STELA MARIS SILVESTRIN

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 apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Prof. Dra. Cléa Rodrigues Leone

São Paulo

2014

STELA MARIS SILVESTRIN

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 apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Prof. Dra. Cléa Rodrigues Leone

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silvestrin, Stela Maris
Avaliação dos níveis de corte do hormônio estimulador da tireoide na triagem neonatal para a detecção de hipotireoidismo congênito no Estado de Mato Grosso / Stela Maris Silvestrin. -- São Paulo, 2014.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Pediatria.
Orientadora: Cléa Rodrigues Leone.

Descritores: 1.Hipotireoidismo congênito 2.Triagem neonatal 3.Tireotropina 4.Hormônios tireóideos 5.Curva ROC 6.Doenças do sistema endócrino/diagnóstico 7.Brasil/epidemiologia

USP/FM/DBD-103/14

DEDICATÓRIA

À minha família! A maior dádiva que recebi de DEUS.

Aos meus queridos pais (*in memorian*), LÊDA e LUIZ exemplos de trabalho e dedicação. Minha enorme gratidão pelos ensinamentos e empenho em todos os momentos para tornar nossos sonhos possíveis. Dedico à vocês, com todo o meu amor!

Aos meus queridos irmãos, CRISTINA, BETO e VANESSA pela amizade, confiança e amor "incondicional".

"... Vocês são o meu maior tesouro ..."

Ao meu companheiro PAULO, pela compreensão nos momentos de ausência dedicados a essa tese, pelas sugestões valiosas e, especialmente por "você" estar comigo nesta caminhada tornando-a mais bela!

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. CLÉA RODRIGUES LEONE, que me conduziu nos rumos desse processo de aprendizagem e de amadurecimento científico, sempre com disponibilidade, paciência, segurança e sabedoria. Serei sempre grata pelos ensinamentos, conselhos, e acima de tudo, pelo carinho e valiosa amizade. Sinto-me profundamente honrada em tê-la como minha orientadora;

Ao Prof. Dr. PAULO ROBERTO BEZERRA DE MELO, mentor e coordenador em Mato Grosso, do Programa de Doutorado Interinstitucional UFMT-USP na área de Pediatria, a quem sou grata pelo empenho e esforço pessoal, para que fosse possível a qualificação de tantos profissionais e, que me permitiu sonhar com esse título;

Ao Prof. Dr. COR JESUS FERNANDES FONTES, pela generosidade e pelos ensinamentos na área de epidemiologia. Um amigo, por quem tenho uma enorme gratidão e admiração pela indiscutível competência;

À Profa. Dra. OLGA AKIKO TAKANO, minha profunda gratidão pelo incentivo constante, pela generosidade e pelas horas dispendidas em me ajudar com competência, em qualquer circunstância;

À Profa. Dra. CRISTINA MIUKI ABE JACOB, coordenadora em São Paulo, do DINTER UFMT-USP na área de Pediatria, a minha gratidão pelo empenho e ações positivas para que fosse possível a concretização desta pós-graduação;

À Profa. Dra. THELMA SUELI OKAY, que coordenou os trabalhos iniciais em São Paulo, para que o DINTER UFMT-USP na área de Pediatria, se tornasse uma realidade;

Ao Prof. Dr. CLAUDIO LEONE, pela atenção, disponibilidade e grande ajuda na construção da curva ROC, instrumento de suma importância na realização deste trabalho. Muito obrigado!

Ao Prof. Dr. WERTHER BRUNOW DE CARVALHO, coordenador do Programa de Pós Graduação do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo empenho na aprovação e condução dos trabalhos inerentes ao DINTER UFMT-USP na área de Pediatria;

À Profa. Dra. SANDRA COENGA DE SOUZA, pela assessoria e trabalho em equipe, para que fosse possível a realização do DINTER UFMT-USP na área de Pediatria, em Mato Grosso;

Ao Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso, pelo empenho na liberação de um número expressivo de professores para a qualificação em nível de doutorado;

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso, por meio de seu diretor, Prof. Dr. ANTÔNIO JOSÉ DE AMORIM, pela colaboração na realização deste empreendimento;

À Universidade Federal de Mato Grosso, através de suas pró-reitorias, pelo interesse e comprometimento em tornar viável a realização do DINTER UFMT-USP na área de Pediatria;

À todos os funcionários do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso, pelo apoio e preciosa ajuda durante toda a realização desse trabalho.

Aos funcionários do Setor de Registro do Hospital Universitário Júlio Müller, por disponibilizar os prontuários para essa pesquisa;

À todas as crianças, o meu respeito e agradecimento pelo aprendizado que me proporcionaram ao longo da minha carreira e, particularmente aquelas com Hipotireoidismo Congênito, pela contribuição que continuam dando à Ciência.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Quadros

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO..... 1

1.1 Hipotireoidismo Congênito..... 4

1.1.1 Desenvolvimento da Glândula Tireoide e Função..... 9

1.2 Triagem Neonatal..... 14

1.2.1 Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito..... 18

1.2.1.1 Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito com T4 Total..... 22

1.2.1.2 Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito com TSH..... 24

1.2.2 Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito no Brasil..... 27

1.2.3 Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito no Estado de Mato Grosso..... 31

2 OBJETIVOS..... 35

2.1 Objetivo Geral..... 36

2.2 Objetivos Específicos..... 36

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS..... 38

3.1 Casuística..... 43

3.2 Métodos..... 49

3.2.1 Cálculo da Prevalência de Hipotireoidismo Congênito no Estado de Mato Grosso..... 49

3.2.2 Cálculo da Cobertura do Programa de Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso..... 49

3.2.3 Exames Laboratoriais..... 50

3.2.3.1 Determinação de Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH)..... 50

3.2.3.2 Determinação de Tiroxina Livre (T4 livre)..... 52

3.2.3.3 Ultrassonografia de Tireoide..... 53

3.2.3.4 Acompanhamento Clínico dos RN com Hipotireoidismo Congênito..... 53
3.3 Análise Estatística..... 54
4 RESULTADOS..... 56
5 DISCUSSÃO..... 92
5.1 Discussão da Metodologia..... 93
5.2 Discussão dos Resultados..... 100
5.2.1 Prevalência de Hipotireoidismo Congênito..... 100
5.2.2 Programa de Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso..... 102
5.2.3 Recém-nascidos com Hipotireoidismo Congênito..... 111
5.2.3.1 Aspectos Clínicos..... 111
5.2.3.2 Aspectos Laboratoriais..... 116
5.2.3.3 Aspectos Ultrassonográficos..... 124
5.2.4 Níveis de Corte do TSH Neonatal e Detecção de Hipotireoidismo Congênito..... 128
5.3 Considerações Finais..... 138
6 CONCLUSÕES..... 142
7 REFERÊNCIAS..... 146
ANEXOS

LISTA DE ABREVIATURAS

ASR	Área sob a curva ROC
BD	Banco de dados
BP	Baixo peso ao nascer
CAPPesq	Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CIA	Comunicação inter-atrial
DP	Desvio padrão
ELISA	*Enzyme-linked immunoassays*
GM	Gabinete Ministerial
HC	Hipotireoidismo congênito
HT	Hormônios tireoidianos
IC	Intervalo de confiança
IMA	Ensaios imunométricos
Max	Máximo
Min	Mínimo
n	Amostra
N	População
P	Nível de significância
PKU	Fenilcetonúria
PN	Peso de nascimento
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
PTN	Programa de Triagem Neonatal
RIA	Radioimunoensaio
RN	Recém-nascido
RV	Razão de verossimilhança
SBTN	Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal
SRTN	Serviço de Referência em Triagem Neonatal
SNC	Sistema nervoso central
TBG	Globulina carregadora de tiroxina
TNN	Triagem neonatal
TP	Teste do pezinho
TRH	Hormônio liberador da tireotrofina
TSH	Hormônio estimulador da tireoide ou tireotrofina
TSHneo	Hormônio estimulador da tireoide neonatal
T4	Tiroxina ou tetraiodotironina
T4 livre	Tiroxina livre
T4 total	Tiroxina total
T3	Triiodotironina
USG	Ultrassonografia
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VR	Valor de referência

