

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Gracielle Seibert Amorim Pimentel**

**A importância da triagem seriada em prematuros muito baixo peso e a evolução das disfunções tireoidianas detectadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais em recém-nascidos retidos em maternidade**

**Belo Horizonte**

**2012**

**Gracielle Seibert Amorim Pimentel**

**A importância da triagem seriada em prematuros muito baixo peso e a evolução das disfunções tireoidianas detectadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais em recém-nascidos retidos em maternidade**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia

Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Vera Maria Alves Dias

**Belo Horizonte**

**2012**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela força, iluminação e guia possibilitando todas as conquistas da minha vida até aqui.

Aos meus pais, Marcos e Zaide, pelo amor incondicional e pelo suporte certo nos bons e maus momentos. Sou muito abençoada por tê-los em minha vida.

À Dra. Vera por todo o apoio e paciência. Seu interesse e dedicação permitiram que este projeto se concretizasse. Muito obrigado!

À Dra. Ivani por toda a disponibilidade em ensinar bem como pelo carinho e pela compreensão dedicados aos especializandos sob sua orientação.

Ao Dr. Chagas pelo exemplo a ser seguido, de excelência profissional aliada ao amor ao próximo. Agradeço pelos conhecimentos médicos e por todas as lições de vida transmitidas.

A todos os preceptores da especialização de Endocrinologia Pediátrica da UFMG pela dedicação e interesse na formação de bons profissionais.

As colegas de especialização Juliana e Patrícia, amigas para toda a vida.

Aos funcionários do Nupad por facilitarem a execução deste.

## SUMÁRIO

<b>1) Introdução .....</b>	<b>5</b>
<b>2) Objetivo .....</b>	<b>7</b>
<b>3) Materias e métodos.....</b>	<b>8</b>
<b>4) Resultados .....</b>	<b>11</b>
<b>5) Discussão .....</b>	<b>17</b>
<b>6) Conclusão .....</b>	<b>23</b>
<b>7) Referências Bibliográficas .....</b>	<b>24</b>

## 1) INTRODUÇÃO

Sabe-se que o hipotireoidismo é a causa mais comum de retardo mental prevenível. Nos primeiros 3 anos de vida, hormônio tireoidiano é essencial ao desenvolvimento do sistema nervoso central e, portanto, é imprescindível o seu suprimento adequado. O atraso no diagnóstico e no tratamento do hipotireoidismo congênito geralmente resulta em desfecho neurológico indesejado com risco de sequelas variadas desde queda no quociente de inteligência, distúrbio de atenção e da fala, incoordenação motora até alteração do tônus muscular (1,2).

É possível diagnosticar precocemente o hipotireoidismo congênito (HC) com exames laboratoriais de baixo custo, além disso, o tratamento da doença é de fácil acesso. Essas condições permitiram o sucesso da triagem neonatal para o melhor prognóstico dessa patologia. Triagem neonatal eficiente resulta em diagnóstico precoce e baixa taxa de falso negativo. Se essa medida for aliada ao tratamento adequado, a morbidade do HC e o risco de sequelas do HC são reduzidos drasticamente, permitindo aos portadores crescimento e desenvolvimento similar ao potencial genético (3,4). Apesar de muito bem estabelecida entre os recém-nascidos (RNs) nascidos a termo e hígidos, ainda há controvérsias quanto a sensibilidade e especificidade da triagem em prematuros menores de 32 semanas e em RNs muito baixo peso (5).

Apesar de passarem por mudanças semelhantes aos RNs a termo quanto aos níveis de TSH, T3 e T4 durante o período fetal, após o nascimento, os RNs prematuros possuem maior dificuldade de adaptação da função tireoidiana ao ambiente externo no pós-parto. Observa-se que, em resposta ao resfriamento extrauterino, ocorre aumento abrupto nos níveis de TSH para melhor adaptação térmica. Geralmente este pico ocorre entre 30 a 60 minutos de vida. Em consequência, ocorre estimulação da secreção de T4 e da conversão do T4 em T3. Porém, devido à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, os prematuros não respondem de forma tão eficaz a hipotermia, ocorrendo pico reduzido de TSH após o nascimento. Prematuros extremos, principalmente os com menos de 28 semanas de idade gestacional, além de apresentarem menor pico pós-natal de TSH, possuem maior tendência a apresentarem limitada capacidade funcional tireoidiana e menor conversão periférica de T4 a T3, além de possuírem menor estoque de iodo. A queda dos níveis de T4 na primeira semana de vida também é mais pronunciada nos prematuros, pois o *clearance* de T4 é mais pronunciado nesses recém-nascidos (6-9).

O RN gravemente doente similarmente apresenta redução da conversão de T4 em T3, redução da secreção dos hormônios tireoidianos e supressão da secreção de TSH, ocorrendo à elevação dos

níveis de TSH apenas tardiamente (7,10). O uso de dopamina em infusão contínua ou de corticoide na compensação clínica do RN doente favorece ainda mais a supressão do eixo e a reduzida secreção de TSH, provocando um quadro de hipotireoidismo central transitório, sendo o efeito da dopamina dose dependente, após a suspensão, o aumento nos níveis de TSH costuma ser imediato. Outras drogas como a dobutamina, furosemida, heparina, anti-inflamatórios, também podem afetar o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e interferir no diagnóstico de HC (11,12).

Sendo assim, o pico de TSH ocorrendo tardiamente nos portadores da forma transitória ou permanente de HC em resultado a gravidade clínica, ao uso das drogas citadas ou a prematuridade, não seria detectado na triagem com amostra única precoce (13,14). Sabe-se que até dois terços dos casos de hipotireoidismo (transitório ou permanente) podem deixar de ser diagnosticados se apenas a amostra precoce única for colhida nesse grupo de risco (15,16).

Com o objetivo de evitar esse erro diagnóstico, diversos programas de triagem neonatal têm optado por realizar coleta de amostras tardias adicionais, de preferência a partir de 4 semanas de vida, em RNs muito baixo peso e em prematuros, principalmente nos menores de 32 semanas de vida. A maioria desses programas diverge quanto à quantidade de amostras a serem colhidas e quanto à idade cronológica ideal para a realização das mesmas (15,16). Também quanto à necessidade da triagem seriada para essa população, não há consenso (17).

