incluem a hipoplasia e a atireose (8).

A maioria das disgenesias são esporádicas, mas em cerca de 2% dos pacientes podem estar associadas a casos familiares ou sindrômicos, quando decorrem de mutações em fatores de crescimento e migração glandular (8–10).

Mutações no gene do receptor do hormônio tireoestimulante (TSHR) estão associadas a grande variabilidade de apresentações, incluindo glândula de tamanho normal, hipoplasia ou atireose. Os pacientes podem apresentar desde hipertireotropinemia leve a HC grave (9).

Pacientes com alterações nos genes do fator de transcrição tireoidiano 1 (TTF-1/NKX2-1, do inglês *thyroid transcription factor-1* ou *NK2 homeobox 1*) ou no fator de transcrição tireoidiano 2 (TTF-2/FOXE1, do inglês *thyroid transcription factor-2* ou *forkhead box protein E1*) podem ter atireose ou ectopia tireoidiana. O fenótipo do primeiro pode incluir coreia e desordens pulmonares, e do segundo, fenda palatina, atresia de coanas, epiglote bífida e cabelo espetado (9,10).

Mutações no PAX8 (do inglês, *Paired Box 8*) podem levar a hipoplasia, hemiagenesia ou ectopia tireoidiana e estão associadas à agenesia renal e outras malformações genitourinárias (8,9). Além do hipotireoidismo, mutações no gene GNAS (do inglês, *guanine nucleotide binding protein alpha stimulating*) cursam com fenótipo de osteodistrofia hereditária de Albright; alterações no GLIS3 (do inglês, *GLI-similar 3*) estão associadas a glaucoma, surdez, diabetes neonatal e anormalidades nos rins e fígado. Outros genes encontrados em casos de disgenesias familiares incluem o CDCA8 (do inglês *cell division cycle associated 8*), NKX2-5 (do inglês, *NK2 homeobox 5*) e JAG1 (do inglês, *jagged canonical notch ligand 1*) (8,10). O gene DUOX2 (do inglês, *dual oxidase 2*),

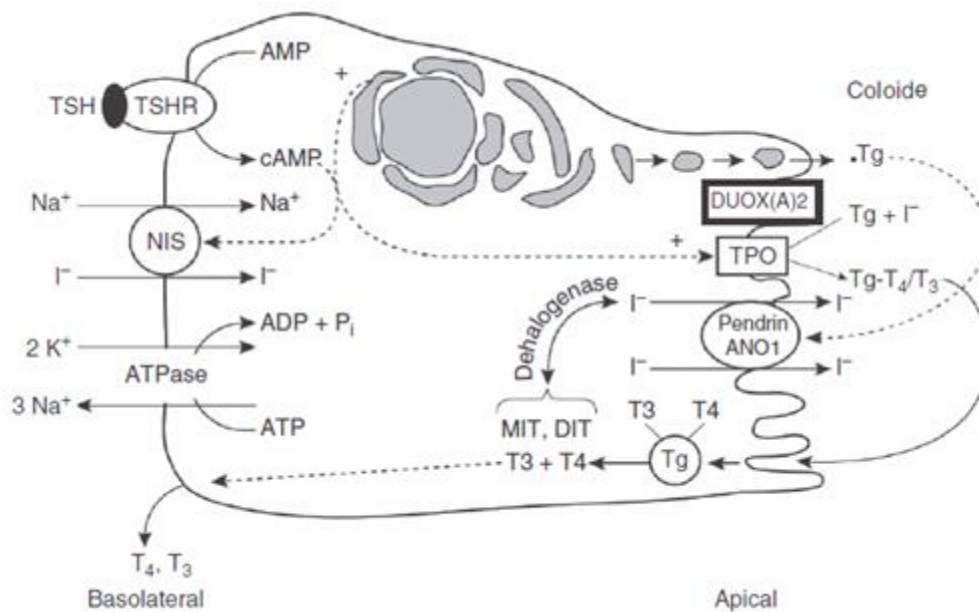
tradicionalmente descrito em casos de disormonogênese, vem atualmente sendo associado também a casos de disgenesias (9,11).

2.1.2- Disormonogênese

As disormonogêneses correspondiam a cerca de 10 a 15% dos casos de HCP permanentes, mas sua incidência vem aumentando nos últimos anos, relacionada principalmente às reduções no ponto de corte de TSH nos exames de triagem neonatal. São defeitos na síntese dos hormônios tireoidianos, de origem genética, geralmente autossômicos e recessivos (8,9).

A hormonogênese tireoidiana está ilustrada na Figura 1. A causa mais frequente é o defeito na enzima tireoperoxidase (TPO), que catalisa a maior parte das reações responsáveis pela síntese de hormônios tireoidianos. O fenótipo mais comumente associado é um hipotireoidismo grave. Outros defeitos incluem a deficiência do simportador sódio-iodeto (NIS, do inglês, *sodium iodide symporter*) – gene SLC5A5 (do inglês, *solute carrier family 5 member 5*), que facilita a entrada de iodeto no tireócito; defeito na pendrina – gene SLC26A4 (do inglês, *solute carrier family 26 member 4*), que permite a passagem do iodeto do tireócito ao centro do folículo, onde encontra-se o coloide, no qual o hormônio é produzido. Recentemente, foi descrito um outro transportador de iodeto com ação muito semelhante – gene SLC26A7 (do inglês *solute carrier family 26 member 7*) – também associado ao bócio disormonogênico. A deficiência de tireoglobulina (Tg), proteína que serve de arcabouço na produção hormonal, está associada a casos de HC leve a grave, com dosagem sérica muito baixa da proteína. Mutações no gene da DUOX2, enzima responsável pela geração de água oxigenada (H_2O_2), essencial para a oxidação do iodeto em iodo, e nas dehalogenases – gene DEHAL1, que participam da reciclagem de iodo, também são causas de disormonogênese (8–10).

Figura 1. Desenho esquemático da hormonogênese tireoidiana. O hormônio tireoestimulante (TSH) age em seu receptor (TSHR) e estimula as principais etapas da hormonogênese tireoidiana. O iodeto (I^-) entra no tireócito facilitado pelo simportador sódio-iododeto (NIS) na membrana basolateral e é transportado para o interior do colóide pela pendrina e pela anoctamina-1 (ANO1). A enzima dual oxidase 2 (DUOX2) gera água oxigenada (H_2O_2), essencial na oxidação do iodeto em iodo. A tireoperoxidase (TPO) catalisa todas as etapas de organificação do iodo no arcabouço de tireoglobulina (Tg). A Tg ligada aos resíduos 3-monoiodotirosina (MIT), 3,5-diiodotirosina (DIT) e aos hormônios triiodotironina (T3) e tetraiodotironina – tiroxina – (T4) é endocitada. O T3 e T4 são liberados para a circulação enquanto MIT e DIT são reaproveitadas pelo tireócito. O aproveitamento do iodo é facilitado pelas dehalogenases (DhAI-1).



Fonte: adaptado (12).

2.2- Hipotireoidismo congênito central

O HC central vem sendo diagnosticado em maior frequência nos últimos anos, chegando a uma incidência atual estimada entre 1:13.000 e 1:20.000 nascidos vivos (1,8,13). Esse tipo de HC só é detectado pela triagem neonatal nos centros que utilizam dosagem de T4 (10).

Nos demais locais, o diagnóstico é considerado na presença de sinais e sintomas, especialmente quando envolve outros eixos hipofisários. Em cerca de 75% dos casos, o hipotireoidismo central vem acompanhado de outras deficiências hipotálamo-hipofisárias, como hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), gonadotrofinas – hormônios luteinizante e folículo-estimulante (LH e

FSH) – e hormônio de crescimento (GH). Crianças com micropênis, hipoglicemia neonatal, icterícia prolongada, déficit ponderal e anomalias de linha média devem ser investigadas quanto a presença de hipopituitarismo (1,13).

Mutações em genes que participam do desenvolvimento hipotálamo-hipofisário – HESX1, LHX3, LHX4, SOX3, OTX2, PROUP1 e POU1F1 – ou na sinalização dos hormônios liberador de tireotrofina (TRH) e tireoestimulante (TSH) – TRHR, TSHB, IGSF1, TBL1X e LEPR – podem ser encontradas nos pacientes acometidos (10,13).

2.3- Hipotireoidismo congênito periférico

A resistência aos hormônios tireoidianos (HT) é causada por defeitos nos receptores nucleares do T3 ou nos transportadores de membrana plasmática. Os receptores dos HT são transcritos a partir de dois genes diferentes, THRA e THRB, e as isoformas mais prevalentes são as $THR\alpha 1$, $THR\beta 1$ e $THR\beta 2$. As mutações nas isoformas beta são mais frequentes e estão associadas a níveis elevados de T3 e de T4, com TSH normal ou levemente aumentado, já que o *feedback* negativo hipofisário depende desse receptor. Os sintomas estão relacionados à distribuição dos receptores nos diferentes tecidos. Os pacientes podem apresentar bócio, taquicardia, baixa estatura, osteoporose e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (14,15).

As mutações nas isoformas alfa são mais raras e mais graves, ocasionando atraso de desenvolvimento, bradicardia, displasia óssea e constipação intestinal, associados a alterações laboratoriais discretas, com TSH normal e relação T4/T3 baixa (14,15).

Dado que os receptores de HT são intranucleares, são necessários transportadores de membrana para facilitar a entrada dos hormônios nas células alvo. Mutações no MCT8 (do inglês, *monocarboxylate transporter 8*) causam deficiência intelectual ligada a X – Síndrome de Allen-Herndon-Dudley – caracterizada laboratorialmente por T4 baixo, T3 elevado e TSH normal a levemente elevado (15).

O polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1C1 (OATP1C1) parece ter um papel no transporte de T4 pela barreira hematoencefálica e vem sendo estudado como possível causa de HC (9).

Outras etiologias de HC periférico incluem defeitos da incorporação de selênio das iodotironinas, enzimas responsáveis pela conversão da forma inativa de HT, o T4, em sua forma ativa (T3) e o hipotireoidismo consumptivo, secundário à inativação dos HT por hemangiomas gigantes (8,15).

2.4- Hipotireoidismo congênito transitório

Historicamente, parte minoritária dos casos de HC era descrita como transitória, cerca de 5 a 10% dos pacientes. No entanto, com mudanças nos protocolos de triagem neonatal e tendência a redução de pontos de corte de TSH, a detecção de casos transitórios pode chegar até 40%. Etnias asiáticas e hispânicas parecem ser mais acometidas que caucasianos e africanos (3,16).

As causas de alteração tireoidiana transitória podem ser maternas, fetais ou perinatais (1,3):

a) Deficiência de iodo. O iodo é um oligoelemento essencial para a produção dos hormônios da tireoide, presente principalmente em peixes de água salgada e frutos do mar. Em concentrações bem menores, pode ser encontrado nas carnes, leite, ovos e alguns vegetais. A recomendação de ingestão diária de iodo da Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 90µg para menores de 6 anos de idade, 120µg para crianças entre 6 e 12 anos, 150µg para adolescentes e adultos e 250µg para gestantes e lactantes. No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza a adição de 20 a 60mg de iodeto de potássio a cada quilo de sal a partir da publicação da lei 1.944, em agosto de 1953, prevenindo a deficiência do elemento no país (17–19).

b) Excesso de iodo. O efeito Wolff-Chaikoff consiste na inibição da síntese hormonal tireoidiana quando há aumento excessivo do aporte de iodo. O mecanismo pelo qual o iodo induz a redução da produção de

hormônios envolve ação inibitória sobre a geração de H_2O_2 (20–22) e redução de expressão dos genes que codificam o NIS e a TPO (23–25). Fisiologicamente, um mecanismo de adaptação ou escape do fenômeno deve ocorrer para impedir que um estado de hipotireoidismo se instale, no entanto pode haver falha nesse escape em fetos e recém-nascidos (RN) (26). Uso de antissépticos a base de iodo, medicamentos como amiodarona e contraste iodado para exames de imagem já foram descritos como causa de hipotireoidismo transitório (3).

c) Uso materno de antitireoidianos. Gestantes com hipertireoidismo podem necessitar de medicamentos como propiltiuracil e metimazol. Essas drogas atravessam a placenta e podem inibir a tireoide fetal, causando hipotireoidismo, que persiste por até duas semanas após o nascimento. Geralmente não demanda tratamento (3).

d) Transferência materna de anticorpos de receptores de TSH (TRAb, do inglês *thyroid receptor antibody*) com ação inibitória. Gestantes com doença tireoidiana autoimune podem ter anticorpos inibidores de receptor TSH, que causam inibição da produção tireoidiana no bebê. O quadro de HC pode persistir por três a seis meses (3).

e) Mutações no gene DUOX2. A enzima DUOX2 é necessária para a geração de H_2O_2 , importante para a oxidação de iodeto em iodo. Mutações nesse gene estão associadas a hipotireoidismo transitório, porém o HC também pode ser persistente (3,8,27).

f) Prematuridade e baixo peso. Recém-nascidos prematuros (RNPT), especialmente abaixo de 34 semanas de gestação, e/ou com peso abaixo de 2000g têm risco aumentado de apresentar alterações transitórias do eixo tireoidiano, por imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, por uso de medicamentos, por depleção dos estoques de iodo ou instabilidade clínica (28). Outra alteração frequente é a hipotiroxinemia transitória da prematuridade (HTP), definida pela redução temporária de T4 sem elevação de TSH, presente nesse grupo de

pacientes. Laboratorialmente, assemelha-se ao hipotireoidismo central. Apesar de vários estudos demonstrarem que a presença da HTP está associada a piores desfechos de desenvolvimento, a eficácia do uso de levotiroxina não está estabelecida e o tratamento dessa condição permanece controverso (16).

g) Sepses, hipóxia e anomalias congênitas podem estar relacionadas a HC transitório (8).

O manejo dos casos de HC transitório depende da gravidade, causa e previsão de tempo em deficiência hormonal, podendo necessitar de tratamento com levotiroxina por um determinado tempo (3).

A diferenciação entre casos de hipotireoidismo permanente ou transitório pode ser difícil na avaliação inicial de um recém-nascido. Uma estratégia é indicar levotiroxina nos pacientes cujas alterações sejam persistentes – acima de duas a seis semanas de vida, a depender do protocolo – sendo reavaliada a necessidade de tratamento posteriormente, entre dois e três anos de idade. A dose necessária para manter o eutireoidismo pode ajudar a diferenciar os dois grupos e alguns autores defendem a reavaliação mais precoce naqueles com baixo requerimento de levotiroxina (1,16,29–31).

2.5- Manifestações clínicas do hipotireoidismo congênito

A maioria dos recém-nascidos com HC apresenta poucos ou nenhum sinal da doença. Quando presentes, incluem icterícia prolongada, sonolência, constipação intestinal, déficit ponderal, letargia, sucção débil, palidez, pele seca, hérnia umbilical, fontanela anterior ampla e posterior aberta, suturas amplas, macroglossia, bradicardia e rouquidão. Bócio pode estar presente nos casos de disormonogênese. Se o hipotireoidismo não for prontamente identificado e tratado, o paciente pode evoluir com o cretinismo, quadro caracterizado por baixa estatura, mixedema e deficiência intelectual (1,32).

Os principais achados clínicos presentes nos pacientes com HC acompanhados pelo PTN-MG estão representados na Tabela 1 (32).

Tabela 1. Sinais e sintomas clínicos de hipotireoidismo congênito em crianças à primeira consulta no PTN-MG 2000 a 2006

Sinais e sintomas	Frequência (n = 443)	%
Hérnia umbilical	226	51
Fontanela anterior ampla	223	50,3
Fontanela posterior aberta	209	47,2
Pele seca e áspera	181	40,9
Pele marmorata	160	36,1
Suturas amplas	130	29,3
Edema (infiltrado)	125	28,2
Icterícia por mais de dez dias	124	28
Rouquidão	103	23,3
Macroglossia	94	21,2
Extremidades frias	85	19,2
Palidez (anemia)	85	19,2
Letargia	52	11,7
Protusão lingual	46	10,4
Constipação intestinal	42	9,5
Déficit ponderal	32	7,2
Hipotonia	26	5,9
Sucção débil	25	5,6
Déficit estatural	16	3,6
Sopro cardíaco	13	2,9
Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor	6	1,4
Bócio	5	1,1
Ausência de sinais ou sintomas	35	7,9

Fonte: adaptado (32)

2.6- Tratamento do hipotireoidismo congênito

Pacientes com nível sérico de T4 baixo associado a TSH claramente elevado devem ser tratados imediatamente. A última recomendação europeia sugere que crianças com TSH sérico maior ou igual a 20mUI/L devem receber tratamento, ainda que os níveis de T4 estejam normais (1).

Já a indicação de tratamento para pacientes com hipotireoidismo leve ou subclínico pode variar conforme protocolo utilizado. O consenso referido acima sugere que recém-nascidos com TSH entre seis e 20mUI/L, cuja alteração persista após 21 dias de vida devem ser tratados e submetidos a reavaliação em idade posterior (1). No Japão, é preconizado que pacientes assintomáticos, cujos exames séricos apresentem T4 normal e TSH entre 10 e 15mUI/L devem ser testados após três a quatro semanas de vida. Se TSH persistir acima de 10mUI/L o tratamento deve ser considerado e o paciente reavaliado aos três anos de idade (3,33). A Academia Americana de Pediatria também sugere tratamento para as crianças nas quais o TSH sérico persista acima de 10mUI/L após duas semanas de vida, com obrigatória reavaliação posterior (34). Os protocolos japonês e americano consideram incerta a indicação de tratar aqueles com TSH acima do valor de referência, porém abaixo de 10mUI/L (3,34,35). Ultrassonografia, cintilografia e idade óssea podem contribuir na decisão sobre o manejo desses pacientes (31).

O tratamento do HC deve ser feito com levotiroxina sódica, na dose de 10 a 15 µg/kg/dia, iniciada preferencialmente nas primeiras duas semanas de vida (1–3,34,36). Alguns estudos sugerem que casos leves de hipotireoidismo podem ser tratados com doses iniciais de levotiroxina mais baixas, entre oito e 10 µg/kg/dia, para evitar tireotoxicose iatrogênica (1,37).

Os ajustes posteriores devem se basear nos exames laboratoriais e clínicos, e não pelo peso. Se o paciente for diagnosticado fora do período neonatal, a dose inicial de levotiroxina deve ser proporcionalmente menor, conforme descrito na Tabela 2 (36).

Tabela 2. Dose inicial de reposição de levotiroxina para hipotireoidismo primário por idade

Idade ao diagnóstico	Dose inicial de levotiroxina por quilograma de peso ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$)
0 - 28 dias	10 – 15
1 - 6 meses	7 – 10
7 - 11 meses	6 – 8
1 - 5 anos	4 – 6
6 - 12 anos	3 – 5
13 - 20 anos	3 - 4
Adultos	1– 2

Fonte: Adaptado (36).

Ultrassonografia e cintilografia de tireoide são úteis para a orientação terapêutica e podem realizadas ainda no período neonatal, desde que o início do tratamento não seja atrasado. Se não for possível determinar etiologia do HC antes do início da medicação, a investigação deve ser postergada para após dois ou três anos de idade, período crítico do desenvolvimento do sistema nervoso central, já que depende da suspensão da medicação por um período de quatro a seis semanas (1,36).

O paciente em tratamento deve ser monitorizado clínica e laboratorialmente, assegurando bom crescimento e desenvolvimento e mantendo normais os valores de TSH e T4 livre (32,36).

2.7- Desfechos cognitivos no hipotireoidismo congênito

O HC não tratado resulta em deficiência intelectual grave, falha de crescimento, perda auditiva sensorial e outras deficiências neurológicas (38). Antes da instituição das triagens, pacientes diagnosticados aos três meses de idade tiveram um quociente de inteligência (QI) entre 64 e 107 (média 89), os diagnosticados entre três e seis meses, tiveram QI entre 35 e 96 (média 71) e

aqueles identificados com mais de 6 meses, 25 e 80 (média 54) (39), confirmando o grave prejuízo neurológico do atraso do tratamento.

Os programas de triagem neonatal mostram-se benéficos na detecção precoce de casos de HC e é consenso que deve ser implementada em todo o mundo (1,40,41). A prioridade é a detecção de hipotireoidismo primário. Muitos centros de referência têm reduzido os pontos de corte de TSHneo, na tentativa de identificar todos os pacientes com a doença, aumentando da sensibilidade dos testes.(1).

Pacientes identificados em triagem neonatal e tratados precocemente apresentam bom prognóstico, mesmo os casos de hipotireoidismo grave, o que pode ser explicado pela passagem transplacentária de hormônios tireoidianos maternos. Estudo comparando testes de habilidades cognitivas em crianças em tratamento para HC e controles pareados, não encontraram diferença entre os grupos (42). Há, entretanto, estudos que mostram escores de QI mais baixos, comparados aos controles (39,43). Problemas na aquisição de habilidades motoras, linguagem, atenção e especialmente na audição, também são descritas em maior percentual na população com HC, especialmente nos subgrupos de pacientes com níveis de T4L muito baixos ao diagnóstico, atraso na identificação do HC e naqueles com baixa adesão ao tratamento (1,8,44,45). Alta prevalência de surdez foi encontrada em pacientes com HC, sem associação com nenhuma etiologia, sexo, etnia ou idade ao início de tratamento (46). Doenças psiquiátricas também estão associadas a hipotireoidismo (47).

Crianças com HC grave, mesmo tratadas precocemente, apresentam alterações na microestrutura da substância branca cerebral e no córtex que pode explicar leves prejuízos nas habilidades cognitivas (48,49).

O subgrupo de pacientes prematuros precisa ser estudado a parte, pois vários fatores conhecidos podem contribuir para déficit de desenvolvimento nessas crianças. Em 102 recém-nascidos entre 26 e 32 semanas foi demonstrado que TSH da triagem acima de 4,3mUI/L estava associado a piores desfechos neurológicos aos 18 meses de idade em pacientes sem hemorragia intraventricular ou leucomalácia (50).

Adicionalmente, o nível socioeconômico é uma variável que pode ser determinante no desfecho cognitivo das crianças, em especial em países pobres e emergentes. Dois estudos brasileiros descreveram que a escolaridade materna pode ter um peso maior que do que a gravidade do HC e idade de início de tratamento na avaliação do desenvolvimento de pacientes com a doença (51,52).

2.8- Triagem neonatal para hipotireoidismo congênito

Os programas de triagem neonatal para HC primário foram iniciados entre as décadas de 1970 e 1980. As primeiras estratégias utilizadas consistiam na detecção de T4 total, seguida pela dosagem de TSH nos pacientes com T4 abaixo do percentil 10. Com avanços tecnológicos que permitiram aumento da precisão na dosagem de TSH, a maioria dos centros de referência mudaram sua estratégia para dosagem de TSH isoladamente ou de forma primária, com detecção de T4 apenas nos casos suspeitos. Contudo, alguns centros ainda preferem a detecção primária ou isolada de T4, especialmente pela possibilidade de identificar pacientes em hipotireoidismo central (39).

A coleta de amostras seriadas de rotina para casos de alto risco de falso negativo – prematuros extremos (especialmente os abaixo de 32 semanas de gestação ou menores de 1500g a 2000g), gravemente enfermos, gemelares monozigóticos, portadores de Síndrome de Down ou bebês submetidos a hemotransfusões – melhora a sensibilidade da triagem (1,35,53).

No Brasil, a lei federal nº 8069/90 estabeleceu a obrigatoriedade da realização de exames de triagem de anormalidades no metabolismo do recém-nascido. Em 1992, a Portaria GM/MS nº 22 regulamentou o Programa de Diagnóstico Precoce do Hipotireoidismo Congênito e Fenilcetonúria. Somente em 2001 o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) foi instituído no âmbito do Sistema Único de Saúde, inicialmente contemplando fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e fibrose cística. Atualmente, a triagem para HC está presente em todos os estados brasileiros e no Distrito Federal e utiliza a dosagem TSHneo em amostra de sangue total coletado em papel filtro. O ponto de corte sugerido no protocolo brasileiro é 10mUI/L (36,38,54,55), mas os estados têm autonomia para definir seus próprios protocolos.

O PTN-MG foi implantado em 1993, pela Secretaria de Estado da Saúde, em parceria com o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da UFMG (FM-UFMG). Desde sua implementação, o PTN-MG utiliza o protocolo sugerido pelo PNTN (32).

2.9- Incidência do hipotireoidismo congênito primário e sua relação com os pontos de corte na triagem neonatal

A incidência do HCP varia de acordo com a etnia, região geográfica, presença de programa de triagem neonatal e, especialmente, sua metodologia (1,2,5–7). No Brasil, encontra-se entre 1:2.500 e 1:4.800 nascidos vivos (36). Na América Latina são relatadas incidências variando de 1:1.638 no Peru (56) a 1:3.163 no Chile (57). Nos Estados Unidos, a incidência foi de 1:1666 (58) e na Europa varia entre 1:2.000 a 1:3.000 (1). No Japão, varia de 1:1.400 a 1:2.500 (59,60) e na China, 1:2.144 (61). Na Índia, a incidência pode chegar a 1:13 em áreas com deficiência endêmica de iodo (62). Há poucos estudos de incidência na África e a triagem não está disponível em todos os países. O Egito relatou incidência de HC de 1:2.950 (63) e Marrocos, 1:1.301 (64).