LISTA DE SIGLAS

APAE	Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
HUJM	Hospital Universitário Júlio Müller
MS	Ministério da Saúde
MS/MS	Espectrometria de Massa em Tandem (MS/MS)
MT	Mato Grosso
ROC	*Receiver Operating Charateristic*
SAS	Secretaria de Atenção à Saúde
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMT	Universidade Federal de Mato Grosso
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

g	Gramas
Kg	Quilograma
mcg/dL ou μg/dL	Micrograma por decilitro
ng/Dl	Nanograma por decilitro
μUI/mL*	Microunidade Internacionais por mililitro
mUI/L*	Miliunidades Internacionais por litro
*μUI/mL = mUI/L	
μ	Micro
®	Marca registrada
=	Igual
>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
≤	Menor ou igual

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos recém-nascidos segundo desempenho do Programa de Triagem Neonatal e prevalência de hipotireoidismo congênito – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 58

Tabela 2 – Distribuição dos recém-nascidos segundo convocação para a recoleta do exame de triagem neonatal, do Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 60

Tabela 3 – Desempenho do Programa de Triagem Neonatal de acordo com o fluxo do exame de triagem neonatal no grupo I – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 62

Tabela 4 – Desempenho do Programa de Triagem Neonatal de acordo com o fluxo do exame de triagem neonatal no grupo II – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 65

Tabela 5 – Desempenho do Programa de Triagem Neonatal de acordo com o fluxo do exame de triagem neonatal no grupo I e II – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 67

Tabela 6 – Características demográficas e neonatais das crianças dos grupos I e II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 68

Tabela 7 – Sinais e sintomas presentes na primeira consulta nas 44 crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 71

Tabela 8 – Níveis do TSHneo do grupo I e do primeiro TSHneo do grupo II, segundo mediana, valores mínimo e máximo, entre as crianças atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 72

Tabela 9 – Distribuição dos valores do primeiro TSHneo, TSH no soro e T4 livre nas crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 73

Tabela 10 – Resultados das USG das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 78

Tabela 11 – Comparação dos achados ultrassonográficos normal e disgenesia tireoidiana das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 79

Tabela 12 – Achados ultrassonográficos e valores do primeiro TSHneo das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 80

Tabela 13 – Achados ultrassonográficos específicos de acordo com os níveis do primeiro TSHneo das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 81

Tabela 14 – Achados ultrassonográficos *e* valores do TSH no soro das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 82

Tabela 15 – Achados ultrassonográficos e valores do T4 livre nas crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 83

Tabela 16 – Distribuição em percentual, segundo diferentes pontos de corte do TSHneo e prevalência estimada, das 44 crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 91

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Valores de referência do TSH no soro..... 51

Quadro 2 – Sensibilidade, Especificidade e Intervalo de Confiança (IC) dos níveis do TSHneo entre os valores de 4,7 e 6,53 µUI/mL calculados pela curva ROC, das 408 crianças atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 87

Quadro 3 – Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Intervalo de Confiança (IC) dos níveis do TSHneo entre os valores de 4,7 e 6,53 µUI/mL calculados pela curva ROC, das 408 crianças atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 88

Quadro 4 – Razão de Verossimilhança Positiva, Razão de Verossimilhança Negativa e Intervalo de Confiança (IC) dos níveis do TSHneo entre os valores de 4,7 e 6,53 µUI/mL calculados pela curva ROC, das 408 crianças atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Protocolo dos procedimentos de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no SRTN-MT..... 42

Figura 2 – Desenho do estudo..... 46

Figura 3 – Diagrama de dispersão entre TSHneo e TSH no soro das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 74

Figura 4 – Distribuição de frequência, em percentual, das crianças segundo os níveis do TSHneo no grupo I e do primeiro TSHneo no grupo II, do Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 75

Figura 5 – Distribuição de frequência, em percentual, das crianças do grupo II, segundo os níveis do TSH no soro, do Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 76

Figura 6 – Distribuição de frequência, em percentual, das crianças do grupo II, segundo os níveis de T4 livre, do Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 77

Figura 7 – Curva ROC - Níveis do TSHneo das crianças sem diagnóstico de hipotireoidismo congênito e com diagnóstico confirmado, do Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012..... 85

RESUMO

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]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2014.

INTRODUÇÃO: O Hipotireoidismo congênito (HC) é uma das endocrinopatias mais frequentes em pediatria e pode causar retardo mental e do crescimento, se não for tratado precocemente. A determinação do nível do hormônio estimulador da tireoide em sangue total após o nascimento (TSHneo) constitui uma estratégia efetiva para o rastreamento de HC, embora não exista consenso em relação aos níveis considerados seguros para essa detecção. Muitos serviços utilizam os valores de corte do TSH neonatal de 10,0 e 15,0 µUI/mL, por ensaios imunofluorimétricos. OBJETIVO: Analisar a capacidade de detecção dos casos de hipotireoidismo congênito por diferentes níveis de corte do TSH neonatal e os efeitos destes sobre o sistema de triagem neonatal para essa doença, em nascidos vivos avaliados pelo Programa de Triagem Neonatal (PTN) da rede pública do Estado de Mato Grosso (MT), de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012. MÉTODOS: Estudo de coorte, de corte transversal, com coleta retrospectiva de dados obtidos a partir do banco de dados do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso, de nascidos vivos no período 01/01/2010 a 31/12/2012 e avaliados pelo PTN-MT. Estes foram divididos em dois grupos: I. Controle: Crianças com exame de triagem neonatal normal; II. Estudo: Crianças com HC. Análise estatística incluiu o uso do teste qui-quadrado ou exato de Fischer para análise das características dos recém-nascidos entre os grupos e o teste *t* de Student ou não paramétrico de Mann-Whitney para análise dos níveis de TSH em sangue total de ambos os grupos e, avaliação das concentrações de TSH e T4 livre no soro, em crianças com HC. Construiu-se uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), para a avaliação dos pontos de corte do TSHneo. O nível de significância foi $p<0,05$. RESULTADOS: Entre as 111.705 crianças triadas pelo Programa, 50 tiveram o

diagnóstico de HC, sob o ponto de corte do TSHneo de 5,0 µUI/mL. A prevalência da doença foi de 1:2.234 nascidos vivos. A cobertura do Programa estadual foi de 73,9%. Para o Grupo II, os níveis do TSHneo foram superiores a 20,0 µUI/mL em 61,4% das crianças e, os níveis de TSH no soro excederam este valor em 83,7%. A curva ROC identificou o ponto de corte do TSHneo de 5,03 µUI/mL, como o correspondente à sensibilidade de 100% e a maior especificidade associada (93,7%). A área observada sob a curva foi de 0,9898 ($p<0,0001$). CONCLUSÕES: Observou-se uma cobertura inadequada do PTN-MT. O ponto de corte do TSH neonatal de 5,0 µUI/mL, adotado pelo PTN-MT, foi confirmado pela curva ROC como o mais seguro para detectar HC e determinou a elevada prevalência da doença no Estado de Mato Grosso.

Descritores: Hipotireoidismo congênito; Triagem neonatal; Tireotropina; Hormônios tireóideos; Curva ROC; Doenças do sistema endócrino/diagnóstico; Brasil/epidemiologia.