Enquanto que a incidência populacional do HC é de 1: 3000 a 1:4000 nascidos vivos e no Brasil, especificamente, de 1: 4795 nascidos vivos, nos prematuros menores de 1500gr a incidência é de 1:1396 nascidos vivos. Também entre os muito baixo peso, a incidência do hipotireoidismo congênito (1:250) é elevada versus a encontrada nos nascidos com peso maior que 1500gr (1:3500). Há que se considerar que nessa taxa estão incluídas as formas permanente e transitória de hipotireoidismo congênito, sendo a última mais comum quanto menor a idade gestacional do recém-nascido (3,4,16). Nos gemelares, a incidência é 2 a 3 vezes maior que em nascidos de gestações com feto único (18). Nos portadores de Síndrome de Down, o risco é 35 vezes maior do que no restante da população (4).

Usando como argumento a alta incidência da forma transitória nos muito baixo peso e nos prematuros, muitos autores questionam a necessidade de triagem seriada para esse grupo (3,5). É sugerido que mesmo as alterações transitórias que necessitam tratamento nessa faixa etária podem ser diagnosticadas com a melhoria da sensibilidade do teste com amostra única, não havendo necessidade de amostra adicional. Com esse objetivo os autores propõem redução do valor de corte dos níveis de TSH à triagem (17,19).

## **2) OBJETIVOS**

Os objetivos desse estudo foram:

1. Avaliar a frequência e evolução das anormalidades tireoidianas entre recém-nascidos a termo e prematuros triados em maternidades pelo PETN-MG entre Janeiro de 2004 a Maio de 2012, evidenciando as peculiaridades do diagnóstico de HC entre os grupos;
2. Contribuir para o aprimoramento da triagem dos RN muito baixo peso e gravemente doentes, por ser um grupo em alto risco para ocorrência de elevação tardia do TSH, acarretando diagnóstico falsamente negativo.

### 3) MATERIAL E MÉTODOS

O Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG), coordenado pelo Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico-UFMG (NUPAD), disponibiliza triagem neonatal para diversas doenças, inclusive o HC, para a maioria dos neonatos no estado de Minas Gerais desde o ano de 1993.

A metodologia utilizada na triagem para o HC pelo PETN-MG é baseada na dosagem exclusiva do TSH sérico colhido em papel filtro no 4º ao 5º dia de vida. Assim, amostra de sangue do calcâneo dos neonatos é colhida em papel filtro para dosagem do TSH, pelo método de ELISA, com o valor de corte de 10mUI/L.

A triagem em maternidade foi iniciada em janeiro de 2000 sendo o sangue colhido em veia periférica de RNs retidos, adequando o tempo de coleta à necessidade de outros exames complementares para controle de intercorrências clínicas comuns nesta população, visando minimizar a excessiva manipulação do neonato.

A estratégia indicada pelo PETN-MG na triagem dos RNs retidos em maternidade conforme a idade gestacional e peso ao nascer foi seguida neste estudo. Se o valor de TSH for  $< 10\text{mUI/L}$ , a triagem considerada negativa; se  $> 20\text{ mUI/L}$  é realizada confirmação sérica; se valor  $> 10$  e  $\leq 20\text{mUI/L}$  deve ser colhida nova amostra em papel filtro e se essa segunda amostra for maior que  $10\text{mUI/L}$ , realiza-se confirmação sérica.

Para triagem dos RNs muito baixo peso ( $<1500\text{g}$ ) e menores de 32 semanas é utilizado pelo PETN-MG um protocolo específico devido ao alto risco de resultado falsamente negativo nestes casos em resposta à possível elevação tardia do TSH. É orientado realizar coleta de 3 amostras no 5º, 10º e 30º de dia, idealmente, também é levado em consideração à alta incidência de instabilidade clínica e transfusões realizadas, as quais poderiam interferir nos resultados das dosagens hormonais.

Considerando as dificuldades para manipulação excessiva inerentes a este grupo de RN é aceitável amostras nos seguintes intervalos: amostra 1 (TSH1) – entre 3 a 7 dias, amostra 2 (TSH2) – entre 8 a 21 dias e amostra 3(TSH3) – entre 22 a 70dias. Esse estudo utiliza a mesma margem para as amostras coletadas (Figura.1).



Todos os RNs, prematuros ou não, com resultado de TSH em papel filtro maior de 20mUI/L, são encaminhados para confirmação sérica com avaliação de TSH e T4L. Quando o TSH em papel filtro encontrado for entre 10 e menor de 20, é solicitada uma nova amostra em papel filtro, que se maior que 10mUI/L, é realizada a confirmação sérica. Em caso de instabilidade clínica, nova amostra deverá ser colhida no 10º dia mesmo que a primeira seja <10mUI/L, sendo o RN prematuro ou não.

Após a coleta do soro para confirmação sérica, o tratamento é deve ser iniciado imediatamente. Se o TSH sérico for maior de 10mcUI/ml, mesmo com T4livre normal, é mantido o tratamento porém se o TSH for menor de 10mcUI/ml, o tratamento é suspenso. Se for menor que 5,6mcUI/mL o diagnóstico é excluído e nos casos em que o TSH sérico estiver entre 5,6 a 10 mcUI/ml, o RN não perde o vínculo do programa e permanece em análises seriadas de TSH e T4L. Durante o acompanhamento, se ocorrer elevação dos níveis de TSH acima de 10mcUI/ml é iniciado imediatamente o tratamento. Caso apresente 4 exames subsequentes normais é desvinculado do programa.

A análise do TSH em papel filtro é feita com o método Elisa e o valor de corte para normalidade é até 10mUI/L e as análises de TSH e T4L séricos pelo método de quimioluminescência (VR: TSH: 0,3 a 5,6 µUI/ml e T4L: 0,54 a 1,24ng/ml, respectivamente).