Nos últimos vinte anos, muitos centros descreveram aumento na incidência de HC. Logo após a instituição das triagens, na década de 1970, a incidência elevou de 1:6.700 para 1:3.500. Atualmente, tende a ficar em média entre 1:1.400 e 1:3.000 e as razões para essa elevação está sendo debatida (1,2,5–7).

Estudo realizado na Nova Zelândia avaliou a incidência de HC entre 1993 e 2010, período no qual não houve mudança de ponto de corte de TSHneo – 15mUI/L – nem em seu método de ensaio. Foi observado um aumento na incidência de HC, de 1:3.846 nascidos vivos para 1:2.777, principalmente devido a diagnósticos de disormonogênese. Essa elevação foi relacionada a uma mudança étnica observada no período, com aumento percentual das populações asiáticas e povos do Pacífico, que apresentam maior incidência de disormonogêneses comparados aos descendentes de europeus e do povo tradicional maori (65).

Na Irlanda, usando um valor de corte de 8mUI/L por mais de 30 anos, foi detectado aumento de 1:3.700 entre 1979 e 1991 para 1:1.538 entre 2005 e 2016, principalmente devido a casos de HC leves e com glândulas anatomicamente normais ou bócio (66).

Serviços que não usam TSH como medida primária na triagem também descreveram mudanças de incidência. Em Nova York, Estados Unidos, que utiliza o mesmo protocolo desde 1978 baseado na dosagem primária de T4 total, foi documentado um aumento de incidência de 29,6 para 70,7 casos para cada 100.000 nascidos no estado (67), que corresponde a uma elevação de 1:3.378 para 1:1414.

Em Massachusetts, onde também é utilizada a dosagem primária de T4, foi observado aumento de incidência de HC. O ponto de corte de T4 aumentou de sete a 10 µg/dl para 13 µg/dl. Além disso, o TSH passou a ser dosado em todos os bebês na unidade de terapia intensiva neonatal independentemente do valor de T4. A incidência de HC aumentou de 1:3010 para 1:1660, porém, não foi observado elevação no número de casos graves (68).

Contudo, o aumento de incidência de HC está mais fortemente atribuído à redução de pontos de corte de TSHneo em alguns protocolos (2). Os pontos de corte para TSH inicialmente usados variavam entre 20 e 40mUI/L. Nos últimos trinta anos, muitos centros de triagem neonatal reduziram os pontos de corte de TSHneo para 6 a 15mUI/L, com aumento na incidência da doença (10,69,70). Esse incremento é principalmente – mas não exclusivamente – secundário a detecção de casos leves, com glândula tópica (5).

Um dos primeiros estudos a demonstrar a relação do aumento de incidência com a redução do ponto de corte na triagem foi realizado na Austrália. A detecção de casos de HC aumentou de 1:5.747 no período de 1981 a 1987, utilizando um ponto de corte de TSH de 25mUI/L, para 1:2.828 entre 1988 e 1998, após redução do limiar para 15mUI/L (71).

Na Itália, dois estudos demonstraram que a incidência de HC aumenta em quase duas vezes após reduções de ponto de corte. Corbetta (69) destacou que houve um aumento expressivo dos casos de HC com glândula *in situ*, correspondendo a 68% de todos os diagnósticos. Destes, 78% foram classificadas como HC permanente após a reavaliação aos 3 anos. Olivieri (72) avaliou a redução dos pontos de corte de TSH de 20 a 50µU/ml na implementação dos programas de triagem para sete a 15µU/ml no período atual e também descreveu queda na proporção de disgenesias de 82 para 58%.

Acrescentou que o aumento de sobrevivência dos bebês prematuros teve um papel importante nessas mudanças.

Na Argentina, a incidência do HC permanente aumentou de 1:3.108 com o ponto de corte de TSHneo de 15mUI/L para 1:2.367 após a redução desse limiar para 10mUI/L. Mais da metade dos casos extras detectados eram permanentes e, destes, 70% com glândulas eutópicas (5).

No Reino Unido é sugerido que pontos de corte de TSH estejam entre 6 e 10mUI/L (73). Um estudo demonstrou que, após reduções sucessivas do ponto de corte de 20 para 10 e posteriormente para 6mUI/L, a incidência aumentou de 1:2.694 para 1:1.571 (74). Langham e colaboradores (75) relataram que 56% das crianças que apresentaram TSHneo na primeira triagem entre 6 e 9,9 mUI/L tiveram o diagnóstico confirmado na avaliação sérica. Após três anos de acompanhamento, 52% destas crianças foram classificadas como permanentes. Por outro lado, Jones descreveu que 65% dos casos diagnosticados a partir da redução do ponto de corte de TSHneo para 8 mUI/L foram transitórios (76).

O Irã, que possui uma incidência muito elevada de HC, 1:307 nascidos vivos, utiliza ponto de corte de TSHneo de 5mUI/L. Foi demonstrado que o intervalo de triagens entre 5 e 9,9mUI/L é responsável por mais de 50% dos diagnósticos e que a maioria das crianças com HC apresenta glândula *in situ* (77).

Na Irlanda, foi estudado se casos de HC descompensado – definido como T4 livre baixo no primeiro exame sérico – e de HC permanentes – aqueles que permaneceram com hipotireoidismo após a reavaliação aos 3 anos – seriam perdidos caso fosse realizado um aumento do ponto de corte de TSH de 8 para 10mUI/L. Para tanto, foram avaliados aqueles pacientes com TSH neonatal de 8 a 9,9mUI/L nascidos entre 1979 e 2016. Seus resultados mostraram que 39% desses pacientes tinham HC descompensado ao diagnóstico e 41% foram permanentes. A maioria desses pacientes tinha glândula anatomicamente normal à ultrassonografia. Os autores argumentaram que o aumento do ponto de corte do TSHneo não seria benéfico para sua população (78).

Uma das principais consequências da redução dos pontos de corte é a elevação das taxas de reconvocação, com aumento de custos aos programas

de triagem. No Reino Unido, foi descrito incremento de quase três vezes na taxa de reconvocação com redução do ponto de corte de 10 para 6mUI/L (73) e na Grécia, a mudança de ponto de corte de 20 para 10mUI/L elevou em dez vezes essa taxa (79).

Outras estratégias têm sido propostas para melhorar a sensibilidade da triagem, com menos impacto nas taxas de reconvocação. É sugerido que a coleta de duas amostras universalmente para todas as crianças pode ser mais custo efetiva que a redução de ponto de corte para a detecção do maior número de casos de HC (80). Outra possibilidade é a utilização de pontos de corte diferentes entre a primeira e segunda amostra. Também há propostas de implantação de valores diferentes a depender da idade da coleta, sendo menores quanto mais velho o recém-nascido, respeitando os achados fisiológicos do TSH que apresenta queda ao longo das duas primeiras semanas de vida (77,81).

No Canadá foi realizada uma modificação em ponto de corte de TSH apenas na segunda amostra. Foi comparada a incidência e etiologia dos pacientes triados para HC após redução de 15 para 5mUI/L na segunda amostra, quando indicada. Não foi observada mudança estatisticamente significativa na incidência total, porém a detecção de formas classificadas como glândula *in situ* e etiologia desconhecida dobrou. Foram identificados 49 casos de HC que teriam sido perdidos com o protocolo anterior. Destes, 25 tinham glândula de tamanho normal *in situ*, 12 tinham etiologia desconhecida, 10 ectopias e dois bóciós (82).

Portanto, o ponto de corte ideal ainda é objeto de discussão. O aumento de casos de HC nos serviços que reduziram o ponto de corte é representado em sua maioria por formas leves, sem anormalidades anatômicas na tireoide e, muitas vezes, transitórias. No entanto, formas graves e permanentes também são relatadas. Um bom programa de triagem neonatal deve ter a melhor combinação de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, além de bom custo-efetividade (1,83,84).

Ayyad (85) e Dorreh (86) conduziram estudos no Irã utilizando curva ROC (do inglês, *receiver operating characteristic curve*) e definiram que, para sua população, o ponto de corte de TSH com melhor relação de especificidade e sensibilidade seria de 7,5mUI/L e 6,5mUI/L respectivamente. Usando o mesmo

recurso estatístico, na China, o ponto de corte de 8,58mUI/L (87) e na Inglaterra, o corte de 8mUI/L (88) tiveram o melhor desempenho na triagem. Em contrapartida, na Espanha, determinou-se que um aumento de ponto de corte de 10 para 15mUI/L aumentaria a especificidade de 31,8 para 92,4%, sem perda significativa de sensibilidade (89).

Um resumo com os principais estudos de incidência internacionais citados nesta revisão pode ser encontrado na Tabela 3. Importante ressaltar que comparações de pontos de corte entre os países devem ser feitas de forma cautelosa, visto que a mediana de idade do recém-nascido à coleta, a metodologia utilizada na análise dos exames e o grau de suficiência de iodo e etnia da população estudada são variáveis relevantes para a definição do melhor ponto de corte (7).

No Brasil, a maioria dos estados utiliza o ponto de corte de 10mUI/l, sugerido pelo PNTN. O Paraná, por exemplo, mantém este valor de referência e ainda considera um limiar mais elevado – 15µUI/mL – se a coleta for realizada antes de 48 horas de vida (90).

No entanto, alguns estados reduziram valor do ponto de corte, com consequente elevação no número de diagnósticos (91–95). No Rio de Janeiro (RJ), o programa “Primeiros Passos” do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE/RJ), usando um ponto de corte de 4,5mUI/L, demonstrou que mais de 60% dos casos confirmados tinham TSH na triagem abaixo de 10mUI/L (91).

Estudo realizado em Campinas avaliou seis anos de protocolo de triagem neonatal com valor de corte para TSH de 5µUI/mL. Foi demonstrado um aumento 14,8 vezes da taxa de reconvocação para coleta de nova triagem e cerca de 90% de falsos positivos, no subgrupo de pacientes com triagem entre 5 e 10 µUI/mL. No entanto, 339 casos de HC teriam sido perdidos com o ponto de corte de 10µUI/mL no período. Foi observado grande variabilidade no valor do primeiro exame sérico desse subgrupo de crianças, variando de 3,02 a maior que 100,00 µUI/mL, com mediana de 11,5µUI/mL (92).

Tabela 3. Incidência de hipotireoidismo congênito por localização geográfica e protocolo de triagem utilizado

Referência	País	Tamanho da amostra	Incidência	Protocolo	Observações
PROGRAMAS QUE NÃO MODIFICARAM O PONTO DE CORTE					
Albert 2012 (65)	Nova Zelândia	1.053.457	1:3.846→1:2.777	TSHneo > 15mUI/L	Elevação de disormonogênese. Mudanças étnicas populacionais como causa provável do aumento de incidência.
McGrath 2018 (66)	Irlanda	2.361.174	1:3.700→1:1.538	TSHneo > 8mUI/L	Elevação de incidência especialmente secundária a HC leves e com glândulas anatomicamente normais ou bócio.
Harris 2007 (67)	Estados Unidos	7.380.716	1:3.378→ 1:1414	T4 primário < P10	Mudanças étnicas na população, maior sobrevivência de RN prematuros e gravemente enfermos, idade materna avançada como causas prováveis do aumento de incidência.
Dorreh 2014 (77)	Irã	127.112	1:307	TSHneo >5mUI/L	GIS é responsável pela maioria dos casos.
Cornejo 2010 (57)	Chile	2.478.123	1:3.163	TSHneo>20mUI/L	
Yao 2022 (61)	China	91.921.334	1:2.144	TSHneo > 8,5 a 10µUI/ml (valores variam entre os diferentes centros de referência)	
Gu 2010 (96)	Japão	107.197.49	1:2.083→1:1.471	Não descrita nesse trabalho (houve modificação na metodologia de análise, mas não no ponto de corte)	Localidades com mais especialistas tiveram menor incidência de HC.
PROGRAMAS QUE MODIFICARAM O PONTO DE CORTE					
Kurinczuk 2002 (71)	Austrália	Aproximadamente 4.375.000	1:5.745→1:2.828	TSHneo > 25mUI/L → >15mUI/L	

Referência	País	Tamanho da amostra	Incidência	Protocolo	Observações
Pearce 2010 (74)	Inglaterra	Aproximadamente 35.000	1:2.694→1:1.571	TSHneo > 20mUI/L → >12mUI/L → > 6mUI/L	
Olivieri 2015 (72)	Itália	10.190.000	1:3.200→1:2.320	TSHneo > 20 a 50µUI/ml → >7 a 15µUI/ml (valores variam entre os diferentes centros de referência)	Redução do percentual de disgenesias.
Deladoey 2011 (82)	Canadá	1.660.857	1:2679	TSHneo > 11mUI/L na 1ª amostra e >15mUI/L na 2ª → TSHneo >11mUI/L na 1ª amostra e > 5mUI/L na 2ª	Aumento de disormonogêneses e HC com etiologia indefinida, sem elevação estatisticamente significativa na incidência total do HC
Corbetta 2009 (69)	Itália	629.042	1:2654→1:1.816 →1:1.154	TSHneo > 20µUI/ml → >12µUI/ml → > 10µUI/ml	Maioria de formas GIS e permanentes.
Mengreli 2010 (79)	Grécia	311.390	1:3.300→1.557	TSHneo > 20µUI/ml → >10µUI/ml	Maioria de formas GIS e permanentes.
Langham 2013 (75)	Reino Unido	223.658	1:2.105→1:1.644	TSHneo > 10µUI/ml → >6µUI/ml	
Mitchell 2011 (68)	Estados Unidos	652.027	1:3.010→1:1.660	T4 primário < 7 a 10µg/dl (valores variam entre os diferentes centros de referência) → <13µg/dl + TSH em todos RN de risco	Aumento de casos leves e moderados.
Chiesa 2013 (5)	Argentina	770.063	1:3.108→1:2.367	TSHneo >15mUI/L → >10mUI/L	Aumento de casos de GIS.
Danner 2022 (97)	Finlândia	1.400.028	1:2783	TSHneo (cordão umbilical) >25 a 40 mU/L (alguns centros reduziram e outros não)	Sem elevação significativa de incidência mesmo considerando a redução do ponto de corte em alguns locais.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

GIS: glândula *in situ*. HC: hipotireoidismo congênito. TSHneo: TSH em amostra de sangue total da triagem neonatal. RN: recém-nascidos.

Em Sergipe, o ponto de corte utilizado é 5,2 $\mu\text{UI/mL}$. Matos e colaboradores demonstraram que 84% das crianças com triagem alterada estavam na faixa de TSHneo 5,21 a 10 $\mu\text{UI/mL}$. No entanto, após três anos de acompanhamento, 29,6% foram classificadas como hipertireotropinemia, 54,7% como elevação transitória de TSH e apenas 15,7% como HC permanente (94).

Em Santa Catarina, foi estudado o impacto da redução de ponto de corte de 10mUI/L para 6mUI/L. A taxa de convocação para segunda amostra foi de 0,5% e dentre esses recém-nascidos, apenas 6% destas mantiveram TSH maior que 6mU/L na segunda amostra. O HC foi confirmado em 64% destes pacientes. As crianças foram reavaliadas após os três anos, sendo a maior parte composta por casos de HC permanente secundário à disormonogênese (95).

Estudo no Mato Grosso analisou a sensibilidade e especificidade de diferentes pontos de corte. Observou-se que 18% das crianças diagnosticadas com HC tiveram TSHneo entre 5 e 10 $\mu\text{UI/mL}$. Análise por curva ROC, identificou o ponto de 5 $\mu\text{UI/mL}$ como adequado, com 100% de sensibilidade e 93,7% de especificidade (93).

Apesar do inequívoco benefício do tratamento com levotiroxina para o hipotireoidismo grave, praticamente erradicando a deficiência intelectual secundária à doença nos locais onde há programas de triagem neonatal, o benefício do tratamento de casos leves e subclínicos ainda não está totalmente estabelecido (2,10,31,82,98).

Estudos de evolução natural têm buscado elucidar esta questão, porém os resultados ainda são conflitantes. Trumpff e colaboradores avaliaram crianças sem diagnóstico de HC com TSHneo no limite superior da normalidade à triagem neonatal. Não foram encontradas diferenças significativas nas pontuações em testes para avaliação do desenvolvimento cognitivo, após ajustes de fatores de confusão, como escolaridade dos pais e ingestão de iodo (99,100).

Na Nova Zelândia, crianças com TSH no limite superior foram comparadas com irmãos controles, com TSH normal. Foram encontradas diferenças estatísticas no QI e coordenação motora, porém elas não foram clinicamente relevantes, não justificando uma redução de ponto de corte na triagem neonatal (101).

Por outro lado, estudo realizado na Espanha comparou valor de TSH em cordão umbilical e desenvolvimento neuropsicomotor de 178 crianças hígdas aos quatro anos de idade. Através de análise multivariada, demonstrou-se que aquelas com TSH de cordão umbilical no quartil superior (4,19 a 17mUI/L) tiveram pontuação inferior na função cognitiva geral e executiva e maior chance de pontuação anormal em amplitude de memória (102).

Na Austrália, foram avaliados os resultados de TSH na triagem neonatal de mais de 500.000 crianças e seus resultados em testes de desenvolvimento e aprendizado aos cinco e 10 anos de idade. Valores de TSH acima do percentil 99,9 na triagem (entre 12 e 14mUI/L, a depender do período) eram considerados alterados e esses pacientes foram encaminhados – ainda no período neonatal – para centros de referência para proceder a confirmação diagnóstica e tratamento. Pacientes com TSH abaixo do percentil 75 foram considerados grupo controle neste estudo, sendo comparadas com as crianças com demais valores de TSH. As crianças com TSH neonatal entre os percentis 99,5 e 99,9 apresentaram maior risco de baixo desempenho em matemática, alteração de desenvolvimento e eram mais propensos a ter necessidades especiais, comparados aos controles, sugerindo que o ponto de corte ideal deveria ser mais baixo que o praticado. As crianças com TSH acima de 99,9%, que são identificadas pela triagem, tiveram resultados similares aos controles (103). O mesmo grupo comparou crianças sem diagnóstico de HC que tiveram triagem com TSH menor que 5mUI/L e entre 5 e 10mUI/L, tendo o último grupo maior chance apresentar dificuldade escolar e diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (104).

Relevante ponderar que o supertratamento de pacientes com HC, também parece estar associado a desfechos cognitivos desfavoráveis. Alguns estudos relacionaram aumento de incidência de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em pacientes que tiveram TSH suprimido em idades precoces (105–107). Reduções de QI relacionadas ao tratamento excessivo também estão sendo estudadas (108).

Autores contrários às reduções de ponte de corte argumentam que os níveis apropriados de hormônios tireoidianos para diferenciar crianças saudáveis ou com doença leve ainda estão em discussão. Ademais o resultado cognitivo

de crianças não tratadas com TSH entre 5 e 10mUI/L não é conhecido, sendo inadequado a simples extrapolação dos resultados alcançados no tratamento do HC moderado e grave (83,109).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trotsenburg P Van, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. An ENDO-EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2020;1–100.
2. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: Recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(5):407–12.
3. Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, et al. Guidelines for mass screening of congenital hypothyroidism (2014 revision). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2015;24(3):107–33.
4. Alves C de ADA. Hipotireoidismo congênito. In: Manole, editor. *Endocrinologia Pediátrica*. 1st ed. Barueri (SP); 2019. p. 589–609.
5. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno MDL, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr*. 2013;80(3):185–92.
6. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: A nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol [Internet]*. 2016;26(2):100-105.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.11.005>
7. Peters C, Brooke I, Heales S, Ifederu A, Langham S, Hindmarsh P, et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: Impact of ethnicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016 Sep 1;101(9):3445–9.
8. Donaldson M, Jones J. Optimising Outcome in Congenital Hypothyroidism; Current Opinions on Best Practice in Initial Assessment and Subsequent Management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol [Internet]*. 2013;5(Suppl 1):13–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608009/>

9. Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of primary congenital hypothyroidism-a review. *Hormones* [Internet]. 2021;20:255–236. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00267-x>
10. Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017 Dec;2017(1).
11. Kizys MML, Louzada RA, Mitne-Neto M, Jara JR, Furuzawa GK, De Carvalho DP, et al. DUOX2 mutations are associated with congenital hypothyroidism with ectopic thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4060–71.
12. Deladoey J, Oettingen JEV, Vliet GV. Disorders of the Thyroid in the Newborn and Infant. In: Sperling MA, Majzoub JA, Menon RK, Stratakis CA. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia,: Elsevier; 2021. p202-219.
13. Lauffer P, Zwaveling-Soonawala N, Naafs JC, Boelen A, van Trotsenburg ASP. Diagnosis and Management of Central Congenital Hypothyroidism. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
14. Singh BK, Yen PM. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017 Dec;3(1).
15. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Vol. 10, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 582–91.
16. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: To treat or not to treat. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):349–50.
17. WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programs managers. 3rd ed. Geneva; 2008. 1–107 p.
18. Pearce E, Andersson M, Zimmermann M. Global Iodine Nutrition: Where Do We Stand in 2013? *Thyroid* [Internet]. 2013;23(5):523–8. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2013.0128>

19. Brasil. Lei no 1944, de 14 de agosto de 1953. Torna obrigatória a iodetação do sal de cozinha destinado a consumo alimentar nas regiões bocígenas do país. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 17 ago. 1953. Seção 1, p. 11077
20. Miot F, Dupuy C, Dumont J, Rousset B. Chapter 2: Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. In: Endotext [Internet]. 2015. p. 1–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>
21. Serrano-Nascimento C. Bases moleculares envolvidas na regulação da expressão do gene do co-transportador sódio-iodeto (NIS) em tireócito. [Tese de Doutorado]. São Paulo, Universidade de São Paulo, 2013.
22. Dohan O, de La Vieja A, Carrasco N. Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): A new field in thyroidology. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2000;11(3):99–105.
23. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced Hypothyroidism. Thyroid. 2001;11(5):501–10.
24. Doha O, Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): Characterization, regulation, and medical significance. Endocr Rev. 2003;24(1):48–77.
25. Uyttersprot N, Pelgrims N, Carrasco N, Gervy C, Maenhaut C, Dumont J, et al. Moderate doses of iodide in vivo inhibit cell proliferation and the expression of thyroperoxidase and Na⁺/I⁻ symporter mRNAs in dog thyroid. Mol Cell Endocrinol. 1997;131(2):195–203.
26. Leung A, Braverman L. Consequences of excess iodine. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2014;10(3):136–42. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrendo.2013.251>
27. Alavi ER, Rafiei N, Rafiei R, Farokhi E. Prevalence of transient congenital hypothyroidism among neonates. Annals of Medicine and Surgery. 2021 Dec 1;72.
28. Klosinska M, Kaczynska A, Ben-Skowronek I. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns – The Challenges of Diagnostics and Treatment: A

- Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Mar 18;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.860862/full>
29. Marr A, Yokubynas N, Tang K, Saleh D, Wherrett DK, Stein R, et al. Transient vs Permanent Congenital Hypothyroidism in Ontario, Canada: Predictive Factors and Scoring System. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Mar;107(3):638–348.
 30. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, et al. Early Determinants of Thyroid Function Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and a Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. *Thyroid.* 2018 Aug 1;28(8):959–67.
 31. Connelly KJ, Lafranchi SH. Detection of neonates with mild congenital hypothyroidism (primary) or isolated hyperthyrotropinemia: An increasingly common management dilemma. Vol. 9, *Expert Review of Endocrinology and Metabolism.* Expert Reviews Ltd.; 2014. p. 263–71.
 32. Chagas A, Dias V, Silveira F. *Protocolo de Tratamento e Acompanhamento Clínico de Crianças com Hipotireoidismo Congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.* Belo Horizonte: Ministério da Saúde; 2012. p. Available from: https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/protocolo_hipo.pdf
 33. Nagasaki K, Minamitani K, Nakamura A, Kobayashi H, Numakura C, Itoh M, et al. Clinical Pediatric Endocrinology Special Report Guidelines for Newborn Screening of Congenital Hypothyroidism (2021 Revision). *Clinical Pediatric Endocrinology.* 2023;32(1):26–51.
 34. Rose S, Brown R, Foley T, Kaplowitz P, Kaye C, Sundararajan S. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290–303.
 35. Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, Yayah-Jones NH, Hopkin RJ, Chuang J, et al. American Academy of Pediatrics Section on Endocrinology, AAP Council on Genetics, Pediatric Endocrine Society, American Thyroid Association. Technical report. Congenital hypothyroidism: screening and management. *Pediatrics* [Internet].