SUMMARY

Silvestrin SM. Thyroid-stimulating hormone evaluation in neonatal screening for the detection of congenital hypothyroidism in the State of Mato Grosso [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

INTRODUCTION: Congenital hypothyroidism (CH) is a very common pediatric endocrine disorder and can cause mental and growth retardation without early treatment. Measuring the total blood thyroid-stimulating hormone level after birth (TSHneo) is an effective screening strategy for CH, although there is not yet a consensus on the appropriate diagnostic levels. Many services use the neonatal TSH cut-off points of 10.0 and 15.0 µIU/mL per imunofluorimetric assay. OBJECTIVE: The aim of the present study was to analyze the ability of various TSHneo cutoff values to detect CH and their effects on the Newborn Screening Program (NSP) of the State of Mato Grosso (MT) from January 1, 2010, to december 31, 2012. METHODS: Cohort study, cross-sectional, based on retrospective data collection obtained from the database of the Reference Service for Neonatal Screening of the State of Mato Grosso, for all live births from January 1, 2010, to December 31, 2012, reviewed by NSP-MT. The infants were divided into two groups: I-Control: infants with normal newborn screening tests and II-Study: infants with CH. Statistical analysis included the chi-square or Fisher’s exact test to compare the characteristics of the newborns from both groups and Student’s *t*-test or the non-parametric Mann-Whitney test to analyse the total blood TSH level from both groups of infants and evaluate the serum TSH and free thyroxine (T4) concentrations in infants with CH. A Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was constructed to assess the TSHneo cutoff values. The significance level was $p<0.05$. RESULTS: Using a TSHneo cutoff value 5.0 µIU/mL, 50 out of 111,705 screened infants were diagnosed with CH. The prevalence of CH was 1:2,234 live births. The state program coverage was 73.9%. For Group II, the TSHneo levels were higher than 20.0 µIU/mL in 61.4% of infants, and the serum TSH levels exceeded that level in 83.7%. The ROC curve showed that a TSHneo cutoff value of 5.03 µIU/mL had 100% sensitivity

and the greatest associated specificity (93.7%). The area under the curve was 0.9898 ($p<0.0001$). CONCLUSIONS: An inadequate coverage of the NSP-MT was observed. The ROC curve confirmed that the TSHneo cutoff value of 5.0 µIU/mL adopted by the NSP-MT was the safest for detecting CH and determined the high prevalence of disease that was found in the State of Mato Grosso.

Descriptors: Congenital hypothyroidism; Neonatal screening; Thyrotropin; Thyroid hormones; ROC curve; Endocrine system diseases/diagnostic; Brazil/epidemiology.

1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) é a endocrinopatia mais frequente em pediatria[1-7] e uma das causas mais usuais de retardo mental[2,7-28], podendo ser prevenido[7-22,24-29] se o diagnóstico da insuficiência tireoidiana for precoce, e se o início do tratamento for imediato[7,8,15,17,18,26,27,29,30], caso contrário, acarreta uma variedade de deficit neuropsicomotores[2,5-7,27,31-34] e prejuízo do crescimento[2,6,7,19,21,26,31,34], resultando em baixa estatura[6,7,29]. Entretanto, mesmo o HC sendo diagnosticado precocemente, até 10% das crianças têm problemas residuais em relação aos sintomas neurológicos e desenvolvimento mental[19,35], sendo o deficit de atenção o mais comum[19]. O tratamento precoce possibilita a obtenção de melhores resultados neuropsicológicos para a criança com o diagnóstico da doença[1,23,36], uma vez que o início tardio da reposição hormonal, por vezes com doses inadequadas de hormônio tireoidiano, a falta de adesão ao tratamento e as condições socioeconômicas desfavoráveis são fatores nitidamente associados a resultados insatisfatórios[6,13,35].

Apesar da importância da ação dos hormônios tireoidianos (HT) sobre múltiplos órgãos[4,17], especialmente o cérebro[17], os quadros clínicos dependem do grau[1] e do tempo de insuficiência destes[1,4]. É conveniente, portanto, salientar que o diagnóstico clínico de HC é possível apenas numa parcela muito pequena dos recém-nascidos (RN) acometidos[6], o que sugere que muitas destas crianças têm aparência normal ao nascimento[1,8,17,18,28,33,37]. O pediatra deve estar atento para essa possibilidade e considerar o HC como uma urgência pediátrica[21], pois as manifestações clínicas são frustras e o atraso, tanto na definição do diagnóstico, quanto na instituição da terapêutica adequada, acarreta sérios prejuízos das funções cognitivas[6,27,38].

A prevalência de HC baseada na triagem neonatal (TNN) é maior do que aquela fundamentada em sinais e sintomas clínicos da doença[39]. A síndrome tem uma elevada prevalência mundial sendo quatro a cinco vezes[6,17,30] ou até sete vezes[40] mais frequente do que a fenilcetonúria (PKU)[6,17,30,40], para a qual o Programa de Triagem Neonatal (PTN) foi instituído[6,17,30]. Portanto, a melhor maneira de detectar crianças com risco de HC é por meio da triagem de todos os nascidos vivos em uma população[25]. Deve-se ressaltar que o custo do rastreamento neonatal é muito menor comparado aos gastos despendidos com o diagnóstico tardio[6,17,33], todavia a triagem neonatal para HC não é feita em muitos países em desenvolvimento e estima-se que apenas 1/3 da população mundial seja avaliada ao nascimento para esta condição[38]. Assim, deve-se manter um alto grau de suspeita para as crianças que apresentam os sintomas clássicos de HC, no intuito de reduzir a carga psicológica, ambiental e financeira que a hospitalização desnecessária irá impor a esta família[33].

A importância do reconhecimento e tratamento precoces do HC, visando prevenir lesões cerebrais irreparáveis[1,5,8,33,37] e a frequente ausência de sinais e sintomas sugestivos da doença nas primeiras semanas de vida motivaram a implantação de programas de triagem neonatal[6]. A introdução da triagem neonatal para HC foi um evento marcante[24,25], que mudou a evolução natural dessa doença[7]. A TNN para o HC é considerada um dos progressos científicos mais relevantes do século passado[41] e, dessa forma, mostrou que o custo-benefício do PTN é altamente positivo para a sociedade[1,42]. Estas constatações enfatizam a importância da realização da triagem para HC[1] e reforçam a

necessidade de que os governos garantam sua realização, para que o PTN continue a se difundir mundialmente[25].

1.1 Hipotireoidismo Congênito

A síndrome clínica do hipotireoidismo foi primeiramente descrita por Gull em 1874, mas foi Ord, em 1878, quem usou a denominação mixedema para designar este processo e, apesar de Haliburton, em 1893, alertar para a presença inconstante desse sinal naquela época, esta denominação foi por muitos anos usada como sinônimo de hipotireoidismo[1,4].

O hipotireoidismo pode ser definido como um estado clínico resultante da produção diminuída de HT[1,4,15,18,19,21,23,27,43-46] ou, mais raramente, de uma ação inadequada destes[1,4,23,29] em nível celular[1,4,23]. O hipotireoidismo congênito é definido como a deficiência dos HT presente ao nascimento[19,38,39,41].

Os HT são importantes reguladores metabólicos[1,4], atuam em praticamente todos os tecidos do organismo[1,4,7,17,27] e participam dos processos de crescimento e desenvolvimento de todos os tecidos[21,47,48]. A deficiência dos HT na vida fetal e pós-natal mantém a imaturidade do sistema nervoso central (SNC), causando uma hipoplasia dos neurônios corticais, atraso da mielinização e redução da vascularização[4]. O período crucial de dependência dos HT para a formação do SNC estende-se desde a vida fetal até a idade de dois[13,18,24,25,27,36,49,] a três anos de vida[5,24,25,36]. As alterações da atividade

metabólica são corrigidas ao se instituir a reposição com HT[1], caso contrário, as lesões do SNC podem tornar-se irreversíveis, com prejuízo para o desenvolvimento neuropsicomotor[4,49].