Baseado no banco de dados do serviço supracitado foi realizado uma coorte prospectiva dos recém-nascidos retidos e triados em maternidade com resultado alterado para o hipotireoidismo congênito nascidos no período de janeiro de 2004 a maio de 2012. Os testes utilizados foram:  $\chi^2$  de Pearson ou o exato de Fisher para avaliação das associações e o teste paramétrico de Mann-Whitney para comparação das médias. O nível de significância utilizado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

Para seleção dos elegíveis ao estudo, a população foi otimizada segundo os seguintes critérios de exclusão: óbito prévio ao término da propedêutica sérica para hipotireoidismo, ausência de amostra coletada antes do 21º dia de vida já que seria impossível analisar a ocorrência de subida precoce ou tardia, amostras colhidas em dias de vida incompatíveis com as margens de dias de coleta preconizadas pelo protocolo do PETN-MG. A amostra selecionada foi dividida em 3 grupos, conforme a idade gestacional (IG) e o peso ao nascimento:

- Grupo 1 (G1) – nascido a termo e peso maior ou igual a 2500gr;
- Grupo 2 (G2) – RN com IG menor que 37 semanas e maior ou igual a 32 semanas e/ou peso ao nascimento menor que 2500gr e maior ou igual a 1500gr;
- Grupo 3 (G3) - RN com IG menor que 32 semanas e/ou peso ao nascimento menor que 1500gr

Foi considerado hipotireoidismo com elevação tardia os casos em que a elevação de TSH ocorreu em uma amostra acima de 21 dias de vida após um resultado normal (menor de 10mUI/L), triagem com resultado falso positivo aquela em que o TSH colhido em papel filtro é maior que 10mUI/L porém TSH sérico não confirma a alteração, triagem com resultado falso negativo quando apesar de triagem inalterada para hipotireoidismo congênito (todas as amostras com TSH < 10mUI/L ou amostra subsequente à amostra alterada < 10mUI/L) mas o TSH sérico realizado por suspeição clínica foi maior que 10mUI/L.

A ocorrência de instabilidade clínica foi reportada ao programa de triagem pela maternidade. A instabilidade clínica para o protocolo do PETN-MG e para este estudo consiste em instabilidade respiratória com uso ou não de ventilação mecânica, hemodinâmica com uso ou não de aminas, infecção não controlada ou qualquer outra anormalidade clínica que causa risco à vida. Neste estudo, não houve separação entre as causas de instabilidade clínica, sendo todos pertencentes à mesma categorial.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

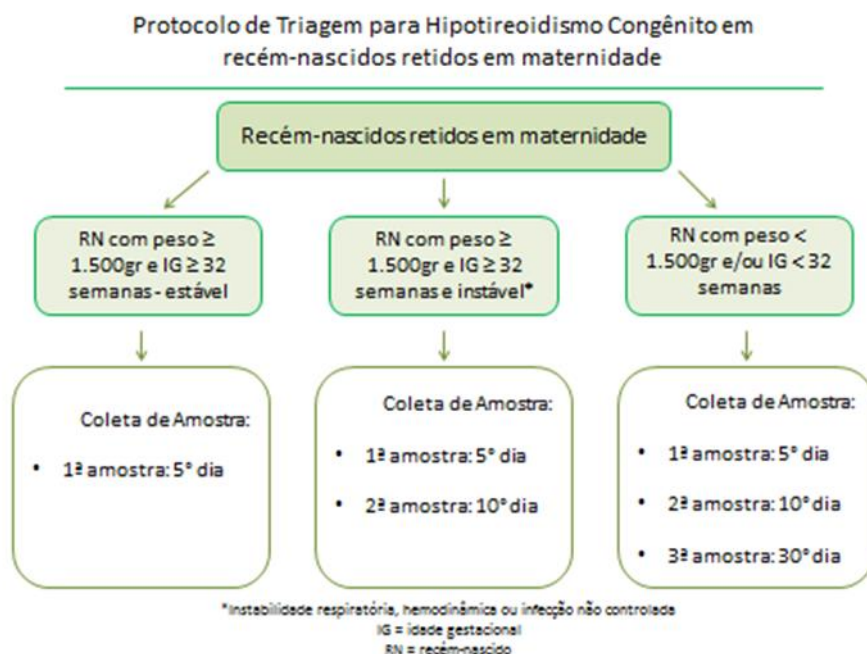


Figura 1. Protocolo de Triagem para Hipotireoidismo Congênito em recém-nascidos retidos em maternidade

#### 4) RESULTADOS

Durante o período estudado, Janeiro de 2004 a Maio de 2012, 2.073.962 recém-nascidos foram triados em Minas Gerais pelo PETN-MG. Desses, 84.226 (4%) foram triados em maternidade em razão de se encontrarem retidos na mesma, devido quadro clínico instável, necessidade de ganho de peso ou por outras anormalidades não especificadas. Entre os 84.226 neonatos, 109 (1:772) apresentaram TSH alterado em triagem (acima de 10mUI/L).

Entre os 109 triados em maternidade com amostra de TSH alterada, 23 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Os 86 restantes foram distribuídos em 3 grupos: Grupo 1 (G1) composto neonatos nascidos a termo e com peso  $\geq$  2500gr, Grupo 2 (G2) por prematuros com idade gestacional  $\geq$  a 32 semanas e peso  $\geq$  1500gr e menor que 2500gr e Grupo 3 (G3) por 35 prematuros com IG < 32 semanas ou peso < que 1500gr (Tabela 1). Classificando entre os gêneros, o sexo masculino foi prevalente entre os selecionados com 45 casos (52,3%). Gemelaridade ocorreu em 12,8% dos triados em maternidade, incidência (1:8), sendo todos prematuros e/ou muito baixo peso.