- 2023;151(1). Available from: http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/doi/10.1542/peds.2022-060419/1431192/peds_2022060419.pdf
36. Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hipotireoidismo congênito. Portaria SAS/MS nº 1161, de 18 de novembro de 2015. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/26/Hipotir oidismo-congenito---PCDT-Formatado--.pdf>>. 2015. p. 1–8.
 37. Günbey C, Özön A, Nazlı Gönç E, Alikaşifoğlu A, Karahan S, Kandemir N. Basal serum thyroxine level should guide initial thyroxine replacement dose in neonates with congenital hypothyroidism. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2021;13(3):269–75.
 38. Alves C de AD, Cargnin KRN, Paula LCP de, Garcia LS, Collett-Solberg PF, Liberatore Jr RDR, et al. Hipotireoidismo Congênito: Triagem Neonatal Departamento Científico de Endocrinologia Presidente: Crésio de Aragão Dantas Alves Secretária: Kassie Regina Neves Cargnin. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2018;1–12.
 39. Ford G, Lafranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;28(2):175–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
 40. Vliet G van, Grosse SD. Newborn screening for congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia: Benefits and costs of a successful public health program. *Medecine/Sciences*. 2021 May 1;37(5):528–34.
 41. Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, et al. Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (2014 revision) Mass Screening Committee, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and Japanese Society for Mass Screening. 2015.
 42. Grob F, Bedregal P, Viviani P, Torres C, Becerra C, Leyton B. Cognitive Outcomes in Congenital Hypothyroidism: Impact of Socioeconomic Status - A Case-Control Study. *Horm Res Paediatr*. 2022 Aug 1;95(3):224–32.

43. Nazari J, Jafari K, Chegini M, Maleki A, MirShafiei P, Alimohammadi A, et al. Physical and mental growth and development in children with congenital hypothyroidism: a case–control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Dec 1;16(1).
44. Ehsani R, Alijanpour M, Salehiomran M, Kheirkhah F, Moslemi L, Aghajanjpour F. Evaluation of the developmental outcome in children with congenital hypothyroidism. *Caspian J Intern Med*. 2021;12(3):315–22.
45. Razavi Z, Kazem SABZEHEI M, Yousefi A, Nouri S, Abedi MB, Bazmamoun H. Developmental Screening of Children with Congenital Hypothyroidism Using Ages and Stages Questionnaires Test Setila DALILI MD 2 Developmental Screening of Children with Congenital Hypothyroidism Using Ages and Stages Questionnaires Test. Vol. 13, *Iran J Child Neurol*. Spring. 2019.
46. Almagor T, Rath S, Nachtigal D, Sharroni Z, Elias-Assad G, Hess O, et al. High Prevalence of Hearing Impairment in Primary Congenital Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2021 Jun 1;10(3):215–21.
47. Uchida K, Suzuki M. Congenital Hypothyroidism and Brain Development: Association With Other Psychiatric Disorders. Vol. 15, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2021.
48. Cooper HE, Kaden E, Halliday LF, Bamiou DE, Mankad K, Peters C, et al. White matter microstructural abnormalities in children with severe congenital hypothyroidism. *Neuroimage Clin*. 2019 Jan 1;24.
49. Clairman H, Skocic J, Lischinsky JE, Rovet J. Do children with congenital hypothyroidism exhibit abnormal cortical morphology? *Pediatr Res*. 2015 Sep 19;78(3):286–97.
50. Belcari F, Placidi G, Guzzetta A, Tonacchera M, Ciampi M, Bartoli A, et al. Thyroid-stimulating hormone levels in the first days of life and perinatal factors associated with sub-optimal neuromotor outcome in pre-term infants. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(10):e308–13.
51. Pelaez JM, Rojas-Ramos JCR, Domingos MT, de Lima MR, Kraemer G de C, Cardoso-Demartini A de A, et al. Cognitive outcome of 458 children over

- 25 years of neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;S0021-7557(23)00041-4.
52. De Andrade, JE., Dias, V A., Jardim de Paula, J., Silva, IN. Socioeconomic aspects are crucial to better intellectual outcome in early-treated adolescents with congenital hypothyroidism. *Child Neuropsychology*, 2021;27(5), 587–600.
53. Cortez AB, Lin B, May JA. Targeted secondary screening for congenital hypothyroidism in high-risk neonates: A 9 year review in a large california health care system. *Int J Neonatal Screen*. 2021 Dec 1;7(4).
54. Nascimento ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: Críticas e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):528–33.
55. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. [Internet]. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada a Saúde, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. 2021. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>,
56. Huerta-Sáenz L, Águila C del, Espinoza O, Falen-Boggio J, Mitre N. National congenital hypothyroidism screening in Peru: A broken program. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015 Jul 1;32(3):579–85.
57. Cornejo V, Raimann E, Cabello JF, Valiente A, Becerra C, Opazo M, et al. Past, present and future of newborn screening in Chile. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(SUPPL. 3).
58. Sontag MK, Yusuf C, Grosse SD, Edelman S, Miller JI, Mckasson S, et al. Infants with Congenital Disorders Identified Through Newborn Screening-United States, 2015-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020;69(36):1265–8. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/births.htm>.
59. Minamitani K. Newborn screening for congenital hypothyroidism in japan. Vol. 7, *International Journal of Neonatal Screening*. MDPI; 2021.

60. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K. Time Trend and Geographic Distribution of Treated Patients with Congenital Hypothyroidism Relative to the Number of Available Endocrinologists in Japan. *Journal of Pediatrics*. 2010 Jul;157(1):153–7.
61. Yao YN, Yuan XL, Zhu J, Xiang LC, Li Q, Deng K, et al. Geographic variations in the incidence of congenital hypothyroidism in China: A retrospective study based on 92 million newborns screened in 2013-2018. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(18):2223–30.
62. Prasad Anne R, Rahiman EA. Congenital hypothyroidism in India: A systematic review and meta-analysis of prevalence, screen positivity rates, and etiology. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia* [Internet]. 2022;5:100040. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
63. Bekhit OEM, Yousef RM. Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism in Fayoum, Egypt: A Descriptive Retrospective Study. *PLoS One*. 2013 Jun 28;8(6).
64. Maniar S, Amor C, Bijjou A. Screening of congenital hyperthyroidism in morocco: A pilot study. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2018 Nov 1;24(11):1066–73.
65. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JGB, Jefferies C, et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(9):3155–60.
66. McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O'Connell SM, Mayne PD, et al. Incidence of congenital hypothyroidism over 37 years in Ireland. *Pediatrics*. 2018;142(4).
67. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*. 2007;91(3):268–77.
68. Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I. The increased incidence of congenital hypothyroidism: Fact or fancy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(6):806–10.

69. Corbetta C, Weber 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 (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(5):739–45.
70. Maggio MC, Ragusa SS, Aronica TS, Granata OM, Gucciardino E, Corsello G. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in an Italian Centre: a 5-years real-life retrospective study. *Ital J Pediatr*. 2021 Dec 1;47(1).
71. Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Paediatr Child Health*. 2002;Apr;38(2):187–91.
72. Olivieri A, Fazzini C, Medda E. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(2):86–93.
73. 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.
74. Pearce MS, Korada M, Day J, Turner S, Allison D, Kibirige M, et al. Increasing incidence, but lack of seasonality, of elevated TSH levels, on newborn screening, in the North of England. *J Thyroid Res*. 2010;2010.
75. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C. Screening for Congenital Hypothyroidism: Comparison of Borderline Screening Cut-Off Points and the Effect on the Number of Children Treated with Levothyroxine. *Eur Thyroid J*. 2013;180–6.
76. Jones JH, Smith S, Dorrian C, Mason A, Shaikh MG. Permanent congenital hypothyroidism with blood spot thyroid stimulating hormone <10 mU/L. *Arch Dis Child*. 2016;0:1–3.
77. Dorreh F, Chaijan PY, Javaheri J, Zeinalzadeh AH. Epidemiology of congenital hypothyroidism in Markazi Province, Iran. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2014;6(2):105–10.

78. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Permanent Decompensated Congenital Hypothyroidism in Newborns with Whole-Blood Thyroid-Stimulating Hormone Concentrations between 8 and 10 mU/L: The Case for Lowering the Threshold. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(4):265–70.
79. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4283–90.
80. Jones DE, Hart K, Shapira SK, Murray M, Atkinson-Dunn R, Rohrwasser A. Identification of primary congenital hypothyroidism based on two newborn screens — Utah, 2010-2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(28):782–5.
81. Caiulo S, Corbetta C, Di Frenna M, Medda E, De Angelis S, Rotondi D, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism: the benefit of using differential TSH cutoffs in a two-screen program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;
82. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(8):2422–9.
83. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *Eur J Endocrinol*. 2017;177(5):D1–12.
84. Grosse SD. Does newborn screening save money? the difference between cost-effective and cost-saving interventions. *Journal of Pediatrics*. 2005;146(2):168–70.
85. Ayyad A, Hashemipour M, Hovsepian S, Kooshki A, Afshari M. The relation between serum and filter paper TSH level in neonates with congenital hypothyroidism. *Adv Biomed Res*. 2014;3(1):23.

86. Dorreh F, Chehrei A, Rafiei F, Talaei A, Rezvanfar M, Almasi-Hashiani A. Determining the TSH reference range in national newborn screening program for congenital hypothyroidism. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2019;0(0):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1570122>
87. Zhang Y, Yang Y, MuH CJ, Jian J. Newborn screening for congenital hypothyroidism: a 13-year observational study. *AnPediatr(Barc)*. 2020 Jul;93(1):50–2.
88. Knowles RL, Oerton J, Cheetham T, Butler G, Cavanagh C, Tetlow L, et al. Newborn Screening for Primary Congenital Hypothyroidism: Estimating Test Performance at Different TSH Thresholds. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct;103(10):3720–8.
89. Delgado JA, Bauça JM, Esteban GP, Jaume MC, Bauza JR. Challenges in screening for congenital hypothyroidism: optimization of thyrotropin cut-off values. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2021;512:20–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.11.009>
90. Ruiz JMJ. Avaliação epidemiológica e etiológica do hipotireoidismo congênito em pacientes detectados pelo Programa de Triagem Neonatal do estado do Paraná no período de 1990 a 2017 [Dissertação de mestrado.]. [Curitiba, PR]: Universidade Federal do Paraná; 2020.
91. Barone B, Lopes CL da S, Tyszler LS, do Amaral VB, Zarur RHC, Paiva VN, et al. Avaliação do valor de corte de TSH em amostras de filtro na triagem neonatal para diagnóstico de hipotireoidismo congênito no programa “Primeiros Passos” - IEDE/RJ. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(1):57–61.
92. Christensen-Adad FC, Mendes-dos-Santos CT, Goto MMF, Sewaybricker LE, D’Souza-Li LFR, Guerra-Junior G, et al. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10 μ IU/mL have congenital hypothyroidism. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2017;93(6):649–54.

93. Silvestrin SM, Leone C, Leone CR. Detecting congenital hypothyroidism with newborn screening: the relevance of thyroid-stimulating hormone cutoff values. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* [Internet]. 2017;93(3):274–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2017.01.001>
94. Matos DM, Ramalho RJR, Carvalho BM, Almeida MACT, Passos LFD, Vasconcelos TTS, et al. Evolution to permanent or transient conditions in children with positive neonatal TSH screening tests in Sergipe, Brazil. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(5):450–6.
95. Nascimento ML, Nascimento AL, Dornbusch P, Ohira M, Simoni G, Cechinel E, et al. Impact of the reduction in TSH cutoff level to 6 mUI/L in neonatal screening for congenital hypothyroidism in Santa Catarina: final results. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(6):816–23.
96. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K. Time Trend and Geographic Distribution of Treated Patients with Congenital Hypothyroidism Relative to the Number of Available Endocrinologists in Japan. *Journal of Pediatrics.* 2010 Jul;157(1):153–7.
97. Danner E, Niuro L, Huopio H, Niinikoski H, Viikari L, Kero J, et al. Incidence of primary congenital hypothyroidism over 24 years in Finland. *Pediatr Res.* 2022;
98. Deladoëy J, van Vliet G. The changing epidemiology of congenital hypothyroidism: Fact or artifact? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014;9(4):387–95.
99. Trumpff C, se Schepper J, Vanderfaeillie J, Vercruyssen N, Tafforeau J, Oyen H van, et al. No association between elevated thyroid-stimulating hormone at birth and parent-reported problem behavior at preschool age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7(DEC):1–10.
100. Trumpff C, de Schepper J, Vanderfaeillie J, Vercruyssen N, van Oyen H, Moreno-Reyes R, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age. *Arch Dis Child.* 2016;101(12):1100–6.

101. West R, Hong J, Derraik JGB, Webster D, Heather NL, Hofman PL. Newborn Screening TSH Values Less Than 15 mIU/L Are Not Associated With Long-term Hypothyroidism or Cognitive Impairment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;105:1–10. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf
102. Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernández MF, Santiago-Fernández P, Lopez-Espinosa MJ, et al. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(6):901–9.
103. Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, Roberts CL, Jack M, Wilcken B, et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(9):756–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30122-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30122-X)
104. Lain SJ, Wiley V, Jack M, Martin AJ, Wilcken B, Nassar N. Association of elevated neonatal thyroid-stimulating hormone levels with school performance and stimulant prescription for attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *Eur J Pediatr*. 2021 Apr 1;180(4):1073–80.
105. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, de Rijke YB, Keizer-Schramaa SMPF de M. Relation between Early Over- and Undertreatment and Behavioural Problems in Preadolescent Children with Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2019;90(4):247–56.
106. Heather NL, Derraik JGB, Webster D, Hofman PL, Saba C, Guilmin-Crepon S, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone and association with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;86(3):3445–9.
107. Álvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with

sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr.* 2010 Jul;74(2):114–20.

108. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, De Rijke YB, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Individualized treatment to optimize eventual cognitive outcome in congenital hypothyroidism. *Pediatr Res.* 2016 Dec 1;80(6):816–23.
109. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: The benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. *Arch Dis Child.* 2011;96(2):121–2.

3. OBJETIVOS:

3.1- Objetivo geral:

Determinar a incidência de Hipotireoidismo Congênito (HC) no estado de Minas Gerais e avaliar a adequação do atual ponto de corte do Programa de Triagem Neonatal (PTN-MG).

3.2- Objetivos específicos:

Os objetivos específicos do presente trabalho são:

- Determinar a variação da incidência do HC em Minas Gerais no período desde sua implementação até 2021;
- Determinar a etiologia de HC permanente entre 1994 e 2021 e sua modificação ao longo dos anos;
- Descrever a cobertura do PTN-MG ao longo dos anos;
- Determinar as idades de coleta das amostras de triagem neonatal e de início de tratamento no PTN-MG, bem como a evolução desses indicadores;
- Avaliar o impacto da redução do ponto de corte do TSHneo no PTN-MG sobre a incidência do HC, taxas de reconvocação para coleta de segunda amostra, taxas de convocação para consulta médica e porcentagem de falsos positivos;
- Caracterizar, com critérios clínicos e laboratoriais, os recém-nascidos com diagnóstico de HC que apresentarem TSHneo abaixo do ponto de corte 10mUI/L, no período do estudo;
- Definir o melhor ponto de corte de TSH para a triagem neonatal, a partir da avaliação da performance de diferentes valores.

4. METODOLOGIA:

O presente trabalho foi realizado a partir da avaliação dos pacientes triados pelo Programa público de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) em parceria com o Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG).

O estudo foi dividido em duas etapas: uma análise retrospectiva descritiva de 28 anos do PTN-MG e a avaliação de uma coorte prospectiva a partir da redução ponto de corte da triagem neonatal.

4.1- Avaliação retrospectiva

Foi utilizado o banco de dados do PTN-MG para a recuperação das informações no período do estudo.

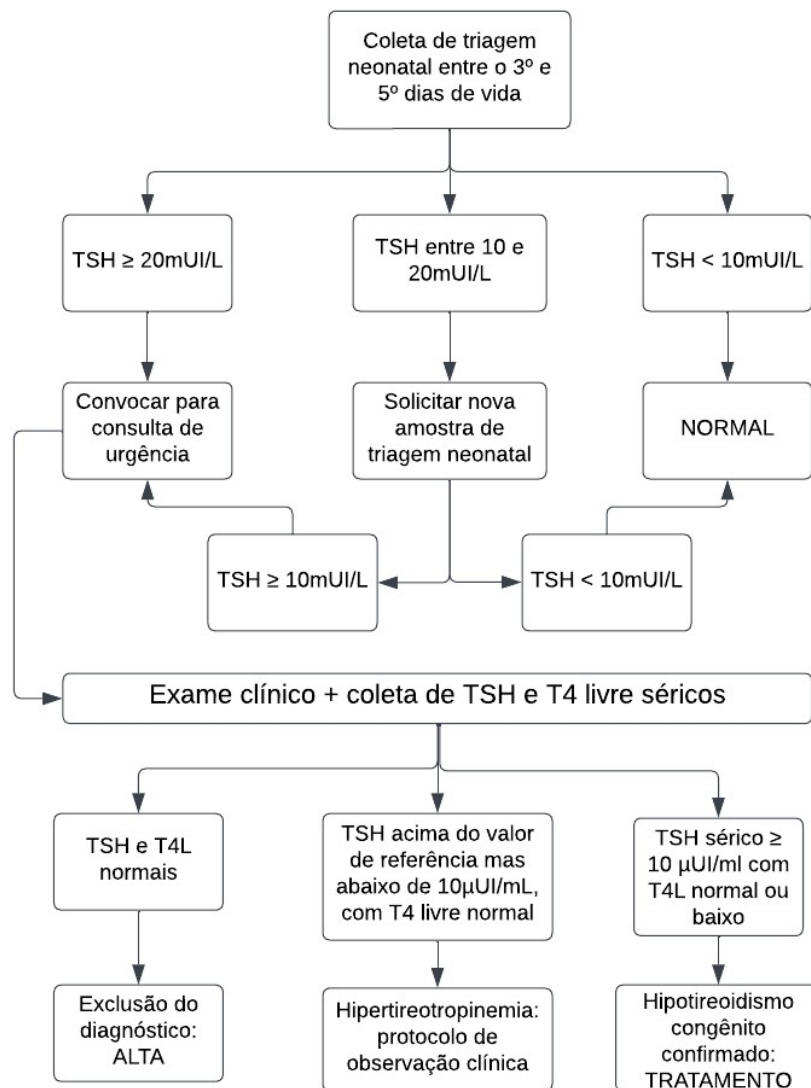
4.1-1. Protocolo de triagem neonatal do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais

O protocolo vigente no período de 1994 a 2021 está sistematizado no fluxograma da Figura 1. Os testes de triagem são realizados em amostras de sangue seco em papel filtro, preferencialmente coletadas entre o 3º e 5º dias de vida, em unidades básicas de saúde (UBS) ou maternidades cadastradas, naqueles RN que não receberam alta até o 5º dia de vida. As amostras são enviadas ao laboratório central do NUPAD, via correio, para processamento, com resultado liberado em até 24 horas após o recebimento.

Para a triagem do HC, é realizada análise do TSH em sangue total (TSHneo) por fluoroimunoensaio, com valor de referência (VR) para normalidade $< 10\text{mUI/L}$. O resultado alterado na triagem é imediatamente comunicado à UBS (ou maternidade). As crianças com $\text{TSH} \geq 20\text{mUI/L}$ são convocadas, em caráter de urgência, para consulta médica e confirmação diagnóstica no centro de referência, no Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) em Belo Horizonte.

Aquelas que apresentam resultados limítrofes (entre 10 e 20mUI/L) são submetidas, o mais rápido possível, a uma nova coleta em papel-filtro (segunda amostra) e são convocadas para consulta, caso o resultado permaneça $\geq 10\text{mUI/L}$.

Figura 1. Protocolo de triagem e diagnóstico de hipotireoidismo congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais entre 1994 e 2021



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Crianças com risco para triagem falso-negativa são submetidas a coletas seriadas, ainda que a primeira amostra seja normal – protocolos especiais:

- Prematuros extremos (peso ao nascer abaixo de 1500g ou idade gestacional inferior a 32 semanas): coletas com cinco, 10 e 30 dias de vida.
- Recém-nascidos, independentemente da idade gestacional, que apresentaram quadro de doença grave, com instabilidade hemodinâmica: coletas com cinco e 10 dias.
- Recém-nascidos que necessitaram transfusão de sangue: antecipação de coleta de triagem neonatal para antes da transfusão. Em caso de impossibilidade, são coletadas duas amostras, antes e 10 dias após a transfusão.

As primeiras consultas são realizadas no centro de referência no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), em Belo Horizonte, quando todas as crianças são submetidas a um exame físico detalhado feito por endocrinologista pediátrico da equipe do PTN-MG. Os sinais e sintomas clínicos ativamente pesquisados incluem hérnia umbilical, extremidade frias, pele seca, icterícia, suturas amplas, fontanela anterior ampla, fontanela posterior aberta, protrusão lingual, hipotonia, edema, sopro, bócio, sucção débil e déficit ponderal. Após a avaliação clínica, os recém-nascidos são encaminhados para coleta de exame sérico.

A confirmação diagnóstica é feita com as dosagens séricas de TSH (VR: 0,69 a 8,55 μ UI/mL) e T4 livre (T4L- VR: 0,89 a 1,76 ng/dl), por quimioluminescência (ICMA), em laboratório conveniado, após avaliação clínica. Também são realizadas dosagens dos anticorpos antireceptor do TSH (TRAb, VR: < 0,55U/L, ICMA) e antitireoperoxidase (AntiTPO, VR: < 60U/L, ICMA) e da tireoglobulina sérica por eletroquimioluminescência (VR: 3,55 a 77ng/dL).

É considerado caso confirmado de HC o paciente com TSH sérico \geq 10 μ UI/mL com T4 livre normal ou baixo ou TSH sérico limítrofe (acima do valor de referência, porém abaixo de 10 μ UI/mL) associado a T4 livre baixo. Pacientes diagnosticados por este último critério são avaliados quanto a possibilidade de

hipotireoidismo central. O tratamento é instituído em todos os casos confirmados.

As crianças com TSH e T4 livre séricos dentro do valor de referência têm o diagnóstico de HC descartado e recebem alta com um relatório médico de exclusão da doença.

O grupo de crianças com elevação discreta do TSH (acima do limite superior do intervalo normal, porém abaixo de 10 μ UI/mL) associada a nível T4 livre normal – hipertireotropinemia – são mantidas sem tratamento, mas com rigoroso acompanhamento clínico e laboratorial: protocolo de observação clínica. Em caso de normalização dos exames por pelo menos quatro avaliações seguidas, a criança recebe alta. Se constatado elevação de TSH acima de 10 μ UI/mL e/ou T4L abaixo do valor de referência, o tratamento de HC é instituído.

O acompanhamento, com avaliações trimestrais até os três anos de idade, é feito de forma conjunta no centro de referência e no município de residência do paciente – nas UBS – por médicos orientados pelos endocrinologistas do PTN-MG. Crianças residentes em Belo Horizonte e Contagem fazem todo o acompanhamento no HC-UFMG.

Após os três anos de idade, as crianças são submetidas aos testes de definição etiológica e para diferenciação de casos permanentes ou transitórios, após retirada da levotiroxina por quatro a seis semanas. Nos períodos nos quais esses testes encontravam-se indisponíveis, os pacientes em uso de doses baixas de levotiroxina ($\leq 37,5\mu$ g) tiveram o tratamento temporariamente suspenso. Os exames de imagem são realizados no serviço de radiologia do HC-UFMG. Durante todo o período de estudo, as ultrassonografias da glândula tireoide foram realizadas por equipe de três radiologistas experientes. As cintilografias tireoidianas foram realizadas com tecnécio 99m, I123 ou I131, de acordo com a disponibilidade do momento. O teste do perclorato foi realizado sempre que disponível.

As crianças acima de três anos com HC permanente mantêm acompanhamento pelo PTN-MG, com consultas semestrais no município até os 18 anos da idade.

4.1-2. Análises realizadas

O estudo retrospectivo avaliou os seguintes parâmetros:

1. Incidência do HC: razão entre o número de casos confirmados e total de recém-nascidos triados no período;
2. Idades dos RN à coleta da primeira amostra de triagem e ao diagnóstico e suas variações ao longo do tempo;
3. Gravidade do HC: foram classificados como compensando os casos confirmados da doença, mas com níveis de T4L ainda dentro da normalidade e HC descompensados quando o T4L encontrava-se abaixo do valor de referência.
4. Proporção de HC permanente: percentual de casos confirmados que mantiveram necessidade de tratamento com levotiroxina após reavaliação aos 3 anos de idade;
5. Etiologia do HC permanente: a causa do HC foi definida a partir dos resultados de exames de ultrassonografia, cintilografia e dosagem sérica de tireoglobulina:

a. Disgenesias:

- i. Hipoplasia: ultrassonografia de tireoide com volume total da glândula abaixo do valor de referência e cintilografia mostrando captação normal ou reduzida;
- ii. Atireose: tireoide não visualizada na ultrassonografia associada à dosagem de tireoglobulina indetectável ou à ausência de captação tireoidiana na cintilografia;
- iii. Hemiagenesia: ultrassonografia de tireoide mostrando a presença de apenas um lobo e cintilografia com captação unilateral;
- iv. Ectopia: ultrassonografia com glândula tireoide ectópica ou ausente associada à cintilografia mostrando captação tireoidiana em localização ectópica.