O HC é uma enfermidade heterogênea, ocasionada por uma diversidade de fatores[50], entre os quais estão incluídos os possíveis fatores de risco, genéticos e ambientais, que contribuem para a etiologia multifatorial do HC[51,52]. Manifesta-se geralmente como um distúrbio esporádico[6,28,35,36,50], reforçando a hipótese de que, na maior parte dos casos, não há história familiar da doença[6,22,35].

A deficiência de HT ao nascimento é mais comumente causada por alterações no desenvolvimento da glândula tireoide (disgenesia) [1,4,5,7,17,38,40,44,53,54] ou por defeitos na biossíntese dos HT (disormonogênese)[1,4,5,17,38,40,44,53,54], estando este último ligado a defeitos enzimáticos com transmissão genética autossômica recessiva[4,5,30,44], tendo uma incidência semelhante nos dois sexos[21,30] e, geralmente, cursa com bócio[6]. Já as disgenesias são eventos comumente esporádicos e apenas 3% dos casos devem-se a causas genéticas[44].

Historicamente, as disgenesias tireoidianas predominam no sexo feminino[21,30] e constituem entre 75[20,35] e 85% dos casos de HC[6,15,18,25,38,50,55]. Essas englobam a agenesia, ectopia e a hipoplasia da tireoide[6,18,21,44], sendo a ectopia sete vezes mais frequente do que a agenesia da glândula, e responsável por 40[21] a 60% dos casos de disgenesia tireoidiana[21,35]. A disormonogênese

representa a segunda causa de HC[6,25,50], respondendo por 10[5,15,21,38,40,50] a 25% do restante dos casos[21,35,55].

As deficiências nas etapas envolvidas na produção dos HT levam a um hipotireoidismo terciário ou hipotalâmico e secundário ou hipofisário[4,18], ambos conhecidos como hipotireoidismo central, que responde por 4% dos casos de HC[6]. O hipotireoidismo primário ou tireoidiano, que é o mais frequente[4,19,21], considerado no mínimo 10 vezes mais comum do que o HC central[40], atinge 96% dos casos de HC[6]. Há, ainda, o hipotireoidismo periférico, decorrente de falha dos receptores celulares em responder aos HT[21].

O HC detectado ao nascimento pode ser classificado como permanente ou transitório[38,56]. O HC permanente refere-se à deficiência persistente do HT[38] devido a defeitos estruturais ou de localização da glândula tireoide[2,38,48,56] ou, à disormonogênese[56], que requer tratamento para toda a vida[2,38,55]. O HC transitório refere-se à deficiência temporária do HT, descoberta ao nascimento e com recuperação da produção normal destes hormônios nos primeiros poucos meses ou anos de vida[38,56]. As causas deste prejuízo funcional transitório ainda são pouco evidentes, mas fatores maternos, tais como excessiva ingestão de iodo, medicamentos anti-tireoidianos, presença de anticorpos maternos contra tecidos tireoidianos fetais[2,7,16,17,56] ou prematuridade[16], estão entre as possíveis causas[2,7,16,17]. O HC diagnosticado em crianças prematuras pode ser atribuído, não só à disfunção tireoidiana transitória na produção de hormônios tireoidianos, mas também ao baixo suprimento de iodo, principalmente naquelas crianças que recebem nutrição parenteral elaborada com pouca suplementação de iodo[57]. Em

crianças prematuras, a prevalência de HC é tanto maior quanto menor for a idade gestacional, estando relacionada a áreas geograficamente carentes em iodo[4].

Em muitos recém-nascidos com HC nenhum sinal clínico é detectável ao nascimento[1,17,18,25,28,30,33,36,58] ou até o terceiro mês de vida[18,42]. Menos de 5% das crianças diagnosticadas laboratorialmente apresentam sinais clínicos sugestivos da síndrome[1,3,8,16,21,27,30,47], tais como: atraso na queda do coto umbilical[1,4], dificuldade na alimentação, icterícia prolongada, hérnia umbilical[1,4,6,15,19,27,30,33,38,42,45,59], constipação[1,4,15,19,27,30,33,42,45,59], distensão abdominal[42], choro rouco, bócio, macroglossia[1,4,6,30,33,38,45,59], hipotonia muscular, pele seca[1,4,21,30,33,38,42,59], pele fria e marmórea[1,4,21,30,33,38,59], alargamento de fontanelas[15,19,30,33,38,45,58,59], bradicardia[1,19,21] e retardo na maturação óssea[1,19,21,27,30,45], com prejuízo do crescimento[2,6,21,27,45]. O HC parece estar associado a um risco aumentado de malformações congênitas, sobretudo cardíacas[15,17,35,38]. As manifestações clínicas dependem do grau de deficiência hormonal e não da etiologia[4].

Apesar dos sinais e sintomas referidos, o diagnóstico clínico de HC pode ser difícil nos primeiros dias de vida. Contudo, com o passar do tempo, torna-se mais fácil o reconhecimento clínico da presença da doença na criança[1,25], embora as manifestações sejam inespecíficas[23,25]. A maior parte dos sinais e sintomas surge com 6 a 12 semanas[27]. Entre as crianças dinamarquesas, somente 10% das afetadas foram diagnosticadas pelos sinais e sintomas dentro do primeiro mês de vida, 40% nos primeiros 3 meses e 70% dentro do primeiro ano[60]. Nas demais crianças, o diagnóstico de HC foi possível apenas com 3 a 5 anos de idade[60].

Antes da implantação dos PTN, a prevalência de HC diagnosticado por manifestações clínicas era de 1:7.000[20,37,38] a 1:10.000[38] mas, com o advento da TNN essa prevalência aumentou[37,38], revelando-se duas vezes mais frequente do que na era pré-triagem[36]. Em 1984, Alm *et al.*[39] mostraram que a prevalência de HC entre crianças suecas variou entre 1:5.800 a 1:6.900 quando o diagnóstico foi baseado em sinais e sintomas, mas quando foi feito por meio da triagem neonatal, a frequência aumentou para 1:2.900 a 1:3.600[39].

A prevalência mundial de HC mostra diferenças geográficas[17,30,38], dependendo da exposição das famílias a diferentes suprimentos de iodo[30,34,61], podendo variar entre 1:3.000[1,6,16,17,19,20,22,23,28,30,32,35,36,38,48,55,61-64], se os casos transitórios forem incluídos[16,23], a 1:3.500[3,5,8,13,15,23,32,35,37,65] ou 1:4.000[1,6,8,9,10,12,13,16,17,19,20,22,28,30,33,35,36,38,48,55,58,61,63,64,66].

Olivieri *et al.*[52], em 2009, registraram uma frequência de HC permanente entre as crianças italianas estimada em 1:2.400[52]. No Brasil, a busca pela diminuição da incidência de doenças causadas pela ausência de iodo, resultou em ações que tornaram obrigatória a adição de iodo no sal para consumo humano desde a década de 50. O impacto desta intervenção resultou em uma significativa redução na prevalência de bócio entre os anos de 1955 (20,7%) e 2000 (1,4%)[67].