Tabela 1 Características clínicas dos 86 RN triados em maternidade pelo PETN-MG de Janeiro de 2004 a Maio de 2012

Variável	Total	G1	G2	G3
N (%)	86	26 (30,3%)	25 (29%)	35 (40,7%)
Gênero (fem : masc)	41/45	16/10	9/16	16/19
Gemelaridade	11 (12,8%)	0%	4 (16%)	7(20%)
Idade Gestacional (semanas)	Intervalo: 25 a 40 Mediana: 35	Intervalo: 37 a 40 Mediana: 39	Intervalo: 32 a 38 Mediana: 36	Intervalo: 25 a 39 Mediana: 30
Peso ao nascimento (gr)	Intervalo:505 a 3930 Mediana: 1860	Intervalo:2500 a 3930 Mediana: 3040	Intervalo: 1515 a 2660 Mediana: 2080	Intervalo: 505 a 1715 Mediana: 1055

## TRIAGEM EM PAPEL FILTRO

Entre os 86 casos, em 33 (38,4 %) o exame inicial foi realizado em até 7 dias de vida, o restante teve a primeira amostra colhida entre 8 a 21 dias de vida. Variação dos valores de TSH obtidos nas amostras e a mediana desses estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 Comparação das medianas do TSH das amostras na triagem entre o G1, o G2 e o G3

TSH	Grupos	n	Intervalo (mUI/L)	Mediana	Teste estatístico	Valor p
TSH1	G1	9	0,1 a 48,8	16,3	Kruskal Wallis = 12,43	0,0020
	G2	9	5,6 a 152,0	15,7		
	G3	15	0,1 a 15,0	4,4		
TSH2	G1	19	5,6 a 162,6	16,4	Kruskal Wallis = 23,95	<0,0001
	G2	21	0,4 a 146,8	24,4		
	G3	34	0,1 a 101,7	5,9		
TSH3*	G1	8	0,9 a 20,8	11,4	Kruskal Wallis = 0,17	0,9191
	G2	4	10,2 a 17,4	11,9		
	G3	29	3,4 a 55,5	12,1		

TSH 1 = amostra de TSH em papel filtro colhida entre 3 a 7 dias; TSH 2 = amostra de TSH em papel filtro colhida entre 8 a 21 dias TSH 3 = amostra de TSH em papel filtro colhida entre 22 a 70 dias \*Comparação prejudicada pelo n pequeno no G1 e G2

## ANÁLISE DA CONFORMIDADE ENTRE TRIAGEM E TSH SÉRICO E DESFECHO ENTRE OS GRUPOS

Na tabela 3 são mostrados a frequência de resultados séricos em conformidade com a triagem, de falsos negativos, de falsos positivos, de hipertirotrópinemia transitória ou persistente bem como de HC confirmado nos recém-nascidos dos 3 grupos.

Dentre os 86 selecionados, foram confirmados 58 casos de hipotireoidismo congênito e iniciado tratamento, resultando uma prevalência de 1: 1452. A prevalência de hipotireoidismo congênito foi de 1:558 para os 12276 muito baixo peso triados em maternidade no período já citado.

Ocorreram 17 casos de hipertirotrópinemia, 10 evoluíram para resolução espontânea sem necessidade de tratamento e 7 necessitaram de tratamento. Destes últimos, 2 casos no G1 aos 47 e 98 dias de vida, e 5 casos no G3 aos 60, 75, 132, 325 e 425 dias de vida. Os 10 casos de

hipertirotropinemia transitória foram desvinculados do programa após normalização do TSH sérico, sendo realizado acompanhamento por tempo variável entre os grupos: G1 - 5 meses a 15 meses de vida; G2 - 8 meses a 2 anos e 6 meses de vida e G3 - 8 meses a 2 anos e 6 meses de vida.

Em 18 casos (20,9%), houve TSH aumentado à triagem, a qual não foi confirmada pela dosagem de TSH em exame sérico e foram desvinculados do programa, considerados falsos positivos.

Na comparação dos desfechos entre os grupos, apenas para a ocorrência de elevação tardia do TSH houve diferença estatística entre eles ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 3 - Análise de conformidade entre triagem e exame sérico e desfecho entre os grupos**

Desfecho entre os grupos	Total	G1 (n=26)	G2 (n=25)	G3 (n=35)
Conformidade entre triagem e sérico	45 (52,3%)	14 (53,9%)	16 (64%)	15 (42,8%)
HC confirmado após sérico	51 (59,3%)	17 (65,4%)	17 (68%)	17 (48,6%)
Falso positivo (HC não confirmado)	18 (20,9%)	6 (23%)	4 (16%)	8 (22,9%)
Falso negativo (triagem inalterada e sérico com alteração do TSH)	7 (8,1%)	3 (11,5%)***	2 (8%)*	2 (5,7%)
Hipertirotropinemia com evolução para HC**	7 (8,1%)	0%	2 (8%)*	5 (14,3%)
Hipertirotropinemia transitória	10 (11,6%)	3 (11,5%)	2 (8%)	5 (14,3%)
<b>Elevação tardia do TSH ****</b>	19 (22,1%) 38% entre os HC	1 caso: 3,9% do G1 5,9% entre os HC	2 casos: 8% do G2 10,5% entre os HC	16 casos: 45,7% G3 72,7% entre os HC  P < 0,0001

\* Um mesmo caso é de hipertirotropinemia com evolução para HC e falso negativo \*\*Hipertirotropinemia em avaliação periódica de TSH e T4L séricos. \*\*\*Amostra inicial alterada com subsequente inalterada e sérico confirmatório em 2 casos no G1. \*\*\*\*Elevação tardia do TSH verificada em 1 caso no G1 e 2 no G2 após realização de sérico por suspeição clínica com triagem inalterada

### ANÁLISE DOS VALORES DE TSH ALTERADO À TRIAGEM:

A mediana dos valores de TSH foi ligeiramente mais elevada naqueles em que o HC foi confirmado após exame sérico do que a mediana nos casos de hipertirotoxinemia e nos casos de exclusão. A menor mediana foi encontrada nos excluídos após exame sérico (Tabela 4).

Tabela 4 – Valores de TSH à triagem alterado entre os casos confirmados e os não confirmados\*

Diagnóstico	Valor do TSH alterado à triagem	Mediana	p
HC confirmado após exame sérico (n=53)		17	> 0,005
HC excluídos após exame sérico (n=18)	10,0 a 162,6 mUI/L	12	
Hipertirotoxinemia transitória (n=10)	10,2 a 32,8 mUI/L 10,7 a 48,8 mUI/L	14	

\*Excluídos os falso negativos com todas as amostras da triagem inalteradas (n=5)

### ANÁLISE DA IDADE CRONOLÓGICA NA AMOSTRA ALTERADA ENTRE OS CASOS CONFIRMADOS:

Na tabela 5 e na figura 2 observa-se discrepância significativa entre a mediana da idade de alteração do TSH à triagem do grupo 3 em relação aos demais grupos.