- b. Disormonogênese:
 - i. Defeito de tireoglobulina: tireoide normal ou aumentada de volume à ultrassonografia, cintilografia com hipercaptação e tireoglobulina sérica indetectável;
 - ii. Defeito no simportador sódio-iodeto (NIS): ultrassonografia mostrando tireoide normal ou aumentada de volume associada à ausência de captação na cintilografia e tireoglobulina sérica elevada;
 - iii. Disormonogênese de causa não especificada: ultrassonografia mostrando glândula aumentada de volume e hipercaptação à cintilografia, com tireoglobulina sérica elevada;

- c. Inconclusivo: pacientes com hipotireoidismo permanente, nos quais a avaliação dos resultados de exames de ultrassonografia, cintilografia e dosagem de tireoglobulina não foram suficientes para identificar a etiologia da doença.

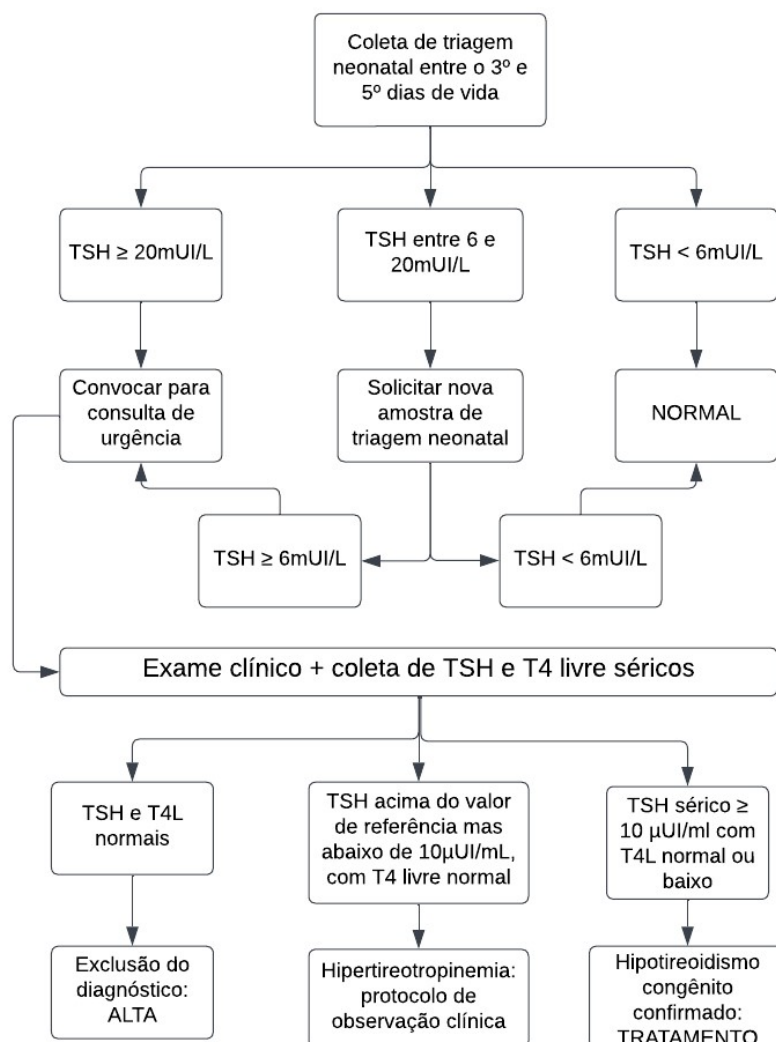
- 6. Cobertura do PTN-MG: razão entre total de recém-nascidos triados no período e o número de nascidos vivos contabilizados pelo banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

4.2- Avaliação prospectiva

Foi realizada uma redução de ponto de corte de TSHneo no PTN-MG de 10 para 6mUI/L, no período de 14 de novembro de 2021 a 31 de agosto de 2022. O valor de 6mUI/L foi definido após avaliação preliminar das triagens de 1.352.530 crianças, no período de 2014 a 2019, na qual este ponto de corte correspondeu ao percentil 99,2. Foi realizado cálculo amostral com 95% de confiança e 97% de acurácia, determinou amostra mínima de 60 casos detectados de HC e pelo menos 150.000 exames normais. O novo protocolo foi ilustrado no fluxograma da Figura 2.

Não foram realizadas outras modificações além do novo ponto de corte da triagem. Todas as avaliações médicas e exames complementares foram realizados em conformidade ao protocolo de triagem vigente do PTN-MG. O critério para definição de caso confirmado e indicação de início de tratamento não foi alterado: paciente com TSH sérico maior ou igual a 10 $\mu\text{UI/mL}$ com T4 livre normal ou baixo, ou TSH sérico limítrofe (acima do valor de referência, porém abaixo de 10 $\mu\text{UI/mL}$) associado a T4 livre baixo. Pacientes diagnosticados por esse último critério são avaliados quanto a possibilidade de HC central.

Figura 2. Protocolo de triagem e diagnóstico de hipotireoidismo congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais entre 14/11/2021 e 31/08/2022



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Os recém-nascidos com TSHneo entre seis e $<10\text{mUI/L}$ foram submetidos à realização de ultrassonografia, quando disponível na primeira consulta.

Para análise, os pacientes convocados para consulta médica foram divididos em dois grupos, a saber: i) RN com TSHneo entre 6 e $<10\text{mUI/L}$ e; ii) RN com TSHneo $\geq 10\text{mUI/L}$. Os grupos foram comparados clínica e laboratorialmente.

Foi realizado cálculo da incidência de HC, das taxas de reconvocação para nova coleta e de convocação para consulta. Adicionalmente, foram caracterizadas as performances de diferentes pontos de corte a partir do cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos.

4.3- Análise estatística

As variáveis foram verificadas quanto a normalidade pelos testes Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram caracterizadas pelas medianas, valores mínimos e máximos e, se pertinente, percentis 25 e 75, comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis, com teste pos-hoc de Bonferroni. As variáveis categóricas foram representadas por seus valores absolutos e percentuais, sendo comparadas pelo teste qui-quadrado de Pearson. Foi realizada regressão linear para identificar correlação entre as variáveis.

Os cálculos de sensibilidade, especificidade foram realizados pela curva ROC.

As análises foram realizadas pelos *softwares* R 4.1.2 e IBM SPSS Statistics 26. Para todos os testes foi considerado um nível de significância de cinco por cento.

4.4- Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG (Plataforma Brasil, parecer número 4.983.456 – Anexo 2), após aprovação do comitê de pesquisa do NUPAD e anuência do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Saúde da Criança e do Adolescente) da Faculdade de Medicina da UFMG, da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e da diretoria da Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da UFMG.

Para o estudo retrospectivo, foi obtido dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido, já que se trata de pesquisa observacional e retrospectiva, sem identificação dos indivíduos.

Para o estudo prospectivo, os pais ou responsáveis pelos pacientes foram informados sobre o trabalho e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

5. Artigo 1: TRIAGEM NEONATAL PARA O HIPOTIREOIDISMO
CONGÊNITO: 28 ANOS DE EXPERIÊNCIA NO ESTADO DE MINAS
GERAIS, BRASIL

Resumo

Introdução: O hipotireoidismo congênito (HC) é causa de deficiência intelectual irreversível, se não tratado precocemente. Os programas de triagem neonatal possibilitaram a identificação e manejo dos pacientes com HC primário em tempo hábil, prevenindo as sequelas graves da doença. Nos últimos 20 anos, muitos programas vêm relatando aumento de incidência de HC, especialmente por aumento de casos leves a moderados ou de formas transitórias. O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução da incidência do HC no estado de Minas Gerais, bem como caracterizar as crianças diagnosticadas.

Metodologia: Estudo de coorte longitudinal retrospectiva desde a implementação da triagem neonatal para o HC, em 1994 até 2021. O Programa público de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) utiliza dosagem de TSHneo em papel filtro, entre o 3º e 5º dias de vida, com ponto de corte de 10mUI/L. A identificação de um resultado alterado desencadeia o processo de busca ativa da criança para consulta imediata e início do tratamento ou coleta de nova amostra em papel filtro. O programa foi avaliado quanto sua cobertura e idade dos pacientes na coleta da triagem e no início do tratamento. Foram calculadas a incidência e sua variação ao longo dos anos, além da idade de coleta da triagem e de início de tratamento. Os casos de HC foram caracterizados gravidade e etiologia e foi calculado o percentual de casos permanentes.

Resultados: Durante o período estudado, foram triados 6.864.719 recém-nascidos pelo PTN-MG e a incidência de HC foi 1:3.298 nascidos-vivos, sem tendência de modificação ao longo dos anos ($p=0,0769$). A gravidade e o percentual de casos permanentes também permaneceram estáveis ($p>0,05$). A mediana de idade de coleta da triagem reduziu de 11 para 5 dias ($p<0,01$) e de início de tratamento de 88 para 16 dias ($p<0,01$). Dentre os casos confirmados, 23% foram classificados como graves, 24% moderados e 53% leves, com variações significativas entre os períodos avaliados, porém sem

tendência de modificação ao longo dos anos ($p>0,05$). O percentual de casos permanentes foi de 77% e não foi identificada tendência de mudança no período ($p= 0,25$). As disgenesias da glândula foram responsáveis por 43,6% dos casos e as disormonogêneses corresponderam a 20% dos pacientes. Em 36,4% os exames não foram suficientes para determinar a etiologia. Houve discreta, porém significativa queda de cobertura do programa de 95 para 88% ($p<0,01$).

Conclusão: Em Minas Gerais, desde sua implementação até final de 2021, período no qual o protocolo não foi modificado, a incidência do HC permaneceu estável. Não foram observadas tendências de modificação na gravidade e na proporção de casos permanentes. A proporção de disgenesias no estado é menor que do que o classicamente referido na literatura. A queda na cobertura do programa merece atenção dos gestores. O programa tem funcionado adequadamente, com melhoria significativa nas idades de coleta da triagem e de início do tratamento ao longo do período.

Palavras-chaves: hipotireoidismo congênito, triagem neonatal, incidência, ponto de corte.

Introdução

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma importante causa de deficiência intelectual e déficit de crescimento. Consiste na deficiência ou limitação na ação do hormônio tireoidiano (HT) presente ao nascimento. Essa disfunção pode afetar diversas partes do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, incluindo a produção, transporte, metabolização e ação do hormônio nos tecidos-alvo (1–3). A detecção e o tratamento precoces do HC primário em recém-nascidos (RN) foram viabilizados por meio da triagem neonatal, iniciada nas décadas de 70 e 80. Nos locais onde a triagem foi implementada, as graves consequências da doença foram praticamente erradicadas (4).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) preconiza a dosagem de TSH neonatal em amostra de sangue total coletado em papel filtro (TSHneo) com ponto de corte sugerido de 10mUI/L (5–8). O Programa público de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) foi implementado em 1993, utilizando o protocolo proposto pelo PNTN até 2021 (9).

Nos últimos 20 anos, muitos centros começaram a descrever aumento na incidência do HC. Logo após a instituição dos programas de triagem neonatal, a incidência era de aproximadamente 1:3.500 e atualmente encontra-se entre 1:1.400 a 1:3.000 a depender da região, etnia e protocolo utilizado (1,2,10–13). Diversas causas para essa elevação vêm sendo estudadas, entre elas a maior sobrevivência de recém-nascidos prematuros e baixo peso, idade materna mais avançada e mudanças na composição étnica das populações (13–16). Contudo, a principal razão para o aumento de incidência de HC é a redução de pontos de corte de TSHneo em alguns programas e deve-se principalmente – mas não exclusivamente – a elevação de casos leves e sem anormalidades anatômicas na tireoide (2,17–21). O ponto de corte ideal ainda está em discussão e deve ser individualizado para a população, pois pode variar conforme localização geográfica, grau de suficiência de iodo e até pelas particularidades do sistema de saúde da região.

A incidência de HC no Brasil varia em torno de 1:2.500 a 1:4.800 nascidos vivos (5). No entanto, alguns estados brasileiros realizaram reduções no valor do ponto de corte, com conseqüente elevação no número de diagnósticos (22–26).

O objetivo do presente estudo foi determinar a incidência do HC em Minas Gerais e descrever a evolução dos pacientes triados pelo PTN-MG de 1994 a 2021, período no qual não houve alteração no protocolo de triagem.

Metodologia

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com avaliação dos dados registrados no banco de dados do NUPAD (Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico), órgão complementar da FM/UFMG, que coordena o PTN-MG em conjunto com a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG), desde a implementação em 1994 até novembro de 2021.

O programa público de triagem neonatal em Minas Gerais segue as recomendações do Ministério da Saúde brasileiro, que orientam a realização de teste laboratorial, vigilância ativa de casos suspeitos, confirmação do diagnóstico, tratamento e acompanhamento por equipe especializada.

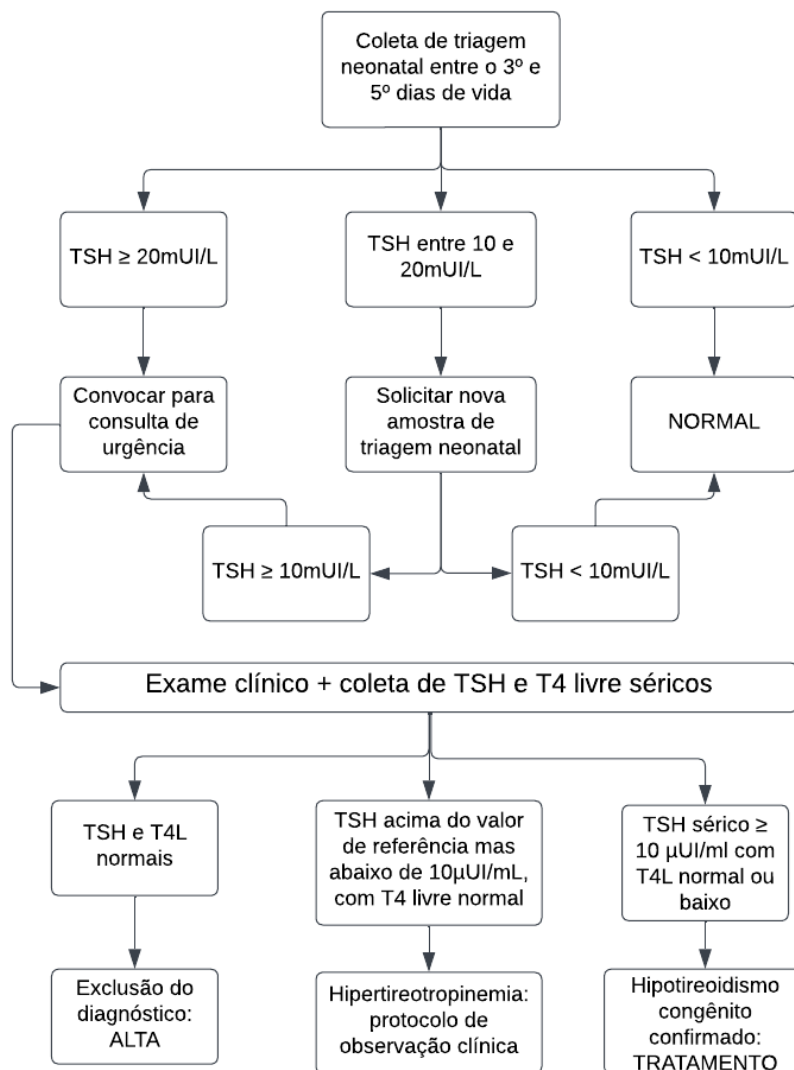
Os testes de triagem são realizados em amostras de sangue seco em papel filtro, coletadas entre o 3º e 5º dias de vida, em unidades básicas de saúde (UBS) ou maternidades cadastradas, naqueles RN que não receberam alta até o 5º dia de vida. As amostras são enviadas ao laboratório central do NUPAD, via correio e o resultado liberado é em até 24 horas após o recebimento.

Para a triagem do HC, é realizada análise do TSH em sangue total (TSHneo) por fluoroimunoensaio, com valor de referência (VR) para normalidade menor que 10mUI/L. O resultado alterado na triagem é imediatamente comunicado à UBS (ou à maternidade) desencadeando as ações do fluxograma estabelecido no protocolo (Figura 1).

As crianças com TSH maior ou igual a 20mUI/L são convocadas, em caráter de urgência, para consulta médica e confirmação diagnóstica no centro de referência, HC/UFMG em Belo Horizonte. Aquelas que apresentam resultados limítrofes (entre 10 e 20mUI/L) são submetidas, o mais rápido

possível, a uma nova coleta em papel-filtro (segunda amostra) e são convocadas para consulta, caso o resultado permaneça maior ou igual a 10mUI/L.

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico de hipotireoidismo congênito a partir da triagem neonatal no Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais entre 1994 e 2021



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Crianças com risco para triagem falso-negativa (prematuros extremos, RN com instabilidade hemodinâmica e/ou que receberam transfusão antes da coleta da triagem) são submetidas a coletas seriadas.

A confirmação diagnóstica é feita com as dosagens séricas de TSH (VR: 0,69 a 8,55µUI/mL) e T4 livre (T4L, VR: 0,89 a 1,76 ng/dl), por

quimioluminescência (ICMA), em laboratório conveniado, após avaliação clínica. Também são realizadas dosagens dos anticorpos antireceptor do TSH (TRAb, VR: < 0,55U/L, ICMA) e antitireoperoxidase (AntiTPO, VR: < 60U/L, ICMA) e da tireoglobulina sérica por eletroquimioluminescência (VR: 3,55 a 77ng/dL). Os valores de referência sofreram alterações ao longo do tempo, devido a atualizações de kits.

É considerado caso confirmado de HC o paciente com TSH sérico maior ou igual a 10 μ UI/mL com T4L normal ou baixo ou TSH sérico limítrofe (acima do valor de referência, porém abaixo de 10 μ UI/mL) associado a T4L baixo. Pacientes confirmados por este último critério são também avaliados para possibilidade de HC central. O tratamento com levotiroxina é instituído em todos os casos confirmados.

Pacientes com hipertireotropinemia, ou seja, TSH sérico limítrofe (acima do valor de referência, porém abaixo de 10 μ UI/mL) associado a T4 livre normal, são acompanhados pelo protocolo de observação clínica. São mantidos sem medicação com rigoroso monitoramento clínico e laboratorial, sendo indicado tratamento em caso de confirmação diagnóstica.

O acompanhamento dos casos confirmados, com avaliações trimestrais até os três anos de idade, é feito de forma conjunta no centro de referência e no município de residência do paciente – nas UBS – por médicos orientados pelos endocrinologistas do PTN-MG.

Após os três anos de idade, as crianças são submetidas aos testes de definição etiológica e para diferenciação de casos permanentes ou transitórios, após retirada da levotiroxina por quatro a seis semanas. Nos períodos nos quais esses testes encontravam-se indisponíveis, os pacientes em uso de doses baixas de levotiroxina (menor ou igual a 37,5 μ g/dia) tiveram o tratamento temporariamente suspenso. Os exames de imagem são realizados no serviço de radiologia do HC-UFMG. Durante todo o período de estudo, as ultrassonografias da glândula tireoide foram realizadas por equipe de três radiologistas experientes. As cintilografias tireoidianas foram realizadas com tecnécio 99m ou iodo (131 ou 123), de acordo com a disponibilidade do momento. O teste do perclorato foi realizado sempre que disponível.

Os dados foram avaliados a partir dos cálculos das seguintes variáveis:

- Incidência do HC: razão entre o número de casos confirmados e total de recém-nascidos triados no período.
- Gravidade do HC: foram classificados como os casos confirmados da doença, mas com níveis de T4L ainda dentro da normalidade e descompensados quando o T4L encontrava-se abaixo do valor de referência (27).
- Proporção de HC permanente: percentual de casos confirmados que mantiveram necessidade de tratamento com levotiroxina após reavaliação aos 3 anos de idade.
- Etiologia do HC permanente: a causa do HC foi definida a partir dos resultados de exames de ultrassonografia, cintilografia e dosagem de tireoglobulina. Os casos foram classificados em: i) disgenesia (hipoplasia, atireose, hemiagenesia e ectopia), ii) disormonogênese (defeito de tireoglobulina, defeito de NIS ou disormonogênese de causa não definida) ou iii) inconclusivo (pacientes com HC permanente nos quais os exames de ultrassonografia, cintilografia, dosagens de tireoglobulina e anticorpos não foram suficientes para determinar a etiologia da doença).
- Idades dos RN à coleta da primeira amostra de triagem e ao diagnóstico e suas variações ao longo do tempo.
- Cobertura do PTN-MG: razão entre o número nascidos vivos contabilizados pelo banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (28) e total de recém-nascidos triados no período.

As variáveis foram verificadas quanto a normalidade pelos testes Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram caracterizadas pelas medianas, valores mínimos e máximos e – se pertinente – percentis de interesse. As comparações entre essas variáveis foram realizadas pelo teste de Kruskal-Wallis, com teste pos-hoc de Bonferroni. As variáveis categóricas foram as categóricas foram representadas por seus valores absolutos e percentuais, sendo comparadas pelo teste qui-quadrado de Pearson. Foi realizada regressão linear para identificar correlação entre variáveis. As análises foram realizadas nos *softwares* R 4.1.2 e IBM SPSS

Statistics 26. Para todos os testes foi considerado um nível de significância de cinco por cento.

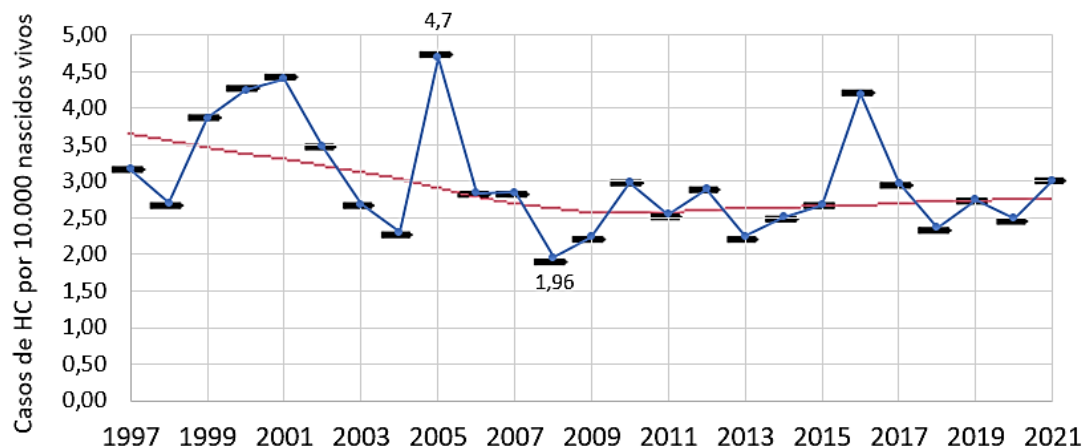
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG (Plataforma Brasil, parecer número 4.983.456 – Anexo 2), após aprovação do comitê de pesquisa do NUPAD e anuência do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Saúde da Criança e do Adolescente) da Faculdade de Medicina da UFMG, da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e da diretoria da Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da UFMG.

Resultados

Desde a consolidação de sua implementação em 1994 até novembro de 2021, foram triados 6.864.719 recém-nascidos pelo PTN-MG. Neste período, foram confirmados 1.996 casos de HC. Para cálculo de incidência, foram excluídos os anos de 1994 a 1996, pois neste período o banco de dados do programa não estava ainda estabelecido e não foi possível recuperar todos os casos de HC diagnosticados.

A incidência no período de 1997 a 2021 foi de 1 caso para cada 3.298 nascidos vivos – ou 3,03 casos para cada 10.000. A maior incidência ocorreu em 2005, com 1: 2.129 e a menor em 2008, 1: 5.108. Houve diferença estatística entre os anos ($p < 0,01$), porém não foi detectada tendência de aumento ou redução de incidência do HC por meio da análise de regressão linear ($p = 0,0769$). Essa evolução está representada na Figura 2.