Considerando o exposto acima, a prevalência relatada pelo Ministério da Saúde, em 2010, foi de aproximadamente 1 caso para cada 2.500 nascidos vivos[45]. Existe uma variabilidade quanto à prevalência entre os grupos étnicos, sendo menos frequente entre os afrodescendentes[6,10,15,17,51,54,55,66]. No entanto,

costuma ser mais elevada em recém-nascidos do sexo feminino[30,52]. De uma maneira geral, a razão entre os sexos é de um afetado do sexo masculino para 2,0[1,6,17,19,30,35,38,50,51,54,56] a 2,5[63,68] ou até de 4,0[19,35] recém-nascidos do sexo feminino e existe um maior risco em crianças com síndrome de Down[6,15,17,30].

Para melhor entendimento da fisiopatologia da doença é importante que se relembre o desenvolvimento da glândula tireoide e o seu funcionamento.

1.1.1 Desenvolvimento da Glândula Tireoide e Função

O desenvolvimento normal da glândula tireoide e a maturação do eixo hipotálamo-hipofisário durante o período fetal e neonatal pode ser dividido em três fases[48].

Na primeira fase, destaca-se a presença da tireoide humana na terceira semana de gestação[6,21,35,69], que é a primeira glândula a surgir durante o desenvolvimento do embrião[21]. À medida que a gestação progride, a glândula em processo de proliferação e migração vai aumentando de tamanho[35], adquirindo a forma bilobulada por volta da sétima semana[6,69,70]. A glândula atinge a sua posição definitiva, na região anterior do pescoço[6,35,69], por volta da 10ª semana de gestação, quando começa o processo de diferenciação[35] das células foliculares ou tireócitos[21]. Ao final do primeiro trimestre[71] a tireoide fetal está capacitada a captar iodo e produzir os HT[35,71], mas a função de auto regulação desta glândula só está presente de forma eficaz, após a 36ª semana

de gestação[47]. Já a embriogênese da glândula pituitária ocorre até a 10ª – 12ª semana de gestação[48], e, concomitantemente, entre a 8ª e a 12ª semana de gestação, sobrevêm a diferenciação histológica e funcional desta glândula[6,37].

A segunda fase inicia-se a partir da quarta semana, prosseguindo até a 30ª – 35ª semana do desenvolvimento fetal, quando ocorre a maturação funcional e histológica do hipotálamo-hipófise[37,48,71]. Com a maturação do sistema porta hipofisário, começa haver estímulo da hipófise fetal[71] com a produção do hormônio estimulador da tireoide (TSH), que se torna evidente na 10ª semana e é dependente da maturação do suprimento sanguíneo hipotálamo-hipófise[6]. A partir de 18ª semana de gestação, os níveis séricos do TSH elevam-se progressivamente e mantém-se no mesmo patamar até o término da gestação[71].

Na última e mais complexa fase do desenvolvimento fetal, que começa no meio da gestação e se estende até aproximadamente 4 semanas de vida pós-natal, ocorre a maturação do eixo hipotálamo-pituitária-tireoide[48]. A produção adequada de HT depende da integridade deste eixo, que é essencial para que o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), de produção hipotalâmica, estimule a hipófise a produzir o TSH e este, por sua vez, atue na tireoide, estimulando a liberação dos HT, por meio de um mecanismo de *feedback*[4,6].

Durante a primeira metade da gestação, as concentrações dos HT no feto são baixas[17,36,47], sendo que o T4 é detectado no soro fetal em torno da 11ª semana de gestação[71]. A partir da 20ª semana de gestação a tireoide fetal já se mostra capacitada a desempenhar sua atividade funcional, sendo que a

produção de hormônios[21] aumenta gradativamente do meio da gestação até o termo[70], mantendo uma correlação linear significante com o desenvolvimento fetal[71]. As concentrações de triiodotironina (T3) são baixas durante a gravidez, em decorrência da conversão periférica insuficiente do T4 em T3[6,71]. Entretanto, as concentrações de T3 reverso, considerado não somente a fração inativa de triiodotironina[6], mas também uma via metabólica alternativa presente apenas na vida intrauterina[71], estão elevadas até a 24ª semana[6]. No final da gestação, os níveis de T3 aumentam, provavelmente pela elevação da secreção de cortisol, capaz de promover a conversão de T4 em T3[6].

Os HT circulam no sangue em parte como moléculas livres[6,21,47], que são consideradas metabolicamente ativas[6,21] e ligada a proteínas específicas[6,21,47], sendo a globulina carregadora de tiroxina (TBG) a proteína mais importante e a de maior afinidade[6,21]. A ação dos HT depende dos receptores de hormônios tireoidianos[6], amplamente distribuídos em todo o organismo[21].

A tiroxina e a triiodotironina[1,27] são os dois HT considerados imprescindíveis para o desenvolvimento de todo o organismo[1,7,14,17,43,45,64]. Os HT cumprem um papel relevante nos processos metabólicos básicos e, por isso, eventos que estimulam o aumento de sua secreção[21] ou aqueles que colaboram para o deficit em sua produção, podem repercutir em todos os órgãos[7,21].

Particularmente no SNC, possuem papel fundamental na organogênese[18,27,72], estando envolvidos em vários processos do desenvolvimento do sistema nervoso pré e pós-natal[1,72], tais como: proliferação e diferenciação celular[21,47], neurogênese[72], gliogênese[21,47,72], mielinização e

formação de sinapses[21,47,54,72]. Evidências sugerem que, na presença de produção inadequada de HT por parte do feto, a transferência transplacentária de tiroxina materna protege o cérebro fetal[31], pois esta pode ser convertida em T3 por ação da enzima tiroxina desiodase presente no cérebro[27], e esse, por sua vez, atua sobre o crescimento do cérebro, evitando problemas subsequentes de neurodesenvolvimento[31]. O efeito protetor do T4 materno termina ao nascimento, advindo a deficiência cerebral de T3 no RN, motivo este que justifica a necessidade da instituição do tratamento de imediato[31], caso contrário, torna aparente o enorme dano neurológico que atinge as crianças com HC de forma irreversível, nos primeiros 24 a 36 meses de vida, por tratar-se de uma fase crucial para o crescimento e desenvolvimento desse tecido[21].

Os HT são indispensáveis para o crescimento e a maturação do tecido ósseo. A desaceleração do crescimento durante a infância é uma das evidências que sugere a investigação de hipotireoidismo. Em nível hepático, os HT têm influência sobre a atividade de suas enzimas, o que leva RN com HC a apresentarem icterícia prolongada. Desempenham papel importante ainda na termogênese, na secreção e ação do hormônio de crescimento e na síntese de outros hormônios[21]. Em nível pulmonar, exercem ação relevante durante o processo de maturação, uma vez que, em conjunto com os glicocorticoides, estimulam a produção de surfactante[47].

A placenta é impermeável ao TSH materno[21,48], já os hormônios tireoidianos maternos são transferidos para o feto[19,21,22,25,27,36,38,48,56,73], em concentrações reguladas pela placenta e pelo *status* da tireoide materna[17,36,48]. Além da placenta, o líquido amniótico é um importante meio de troca hormonal

na vida intrauterina[47]. Embora a passagem transplacentária de T4 materno para o feto[36,47,73] persista durante toda a gestação[73], a quantidade transferida dá-se em pequenas proporções[54,74] e ainda que insuficientes para satisfazer todas as necessidades do feto[54], são essenciais[21,74] até o final da gestação[21]. Após o nascimento e com uma meia vida de 6 dias[36,41], o T4 materno transferido pela via transplacentária para o feto é metabolizado e excretado em torno da 2ª[36] a 3ª[25,36,41] ou 4ª semanas de vida[25,41].