Tabela 5 - Idade cronológica da amostra alterada à triagem em 53 casos de HC confirmado entre os diferentes grupos

GRUPO	Idade da amostra alterada à triagem nos casos de HC confirmados (n=53)*		Mediana	p
G1	N = 16	6 a 18	9	G1XG2 – p = 0,35
G2	N = 17	4 a 19	9	G2XG3 - p < 0,0001
G3	N = 20	5 a 52	33	G1XG3 - p < 0,0001

\*Excluídos os falso negativos com todas as amostras da triagem inalteradas (n=5)

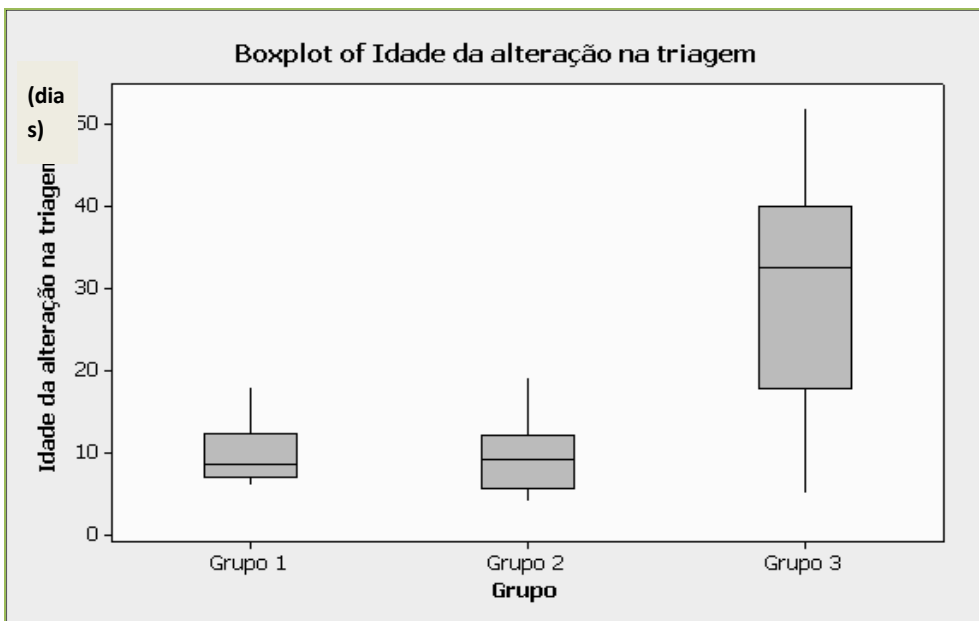


Figura 2. Mediana da alteração do TSH na triagem entre os grupos

## ANÁLISE DO PONTO DE CORTE NO GRUPO 3 PARA DETECÇÃO DO HIPOTIREOIDISMO EM 1º

### AMOSTRA

A tabela 8 representa a análise dos valores de TSH da primeira amostra à triagem nos casos com elevação tardia do TSH. Houve variação do TSH de 0,1 a 9,2 mUI/L, portanto, para que fosse descartada a segunda amostra nesses casos de elevação tardia (todos pertencentes ao G3) deveria ter sido usado ponto de corte de 0,1mUI/L. Dessa análise foram excluídos os casos falso negativos em que todas as amostras à triagem, inclusive a tardia (TSH3) foram negativas mas realizaram sérico com resultado confirmatório por justificativa clínica.

Tabela 8 - Análise das amostras de TSH entre os casos com elevação tardia do TSH

Casos com elevação tardia do TSH N = 14*	Intervalo do TSH (mUI/L)	Mediana	Mediana de idade em dias a triagem (min/máx)
TSH1 (n=5)	0,1 a 9,0	6,6	6 (5 / 7)
TSH2 (n=14)	0,1 a 9,2	5,7	11,5 (8/18)
TSH3 (n=14)	10,0 a 55,5	12,5	37,5 (28/52)

\*Excluídos os falsos negativos (triagem negativa e sérico alterado)

### INSTABILIDADE CLÍNICA

A instabilidade clínica, que engloba uso de aminas, instabilidade respiratória entre outras comorbidades com risco a vida, também mostrou ter relação no aumento da frequência de detecção tardia do hipotireoidismo congênito. Houve elevação tardia em 9 dos 18 (50%) casos de hipotireoidismo congênito confirmado nos instáveis clinicamente. Entre os casos de hipotireoidismo congênito em RN estáveis clinicamente, apenas 10/40 (25%) casos confirmados apresentaram elevação tardia do TSH.



## 5) DISCUSSÃO

A dosagem exclusiva de TSH é o método utilizado pelo PETN-MG e por vários serviços no mundo para triagem do HC. Essa abordagem permite eficaz detecção do hipotireoidismo primário com menor taxa de reconvocação. Porém, os casos incomuns de HC primário com TSH inicial normal e T4 baixo não são detectados nessa abordagem. Se nova amostra de TSH é colhida nestes, são encontrados níveis de T4 persistentemente baixos e evolução do TSH para níveis elevados. A ocorrência dessa exceção é de aproximadamente 1 para 18.000 nascidos, sendo a maioria prematuros, neonatos baixo peso ou severamente doentes (14,15,20) .

Alta incidência de hipotireoidismo congênito nos prematuros e neonatos baixo peso é reportada por diversos autores, quando são incluídas as formas transitórias de HC. Entre os RNs de muito baixo peso (MBP) Larson et al reportou incidência de 1:250 contra 1:3500 nos RNs de não muito baixo peso (NMBP), caracterizando risco de hipotireoidismo 14 vezes maior. Dois terços dos casos nos MBP não foram diagnosticados em amostra inicial da triagem. A idade mediana da alteração inicial do TSH vista por Larson et al foi de 30 dias nos MBP e de 21 dias nos RN com peso > 1500gr (15). Incidência ainda mais discrepante foi encontrada por Mandel et al ao considerar os casos de hipotireoidismo com elevação tardia do TSH, 1:324 nos RN muito baixo peso (< 1500gr) contra 1:77820 para os RNs com peso maior que 2500 gramas (14).