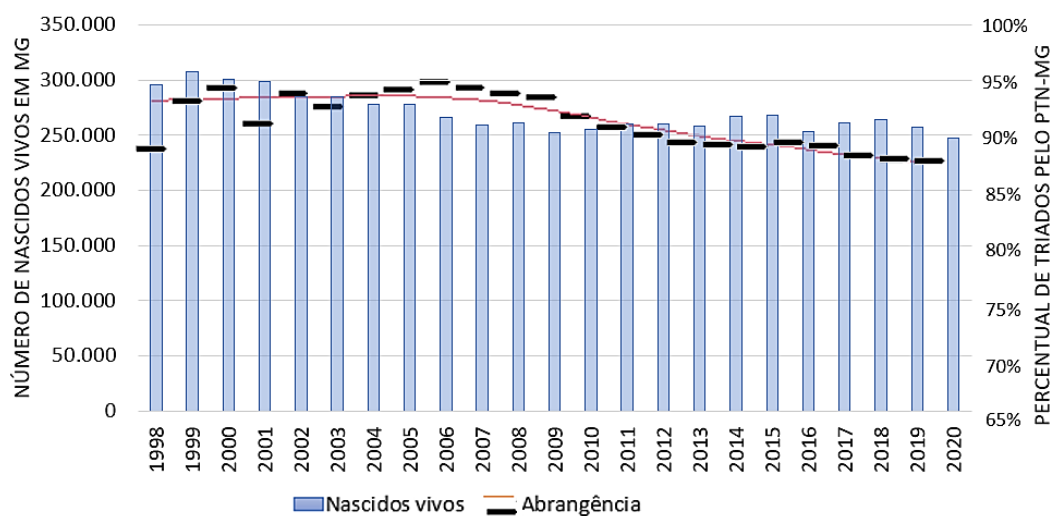
Figura 2. Incidência de hipotireoidismo congênito entre 1997 e 2021 em Minas Gerais (número de casos a cada 10.000 pacientes nascidos vivos)



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Devido a inconsistência dos dados de nascimentos entre 1994 e 1997 disponíveis no DATASUS, com subestimação no número de nascimentos, esses anos foram excluídos. Os dados de nascidos vivos a partir de 2021 ainda não haviam sido contabilizados na data dessa publicação, portanto a análise foi efetuada entre os anos 1998 e 2020. O percentual de crianças triadas pelo PTN-MG apresentou seu valor máximo – 95% da população – em 2000, 2006 e 2007, e vem sofrendo queda até 88% nos últimos dois anos avaliados (Figura 3). Essa queda teve significância estatística ($p < 0,01$).

Figura 3. Cobertura do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais entre 1998 e 2020



Fonte: elaborado pela autora (2023).

A mediana de idade de primeira coleta da amostra de sangue total em papel filtro reduziu de 11 dias no período de 1994 a 1996 para 5 dias entre 2007 e 2021. Houve significância estatística na comparação de todos os grupos ($p < 0,01$). A Tabela 1 e a Figura 4 mostram a variação de idade de coleta da primeira amostra ao longo dos anos.

Tabela 1. Idade de realização da coleta de primeira amostra de triagem neonatal entre 1994 e 2021 em Minas Gerais

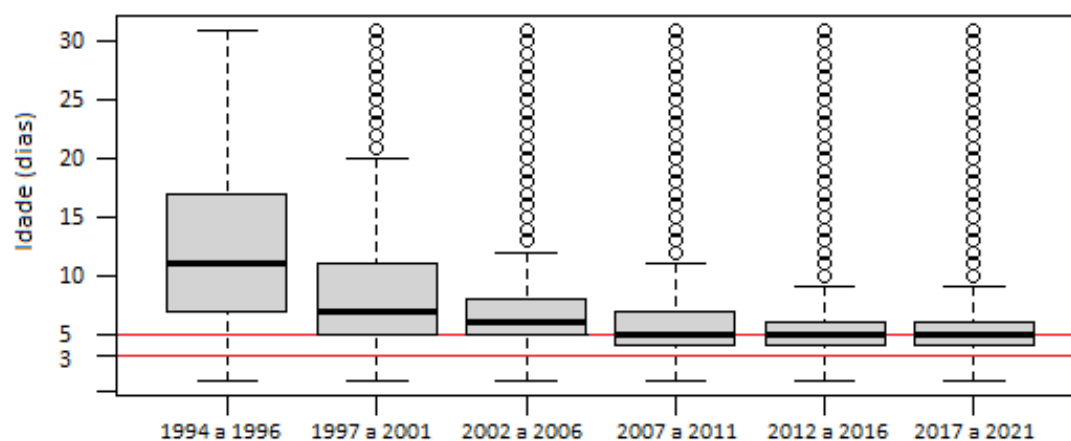
Anos	RN triados	Mediana (dias)	Percentil 25	Percentil 75
1994-1996	119024	11*	7	17
1997-2001	1272582	7*	5	11
2002-2006	1292062	6*	5	8
2007-2011	1192486	5*	4	7
2012-2016	1167244	5*	4	6
2017-2021	1113731	5*	4	6

RN: Recém-nascidos

* $p < 0,01$ – teste Kruskal-Wallis

Fonte: elaborado pela autora (2023).

Figura 4. Idade de realização da primeira coleta de triagem neonatal entre 1994 e 2021 em Minas Gerais



Fonte: elaborado pela autora (2023).

A mediana de idade de início de tratamento reduziu de 88 dias no período de 1994 a 1996 para 16 dias entre 2017 e 2021. Houve significância estatística na comparação de todos os grupos ($p < 0,01$), exceto entre grupos de anos 2012-

2016 e 2017-2021 ($p=1$). A Tabela 2 e Figura 5 mostram a variação de idade de início de tratamento ao longo dos anos.

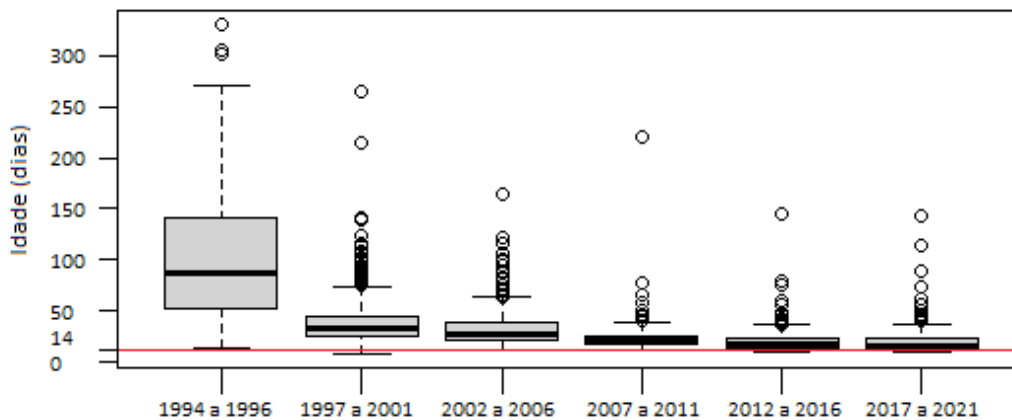
Tabela 2. Idade de início de tratamento do hipotireoidismo congênito entre 1994 e 2021 em Minas Gerais

Ano	N de pacientes	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 75
1994-1996	136	88*	13	331	52	141
1997-2001	655	32*	8	266	25	45
2002-2006	459	28*	11	164	21	38
2007-2011	296	21*	11	221	17	26
2012-2016	325	18	9	146	14	23
2017-2021	257	16	9	143	14	23

* $p<0,01$ – teste Kruskal-Wallis

Fonte: elaborado pela autora (2023).

Figura 5. Idade de início de tratamento do hipotireoidismo congênito entre 1994 e 2021 em Minas Gerais

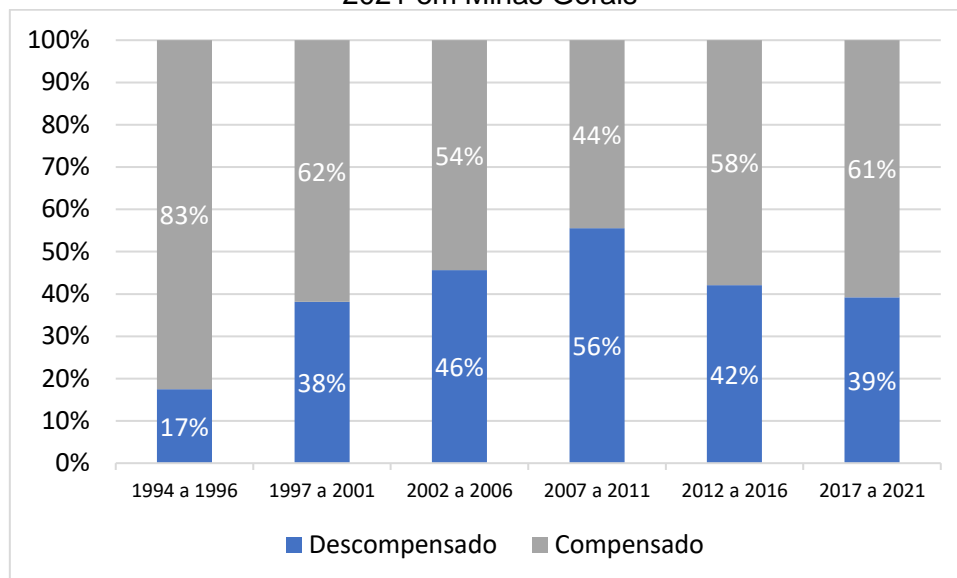


Fonte: elaborado pela autora (2023).

O HC foi classificado a partir do resultado de T4 livre no primeiro exame sérico, sendo 43% dos casos classificados como descompensados e 57% compensados. Houve significativamente mais ocorrências de casos descompensados em 2007 e 2011 e de casos compensados entre 1994 e 2001 ($p<0,01$). No entanto, não foi identificada tendência de modificação ao longo dos

anos, pela análise de regressão ($p= 0,2532$). A variação da classificação do HC ao longo dos anos foi sintetizada na Figura 6.

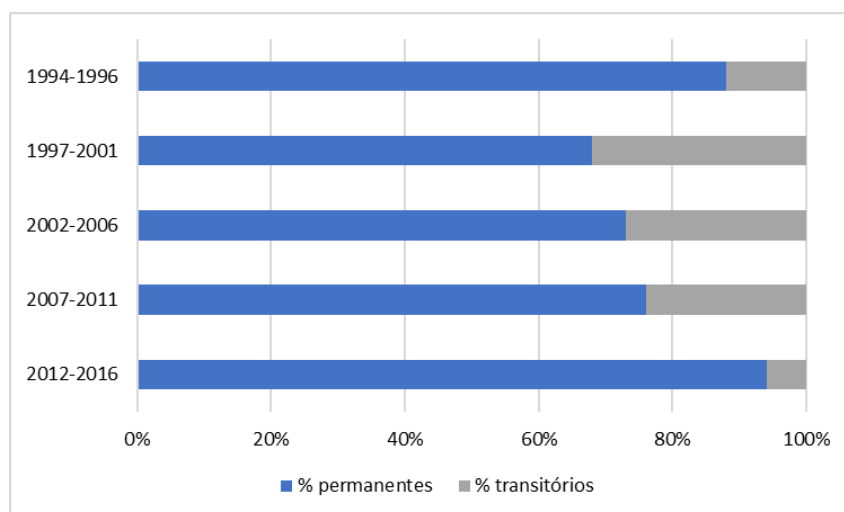
Figura 6. Classificação do hipotireoidismo congênito por valor de T4 livre entre 1994 e 2021 em Minas Gerais



Fonte: elaborado pela autora (2023).

O percentual de HC permanentes incluiu os pacientes nascidos até 2016 e reavaliados até 2019, pois a reavaliação dos casos prevista na idade de três anos ficou prejudicada durante o período da pandemia de COVID-19 (2020 a 2021). O total de pacientes com HC permanente foi 1.242, que corresponde a 77% dos casos confirmados, variando de 68% entre 1997 e 2001 até 94% entre 2012 e 2016, com diferença significativa entre os grupos ($p<0,01$). Não foi identificada tendência de mudança na incidência do hipotireoidismo permanente pela análise de regressão ($p= 0,2447$) (Figura 7).

Figura 7. Percentual de casos de hipotireoidismo congênito permanente e transitórios em Minas Gerais em pacientes nascidos entre 1994 e 2016



Fonte: elaborado pela autora (2023).

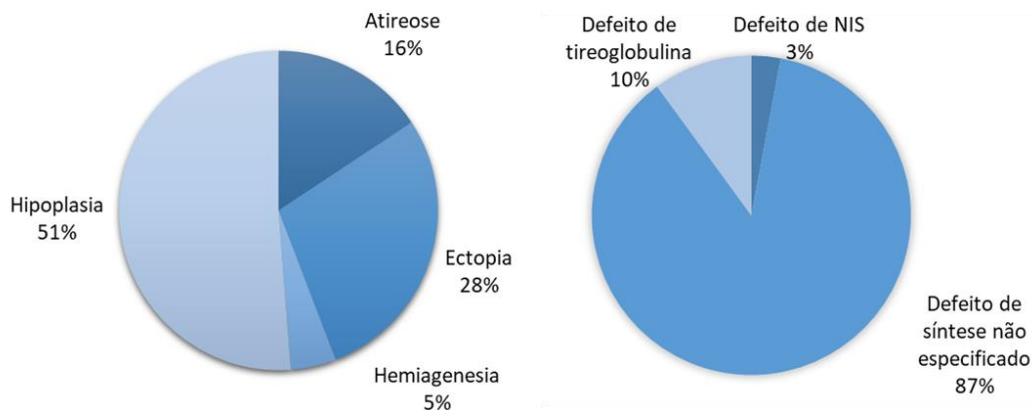
A avaliação etiológica do HC foi realizada em 846 pacientes com HC permanente. As disgenesias foram responsáveis por 43,6% dos casos, as disormonogêneses corresponderam a 20% dos pacientes. Em 36,4% os exames de ultrassonografia, cintilografia, tireoglobulina e anticorpos antitireoidianos não foram capazes de identificar a causa do HC, sendo classificados como inconclusivos. Houve aumento significativo na proporção de disgenesias e redução de casos inconclusivos ($p < 0,05$) ao longo dos anos (Tabela 3). A distribuição dos casos de disgenesias e disormonogêneses está ilustrada na Figura 8.

Tabela 3. Etiologia do hipotireoidismo permanente entre 1994 e 2019 em Minas Gerais

	1994 a 1996	1997 a 2001	2002 a 2006	2007 a 2011	2012 a 2016	2017 a 2019	Total Geral
Disgenesia n (%)	20 (33,1%)	131 (35,1%)	88 (40,1%)	21 (63,6%)	73 (65,8%)	36 (72%)	369 (43,6%)
Disormonogênese n (%)	7 (11,7%)	73 (19,6%)	36 (16,4%)	8 (24,2%)	32 (28,8%)	13 (26%)	169 (20%)
Inconclusivos n (%)	33 (55%)	169 (45,3%)	95 (43,4%)	4 (12,1%)	6 (5,4%)	1 (2%)	308 (36,4%)

Fonte: elaborado pela autora (2023).

Figura 8. Distribuição dos casos de disgenesias e disormonogêneses entre 1994 e 2019 em Minas Gerais.



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Discussão

A incidência geral do HC em Minas Gerais no período de 1997 a 2021 foi de 1 caso para cada 3.298 nascidos vivos. Apesar de terem sido observadas variações ao longo dos anos, não foi evidenciado tendência estatisticamente relevante de aumento ou redução neste indicador. Essa incidência encontra-se próxima das relatadas no mundo na atualidade, que variam entre 1:1.400 a 1:3.000 (1,2,10–12).

A incidência também permaneceu estável em estudos similares realizados na Finlândia (29) e no Canadá (18). No estudo finlandês foi descrita incidência de 1:2.783 nascidos vivos, tendo permanecido constante ao longo de 24 anos, mesmo com alterações nos protocolos de triagem e mudanças étnicas populacionais (29). A pesquisa canadense, também não identificou aumento estatisticamente relevante na incidência geral do HC, apesar de ter sido descrita elevação na incidência de disormonogêneses após redução do ponto de corte da segunda amostra de TSH de 15 para 5mUI/L(18).

Em contraposição, muitos serviços descreveram aumentos de incidência do HC, ainda que não tenham feito modificações em seus protocolos. Nesse contexto, menciona-se as variações das taxas identificadas na Nova Zelândia, de 1:3.774 para 1:2.778; Nova York, de 1:3.378 para 1:1414; Japão, de 1:2.083 para 1:1.471 e Irlanda, 1:3.700 para 1:1.538 (15,16,30,31). As causas para essa

elevação de incidência ainda permanecem controversas. A maior sobrevida de recém-nascidos prematuros e baixo peso podem contribuir para aumento nas taxas de HC transitório, devido à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, pelas intercorrências clínicas e uso de medicamentos que podem interferir na função tireoidiana, mais frequentes nesse grupo de pacientes. A idade materna avançada também pode estar implicada no aumento do número de casos HC, já que aumenta risco de mutações genéticas além de complicações gestacionais, que contribuem para elevação de nascimentos de RN prematuros (15,16). Ademais, mudanças étnicas nas populações secundárias a processos migratórios, em alguns casos, podem justificar esse aumento, já que populações de ascendência hispânica e asiática tem maior incidência de HC (14,15). É possível que uma maior sobrevida de RN prematuros tenha ocorrido em Minas Gerais no período do estudo, devido a melhorias na assistência obstétrica e neonatal, mas não observamos impacto na incidência do HC no estado.

No entanto, a maior parte dos serviços que descrevem aumento na incidência de HC, relacionam tal achado a modificações nos protocolos de triagem. Na Argentina, após redução do ponto de corte de TSH de 15 para 10mUI/L, a incidência de HC aumentou de 1:3.108 para 1:2.367 (10). Em Massachusetts a elevação do valor de referência de T4 na triagem de 7 a 10µg/dl para 13µg/dl, associado a dosagem de TSH em todos RN de risco, foi relacionada a mudança da incidência de HC de 1:3010 para 1:1660 (32). Na Itália, após redução do corte de TSH de 20 a 50µU/ml para sete a 15µU/ml, a incidência de HC aumentou de 1:3.000 para 1:1.940 e as disgenesias como etiologia do HC permanente reduziram de 82% para 58% (17). A França descreveu aumento de incidência de 1:4.480 para 1:3.000, às custas de diagnósticos de disormonogêneses (11) e a incidência atual no Reino Unido, que usa pontos de corte inferiores aos demais países, encontra-se em 1:1.340 (21).

No Brasil, utilizando o mesmo protocolo do PTN-MG, a incidência encontrada no Paraná foi 1:2.319 (33) e em Tocantins, 1:4.632 (34). É importante considerar que diferenças étnicas podem ser responsáveis por essas diferenças. Alguns estados, no entanto, após modificação para protocolos de maior sensibilidade, vêm relatando elevação na incidência da doença. No Rio de

Janeiro, utilizando o ponto de corte de 4,5mUI/L, a incidência encontrada foi de 1:1.101 (22), em Santa Catarina, com triagem com valor de referência de TSH abaixo de 6mUI/L, a incidência foi 1:1.560 (26). Em Sergipe, foi 1:950, com uso de corte de 5,2 μ U/ml (25) e em Ribeirão Preto foi de 1:2.595 (35), com corte similar.

A maioria dos centros que mostraram aumento de incidência referem maior proporção de casos leves, transitórios e/ou causados por glândula *in situ* ou disormonogênese (18,19,36–40). Diferentemente, no período avaliado, mais de 40% dos casos diagnosticados em Minas Gerais foram classificados como descompensados, e, apesar de diferenças ao longo dos anos, não foi possível caracterizar uma tendência significativa de mudança na gravidade do HC no estado e, inclusive, no último período avaliado – 2012 a 2016 – houve aumento do percentual de casos permanentes. Não foi identificada a causa para este aumento. Uma hipótese é que a elevação do valor máximo de normalidade do TSH sérico ao longo dos anos possa ter contribuído para excluir, já na primeira avaliação sérica, casos limítrofes que evoluiriam como HC transitório.

É possível que a redução no percentual de casos inconclusivos, com concomitante aumento dos diagnósticos de disgenesias e disormonogêneses esteja refletindo a melhoria na capacidade técnica para identificação da etiologia ao longo dos anos no PTN-MG. Interessante destacar que a proporção de disgenesias, 43,6%, foi menor do que classicamente referido na literatura, cerca de 85%, e de disormonogêneses foi maior, 20% *versus* 15% (1). As proporções entre disgenesias e disormonogêneses encontradas em Minas Gerais assemelham-se mais às proporções encontradas nos locais onde houve redução de ponto de corte de TSH (18,19,36–40). É provável que este resultado se deva ao uso de valor do corte relativamente baixo se comparado ao inicialmente praticado na maioria dos protocolos internacionais – 20 a 40mUI/L – que determinaram essa proporção clássica. Não é possível afastar, no entanto, que a população brasileira tenha realmente uma proporção diferente de disgenesias e disormonogêneses. O Paraná, usando o mesmo protocolo do PTN-MG, indicou que 65% de casos de HC permanentes eram secundários à disgenesias (33). Utilizando pontos de corte menores, o Mato Grosso descreveu 51% de disgenesias (41) e Santa Catarina, 68,75% de disormonogêneses (26). O Brasil

é um país de dimensões continentais, com diferentes composições étnicas em sua ancestralidade, o que certamente pode impactar nessas proporções.

Desde sua implementação, houve inicialmente um aumento de cobertura do PTN-MG, chegando a 95% dos nascidos vivos em 2000, 2006 e 2007, seguido, porém, de queda até 88% nos últimos anos avaliados. Nos últimos anos, é notório o aumento da realização de triagens fora do sistema público, impulsionada, talvez, pela oferta ampliada de exames e é possível que a realização da triagem no sistema privado seja responsável por essa queda de cobertura. Segundo dados disponíveis no site da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), o número de segurados por planos de saúde em Minas Gerais aumentou significativamente nas últimas décadas, de 131.949 usuários em dezembro de 2000 para 979.434 em dezembro de 2020. No entanto, a avaliação da realização de triagem neonatal pela saúde suplementar não fez parte do escopo do presente estudo, não podendo ser excluída a possibilidade de redução real na realização do teste. Esta é uma análise importante porque o PTN-MG é um programa de saúde pública que inclui busca ativa de pacientes com testes alterados, acompanhamento especializado, monitoramento e tratamento dos acometidos, como é desejável. A triagem no sistema privado não cumpre exigências de notificação e busca ativa, podendo comprometer o manejo destas crianças. Pode ser necessária realização de campanhas de conscientização da população sobre a importância da triagem neonatal e treinamento de equipes da atenção básica. A cobertura média no Brasil foi de 82,53% em 2020 com alta variabilidade de cobertura entre os estados brasileiros (42,43), o que também merece atenção.

Apesar da inequívoca importância da triagem neonatal para HC, existe grande discrepância em sua implementação na América Latina, com coberturas variando de percentuais abaixo de 10% em países como Peru e Nicarágua, até coberturas próximas a 100% no Chile, Cuba, Uruguai e Costa Rica. Alguns países ainda não têm programa de triagem estruturado, como Haiti e El Salvador (44). Países desenvolvidos descrevem taxas de cobertura próximas a 100% da população, como Japão, Austrália e países europeus. A cobertura, no entanto, varia de 55 a 82% no Oriente Médio e Norte da África (45).

Cerca de 50% das crianças em Minas Gerais são submetidas à coleta de triagem neonatal até 5 dias de vida, com expressiva melhoria deste indicador ao longo dos anos. No Brasil, 58,06% das crianças realizaram a primeira coleta de triagem neonatal até o quinto dia em 2020 (43). O eixo estratégico Atenção Humanizada à Gestação, Parto-Nascimento e ao Recém-Nascido enfatiza a adoção do 5º Dia de Saúde Integral, quando a puérpera e o RN devem comparecer à Unidade Básica de Saúde para avaliação das condições de saúde da criança e da mãe, incentivo ao aleitamento materno e apoio às dificuldades apresentadas, triagem neonatal, aplicação das vacinas, agendamento da consulta de pós-parto e planejamento familiar para a mãe e de acompanhamento para a criança (46). Estratégias para adiantar a triagem, como coletar o exame ainda na maternidade, podem contribuir para melhorar ainda mais este indicador.

Observamos significativa melhora na idade de início de tratamento, com redução progressiva ao longo dos anos. Ainda não foi atingido o objetivo de tratar a maior parte das crianças com HC nas primeiras duas semanas de vida, como é preconizado pelos principais consensos, mas no Brasil, a idade mediana de consulta das crianças com triagem alterada para HC em 2020 foi 35 dias (43). Minas Gerais é o segundo maior estado do país, com extensão territorial de 586.528 km² e mais de 800 municípios. Dificuldades no transporte das amostras e na locomoção dos pacientes certamente contribuem com o atraso no início do tratamento.