Nos primeiros minutos após o nascimento ocorre uma série de modificações fisiológicas na função tireoidiana do RN[6,21,47,48,56]. O evento mais marcante da fase inicial extrauterina[71] é a elevação brusca do TSH sérico[6,8,21,22,35,37,47,48,56,71], com subsequente estimulação da captação de iodo e secreção dos HT pela glândula tireoide[8]. Este fenômeno ocorre cerca de 30 minutos após o nascimento[6,8,21,22,37,56,71,75]. As concentrações do TSH sérico, em sangue de cordão umbilical, vão de 1,0 a 20,0 µUI/mL, alcançando valores máximos em torno de 60,0 µUI/mL[22], 70,0 µUI/mL[6,56] ou tão elevados quanto 80,0 µUI/mL[21,47,71] a 100,0 µUI/mL[6,21,47,71], provavelmente como resultado do estresse do parto[8,71,76,77] mediado pelo TRH[47,75] e pelas catecolaminas liberadas[47], decorrentes da exposição à menor temperatura logo após o nascimento[47,75] e pelo clampeamento do cordão umbilical[70]. Após esse evento, as concentrações do TSH decrescem nas 24 horas seguintes[8,71], chegando a valores inferiores a 20,0 µUI/mL[21] com 48 horas de vida[6,21] e atingindo níveis normais para a idade com 3[48,56] a 5 dias de vida[56] ou dentro da primeira semana de vida[6,22,71].

Em função dessas alterações, recomenda-se que a triagem neonatal para HC seja feita depois deste período[7,21], pois desta maneira é possível distinguir entre a ascensão fisiológica e a anormal do TSH[21]. Os níveis de T3 e T4 aumentam[6,21,48,70], acompanhando a elevação dos níveis do TSH[21] e, assim, se mantém durante uma a duas semanas[70] ou até o final do 1º mês de vida[21].

O conhecimento da ontogênese, função e disfunção tireoidiana no período fetal e neonatal teve um grande avanço nas últimas décadas e, especialmente com relação à função da glândula tireoidea, os estudos mostraram que existem peculiaridades neste período da vida, de difícil distinção entre situações patológicas e fisiológicas[47].

1.2 Triagem Neonatal

O termo triagem significa seleção de um grupo e, em termos de saúde pública, determina a papel dos programas de triagem, isto é, a detecção por meio de testes aplicados a uma população, de um grupo de indivíduos com alta probabilidade de terem algumas doenças[42,76,77]. Já o termo triagem neonatal é atribuído à metodologia de rastreamento unicamente na população com idade inferior a 30 dias de vida. Além das doenças metabólicas, na TNN podem ser incluídas não só doenças hematológicas, infecciosas, genéticas, como também outros tipos de afecções[76,77]. Todo o empenho deve ser feito pelos PTN para que essas doenças, que causam graves problemas de saúde pública, sejam

facilmente detectadas no período pré-sintomático por meio de testes seguros, baratos, economicamente viáveis e bem aceitos pela população, para que, dessa forma, a instituição precoce do tratamento ocasione melhora substancial no prognóstico dessas crianças[42,76,77].

Existem três características que devem ser observadas quando se trata da aplicação de testes de triagem populacional[42].

Primeiro, os testes de triagem não são testes diagnósticos[15,42,64,78], eles separam uma população de recém-nascidos em dois grupos: um grupo formado por aqueles que não têm a doença e o outro por aqueles sob risco de tê-la[42,64,78].

Segundo, os testes de TNN devem ter elevada sensibilidade e especificidade[42,76,77] e, embora possível, mas não desejável, a TNN torna evidente os casos falso positivos e falso negativos[42]. Desse modo, a TNN envolve riscos e benefícios[64]. Os riscos mais relevantes são aqueles relacionados aos atrasos em identificar as crianças afetadas (falso negativos)[64] e aos de suscitar a ansiedade dos pais, nos casos de testes falso positivos[42,64,79,80]. Entre os benefícios, está a detecção de doenças graves[42,64], mas tratáveis antes que os sintomas apareçam, permitindo a expectativa de uma qualidade de vida melhor às crianças, evitando um desfecho desfavorável como sequelas neurológicas e mesmo morte[64,78].

Por último, frente a um exame de TNN com resultado normal, os médicos não podem e não devem ignorar a sua experiência profissional em diagnosticar precocemente a criança doente[42,65,81], pois uma avaliação clínica criteriosa pode ser considerada um procedimento não-invasivo de triagem[42].

A detecção precoce representa a base filosófica dos programas de TNN mundiais[82]. Dessa maneira, a definição de valores de normalidade para identificar os indivíduos que precisam de tratamento ou não, bem como a rapidez dos procedimentos, é essencial para que se alcancem esses objetivos e se evite estresse desnecessário às famílias[79,82]. A acurácia dos testes de TNN assinala a diferença entre vida e o risco de morrer para muitas crianças, pois a identificação de RN portadores de doenças tratáveis evita prejuízos cognitivos ou incapacidades permanentes para essas crianças[78].

Os testes de TNN têm aumentado expressivamente a detecção de doenças congênitas do metabolismo[79,83], doenças essas por vezes raras[83] e, os programas voltados para esse fim têm suscitado uma extraordinária contribuição para o campo da saúde pública[79]. A introdução de técnicas de análise quantitativa de aminoácidos e distúrbios dos ácidos orgânicos[64,83], em uma simples gota de sangue recolhida em papel de filtro, conhecida como espectrometria de massa em tandem (MS/MS) foi um dos acontecimentos mais notáveis nos anos 90. Essa técnica, de execução rápida, possibilitou a detecção de mais de 40 doenças metabólicas, contudo questiona-se a vantagem em se detectar doenças para as quais muito poucos ganhos trariam para as crianças doentes[64], uma vez que em algumas dessas doenças, ainda há incertezas quanto à efetividade do tratamento[64,83]. Entretanto, um diagnóstico precoce permite o aconselhamento genético em momento oportuno[83].

Mudanças nas estratégias de implantação do Programa de Triagem Neonatal[3,22], como: investimentos em novas tecnologias[3,84], melhora na sensibilidade dos ensaios para dosagem de T4 e TSH[22], campanhas para

sensibilização da população e dos profissionais de saúde em relação à importância do teste de TNN, elaboração de sistema de referência para a confirmação diagnóstica, aconselhamento familiar e tratamento adequados, são medidas imprescindíveis[84]. Além disso, a utilização de padrões internacionais de qualidade são pré-requisitos essenciais nos processos analíticos empregados na TNN[82].

Um indicador fundamental para a avaliação de um PTN é a sua cobertura[85]. A cobertura dos programas de triagem neonatal na América Latina mostra heterogeneidade entre os países[6,85]. No Chile, segundo Cornejo *et al.*[86] (2010), a cobertura da triagem neonatal atingiu 98,7% dos nascidos vivos, o mesmo aconteceu em países como Cuba, Costa Rica e Uruguai, onde foram alcançadas cifras próximas a 100%, enquanto em países como El Salvador, Honduras e Haiti, o rastreamento neonatal não existe[86]. Na Argentina e México a cobertura abrange de 60% a 80% da população de recém-nascidos, semelhante ao Brasil[6,85], embora a meta do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) brasileiro seja a busca por uma cobertura de 100% dos nascidos vivos[76,77]**.** Estes são alguns dos elementos do PTN que necessitam ser seguidos a fim de garantir a implantação de um sistema eficiente[84].

1.2.1 Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito

A história natural do HC mudou dramaticamente desde que o Programa de TNN foi introduzido[7,17,84] há mais de 30 anos no Canadá, Estados Unidos da América (EUA), Israel, Japão, Austrália e em vários países da Europa[3,22,36]. Posteriormente, esses programas expandiram para países, como o México, vários países da América do Sul e alguns do continente asiático[36].