Com o aumento da sobrevivência dos RNs muito baixo peso e dos prematuros devido à melhoria do cuidado intensivo neonatal, os programas de triagem em vários países questionam-se sobre qual seria a estratégia ideal para avaliação do grupo de risco e muitos têm veementemente recomendado a coleta de segunda amostra (14,15,20,21,22). Woo et al baseado no Programa de Triagem Neonatal de Rhode Island, triou 92.800 RNs em um período de 6 anos e encontrou alta incidência de hipotireoidismo com elevação tardia do TSH entre os muito baixo peso, quando comparada à encontrada nos RNs maiores de 1500gr, 1:295 e 1:30.329 respectivamente (23). O Programa de Triagem Neonatal de Sidney, Austrália, relatou uma incidência de 1:111 de hipotireoidismo com elevação tardia do TSH nos RNs muito baixo peso (24). Como o PETN-MG, utiliza a dosagem exclusiva de TSH em papel filtro e orienta a coleta de amostra adicional aos 30 dias de vida em RN menores que 1500gr.

A prevalência de hipotireoidismo congênito, entre os MBP triados em maternidade no período de Janeiro de 2004 a Maio de 2012, encontrada neste estudo foi de 1:558, pouco menor que a

encontrada nos estudos citados. A idade mediana da alteração do TSH entre os casos de hipotireoidismo nos MBP foi similar à descrita por Larson et al, 33 dias com intervalo de 5 a 52 dias enquanto nos RN com peso > de 1500gr foi de 9 dias com intervalo de 4 a 19 dias, concordante com a idade preconizada para coleta da amostra adicional pelo PETN-MG que é aos 30 dias de vida (15).

Elevação tardia do TSH ocorreu em 32,8% do total de casos de hipotireoidismo confirmado. Portanto, não seriam diagnosticados se apenas uma amostra inicial fosse colhida. Em 84% desses casos, a elevação tardia de TSH ocorreu no grupo dos RNs muito baixo peso e prematuros menores que 32 semanas, caracterizando risco 7 a 12 vezes maior que o encontrado para os RNs a termo e maiores de 1500gr, o que reforça a necessidade de triagem específica para esse grupo de risco. A idade mediana da alteração tardia do TSH foi de 33 dias de vida, similar a encontrada em outros estudos (15,25).

Amostra adicional tardia não é justificada rotineiramente no protocolo do PETN-MG para RNs nascidos a termo ou com peso > 1500 gr. Os resultados deste estudo reforçam essa estratégia uma vez que 94,2% no G1 e 89,5% no G2 dos casos confirmados de hipotireoidismo congênito apresentaram alteração na primeira amostra. Os casos de hipotireoidismo com elevação tardia no G1 e G2 foram descobertos por suspeição clínica, possivelmente por interferência de outros fatores como instabilidade hemodinâmica, transfusão sanguínea favorecendo a ocorrência de triagem falsamente negativa. No G1, o exame sérico detectou TSH confirmatório em paciente instável hemodinamicamente aos 104º dia de vida. No G2, a alteração foi descoberta no 55º dia de vida de um paciente instável submetido à hemotransfusão e no 98º dia de vida de um paciente estável no momento da triagem. No G3, mesmo com a triagem seriada realizada pelo alto risco de elevação tardia nesse grupo, houve 2 casos falso negativo sendo descoberto o hipotireoidismo aos 47 dias de vida em um caso e aos 94 dias de vida em outro, ambos estáveis no momento da triagem porém submetidos à hemotransfusão.

Os prematuros, severamente doentes, possuem fator adicional para o comprometimento da função tireoidiana e para a anormalidade nos níveis de TSH e T4 pós-natais(10,26,27). Além disso, comumente, esse grupo é submetido a drogas como corticóide e dopamina, também relacionadas ao mau funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (11,12). Não sendo infrequente a elevação tardia do TSH entre os gravemente doentes, têm-se indicado a realização de amostra adicional também para essa população de RN (10,26,28). Woo et al, em coorte prospectiva, mostrou elevação

tardia do TSH em 80% de 67 neonatos maiores que 1500 gr severamente doentes. Esse grupo apresentou incidência 40 vezes maior de TSH alterado que os neonatos hígidos comparados, e 80% dessas alterações só foram detectadas após amostra adicional realizada em idade mediana de 22 dias de vida (23).

Dados concordantes foram encontrados neste estudo já que a proporção de HC com elevação tardia do TSH foi 2 vezes maior nos RN instáveis clinicamente. Como essa variável não é possível de ser desvinculada da idade gestacional ou do peso, sua relevância isoladamente não foi possível de ser verificada. É importante salientar que apesar de descritos como instáveis, não foi distinguido em ficha de triagem qual tipo de medicação em uso ou qual a causa da instabilidade clínica. Assim, a influência das drogas na função tireoidiana também não pode ser avaliada neste estudo. Situações como malformação cardíaca, trissomia do 21 ou outras anomalias poderiam ser associadas à elevação tardia do TSH e também teriam indicação de coleta de segunda amostra(15). Portanto, a presença dessas anormalidades também deveria estar descrita em ficha de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito do PETN-MG.

Gemelaridade também é descrita como fator de risco para elevação tardia do TSH devido a possível transferência de hormônio tireoidiano do gemelar não afetado para o afetado, exacerbação da deficiência leve materna de iodo durante a gestação múltipla e ao desequilíbrio entre gemelares quanto à irrigação sanguínea e aporte de nutrientes (15,18). Porém, os nascidos de gestação múltipla geralmente têm alto risco de prematuridade e baixo peso ao nascer dificultando a análise dessa variável de forma independente. Os gemelares deste estudo confirmam essa afirmação já que todos foram prematuros ou neonatos baixo peso ao nascer. Entretanto, o percentual de hipotireoidismo congênito confirmado nos gemelares foi similar ao dos não gemelares (63,6 x 68%). Esse resultado não é concordante com autores que reportam incidência 3 vezes maior de hipotireoidismo entre os gemelares (18). Em 27% dos gemelares, o diagnóstico só foi realizado após a segunda amostra de TSH em papel filtro, porém todos esses também eram muito baixo peso ou prematuros menores de 32 semanas dificultando a avaliação da necessidade de triagem seriada nesse grupo.

Variáveis como peso e idade gestacional também não puderam ser avaliadas de forma independente da instabilidade clínica ou de outros fatores que favorecem a ocorrência de alterações transitórias da função tireoidiana.