Conclusão

No estado de Minas Gerais, desde sua implementação até final de 2021, período no qual o protocolo de triagem neonatal de HC não foi modificado, a incidência permaneceu estável em torno de 1 caso para cada 3.298 nascidos vivos. Também não foram observadas tendências de modificação na gravidade e na proporção de casos permanentes. A proporção de disgenesias no estado é menor que do que o classicamente referido na literatura, mais próximo aos locais que usam pontos de corte mais baixos. Houve melhoria significativa nas idades de coleta de amostra em papel filtro e de início do tratamento, mas uma queda na cobertura do programa merece atenção dos gestores. A completa ausência

de informações oficiais sobre a triagem neonatal no setor privado dificulta esta avaliação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trotsenburg P Van, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. An ENDO-EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2020;1–100.
2. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: Recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(5):407–12.
3. Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, et al. Guidelines for mass screening of congenital hypothyroidism (2014 revision). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2015;24(3):107–33.
4. Ford G, Lafranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;28(2):175–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria SAS/MS no 1161, de 18 de novembro de 2015 [Internet]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/26/Hipotiroidismo-congenito---PCDT-Formatado---.pdf>.
6. Alves C de AD, Cargnin KRN, Paula LCP de, Garcia LS, Collett-Solberg PF, Liberatore Jr RDR, et al. Hipotireoidismo Congênito: Triagem Neonatal Departamento Científico de Endocrinologia Presidente: Crésio de Aragão Dantas Alves Secretária: Kassie Regina Neves Cargnin. *Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2018;1–12.
7. Nascimento ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: Críticas e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):528–33.

8. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. [Internet]. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada a Saúde, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. 2021. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>,
9. Chagas A, Dias V, Silveira F. Protocolo de Tratamento e Acompanhamento Clínico de Crianças com Hipotireoidismo Congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. Belo Horizonte: Ministério da Saúde; 2012. Available from: https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2016/12/protocolo_hipo.pdf
10. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno MDL, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr*. 2013;80(3):185–92.
11. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: A nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2016;26(2):100-105.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.11.005>
12. Peters C, Brooke I, Heales S, Ifederu A, Langham S, Hindmarsh P, et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: Impact of ethnicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016 Sep 1;101(9):3445–9.
13. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K. Time Trend and Geographic Distribution of Treated Patients with Congenital Hypothyroidism Relative to the Number of Available Endocrinologists in Japan. *Journal of Pediatrics*. 2010 Jul;157(1):153–7.
14. Heather NL, Derraik JGB, Webster D, Hofman PL. The impact of demographic factors on newborn TSH levels and congenital hypothyroidism screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(3):456–63.

15. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JGB, Jefferies C, et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(9):3155–60.
16. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*. 2007;91(3):268–77.
17. Olivieri A, Fazzini C, Medda E. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(2):86–93.
18. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(8):2422–9.
19. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Permanent Decompensated Congenital Hypothyroidism in Newborns with Whole-Blood Thyroid-Stimulating Hormone Concentrations between 8 and 10 mU/L: The Case for Lowering the Threshold. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(4):265–70.
20. 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.
21. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C. Screening for Congenital Hypothyroidism: Comparison of Borderline Screening Cut-Off Points and the Effect on the Number of Children Treated with Levothyroxine. *Eur Thyroid J*. 2013;180–6.
22. Barone B, Lopes CL da S, Tyszler LS, do Amaral VB, Zarur RHC, Paiva VN, et al. Avaliação do valor de corte de TSH em amostras de filtro na triagem neonatal para diagnóstico de hipotireoidismo congênito no programa “Primeiros Passos” - IEDE/RJ. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(1):57–61.

23. Christensen-Adad FC, Mendes-dos-Santos CT, Goto MMF, Sewaybricker LE, D'Souza-Li LFR, Guerra-Junior G, et al. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10 μ IU/mL have congenital hypothyroidism. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2017;93(6):649–54.
24. Silvestrin SM, Leone C, Leone CR. Detecting congenital hypothyroidism with newborn screening: the relevance of thyroid-stimulating hormone cutoff values. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* [Internet]. 2017;93(3):274–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2017.01.001>
25. Matos DM, Ramalho RJR, Carvalho BM, Almeida MACT, Passos LFD, Vasconcelos TTS, et al. Evolution to permanent or transient conditions in children with positive neonatal TSH screening tests in Sergipe, Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(5):450–6.
26. Nascimento ML, Nascimento AL, Dornbusch P, Ohira M, Simoni G, Cechinel E, et al. Impact of the reduction in TSH cutoff level to 6 mUI/L in neonatal screening for congenital hypothyroidism in Santa Catarina: final results. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(6):816–23.
27. Donaldson M, Jones J. Optimising Outcome in Congenital Hypothyroidism; Current Opinions on Best Practice in Initial Assessment and Subsequent Management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2013;5(Suppl 1):13–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608009/>
28. Brasil M da S. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Nascidos vivos- Minas Gerais Nascim p/resid.mãe por Ano do nascimento [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvmg.def>
29. Danner E, Niuro L, Huopio H, Niinikoski H, Viikari L, Kero J, et al. Incidence of primary congenital hypothyroidism over 24 years in Finland. *Pediatr Res*. 2022;

30. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K. Time Trend and Geographic Distribution of Treated Patients with Congenital Hypothyroidism Relative to the Number of Available Endocrinologists in Japan. *Journal of Pediatrics*. 2010 Jul;157(1):153–7.
31. McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O’Connell SM, Mayne PD, et al. Incidence of congenital hypothyroidism over 37 years in Ireland. *Pediatrics*. 2018;142(4).
32. Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I. The increased incidence of congenital hypothyroidism: Fact or fancy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(6):806–10.
33. Ruiz JMJ. Avaliação epidemiológica e etiológica do hipotireoidismo congênito em pacientes detectados pelo Programa de Triagem Neonatal do estado do Paraná no período de 1990 a 2017 [Dissertação de mestrado.]. [Curitiba, PR]: Universidade Federal do Paraná; 2020.
34. Mendes LC, Tavares T, Santos D, de Andrade Bringel F. Evolução do Programa de Triagem Neonatal no Estado do Tocantins Evolution of the Neonatal Screening Program in the State of Tocantins. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(2):112–9.
35. Magalhães PKR, Turcato M de F, Angulo I de L, Maciel LMZ. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(2):445–54.
36. Corbetta C, Weber G, Cortinovic 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 (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(5):739–45.
37. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4283–90.
38. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E. Congenital hypothyroidism due to defects of thyroid development and mild

- increase of TSH at screening: Data from the Italian National Registry of infants with congenital hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(4):1403–8.
39. Jones JH, Smith S, Dorrian C, Mason A, Shaikh MG. Permanent congenital hypothyroidism with blood spot thyroid stimulating hormone <10 mU/L. *Arch Dis Child*. 2016;0:1–3.
 40. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *Eur J Endocrinol*. 2017;177(5):D1–12.
 41. Silvestrin SM. Avaliação dos níveis de corte do hormônio estimulador da tireoide na triagem neonatal para a detecção de hipotireoidismo congênito no Estado de Mato Grosso [Tese de doutorado]. São Paulo. Universidade de São Paulo. 2014.
 42. Silva LR, Vargas PR, Pimentel FN, Lima MR, Velasco TR, Sarteschi C. Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros [Internet]. [citado em 9 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2014/10/Diagnosticosituacional-PNTN.pdf>.
 43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Programa Nacional da Triagem Neonatal. Indicadores da Triagem Neonatal no Brasil [Internet]. [citado em 9 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal/indicadores-da-triagem-neonatal>.
 44. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. In: *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007. p. 466–81.
 45. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJC, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Vol. 39, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2015. p. 171–87.
 46. Ministério da Saúde. Triagem Neonatal Biológica - Manual técnico [Internet]. 2016. 80 p. Available from:

[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_m
anual_tecnico.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_m
anual_tecnico.pdf)

6 - Artigo 2: AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA REDUÇÃO DE PONTO DE CORTE DE TSH NA TRIAGEM PARA HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

Resumo

Introdução: Aumento na incidência do hipotireoidismo congênito (HC) primário vem sendo relatado em diversos estudos nos últimos 20 anos, especialmente relacionado ao aumento da sensibilidade dos testes de triagem neonatal. Esse aumento se deve, principalmente, a casos de HC leve a moderado, e se associa ao aumento de diagnósticos falso-positivos. O benefício da identificação e tratamento de casos leves ainda permanece em discussão. O objetivo deste estudo foi avaliar os impactos da redução do ponto de corte do TSH neonatal (TSHneo) para determinar o melhor valor a ser utilizado no programa de triagem no estado de Minas Gerais.

Metodologia: Estudo de coorte prospectiva, entre novembro de 2021 e agosto de 2022 no Programa público de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG). O PTN-MG utiliza o protocolo preconizado pelo Ministério da Saúde, com dosagem de TSHneo em papel filtro, entre o 3^o e 5^o dias de vida, com ponto de corte de 10mUI/L. A identificação de um resultado alterado desencadeia o processo de busca ativa da criança para consulta imediata e início do tratamento ou coleta de nova amostra em papel filtro. No período de estudo, o protocolo de triagem neonatal foi modificado com redução do ponto de corte do TSHneo para 6mUI/L e os pacientes diagnosticados com HC (grupo 1) foram comparados clínica e laboratorialmente com os demais recém-nascidos com HC, com TSHneo acima de 10mUI/L (grupo 2). Foram calculados sensibilidades, especificidades e valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) dos pontos de corte 6, 7, 8, 9 e 10mUI/L e construída a curva ROC. Foram também avaliadas as taxas de reconvocação das crianças.

Resultados: Durante o período do estudo, foram triadas 162.730 crianças e identificados 123 casos de HC, com incidência de 1:1.323. Destes, 40% foram identificados pelo ponto de corte do TSHneo de 6mUI/L. Com este ponto de

corde, a taxa de convocação para segunda amostra em papel filtro foi 0,58% e a taxa de convocação para consulta 0,08%. O ponto de corte de 6mUI/L foi relacionado a sensibilidade de 100% e especificidade de 99,5%. Para primeira amostra, o VPP foi de 11,87% e de 80% na segunda. O ponto de corte de 8mUI/L apresentou 78,9% de sensibilidade na primeira amostra, com VPP de 24,93%. O limiar anteriormente usado, 10mUI/L, teve baixa sensibilidade em ambas as amostras (64% na primeira e 59% na segunda). Os pacientes do grupo 1 tiveram significativamente menos sintomas clínicos ($p=0,02$), TSH sérico mais baixo ($14,52\mu\text{UI/mL}$ versus $177,7\mu\text{UI/mL}$; $p<0,01$) e T4 livre mais elevado ($1,14\text{ng/dL}$ versus $0,56\text{ng/dL}$; $p<0,01$) que os do grupo 2. À ultrassonografia, 83,3% dos pacientes do grupo 1 não tiveram anormalidade anatômicas identificadas na glândula tireoide.

Conclusão: A redução do ponto de corte de TSHneo de 10 para 6mUI/L proporcionou aumento significativo na sensibilidade do teste, possibilitando o diagnóstico de 50 pacientes que teriam sido perdidos no ponto de corte anterior. A maior parte dessas crianças tinham quadros leves. No entanto, para a primeira amostra, o VPP foi muito baixo, sendo considerado inadequado para um programa de saúde pública. Os autores sugerem modificação do ponto de corte do PTN-MG para 8mUI/L na primeira amostra e 6UI/L nas amostras subsequentes, quando indicadas, para inclusão de mais diagnósticos, com aumento aceitável de falsos positivos.

Palavras-chaves: hipotireoidismo congênito, triagem neonatal, incidência, ponto de corte, sensibilidade.

Introdução

A triagem neonatal para hipotireoidismo congênito (HC) representou um marco na prevenção das graves sequelas neurológicas da doença, possibilitando a identificação rápida dos recém-nascidos (RN) acometidos e o tratamento em tempo hábil (1–3). No período que antecedeu a instituição dos programas de triagem, a suspeita diagnóstica era realizada por critérios clínicos e a incidência do HC era de 1 caso para cada 6.700 nascidos vivos. Essa taxa aumentou para cerca de 1:3.500 a partir do seu estabelecimento. Nas últimas décadas, entretanto, incidências maiores têm sido relatadas – entre 1:1.400 a 1:3.000 – a depender da região, etnia e metodologia de triagem (1,2,4–7).

A razão para essa elevação ainda está sendo debatida. A maior sobrevivência de recém-nascidos prematuros e baixo peso, idade materna mais avançada e mudanças na composição étnica das populações são apontadas como fatores contribuintes (7–10). No entanto, a diminuição nos níveis de referência do TSH neonatal em sangue total (TSHneo) em certos protocolos é considerada como o principal fator para o aumento na incidência de HC (2,11–13).

Os pontos de corte para TSHneo inicialmente usados variavam entre 20 e 50mUI/L. Nos últimos vinte anos, muitos centros de triagem neonatal reduziram os pontos de corte para valores entre 6 e 15mUI/L, com consequente aumento na incidência da doença (14–16). Esse incremento se dá principalmente, mas não exclusivamente, pela detecção de casos leves, com glândula tóxica (4).

No Brasil, a triagem neonatal foi incorporada ao Sistema Único de Saúde em 1992, mas a estruturação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), que inclui realização de exames, busca ativa, acompanhamento e tratamento dos pacientes, ocorreu somente em 2001. O PNTN propõe o ponto de corte de 10mUI/L, porém alguns estados adotaram valores de referência mais baixos, com elevação no número de diagnósticos, como Rio de Janeiro, São Paulo, Sergipe, Mato Grosso e Santa Catarina. Essa mudança também foi associada a um aumento relevante nas taxas de falsos-positivos (17–21). Em Minas Gerais, a triagem foi instituída a partir de 1993 e, desde sua implementação, é utilizado o ponto de corte de 10mUI/L (22).

Apesar do tratamento com levotiroxina para casos graves de hipotireoidismo ter um benefício indiscutível, praticamente eliminando a deficiência intelectual associada à doença nos lugares que realizam triagem neonatal, o curso natural da doença e os ganhos advindos do tratamento para casos leves ainda não são totalmente compreendidos (2,14,23–25).

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da redução do ponto de corte do TSHneo no Programa público de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) e determinar o melhor valor de corte a ser usado no estado.

Metodologia:

O PTN-MG é coordenado pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), em conjunto com a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. O PTN-MG é responsável pela realização de teste laboratorial, vigilância ativa de casos suspeitos, confirmação do diagnóstico, tratamento e acompanhamento por equipe especializada.

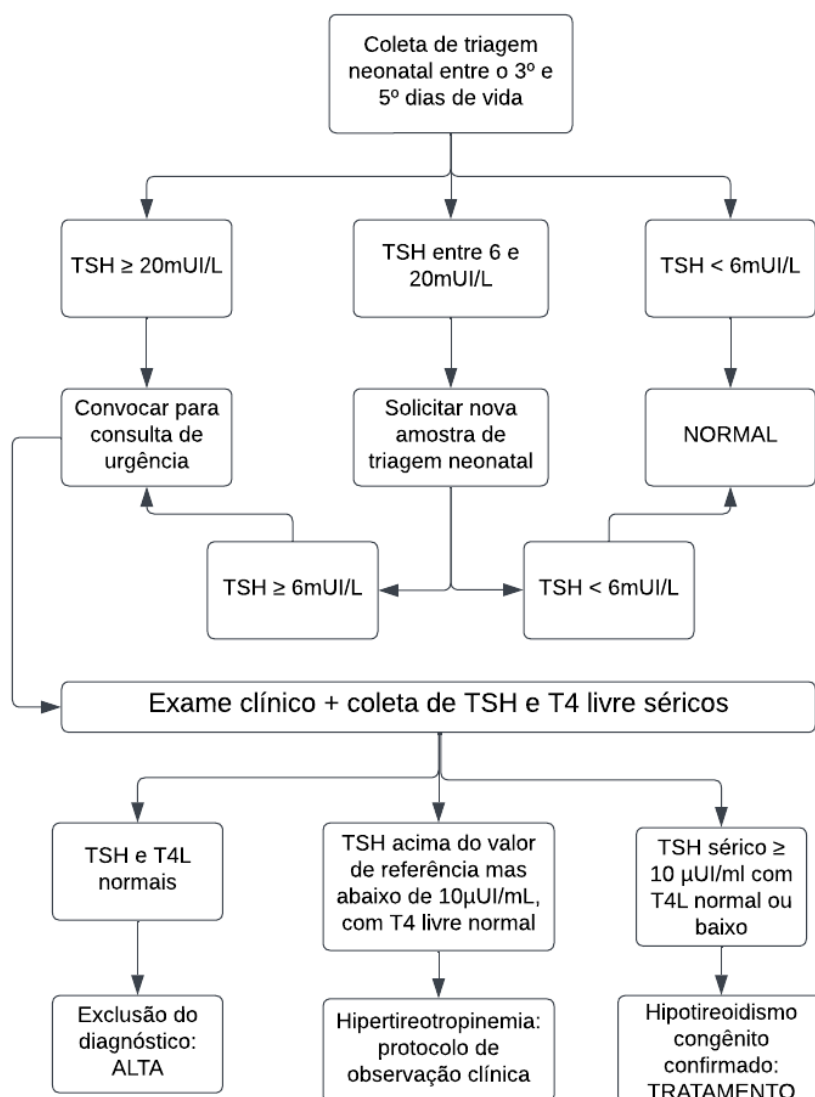
Os testes de triagem são realizados em amostras de sangue seco em papel filtro, coletadas entre o 3º e 5º dias de vida, em unidades básicas de saúde (UBS) ou maternidades cadastradas, naqueles RN que não receberam alta até o 5º dia de vida. As amostras são enviadas ao laboratório central do NUPAD, via correio, para processamento, com resultado em até 24 horas.

Foi realizado um estudo prospectivo entre novembro de 2021 e agosto de 2022, período no qual o protocolo de triagem neonatal foi modificado, com redução do valor de referência do TSHneo de 10 para 6mUI/L. O TSHneo é avaliado em sangue total coletado em papel filtro pelo método fluoroimunoensaio. O resultado alterado na triagem é imediatamente comunicado à UBS (ou maternidade) desencadeando as ações do fluxograma apresentados na Figura 1.

As crianças com TSH maior ou igual a 20mUI/L são convocadas, em caráter de urgência, para consulta médica e confirmação diagnóstica no centro de referência, HC/UFMG em Belo Horizonte. Aquelas que apresentaram resultados limítrofes (entre 6 e 20mUI/L) foram submetidas, o mais rápido

possível, a uma nova coleta em papel-filtro (segunda amostra) e foram convocadas para consulta, caso o resultado permanecesse maior ou igual a 6mUI/L.

Figura 1. Fluxograma para diagnóstico de hipotireoidismo congênito do PTN-MG entre novembro de 2021 a agosto de 2022



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Crianças com risco para triagem falso-negativa são submetidas a coletas seriadas, ainda que a primeira amostra seja normal (protocolos especiais). São incluídos nesse grupo os prematuros extremos, RN com instabilidade hemodinâmica e aqueles que receberam transfusão antes da coleta da triagem.

A confirmação diagnóstica é feita com as dosagens séricas de TSH (VR: 0,69 a 8,55 μ UI/mL) e T4 livre (T4L- VR: 0,89 a 1,76 ng/dl), por quimioluminescência (ICMA), em laboratório conveniado, após avaliação clínica. Também são realizadas dosagens dos anticorpos antireceptor do TSH – (TRAb VR: < 0,55U/L, ICMA) e antitireoperoxidase (AntiTPO -VR: < 60U/L, ICMA) e da tireoglobulina sérica por eletroquimioluminescência (VR: 3,55 a 77ng/dL). Os recém-nascidos com TSHneo entre seis e <10mUI/L foram submetidos à realização de ultrassonografia de tireoide, no Hospital das Clínicas das UFMG por uma única radiologista, com valor de referência para volume tireoidiano de 0,45 a 1,34cm³ (26).

O critério para definição de caso confirmado e indicação de início de tratamento não foi alterado neste estudo: paciente com TSH sérico maior ou igual a 10 μ UI/mL com T4 livre normal ou baixo, ou TSH sérico limítrofe (acima do valor de referência, porém abaixo de 10 μ UI/mL) associado a T4 livre baixo. Pacientes diagnosticados por esse último critério são avaliados quanto a possibilidade de HC central.

Todas as avaliações médicas e exames complementares foram realizados em conformidade ao protocolo de triagem vigente do PTN-MG. O acompanhamento é feito de forma conjunta no centro de referência e no município de residência do paciente – nas unidades básicas de saúde – por médicos orientados pelos endocrinologistas do PTN-MG.

O cálculo amostral, com 95% de confiança e 97% de acurácia, determinou amostra mínima de 60 casos detectados de HC e pelo menos 150.000 exames negativos.

Foi realizado cálculo da incidência de HC, bem como as taxas de reconvocação para nova coleta e de convocação para consulta. Por meio da curva ROC, foram calculadas sensibilidade e especificidade dos pontos de corte 6, 7, 8, 9 e 10mUI/L, sendo também calculado os respectivos valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) para comparação das performances.

Os pacientes convocados para consulta médica foram divididos em dois grupos, a saber: i) RN com TSHneo entre 6 e <10mUI/L e; ii) RN com TSHneo \geq 10mUI/L. Os grupos foram comparados clínica e laboratorialmente.

As variáveis foram verificadas quanto a normalidade pelos testes Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk. Variáveis contínuas foram caracterizadas pelas medianas, valores mínimos e máximos e, quando pertinente, percentis 25 e 75. As comparações entre elas foram realizadas pelo teste de Kruskal-Wallis, com teste pos-hoc de Bonferroni. Já as variáveis categóricas foram representadas por seus valores absolutos e percentuais, sendo comparadas pelo teste qui-quadrado de Pearson.

As análises foram realizadas nos *softwares* R 4.1.2 e IBM SPSS *Statistics* 26. Para todos os testes foi considerado um nível de significância de cinco por cento.

Os pais ou responsáveis por essas crianças foram informados sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG (Plataforma Brasil, parecer número 4.983.456 – Anexo 2), após aprovação do comitê de pesquisa do NUPAD e anuência do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Saúde da Criança e do Adolescente) da Faculdade de Medicina da UFMG, da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e da diretoria da Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da UFMG.

Resultados

Durante o período do estudo, 14/11/21 a 31/08/22, foram triados 162.730 pacientes pelo PTN-MG, sendo 3.070 RN triados pelos protocolos especiais. Foram diagnosticados 123 casos de HC, 50 deles identificados a partir da modificação do ponto de corte. A incidência foi de 7,55 casos por 10.000 nascidos vivos ou 1 caso para cada 1.323.

A mediana de idade de primeira coleta de triagem foi 5 dias (variando de 2 a 34 dias) e a mediana de idade de coleta de segunda amostra foi de 13 dias (de 6 a 71 dias).

A mediana de idade à primeira consulta, quando são coletados os exames confirmatórios e iniciado o tratamento com levotiroxina, foi de 20 dias (8 a 77 dias) e 23,5% da dos RN tiveram o tratamento iniciado dentro das primeiras duas

semanas de idade. Considerando apenas as crianças que não necessitaram coletar uma segunda amostra de triagem neonatal, ou seja, aquelas com TSHneo maior ou igual a 20mUI/L, a mediana de idade de início de tratamento foi 15 dias (variando de 8 a 42 dias) e 48% destes pacientes iniciaram o tratamento nas primeiras duas semanas de idade.

A taxa de convocação para segunda amostra de triagem neonatal foi 0,58% e a taxa de convocação para consulta 0,08%.

Para a realização de análise por curva ROC, foram excluídos os pacientes triados por protocolos especiais, já que poderiam superestimar o desempenho de pontos de corte baixos. A área sob a curva foi de 0,999 com intervalo de confiança (IC) de 95% entre 0,999 e 0,999.

Os resultados de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN), além da taxa de reconvocação para coleta de segunda amostra de diferentes pontos de corte estão apresentados na Tabela 1. O ponto de corte do estudo – 6mUI/L – foi relacionado a uma sensibilidade de 100% e especificidade de 99,5%. O gráfico da Figura 2 foi construído a partir dos valores de sensibilidade e especificidade encontrados a partir da curva ROC.

Foi realizado também uma análise por curva ROC para a segunda amostra de triagem. A área sob a curva foi 0,991 (IC 0,986 a 0,996). Os resultados de sensibilidade e especificidade, valores preditivos positivo e negativo, além das taxas de convocação para consulta médica foram sumarizados na Tabela 2. A Figura 3 representa os valores de sensibilidade e especificidade da segunda amostra de triagem encontrados pela curva ROC.