O teste de triagem mostra que o HC primário é muito mais comum do que se suspeitava[37] e que, apesar do surgimento de ensaios metodológicos mais acurados no PTN, aproximadamente 5[3,6,26,28] a 10%[26] dos casos de HC não são diagnosticados pelo PTN, devido a falhas técnicas[26,28], tais como: erros na coleta da amostra[3,6,28]; erros de ensaio técnico e de análise dos dados[3,6,26]; erros na interpretação dos resultados[3,6,26,28] e devido à elevação tardia do TSH[6]. Isso reforça a importância e a cautela em se saber interpretar corretamente o exame de triagem para esta enfermidade[6]. A acurácia dos resultados dos testes depende da boa qualidade da gota de sangue recolhida em papel filtro. As amostras inadequadas, normalmente por erros na coleta, devem ser rejeitadas[65].

Para a avaliação dos exames de TNN, a coleta pode ser feita em sangue de cordão umbilical[1,8,17,22,87] ou em gotas de sangue obtidas e recolhidas após a punção no calcanhar dos recém-nascidos[3,6,10,27,28,45,48], ambos sobre papel de filtro, sendo este último procedimento realizado somente após 24 horas de vida, com o intuito de minimizar os resultados falso positivos decorrentes das

oscilações fisiológicas e bruscas do TSH[3,6,10,28,48], bem como dos níveis elevados de T3 e T4, que ocorrem após o nascimento[48].

A metodologia utilizada atualmente para dosagem do TSH neonatal (TSHneo) é feita em amostra de sangue seco[23,76,77]. Essa amostra, colhida em papel adequado, permite absorção correta do sangue, facilitando o processo de eluição na fase laboratorial[77]. Também tem estabilidade apropriada para a finalidade da TNN na detecção das crianças com HC[38,88], e permite que o exame colhido à distância seja enviado aos laboratórios centrais, onde as análises serão realizadas[89]. As técnicas de radioimunoensaio, imunorradiometria, fluorimetria e imunofluorescência[42] ou enzimática são as utilizadas para a dosagem do TSHneo[76,77].

A idade da coleta do exame de triagem, o tempo para a realização deste exame[34] as alterações fisiológicas após o nascimento e a presença de condições desfavoráveis[75] devem ser levados em consideração quanto à escolha dos níveis seguros de pontos de corte para a detecção de HC[34]. A TNN deve ser realizada em recém-nascidos entre o 2º[10,17,22,25,38] ou 3º[1,3,4,7,8,15,19,61,62,65,85] e o 4º[17] ou 5º[4,7,8,22,25,30,38,49,61,62,85] ou 6º dias de vida[1,10,15,65]. A justificativa para esta coleta, feita em média no 4º[1] ou 5º dia de vida[15,32,75,90], é a de que os níveis do TSH estariam mais estáveis[15,75], e que diminuiria os custos destes programas, pois poderiam também contar com a dosagem de fenilalanina para o diagnóstico de PKU[1], que exige que a coleta seja feita após o terceiro dia de vida[8]. Considerando as peculiaridades da função tireoidiana das crianças prematuras ou de muito baixo peso[23], aquelas nas quais o peso de nascimento é inferior a 1500 gramas[91], alguns autores defendem uma triagem neonatal seriada para

esse grupo de recém-nascidos[23]. Assim, em crianças prematuras, recomenda-se um protocolo baseado em duas coletas[5,23], a primeira por volta de sete dias e uma segunda avaliação posteriormente, com 15[5] e/ou 30 dias de vida[23].

Em vários países foram implantados diversos programas de detecção do HC, por meio da dosagem de T_4 ou TSH ao nascimento[1,4,8,17]. Nos anos de 1970, um programa piloto de triagem para HC foi desenvolvido em Quebec (Canadá), utilizando papel de filtro para a dosagem de T4 e, em Pittsburgh (Pensilvânia/EUA), foi usado sangue do cordão umbilical para a dosagem do TSH neonatal[10,17,22,37]. Estes e muitos outros programas logo provaram que o HC poderia certamente ser detectado bioquimicamente no período neonatal, com grande confiabilidade e baixo custo[37].

As estratégias empregadas na detecção precoce do HC englobam a dosagem primária do TSH com T_4 total complementar ou a dosagem primária de T4 total com TSH complementar[1,8,17,26,37] ou, dosagem simultânea do TSH e T4 total, sendo este considerado o procedimento metodológico ideal para rastreamento neonatal de todas as formas do HC[6,17], embora apresente a desvantagem de aumentar o custo[26] e incertezas quanto à superioridade dessa estratégia em relação à dosagem do TSH isolada[57]. Muitos programas norte-americanos usam uma estratégia de avaliação laboratorial inicial de T4 complementada pela dosagem do TSH, quando os testes de TNN revelam valores de T4 baixos[65]. Os programas mostraram que ambas as estratégias de rastreamento utilizadas tinham taxas de prevalência similares com relação à detecção do HC primário, entretanto a diferença estava na detecção de outros tipos de enfermidades tireoidianas[22]. Contudo, segundo Hertzberg *et al.*[92]

(2010), os programas que usaram a estratégia inicial de dosagem do TSH, relataram uma frequência 24% maior de HC em relação àqueles que usaram o ensaio para T4, sendo essa taxa afetada pelo tipo de ensaio utilizado[92]. Os valores adotados para o ponto de corte para detecção de HC, tanto para T4 quanto para TSH, são individualizados e variam entre os programas de triagem neonatal[65].

A Academia Americana de Pediatria preconiza que, para que uma "estratégia de triagem seja ideal", deva ser feita a medida simultânea do TSH e T4[3,17].

Os programas de detecção do HC deveriam ser prioridade das políticas de saúde[42], pois são extremamente benéficos[8], sendo um dos poucos programas de saúde pública[32,40,93] a ter razão de custo-benefício equilibrada[8,19,32,40,93], com alta sensibilidade[19,42,64] e boa especificidade[19,64]. Contudo, existem limitações de cada método de triagem neonatal[10,17,18], pois mesmo na ausência de erros técnicos ou humanos, segundo a literatura, de 5 a 10%[10,17,26] ou até de 6 a 12%[28,65,76,77] dos RN com HC, principalmente os de baixo peso ou de muito baixo peso ao nascer[17], terão concentrações normais dos hormônios e podem passar despercebidos pelo exame de TNN[10,17,65]. Estes testes de rastreamento neonatal podem, entretanto, mostrar-se alterados mesmo na ausência de disfunção tireoidiana[27].

A seguir serão abordadas as duas estratégias mais importantes para a detecção das crianças com hipotireoidismo congênito.

1.2.1.1 Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito com T4 Total

Particularmente nos Estados Unidos, com o objetivo de detectar os casos de HC primário[22], a maioria dos programas definiu a dosagem de T4 total como teste inicial[1,3,37]. Essa escolha foi decorrente do fato de que é mais difícil manter um controle de qualidade padrão, com um número muito grande de amostras para o TSH, do que para o T4[1]. A dificuldade dessa estratégia é definir um valor de corte de T4 total, que assegure a identificação correta de crianças com HC[17]. Em diferentes PTN este ponto de corte varia de 2,5[11] ou 3%[28,37] a 20%[11,37] dos valores mais baixos de tiroxina ou também expresso em percentis 2,5 a 20[11]. Entretanto, geralmente ele é fixado no percentil 10[6,10-12,15,17,25,28,38,65,76,77], para o ensaio do dia[17], pois ele deverá ser baixo o suficiente para minimizar os falso positivos e alto o suficiente para detectar o maior número possível de crianças afetadas[15,17]. Muitos PTN nos EUA usam o ponto de corte na faixa de 5% e 10% dos valores mais baixos de tiroxina para a detecção do HC, sabendo-se que a escolha deste ponto acarretará uma perda de 3,5% e 1,5% dos casos de HC, respectivamente[11].