A proporção de neonatos com hipertirotrópinemia transitória encontrada foi maior no grupo dos muito baixo peso porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. Apesar de ser descrito maior risco de diagnóstico falso positivo entre os retestados, o percentual encontrado foi similar entre os 3 grupos. Maior número de casos de hipertirotrópinemia com evolução para tratamento foi encontrada no G3 (14,3% versus 0% no G1 e 8% no G2). A elevação do TSH nesses foi notada numa idade mediana de 132 dias de vida, variando de 60 dias a 425 dias de vida. A realização da amostra tardia direcionando os casos para monitorização com TSH e T4 livre sérico permitiu o tratamento precoce, como foi observado em outros estudos (22,29).

Desde 2000, o PETN-MG estabeleceu para os prematuros menores de 32 semanas e nos MBP um protocolo específico de triagem, visando à melhoria da sensibilidade no diagnóstico e a menor taxa de falsos negativos. O PETN-MG tem indicado e orientado a realização de amostra no 5º dia de vida, 10º dia e amostra adicional no 30º dia de vida no grupo citado. Em 1985, LaFranchi já considerava custo-efetivo a coleta dessa segunda amostra no grupo em risco de elevação tardia do TSH e reportou 10% de casos de hipotireoidismo não detectados em amostra inicial, observada em um período de 10 anos no Northwest US Regional Screening Program (30).

Muitos estudos, entretanto, consideram a triagem seriada dos RNs muito baixo peso um procedimento dispendioso e desnecessário quando é levado em consideração que o hipotireoidismo encontrado na maioria dos casos é transitório e pode refletir apenas a recuperação do eixo hipotálamo-hipófise comprometido pela imaturidade ou pela gravidade do quadro clínico (31). Vincent et al estudou 465 recém-nascidos MBP e não encontrou nenhum caso de elevação tardia do TSH e os 4 casos de HC foram diagnosticados em primeira amostra colhida. Entretanto, deve-se levar em consideração o pequeno número de casos estudados bem como o fato de que, em 2 casos de hipotireoidismo confirmado, a primeira amostra foi colhida com 32 em um e com 64 dias de vida em outro não sendo adequadas para diferenciar se a elevação do TSH já não estaria presente se tivessem sido colhidas precocemente, o que torna os dados obtidos inconclusivo (31).

É considerado que a alteração tireoidiana observada pela elevação tardia do TSH seja leve e transitória normalizando-se com a maturação e recuperação da instabilidade clínica (32). Este fato não foi avaliado nesse estudo uma vez que muitos casos ainda não alcançaram idade segura para a suspensão da reposição hormonal. Porém, os dados concordaram com o estudo que mostra valores menores do TSH sérico confirmatório nos casos de hipotireoidismo com elevação tardia do TSH. O

valor do TSH nos casos de hipotireoidismo com elevação tardia deste estudo de 10,4 a 312,7 mcUI/ml com mediana de 18mcUI/ml enquanto que nos casos com alteração precoce, o TSH sérico variou de 10,2 a 500,0 mcUI/ml com mediana de 47mcUI/ml.

Outros autores sugerem que a triagem seriada seria desnecessária se fossem adotados menores pontos de corte para os valores de TSH na amostra inicial. Korada et al ao estudar 2039 RNs e utilizar na triagem ponto de corte de 6mUI/L, não encontrou nenhum caso de hipotireoidismo diagnosticado em segunda amostra. Houve 3 casos de HC confirmado em amostra inicial e 19 casos de falso positivos. Os resultados deste estudo não podem ser comparados aos do presente estudo já que as populações estudadas não são similares. No estudo Korada et al a população estudada foi de prematuros com idade gestacional entre 23 e 35 semanas (mediana 32 semanas) e peso com mediana de 1720gr(17). Neste estudo, foram avaliados prematuros menores de 32 semanas com mediana de idade gestacional de 30 semanas e mediana de peso de 1055 gramas. Srinivasan et al realizou estudo com desenho similar ao de Korada et al, utilizando o mesmo ponto de corte. Entre os 5518 recém-nascidos triados com idade gestacional média de 32 semanas, nenhum caso de hipotireoidismo foi detectado após amostra adicional. Entre os 5 casos com diagnóstico de hipotireoidismo, 2 tiveram TSH entre 6 e 10 mUI/L (19). Também por avaliarem populações heterogêneas, os resultados deste estudo não pode ser comparado ao de Srinivasan et al.

A redução do ponto de corte sugerida por Korada et al e Srinivasan et al não diagnosticaria todos os casos de elevação tardia deste estudo. Em 22 casos de HC com elevação tardia, 8 (36,3%) não seriam diagnosticados pois apresentaram TSH em amostra inicial menor que 6mUI/L. Considerando que houve casos com TSH inicial de 0,1 mUI/L, o ponto de corte só seria eficaz se fosse reduzido para esse valor, o que é inviável. Essa conduta, além de elevar o custo da triagem neonatal pelo aumento da incidência de falsos positivos, causaria ansiedade desnecessária nas famílias envolvidas.

Em artigo mais recente, Korada et al propõe a redução do ponto de corte da amostra inicial para 6mUI/L para todos os RNs triados (prematuros ou RNs a termo). Nesse estudo, foram encontrados 67 casos de TSH entre 6 e 10mUI/L porém diagnosticado apenas 3 casos de hipotireoidismo congênito e 1 caso de hipertirotrópinemia transitória (33). Portanto, 63 casos foram reconvocados desnecessariamente. Estendendo a análise para os grupos G1 e G2 deste estudo, mesmo que esse ponto de corte fosse usado, nenhum dos casos em que a triagem foi falsamente negativa (o diagnóstico foi feito por exame sérico) seriam diagnosticados, já que os valores de TSH foram bem menores que 6mUI/L (mediana de 2,6 mUI/L e intervalo de 0,1 a 3,8 mUI/L). Portanto, os resultados deste estudo demonstram que a redução do ponto de corte da amostra inicial para 6mUI/L não

excluiria a necessidade de amostra adicional nos muito baixo peso e não resolveria os casos de falso negativo nos outros grupos porém a aumentaria a ocorrência de falsos positivos e elevaria o custo da triagem .