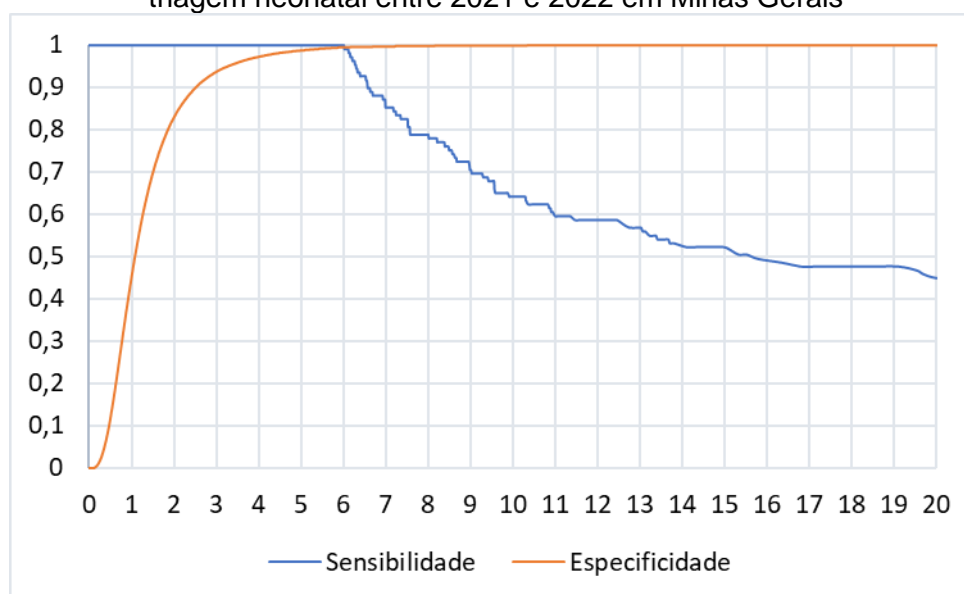
Tabela 1. Performance dos pontos de corte de TSH para hipotireoidismo congênito na primeira amostra de triagem neonatal entre 2021 e 2022 em Minas Gerais

Ponto de corte (mUI/L) para 1ª amostra (n=159659)	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Taxa de convocação para 2ª amostra
6	100% (100-100)	99,50% (99,46-99,53)	11,87% (11,71-12,03)	100,00% (100-100)	0,57%
7	85,30% (85,15-85,49)	99,70% (99,67-99,73)	16,88% (16,69-17,06)	99,99% (99,99-99,99)	0,35%
8	78,90% (78,7-79,1)	99,80% (99,82-99,86)	24,93% (24,72-25,14)	99,99% (99,98-99,99)	0,22%
9	70,60% (70,42-70,87)	99,90% (99,89-99,92)	34,69% (34,45-34,92)	99,98% (99,97-99,99)	0,14%
10	64,20% (63,99-64,46)	99,90% (99,93-99,95)	41,42% (41,18-41,66)	99,98% (99,97-99,98)	0,11%

Legenda: IC: intervalo de confiança. VPP: valor preditivo positivo. VPN: valor preditivo negativo.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

Figura 2. Relação sensibilidade e especificidade de TSH na primeira amostra de triagem neonatal entre 2021 e 2022 em Minas Gerais



Fonte: elaborado pela autora (2023).

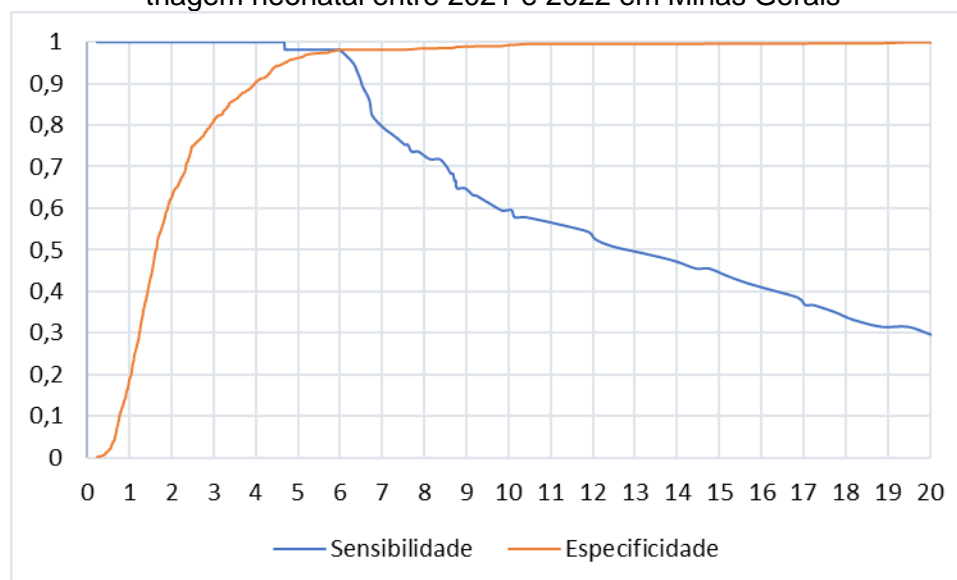
Tabela 2. Performance dos pontos de corte de TSH para hipotireoidismo congênito na da segunda amostra de triagem neonatal entre 2021 e 2022 em Minas Gerais

Ponto de corte (mUI/L) para 2 ^a amostra (n=793)	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Taxa de convocação para consulta
6	98,20% (97,33-99,16)	98,10% (97,15-99,05)	80,00% (77,22-82,78)	99,86% (99,60-100)	0,08%
7	80,70% (77,95-83,45)	98,10% (97,15-99,05)	76,67% (73,72-79,61)	98,50% (97,65-99,35)	0,07%
8	73,70% (68,80-75,06)	98,40% (97,49-99,25)	77,36% (74,45-80,27)	97,84% (96,83-98,85)	0,07%
9	64,90% (61,59-68,23)	98,90% (98,19-99,63)	82,22% (79,56-84,88)	97,33% (96,20-98,45)	0,06%
10	59,60% (56,23-63,06)	99,20% (98,56-99,81)	85,00% (82,51-87,49)	96,95% (95,75-98,14)	0,06%

Legenda: IC: intervalo de confiança. VPP: valor preditivo positivo. VPN: valor preditivo negativo.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

Figura 3. Relação sensibilidade e especificidade de TSH na segunda amostra de triagem neonatal entre 2021 e 2022 em Minas Gerais



Fonte: elaborado pela autora (2023).

Os pacientes convocados para consulta médica foram comparados de acordo com o resultado do teste de triagem:

- grupo 1: pacientes TSHneo entre 6 e < 10mUI/L e
- grupo 2: pacientes com TSHneo \geq 10mUI/L.

Os resultados de TSHneo foram apresentados na Tabela 3 e divididos de acordo com os grupos.

Tabela 3. TSH neonatal na primeira e segunda amostras de triagem de acordo com os pontos de corte entre 2021 e 2022 em Minas Gerais

	TSHneo primeira amostra (mUI/L)		TSHneo segunda amostra (mUI/L) [†]	
	Grupo 1 n=749	Grupo 2 n=169	Grupo 1 n=749	Grupo 2 n=113
Mediana	7,44*	39,88*	9,53*	21,40*
Mínimo	6,02	10,90	4,69	10,86
Máximo	9,91	313,00	24,34	77,46
P25	6,54	21,66	7,25	17,41
P75	8,98	131,20	15,36	35,46

Legenda: TSHneo: TSH coletado por triagem neonatal em papel filtro. P25: percentil 25. P75: percentil 75.

Grupo1: pacientes com TSH neonatal entre 6 e 10mUI/L.

Grupo 2: pacientes com TSH neonatal maior ou igual a 10mUI/L.

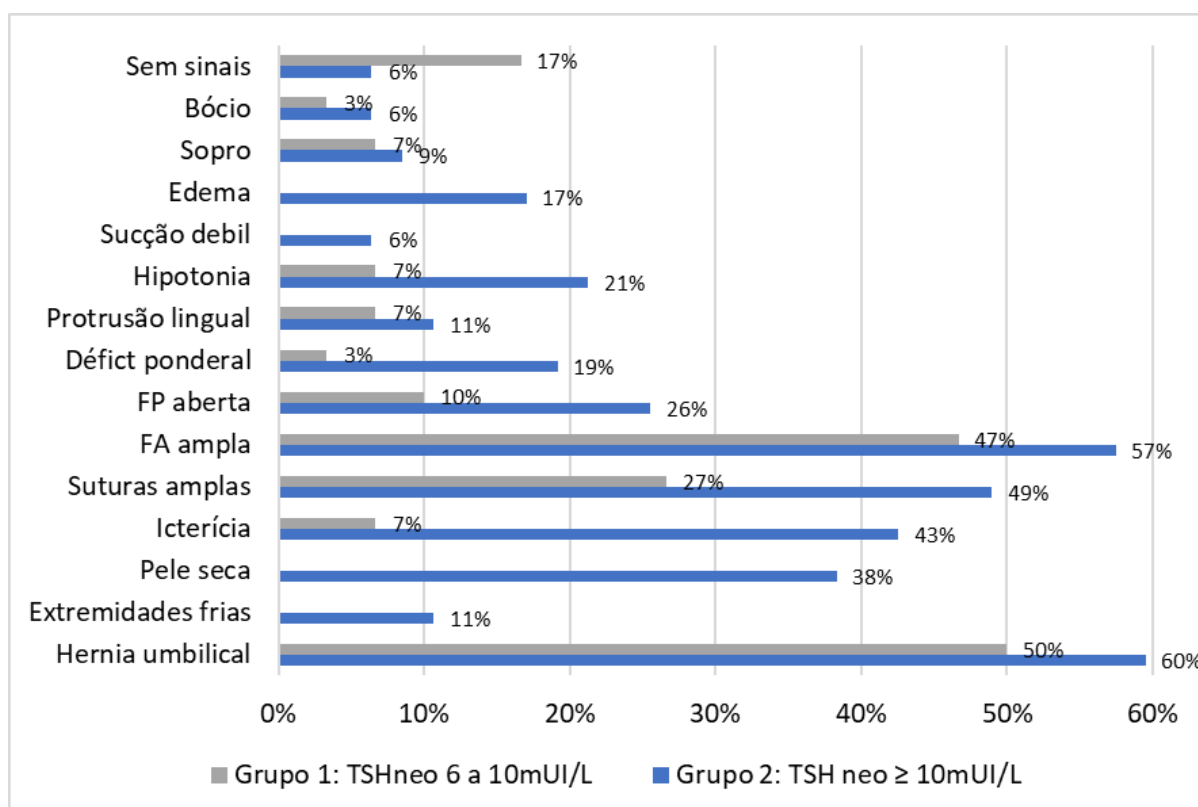
[†] Entre os pacientes do grupo 2, apenas os que tiveram o TSH neonatal da primeira amostra entre 10 e 20mUI/L foram submetidos à segunda amostra. Os pacientes com TSHneo na primeira amostra maior ou igual a 20mUI/L foram convocados para consulta de urgência.

* $p < 0,01$ – teste Kruskal-Wallis

Fonte: elaborado pela autora (2023).

Os pacientes do grupo 2 apresentaram significativamente mais sinais clínicos que o grupo 1 ($p=0,02$), apesar de terem sido avaliados mais precocemente (16 *versus* 25 dias de vida). A Figura 4 ilustra os achados clínicos dos RN à primeira consulta por grupo.

Figura 4. Distribuição dos achados clínicos mais comuns nos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticados entre 2021 e 2022 em Minas Gerais



Legenda: FA: fontanela anterior. FP: fontanela posterior. TSHneo: TSH da triagem neonatal.

Fonte: a autora (2023).

Dentre os pacientes com HC confirmado, o grupo 1 apresentou níveis de TSH significativamente menores e de T4L significativamente maiores se comparados ao grupo 2 ($p < 0,001$ para ambas as análises), como sintetizado na Tabela 4. No grupo 1, 21% dos pacientes T4L abaixo do valor de referência utilizado no programa. Nas Figuras 5 e 6 estão representados graficamente os valores de TSH e T4L por grupos.

Tabela 4. Exames séricos dos pacientes com hipotireoidismo congênito entre 2021 e 2022 em Minas Gerais

	TSH sérico (VR 0,69 e 8,55 μ UI/mL)		T4 livre (VR 0,89 a 1,76 ng/dl)	
	Grupo 1 n=50	Grupo 2 n=58	Grupo 1 n=50	Grupo 2 n=58
Mediana	14,52*	177,7*	1,14*	0,56*
Mínimo	10,08	10,4	0,40	0,10
Máximo	193,65	1.370	2,54	1,68
Percentil 25	11,72	47,81	0,93	0,27
Percentil 75	27,62	394,55	1,37	0,99

Legenda: VR: valor de referência.

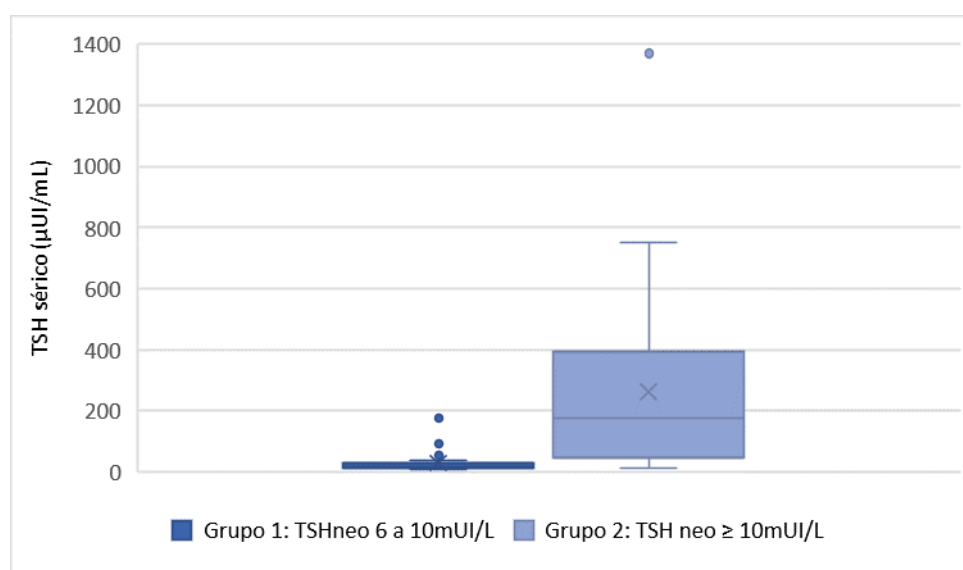
Grupo1: pacientes com TSH neonatal entre 6 e 10mUI/L.

Grupo 2: pacientes com TSH neonatal maior ou igual a 10mUI/L.

* $p < 0,001$ – teste Kruskal-Wallis

Fonte: elaborado pela autora (2023).

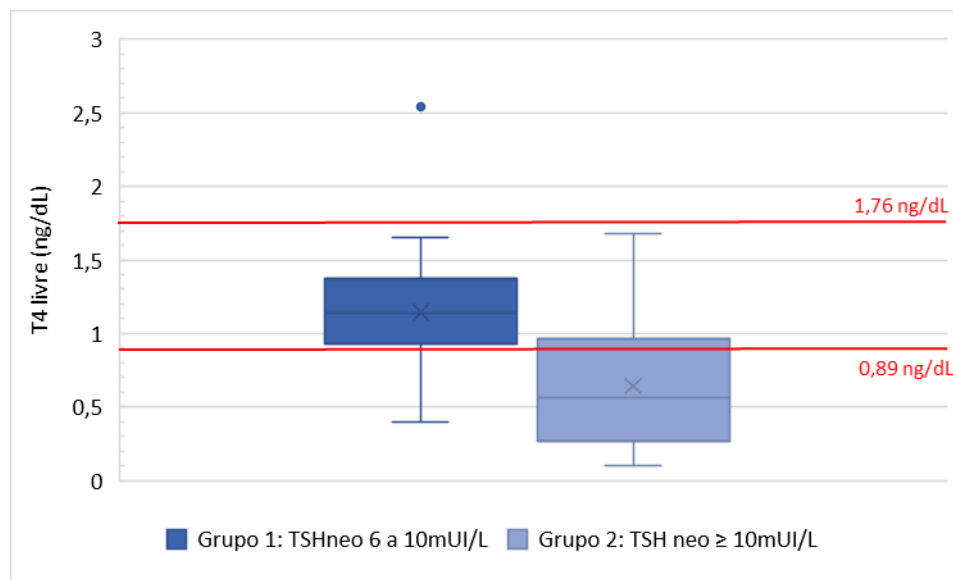
Figura 5. TSH sérico dos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticados entre 2021 e 2022 em Minas Gerais



Legenda: TSHneo: TSH coletado por triagem neonatal em papel filtro.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

Figura 6. T4 livre sérico dos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticados entre 2021 e 2022 em Minas Gerais



Legenda: TSHneo: TSH coletado por triagem neonatal em papel filtro.
Fonte: elaborado pela autora (2023).

Dezoito pacientes do grupo 1 foram submetidos a ultrassonografia de tireoide ao diagnóstico, três (16,7%) com exames sugestivos de disgenesia – duas hipoplasias e uma hemiagenesia – e 15 (83,3%) foram inconclusivos – dois bócios e 13 mostraram tireoide normal ao método.

Discussão

Foi observado um aumento de incidência de HC com a redução do ponto de corte na triagem para HC durante o estudo, de 1:1.323. Se o ponto de corte atual tivesse sido mantido – TSHneo \geq 10mUI/L – a incidência seria de 1 caso para cada 2.229 no período. Este valor foi um pouco maior que a incidência geral do PTN-MG entre 1997 e 2021, com ponto de corte de TSHneo de 10mUI/L, de 1 caso para cada 3.298 nascidos vivos.

No contexto brasileiro, incidências similares foram relatadas nos serviços que utilizam pontos de corte mais baixos. No Rio de Janeiro, utilizando o ponto de corte de 4,5mUI/L, a incidência encontrada foi de 1:1.101 (17). Em Santa Catarina, com valor de referência de TSH abaixo de 6mUI/L, a incidência foi 1:1.560 (21). E em Sergipe, 1:950, com uso de corte de 5,2 μ U/ml (20).

Achados semelhantes têm sido relatados em diversas partes do mundo. Argentina e Itália também descreveram aumento de incidência após redução do ponto de corte de TSHneo, de 1:3.108 para 1:2.367 e de 1:3.000 para 1:1.940 respectivamente, associado à redução de disgenesias de 82 para 58% após a modificação (4,11). No Reino Unido, utilizando um ponto de corte de TSHneo de 6mUI/L, a incidência foi de 1:1639, sendo que 18% dos pacientes confirmados tinham valores na triagem entre 6 e 9,9mUI/L(13). Na Irlanda, foi demonstrado que dentre os pacientes com HC diagnosticados a partir do TSHneo entre 8 e 10mUI/L, 39% tinham HC descompensado ao diagnóstico e 41% foram classificados como HC permanente (27). No entanto, a maioria dos estudos descreve aumento principalmente de casos leves.

Se o ponto de corte de 10mUI/L tivesse sido mantido, 50 recém-nascidos não teriam sido diagnosticados com a doença, mas, apesar de ser um critério inespecífico, foi significativa a maior proporção de pacientes com poucos ou nenhum sintoma no grupo 1. Este achado foi concordante com os resultados dos exames séricos, que mostraram menor gravidade do HC nestes RN.

Apesar da maioria dos pacientes do grupo 1 ter alterações laboratoriais leves, parcela relevante tinha T4 livre abaixo do valor de referência – HC descompensado – (20% da amostra) e TSH acima de 20 μ UI/mL (15% dos pacientes), que constituem indicações de tratamento em todos os consensos sobre a doença (1,28,29). Além disso, a maior parte destes pacientes não apresentam anormalidades anatômicas à ultrassonografia de tireoide, em concordância com a maioria dos trabalhos que descrevem aumento dos diagnósticos de HC com glândula *in situ* após reduções de pontos de corte (4,11,15,24,30). Em um levantamento anterior feito no PTN-MG entre 2018 e 2019, a proporção de casos de tireoide normal à ultrassonografia de tireoide na primeira consulta foi menor, 58% dos recém-nascidos (31).

Uma importante consideração deve ser feita sobre as taxas de reconvocação dos RN. Na presente casuística, a redução de ponto de corte de TSHneo foi associada a um incremento de 5,2 vezes na taxa de convocação para segunda amostra. No entanto, a maioria dos casos apresentou normalização na segunda amostra e, portanto, a taxa de convocação para consulta aumentou em 1,3 vezes.

As taxas de reconvocação para consulta no mundo variam de 0,01% a 13,3% (32). No Reino Unido, essa taxa aumentou de 0,08% para 0,23% com redução do ponto de corte de 10 para 6mUI/L (12). Na Índia, essa taxa foi de 0,19% para um ponto de corte de 20mUI/L, 2% quando o corte é reduzido para 10mUI/L e 5,6% quando o TSH do sangue do cordão é usado para triagem neonatal (33). Na Itália, utilizando um corte para solicitação de segunda amostra de 6,5mUI/L, foi de 3,6% (34) e na Grécia aumentou em dez vezes quando o ponto de corte de TSH foi reduzido de 20 para 10mUI/L (30). Taxas de reconvocação altas representam elevação de custos para os programas de triagem, além de aumento no número de crianças saudáveis submetidas a exames e consultas sem necessidade, com relevante impacto emocional para pacientes e suas famílias.

Quando avaliado o desempenho dos diferentes pontos de corte, todos apresentaram boa especificidade e alto valor preditivo negativo, visto a prevalência baixa de HC na população (32). Portanto a avaliação das sensibilidades e dos valores preditivos positivos tiveram um impacto maior nesta análise. O ponto de corte do estudo, 6mUI/L, foi relacionado a uma sensibilidade de 100% na primeira amostra, já o ponto de 10mUI/L, apresentou queda relevante neste indicador, 64,2%. No entanto, o valor preditivo positivo do ponto de corte de 6UI/L foi baixo na primeira amostra, com mais de 88% de falsos positivos. Rio de Janeiro e Campinas também descreveram altas taxas de falso positivo utilizando pontos de corte reduzidos – 4,5 e 5 μ UI/mL, respectivamente. Ambos os programas indicaram que mais de 90% dos pacientes com triagem alterada, porém abaixo de 10 μ UI/mL, não tiveram o diagnóstico de HC confirmado (17,18), tornando esses pontos de corte pouco viáveis. Neste estudo, o ponto de corte intermediário, 8mUI/L, foi relacionado a uma boa sensibilidade e foi associado a um VPP mais de duas vezes superior ao ponto de 6mUI/L, sendo potencialmente um ponto de corte mais adequado para a primeira coleta.

Em contraste, o VPP do corte de 6mUI/L na segunda amostra aumentou, chegando a 80%, provavelmente em decorrência da redução fisiológica de TSH ao longo das primeiras semanas de vida. A utilização de pontos de cortes mais baixos na segunda amostra tem sido sugerida (35). No Canadá, a diminuição ponto de corte apenas na segunda amostra de 15 para 5mUI/L dobrou a

incidência de disormonogêneses, mas também foram identificados casos extras de disgenesias (24). De forma semelhante, um estudo na Lombardia mostrou que redução do ponto de corte na segunda amostra de 10 para 5mUI/L foi responsável pela identificação de 43,7% de casos de HC, sendo especialmente relevante para aqueles RN com risco de elevação tardia de TSH, como prematuros e gravemente enfermos (36). No presente trabalho, no entanto, caso a redução do ponto de corte de TSHneo tivesse sido realizada apenas na segunda amostra, 90% dos casos extras diagnosticados em decorrência da modificação teriam sido perdidos.

Exames de triagem devem buscar, idealmente, sensibilidade do teste próxima de 100%, buscando identificar a totalidade dos indivíduos afetados. No entanto, o VPP não pode ser negligenciado já que, quando baixo, implica em aumento desnecessário do custo dos programas, além dos impactos socioemocionais para pacientes saudáveis e suas famílias.

No caso específico da triagem para HC, seu objetivo principal é a prevenção da deficiência intelectual relacionado à doença. Portanto, o principal argumento dos autores que se posicionam contra a redução dos pontos de corte é que o benefício do tratamento para casos muito leves e subclínicos, que constituem a maioria dos casos extras que vem sendo identificados, ainda está em investigação. Os resultados obtidos no tratamento do HC moderado e grave desde a implementação das triagens nas décadas de 70 e 80 não devem ser simplesmente extrapolados (37,38). Estudos de evolução natural têm sido desenvolvidos no intuito de demonstrar os impactos no desenvolvimento de crianças com casos muito leves não tratados, mas seus resultados ainda são conflitantes. Trumpff e West concluíram que diferenças no neurodesenvolvimento entre crianças com TSHneo limítrofe não foram clinicamente relevantes para indicar modificações no ponto de corte (39–41). Por outro lado, Freire e Lain demonstraram que crianças com TSHneo limítrofe apresentaram risco aumentado de baixo desempenho escolar, alteração de desenvolvimento, menor amplitude de memória e eram mais propensos a ter necessidades especiais (42,43). Essa avaliação é complexa já que o comprometimento cognitivo pode estar associado a múltiplos fatores, incluindo variáveis socioeconômicas e ambientais (44).

Importante ponderar ainda que o supertratamento de pacientes com HC também parece estar associado a desfechos cognitivos desfavoráveis. Tem sido descrito aumento de casos de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e até redução de quociente de inteligência relacionados ao tratamento excessivo (45–47).

Outro aspecto importante a ser considerado na definição da redução do ponto de corte é o aumento do custo financeiro para os programas. Na amostra do estudo, o ponto de corte de 6mUI/L aumentou em cinco vezes a solicitação de segunda amostra em papel filtro e em 60% a quantidade de consultas médicas e exames séricos. O PTN-MG é o único programa de triagem em todo o estado, abrangendo 853 municípios e com uma média de 18 a 20 mil triagens realizadas por mês, portanto este custo adicional precisa ser avaliado.

Deve ser também ponderado que protocolos internacionais recomendam a reavaliação dos pacientes com alterações subclínicas de função tireoidiana antes de indicar tratamento. O último consenso europeu sugere que crianças com TSH entre seis e 20mUI/L devem ser retestadas e, caso a alteração persista após 21 dias de vida, devem ser tratadas (1). Os protocolos japonês e americano sugerem retestar RN com TSH sérico entre 10 e 15mUI/L e considerar tratamento naquelas com TSH sérico persistentemente acima de 10mUI/L após três a quatro semanas de idade (29,48). Ultrassonografia, cintilografia e idade óssea podem contribuir na decisão sobre o manejo desses pacientes e a reavaliação dessas crianças entre dois e três anos deve ser obrigatória (1,25,28,49).

O critério para início de tratamento no PTN-MG pode ser revisto. Entretanto, como o programa indica coleta de segunda amostra de triagem em RN com resultados limítrofes, a idade destes pacientes à primeira consulta geralmente já está próxima à idade na qual os protocolos internacionais sugerem uma segunda avaliação sérica. Desta forma, no contexto estadual, postergar a definição de tratamento, pode não ser adequado.

Conclusões

A redução do ponto de corte de TSHneo 10mUI/L para 6mUI/L proporcionou aumento significativo na sensibilidade do teste, possibilitando o diagnóstico de 50 RN que teriam sido perdidos com o valor de referência anterior. A maior parte dessas crianças tinham quadros leves de HC. Houve significativo aumento da incidência com a modificação, 1:1.323 nascidos vivos. No entanto, para a primeira amostra, esse ponto de corte apresentou um valor preditivo positivo muito baixo, sendo considerado inadequado para um programa de saúde pública. A utilização de pontos de corte diferentes para primeira e segunda amostras pode representar um avanço na identificação de crianças com HC, sem aumento tão significativo de falsos positivos. De acordo com os resultados do presente estudo, o ponto de corte de 8mUI/L na primeira amostra e 6UI/L nas amostras subsequentes, quando indicadas, pode ser mais adequado para o PTN-MG.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trotsenburg P Van, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. An ENDO-EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2020;1–100.
2. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: Recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(5):407–12.
3. Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, et al. Guidelines for mass screening of congenital hypothyroidism (2014 revision). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2015;24(3):107–33.
4. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno MDL, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr*. 2013;80(3):185–92.
5. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: A nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol [Internet]*. 2016;26(2):100-105.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.11.005>
6. Peters C, Brooke I, Heales S, Ifederu A, Langham S, Hindmarsh P, et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: Impact of ethnicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016 Sep 1;101(9):3445–9.

7. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Aoki K. Time Trend and Geographic Distribution of Treated Patients with Congenital Hypothyroidism Relative to the Number of Available Endocrinologists in Japan. *Journal of Pediatrics*. 2010 Jul;157(1):153–7.
8. Heather NL, Derraik JGB, Webster D, Hofman PL. The impact of demographic factors on newborn TSH levels and congenital hypothyroidism screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(3):456–63.
9. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JGB, Jefferies C, et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(9):3155–60.
10. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*. 2007;91(3):268–77.
11. Olivieri A, Fazzini C, Medda E. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(2):86–93.
12. 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.
13. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C. Screening for Congenital Hypothyroidism: Comparison of Borderline Screening Cut-Off Points and the Effect on the Number of Children Treated with Levothyroxine. *Eur Thyroid J*. 2013;180–6.

14. Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017 Dec;2017(1).
15. Corbetta C, Weber 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 (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(5):739–45.
16. Maggio MC, Ragusa SS, Aronica TS, Granata OM, Gucciardino E, Corsello G. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in an Italian Centre: a 5-years real-life retrospective study. *Ital J Pediatr*. 2021 Dec 1;47(1).
17. Barone B, Lopes CL da S, Tyszler LS, do Amaral VB, Zarur RHC, Paiva VN, et al. Avaliação do valor de corte de TSH em amostras de filtro na triagem neonatal para diagnóstico de hipotireoidismo congênito no programa “Primeiros Passos” - IEDE/RJ. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(1):57–61.
18. Christensen-Adad FC, Mendes-dos-Santos CT, Goto MMF, Sewaybricker LE, D’Souza-Li LFR, Guerra-Junior G, et al. Neonatal screening: 9% of children with filter paper thyroid-stimulating hormone levels between 5 and 10 μ U/mL have congenital hypothyroidism. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2017;93(6):649–54.
19. Silvestrin SM, Leone C, Leone CR. Detecting congenital hypothyroidism with newborn screening: the relevance of thyroid-stimulating hormone cutoff values. *Jornal de Pediatria (Versão em Português) [Internet]*. 2017;93(3):274–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2017.01.001>

20. Matos DM, Ramalho RJR, Carvalho BM, Almeida MACT, Passos LFD, Vasconcelos TTS, et al. Evolution to permanent or transient conditions in children with positive neonatal TSH screening tests in Sergipe, Brazil. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(5):450–6.
21. Nascimento ML, Nascimento AL, Dornbusch P, Ohira M, Simoni G, Cechinel E, et al. Impact of the reduction in TSH cutoff level to 6 mUI/L in neonatal screening for congenital hypothyroidism in Santa Catarina: final results. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(6):816–23.
22. Chagas A, Dias V, Silveira F. Protocolo de Tratamento e Acompanhamento Clínico de Crianças com Hipotireoidismo Congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. Belo Horizonte: Ministério da Saúde; 2012. p. 40.
23. Deladoëy J, van Vliet G. The changing epidemiology of congenital hypothyroidism: Fact or artifact? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014;9(4):387–95.
24. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96(8):2422–9.
25. Connelly KJ, Lafranchi SH. Detection of neonates with mild congenital hypothyroidism (primary) or isolated hyperthyrotropinemia: An increasingly common management dilemma. Vol. 9, *Expert Review of Endocrinology and Metabolism.* Expert Reviews Ltd.; 2014. p. 263–71.

26. Freire R, Monte O, Tomimori EK, Catarino RM, Sterza T, Rocha T, et al. Sonographic evaluation of the thyroid size in neonates. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2015 May 1;43(4):224–9.
27. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Permanent Decompensated Congenital Hypothyroidism in Newborns with Whole-Blood Thyroid-Stimulating Hormone Concentrations between 8 and 10 mU/L: The Case for Lowering the Threshold. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(4):265–70.
28. Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, Yayah-Jones NH, Hopkin RJ, Chuang J, et al. American Academy of Pediatrics Section on Endocrinology, AAP Council on Genetics, Pediatric Endocrine Society, American Thyroid Association. Technical report. Congenital hypothyroidism: screening and management. *Pediatrics* [Internet]. 2023;151(1). Available from: http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/doi/10.1542/peds.2022-060419/1431192/peds_2022060419.pdf
29. Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, et al. Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (2014 revision) Mass Screening Committee, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and Japanese Society for Mass Screening. 2015.
30. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4283–90.

31. Belém CGMS, Braga NTP, Souza JM de, Filgueiras MFTF, Souza LCG, Zanini JLSS, et al. Avaliação ultrassonográfica da tireoide de recém-nascidos e lactentes com Hipotireoidismo Congênito. In: 13º Congresso Brasileiro Pediátrico de Endocrinologia e Metabologia. [Internet]. Salvador, BA.; 2019. Available from: <http://anais.sbp.com.br/trabalhos-de-congressos-da-sbp/13-congresso-brasileiro-peditrico-de-endocrinologia-e-metabologia/0007-avaliacao-ultrassonografica-da-tireoide-de>
32. Mehran L, Khalili D, Yarahmadi S, Amouzegar A, Mojarrad M, Ajang N, et al. Worldwide recall rate in newborn screening programs for congenital hypothyroidism. Vol. 15, International Journal of Endocrinology and Metabolism. Kowsar Medical Institute; 2017.
33. Prasad Anne R, Rahiman EA. Congenital hypothyroidism in India: A systematic review and meta-analysis of prevalence, screen positivity rates, and etiology. The Lancet Regional Health - Southeast Asia [Internet]. 2022;5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
34. Simonetti S, D'Amato G, Esposito B, Chiarito M, Dentico D, Lorè T, et al. Congenital hypothyroidism after newborn screening program reorganization in the Apulia region. Ital J Pediatr. 2022 Dec 1;48(1).
35. Dorreh F, Chaijan PY, Javaheri J, Zeinalzadeh AH. Epidemiology of congenital hypothyroidism in Markazi Province, Iran. JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2014;6(2):105–10.
36. Caiulo S, Corbetta C, Di Frenna M, Medda E, De Angelis S, Rotondi D, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism: the benefit of using

- differential TSH cutoffs in a two-screen program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;
37. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: The benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. *Arch Dis Child.* 2011;96(2):121–2.
 38. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *Eur J Endocrinol.* 2017;177(5):D1–12.
 39. Trumpff C, se Schepper J, Vanderfaeillie J, Vercruysse N, Tafforeau J, Oyen H van, et al. No association between elevated thyroid-stimulating hormone at birth and parent-reported problem behavior at preschool age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7(DEC):1–10.
 40. Trumpff C, de Schepper J, Vanderfaeillie J, Vercruysse N, van Oyen H, Moreno-Reyes R, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age. *Arch Dis Child.* 2016;101(12):1100–6.
 41. West R, Hong J, Derraik JGB, Webster D, Heather NL, Hofman PL. Newborn Screening TSH Values Less Than 15 mIU/L Are Not Associated With Long-term Hypothyroidism or Cognitive Impairment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;105:1–10. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf
 42. Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernández MF, Santiago-Fernández P, Lopez-Espinosa MJ, et al. Newborn TSH concentration and its association

- with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(6):901–9.
43. Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, Roberts CL, Jack M, Wilcken B, et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(9):756–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30122-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30122-X)
44. De Andrade, JE., Dias, V A., Jardim de Paula, J., Silva, IN. Socioeconomic aspects are crucial to better intellectual outcome in early-treated adolescents with congenital hypothyroidism. *Child Neuropsychology*, 2021;27(5), 587–600.
45. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, de Rijke YB, Keizer-Schramaa SMPF de M. Relation between Early Over- and Undertreatment and Behavioural Problems in Preadolescent Children with Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2019;90(4):247–56.
46. Heather NL, Derraik JGB, Webster D, Hofman PL, Saba C, Guilmin-Crepon S, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone and association with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014;86(3):3445–9.
47. Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, Oostdijk W, De Rijke YB, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Individualized treatment to optimize eventual cognitive outcome in congenital hypothyroidism. *Pediatr Res.* 2016 Dec 1;80(6):816–23.

48. Rose S, Brown R, Foley T, Kaplowitz P, Kaye C, Sundararajan S. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290–303.
49. Nagasaki K, Minamitani K, Nakamura A, Kobayashi H, Numakura C, Itoh M, et al. Clinical Pediatric Endocrinology Special Report Guidelines for Newborn Screening of Congenital Hypothyroidism (2021 Revision). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2023;32(1):26–51.

7- PROPOSTA DE MODIFICAÇÃO DE PROTOCOLO DE TRIAGEM NEONATAL PARA MINAS GERAIS

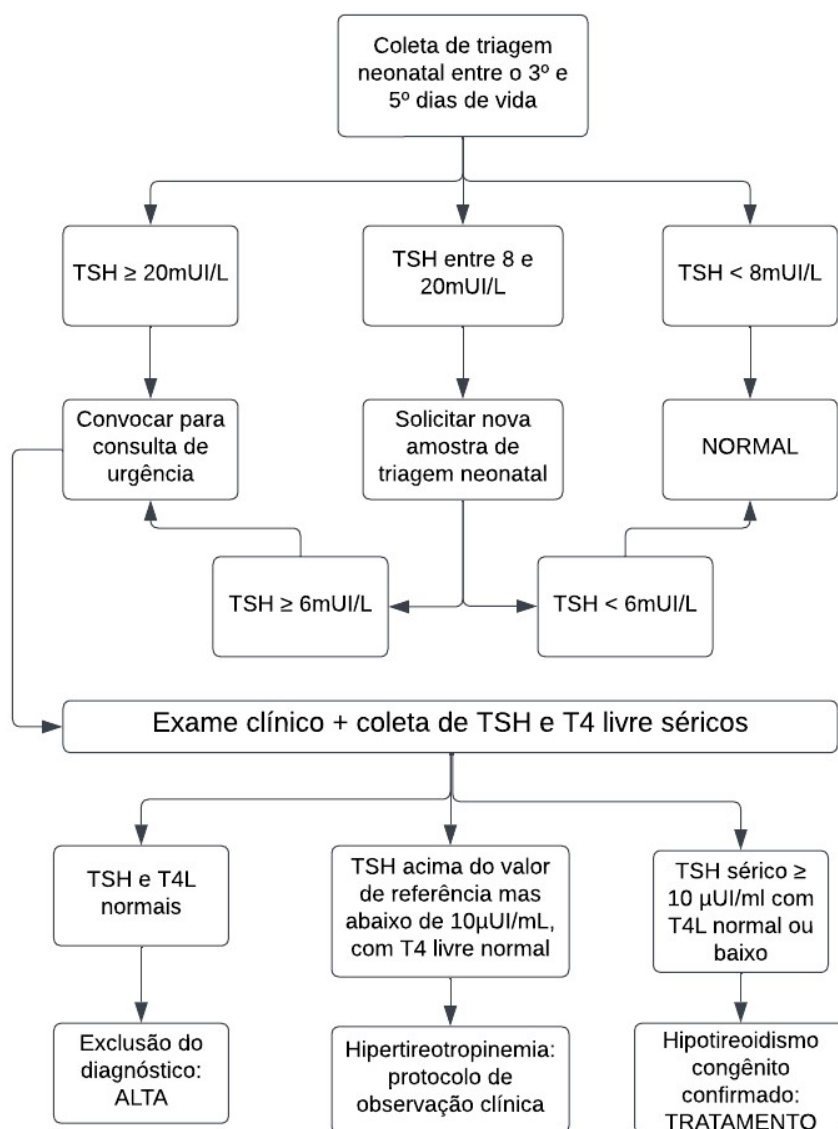
Com objetivo de melhorar a capacidade de identificação de todos os casos de hipotireoidismo congênito, sejam leves, moderados ou graves, os autores propõem redução do ponto de corte de TSHneo de 10mUI/L para 8mUI/L na primeira amostra e para 6mUI/L nas amostras subsequentes, baseada principalmente nos cálculos de sensibilidade e valor preditivo positivo encontrados no estudo.

Não indicamos modificação nos critérios para definição de caso confirmado de HC e indicação de início de tratamento – TSH sérico maior ou igual a 10 μ UI/mL com T4 livre normal ou baixo – já que em nossa casuística, a idade na qual os pacientes são inicialmente avaliados já constitui indicação de tratamento nos principais protocolos.

A proposta de protocolo foi ilustrada na figura 4..

Outras ações que podem contribuir para a melhoria do cuidado ao paciente com HC incluem: incentivar que triagem no setor privado seja feita de forma complementar ao exame realizado pelo PTN-MG, e não substitutiva; realização de campanhas de conscientização da população e profissionais de saúde sobre a importância da realização do teste do pezinho e educação médica continuada para capacitação dos pediatras para suspeição precoce de casos de HC eventualmente não identificados na triagem. Ademais, pode-se considerar instituir a coleta do teste antes da alta do RN da maternidade, a fim de garantir alta cobertura e idade adequada na realização do exame. No entanto, esta medida precisa ser discutida no âmbito de todo o programa, já que a idade de coleta muito precoce pode não ser adequada para as demais doenças rastreadas.

Figura 4. Proposta de protocolo de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito em Minas Gerais



Fonte. Elaborado pela autora (2023).

8 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

A triagem neonatal constitui importante recurso na identificação dos pacientes com HC e possibilitou a erradicação da deficiência intelectual secundário à doença nos locais onde foi implementada. No entanto, atualmente, cerca de 70% da população mundial encontra-se em áreas que não possuem programas de triagem estabelecidos, constituindo um grande risco para parcela significativa das crianças. O Brasil, através do Sistema Único de Saúde, garante direito de todos os recém-nascidos aos exames de triagem – conhecidos como teste do pezinho.

Mais que um teste, o Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais garante que todos os recém-nascidos com exames alterados tenham acesso rápido ao médico especialista e, em caso de doença confirmada, todo o tratamento e acompanhamento é feito gratuitamente. No presente trabalho, o primeiro artigo evidenciou o tamanho do PTN-MG, sua capilaridade e evolução ao longo dos anos, entretanto, mostrou uma queda de cobertura do programa que suscita preocupação. Ainda que tal queda possa estar associada a triagens realizadas pelo setor privado, as instituições que o fazem carecem de regulamentação que assegurem busca ativa de crianças com testes alterados e nem garantem, necessariamente, acesso a especialistas que sejam capazes de conduzir tratamento célere. A possibilidade de triar um maior número de doenças por teste parece ser um atrativo das triagens no sistema privado, todavia, é necessário criar mecanismos de vigilância a fim de minimizar o risco de perda de pacientes doentes.

Em consonância com outras pesquisas, o segundo artigo demonstrou que o ponto de corte sugerido pelo Protocolo Nacional de Triagem Neonatal foi relacionado a uma sensibilidade abaixo do ideal e pode ser necessária modificação. Significativa parcela dos pacientes diagnosticados a partir da redução do ponto de corte possuíam HC grave e moderado. No entanto, o cálculo do valor preditivo positivo não deve ser negligenciado pelos centros de referência, não somente pelo aumento de custo financeiro para os programas, mas também pelos impactos sociais e emocionais do excesso de falsos positivos

para os pacientes e suas famílias. Portanto, o protocolo proposto ao final do trabalho teve como objetivo aumentar a sensibilidade do programa, sem uma elevação tão expressiva no número de falsos positivos.

Essa pesquisa possui algumas limitações. Foram considerados não doentes todos os pacientes com triagem neonatal abaixo de 6mUI/L, com consequente superestimação da sensibilidade do teste. Também não foi realizada análise dos possíveis falsos negativos. Ademais, a avaliação longitudinal dos pacientes diagnosticados com HC cujo TSHneo estava entre 6 e 10mUI/L certamente poderá contribuir na definição do melhor ponto de corte a ser considerado para a população.

Importante ponderar que o benefício do tratamento de casos leves ainda permanece em discussão e mais estudos de evolução natural do hipotireoidismo congênito primário leve são necessários para definição sobre quais RN devem receber levotiroxina. Pesquisas recentes vêm relacionando o supertratamento a desfechos cognitivos desfavoráveis. A máxima atribuída a Hipócrates "*primum non nocere*" – ou primeiro, não prejudicar – está intrinsecamente relacionada ao conceito de não maleficência. A medicina baseada em evidências, na qual o risco e o benefício de ações e tratamentos devem ser avaliados com preceitos científicos rigorosos para nortear a prática médica, ainda não dispõe de uma resposta definitiva para a questão.

Este trabalho não pretende esgotar o tema, mas contribuir com o conjunto de estudos sobre a triagem de HC, oferecendo uma avaliação retrospectiva longitudinal robusta e uma análise de intervenção com número significativo de pacientes. Os dados encontrados não devem ser extrapolados para outras populações sem a adequada contextualização para a realidade de cada local. Etnia, grau de suficiência de iodo e fatores socioeconômicos e culturais devem ser ponderados na elaboração dos protocolos de triagem, assim como o acesso da população aos testes, capacidade de processamento de exames e a disponibilidade de centros especializados.

9 - ANEXOS:

9.1- Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO SEGUNDO ARTIGO IV DA RESOLUÇÃO NÚMERO 466 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012

Seu filho (a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: ***Hipotireoidismo congênito em Minas Gerais: avaliação da incidência e evolução das crianças diagnosticadas por meio da triagem neonatal*** sob execução das médicas Nathália Teixeira Palla Braga, Doutora Ivani Novato Silva e Doutora Vera Maria Alves Dias, da equipe de Hipotireoidismo Congênito do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS:

O hipotireoidismo congênito é uma doença grave que pode causar retardo mental e de crescimento, se não tratado precocemente. Por este motivo, o teste do pezinho representou um grande avanço na detecção da doença em bebês, prevenindo suas consequências graves.

O teste do pezinho é feito com a dosagem do hormônio TSH no sangue do bebê. No entanto, o ponto de corte para diferenciar crianças saudáveis daquelas em risco de apresentar a doença ainda está em discussão entre os especialistas.

Em Minas Gerais, seguimos as diretrizes do Programa Nacional de Triagem Neonatal, que considera que bebês com TSH no teste do pezinho abaixo de 10mUI/L são normais e os que apresentam valores persistentemente acima de 10mUI/L são avaliados em consulta médica e exames.

No entanto, alguns estados brasileiros vêm reduzindo esse ponto de corte e detectando mais casos da doença, entre eles, São Paulo, Rio de Janeiro,

Sergipe, Mato Grosso e Santa Catarina. Vários países do mundo também adotam pontos de corte menores, como a Inglaterra, Irlanda e parte dos Estados Unidos.

O objetivo deste trabalho é avaliar se crianças com TSH na triagem neonatal (teste do pezinho) com valores abaixo de 10mUI/L estão em risco de ter hipotireoidismo congênito.

O teste do pezinho de seu (sua) filho (a) está normal com o ponto de corte atual, mas essa pesquisa vai avaliar se crianças com valores do TSH mais baixos no teste do pezinho podem apresentar hipotireoidismo congênito e necessitar tratamento.

Esta informação irá contribuir para estabelecer o melhor ponto de corte para a detecção da doença em Minas Gerais.

Para isso, as crianças identificadas com TSH no teste do pezinho entre 6 e 10mUI/L, serão contactadas para coletar uma segunda amostra do teste no seu centro de saúde de referência. Caso a segunda amostra permaneça com TSH acima de 6mUI/L, a criança será convocada para consulta médica, onde será avaliada por médico endocrinologista pediátrico e submetida a coleta de exames de sangue. Caso a doença seja confirmada, a criança receberá tratamento e será acompanhada pelo programa de triagem, via SUS. Caso excluído o hipotireoidismo, a criança receberá alta.

Portanto, pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte de amostra de sangue venoso de seu (sua) filho (a). A utilização desse material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 2 (dois) anos no Nupad – órgão complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, localizado a Avenida Professor Alfredo Balena, 190, 5º andar, CEP: 30130-190, Belo Horizonte, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas

complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: Os desconfortos e riscos previstos para a pesquisa são a coleta de sangue, que pode causar dor local e hematomas. Os profissionais responsáveis por tais coletas são experientes, minimizando os riscos. O benefício da pesquisa para medicina é ajudar a determinar o melhor valor de TSH para identificar todas as crianças com a doença pelo teste do pezinho. Participando deste estudo, seu (sua) filho(a) terá sua função tireoidiana monitorizada e, em caso de alterações, o tratamento será instituído imediatamente.

INDENIZAÇÃO: É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: Os participantes da pesquisa serão consultados no Hospital das Clínicas da UFMG. Em caso de alterações dos exames, serão acompanhados no hospital e no centro de saúde de seu município, caso não resida em Belo Horizonte. Todas as consultas e exames são realizados via SUS, sem custo.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. A identidade de seu (sua) filho (a) será mantida em sigilo. Os resultados da pesquisa, dos exames clínico e laboratorial serão enviados para você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira.

DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE:

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa ***Hipotireoidismo congênito em Minas Gerais: avaliação da incidência e evolução das crianças diagnosticadas por meio da triagem neonatal*** de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. As Dras Nathália Teixeira e Ivani Novato certificaram-me de que todos os dados pessoais serão confidenciais. Em caso de dúvidas poderei chamar dra Nathália Teixeira no telefone (31) 985672405 ou ainda Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

() Concordo que o material biológico do (a) meu (minha) filho (a) seja utilizado somente para esta pesquisa.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

.....

Nome do responsável legal

.....

Nathália Teixeira Palla Braga

.....

Assinatura do responsável legal

E-mail: nathtpbraga@gmail.com

Tel: (31) 985672405

Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Av. Prof. Alfredo Balena, 189 - 5 andar - Centro, Belo Horizonte - MG, 30130-100

Comitê de Ética e pesquisa da UFMG

AV. Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG – CEP
31270-901

Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005

Telefone: (031) 3409-4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Horário de atendimento: 09:00 às 11:00 / 14:00 às 16:00

9.2- Anexo 2 – Folha de aprovação em Comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Hipotireoidismo congênito em Minas Gerais: avaliação da incidência e evolução das crianças diagnosticadas por meio da triagem neonatal

Pesquisador: Ivani Novato Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50311321.1.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.983.456

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br