Apesar de serem muitas as influências para a ocorrência de hipotireoidismo transitório no prematuro e no MBP como a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, escassez dos estoques de iodo pós-natal, depleção pós-natal dos estoques de tiroxina, uso de drogas como dopamina e corticoide comuns nesse faixa etária, (11,15) deve ser mantido a conduta de se evitar o baixo nível de tiroxina mesmo transitório pelo alto risco de prejuízo ao desenvolvimento do SNC (34). Ao se analisar os custos da amostra adicional versus o benefício na precocidade do início do tratamento, essa medida tem custo/benefício favorável (35).

## 6) CONCLUSÃO

Amostra de TSH normal em papel filtro colhida nos primeiros dias de vida não exclui a presença de disfunção tireoidiana em todos os casos. Deve-se, portanto, reforçar a necessidade de amostra adicional para grupos de risco de elevação tardia do TSH, principalmente os RNs muito baixo peso e prematuros extremos, evitando a ocorrência de diagnóstico falso negativo. É justificada a retestagem também dos recém-nascidos com malformações congênitas, gemelares, gravemente doentes internados em unidade de terapia intensiva neonatal e em uso de determinadas drogas no período neonatal como dopamina em infusão contínua e corticoide. Redução do ponto de corte do TSH à triagem para 6mcUI/ml foi uma medida ineficaz para substituir a amostra adicional de TSH colhida nos grupos em risco de elevação tardia do TSH.

Apesar de difusamente orientado pelo PETN-MG, a grande proporção de RNs triados em maternidade (61,6%) em que a amostra inicial foi colhida com mais de 7 dias de vida mostra a não aderência das maternidades ao protocolo, o que atrasa o diagnóstico e piora o prognóstico do recém-nascido com hipotireoidismo. Também espera-se que sejam aprimoradas as informações presentes na ficha de triagem do HC e incluídos dados quanto à presença ou não de malformações congênitas, à causa da instabilidade clínica se presente, à internação ou não em unidade de terapia intensiva e ao uso de drogas (quais e por quanto tempo) na compensação clínica do recém-nascido durante o período da triagem neonatal.

## 7) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Léger J, Ecosse E, Roussey M, et al. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1771.
2. Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, et al. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1996; 74:215.
3. Rose SR, Brown RS, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-303.
4. Maciel LMZ, Castro AS, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Ribeiro PKR, Nascimento ML, Marini SL, Nesi-França S, Vieira SE et al. Hipotireoidismo congênito. *Diretrizes clínicas na saúde complementar* 2011, jan 1-13
5. Mitchell M, Hsu H, Sahai I. The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? *Clinical Endocrinology* (2011) 75, 806–810
6. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991; 324:532.
7. Fisher DA, Brown RS. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: Werner's and Ingbar's *The Thyroid*, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000. p.959.
8. Murphy N, Hume R, van Toor H, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2824.
9. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, et al. Frequency of transient hypothyroxinaemia in low birthweight infants. Potential pitfall for neonatal screening programmes. *Arch Dis Child* 1981; 56:214.
10. Hemmati F, Pishva N. Evaluation of thyroid status of infants in the intensive care setting. *Singapore Med J* 2009;50:875-
11. Filippi L, Cecchi A, Tronchin M et al. Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr* (2004) 163: 7–13
12. Arai H, Goto R, Matsuda T, Takahashi T. Relationship between free T4 levels and postnatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Int* 2009; 51:800.



13. Mitchell ML, Walraven C, Rojas DA, et al. Screening very-low-birthweight infants for congenital hypothyroidism. *Lancet* 1994; 343:60.
14. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, et al. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000; 10:693.
15. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003; 143: 587-591.
16. Rapaport R, Sullivan E. Evaluation of thyroid status of infants in intensive care settings: recommended in extension of newborn screening. *J Pediatr* 2003; 143:556-558
17. Korada M; Pearce MS; Ward Platt MP; Avis E; Turner S; Wastell H; Cheetham T. Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants is unnecessary with an appropriate thyroid stimulating hormone threshold. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2008 Ed;93(4):F286-8
18. Olivieri A, Medda E, De Angelis S, Valensise H, De Felice M. High Risk of Congenital Hypothyroidism in Multiple Pregnancies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(8):3141–3147
19. Srinivasan R; Harigopal S; Turner S; Cheetham T Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr* 2012; 101(4): e179-82.
20. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S225-33.
21. Corbetta C, Webert G, Cortinovis F et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2009; 71:739–745.
22. Rapaport R et al. Thyroid function in the very low birth weight newborn: rescreen or reevaluate? *J Pediatr* 2002; 140:287–289
23. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J.Pediatr* 2011; 158:538.
24. Wiley V, Bijarnia S, Wikcken B. Screening for hypothyroidism in very low birth weight babies. *Rev Invest Clin* 2009;61(Suppl 1):31
25. Bijarnia S, Wilcken B, Wiley V. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:827–833
26. Hyman SJ, Greig F, Holzman I, Patel A, Wallach E, Rapaport R. Late rise of thyroid stimulating hormone in ill newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:501-10

27. Simpson J, Williams FL, Delahunty C, et al. Serum thyroid hormones in preterm infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1271.
28. Rapaport R, Sullivan E. Evaluation of thyroid status of infants in intensive care settings: recommended in extension of newborn screening. *J Pediatr* 2003; 143:556-558
29. Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:825–9.
30. La Franchi SH, Hana CE, Krainz PL, Skeels ML, Miyahira RS, Sesser DE. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1985; 76: 734-740
31. Vincent MA; Rodd C; Dussault JH; Van Vliet G. Very low birth weight newborns do not need repeat screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002;140(3):311-4
32. Maniatis AK, Taylor L, Letson GW, Bloch CA, Kappy MS, Zeitler P. Congenital Hypothyroidism and the second newborn metabolic screening in Colorado, USA. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19:31–38
33. Korada S, Pearce M, Platt M, Avis E, Turneer S, Wastell H, Cheetham T. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child* 2010; **95**:169–173.
34. Calaciura F, Mendorla G, Distefano M et al. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*1995; 43:473–477
35. Grosse SD. Cost effectiveness as a criterion for newborn screening policy decisions: a critical review . In: Baily MA, Murray TH, eds. *Ethics and Newborn Genetic Screening: New Technologies, New Challenges*; 2009 pp. 58-88