Na maioria dos programas de TNN, os limites de T4 total costumam ser de 6,0 µg/dL. Nessa estratégia, quando os valores são inferiores, a criança deve ser convocada para confirmação diagnóstica[8,45,76,77]. Quando existe alta precoce da maternidade, a triagem com T4 oferece vantagens, principalmente porque permitirá detectar não apenas o hipotireoidismo hipotalâmico-hipofisário como,

também, aquelas crianças afetadas que apresentam elevação tardia do TSH[15,22,26,28] ou, ainda, crianças com deficiência da globulina transportadora de tiroxina[65]. Entretanto, a medida de T4 total sozinha tem limitações[37]. Os programas de triagem neonatal que utilizam apenas a dosagem de T4 total, revelam 10% de casos falso negativos[42], além do que muitas crianças com hipotireoidismo primário compensado têm valores dentro da variação normal e, assim, 30% delas seriam perdidas com a utilização dessa estratégia de triagem[37].

A avaliação isolada de T4 total pode, ainda, ocasionar perda de especificidade, pois valores de T4 baixos com TSH normal poderão ocorrer na deficiência de globulina transportadora de tiroxina[1,8,15,17,28], em recém-nascidos prematuros[1,8,15,17,28,41] ou de baixo peso[1,8,17], definido como aquelas crianças com peso de nascimento abaixo de 2500 gramas[91] e naquelas crianças portadores de doenças neonatais importantes[1,8,17]. Assim, existe uma estimativa de que 4 a 10% das crianças que foram triadas pelo T4 total, mas que não foram detectadas por esse exame, teriam sido identificadas, se fosse aplicada a estratégia de dosagem do TSH neonatal[41].

1.2.1.2 Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito com TSH

A triagem feita pela dosagem do TSH fornece índice mais sensível para o diagnóstico de hipotireoidismo primário[17,28,37,94] e, atualmente, a concentração sérica do TSH elevada é considerada o indicador mais confiável de hipotireoidismo primário[3], além de permitir a detecção de casos de HC subclínico ou compensado[22], quando podem ocorrer níveis elevados do TSH e normais de tiroxina[22,95,96].

O Canadá, o Japão, a Europa e muitos outros países[1,8,17], optaram pelo ensaio do TSH como teste inicial[1,8,15,17], considerando que lactentes portadores de tireoide ectópica podem ter valores normais de T4[1] e, sobretudo em áreas com carência em iodo, as crianças mais susceptíveis à falta de iodo apresentarão níveis de TSH mais altos[15], mas reconhecem que ficam sem diagnóstico os casos de hipotireoidismo secundário, situações em que há hipotiroxinemia com atraso na elevação do TSH[6,17,37] e deficiência de globulina transportadora de tiroxina[17]. Alguns programas americanos mudaram a estratégia de triagem do HC e já empregam a dosagem do TSH para a triagem do HC[17].

A taxa de reconvocação, quando se usa ensaios com TSH, é menor do que a estratégia do T4 total[22]. Pelo método de imunofluorimetria[28], a taxa de reconvocação com TSH (0,05%)[10,17,28,90] é seis vezes menor comparada à que

usa o ensaio com T4 total (0,3%) como abordagem inicial[10,17,90], ocorrendo acentuada elevação dos custos do Programa devido ao caso de falso positivos, além do que essas chamadas acarretam angústia e problemas emocionais aos pais[8,37,79,80].

Em raras ocasiões, a elevação das concentrações do TSH em crianças com HC pode atrasar vários dias ou semanas após o nascimento, presumivelmente devido à imaturidade do eixo hipotálamo-hipofisário[3]. Para melhorar a detecção de crianças com elevação tardia do TSH[3] e evitar erros de diagnóstico, existem PTN que preconizam uma segunda amostra com 1 a 3 semanas de idade[22] ou entre a 2ª[3,10,17,24,25,38,65] ou a 4ª semana[65] e a 6ª semana de vida[3,10,17,24,25,38,65]. A coleta de um segundo teste de TNN é sugerida em muitos estados americanos, quando a primeira amostra foi obtida entre 24 e 48 horas de vida[76,77]. Esta estratégia aumenta a capacidade de detecção de crianças com HC primário, em 10%[3,10,17,19,65] e a adição da medida de T4 total aumentará esta capacidade para 12 a 15% de crianças com HC central[3]. Contudo, quando os sinais e sintomas sugerirem hipotireoidismo, independentemente do resultado da TNN, é prudente a determinação de T4 livre e TSH no soro[17].

O ponto de corte do TSHneo varia entre diferentes programas de TNN[15] e reflete o equilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade[7,80]. No entanto, é influenciado pela ingestão de iodo[8] e pela distribuição dos valores de referência do TSH observados numa população[7]. Evidências mostram que muitos casos de HC poderiam ser perdidos se pontos de corte do TSHneo mais altos fossem usados, portanto a decisão de diminuir esses valores deveria ser tomada após

criteriosa avaliação da qualidade do serviço de apoio laboratorial e das características territoriais específicas[20].

De um modo geral, em crianças com mais de 48 horas de vida e valor do TSH neonatal menor do que 10,0 µUI/mL em sangue total, nenhum seguimento é feito[15,20,27], embora a adoção especificamente desse ponto de corte pelo PTN poderá resultar em exclusão de crianças com HC[80]. Entretanto, quando o resultado da dosagem do TSHneo, for superior a 10,0 µUI/mL[5,85], 15,0 µUI/mL[38,57], 20,0 µUI/mL[4,6,15,27,28,75,97], 25,0 µUI/mL[4,26,28,32,68,98], 30,0 µUI/mL[25] ou 40,0 µUI/mL[17,20] haverá necessidade de confirmação diagnóstica[5]. Dez por cento das crianças com HC confirmado têm valores do TSHneo situados entre 20,0 e 40,0 µUI/mL[17]. Valores do TSHneo entre 25,0 e 50,0 µUI/mL[11,62] determinam a necessidade do comparecimento da criança para consulta médica e da realização dos testes de função tireoidiana em amostra de soro[8,15,19,27], pois concentrações do TSHneo acima de 50,0 µUI/mL, levantam fortes suspeitas de HC[42]. O ponto de corte do TSHneo para o diagnóstico de HC na maioria dos programas de TNN é de 15,0 a 25,0 µUI/mL, dependendo do ensaio usado[3].

Muitos PTN adotam um segundo ponto de corte aleatório[59] e preconizam a coleta rotineira de uma segunda amostra de sangue para a dosagem do TSHneo[19], se os resultados da primeira amostra estiverem entre 5,0 e 25,0 µUI/mL[26] ou entre 10,0 µUI/mL[15,23,27,30,68] e 20,0 µUI/mL[15,23,27,30] ou 25,0 µUI/mL[16,68] ou 20,0 e 40,0 µUI/mL[6,10,17].

A maioria das crianças com valores do TSHneo superiores a 20,0 µUI/mL[15,27] ou 40,0 µUI/mL[10,17,65], apresentará a doença[15,17,27,65], mas é

importante afastar o hipotireoidismo materno, o consumo de drogas anti-tireoidianas pela mãe ou o uso de soluções iodadas no período neonatal como causas de hipotireoidismo transitório[8,10,15,56,65]. Noventa por cento das crianças com HC confirmado têm níveis séricos do TSH acima de 50,0 μUI/mL e 75% têm concentrações séricas de T4 total abaixo de 6,5 μg/dL[3,6,81].

Como o diagnóstico clínico precoce de HC é raro e o tratamento imediato é vital, a solução para o sucesso terapêutico é analisar a função tireoidiana em todos os recém-nascidos[1,8]. Assim, o achado de qualquer alteração nos testes de triagem de HC exige uma confirmação por meio da dosagem do TSH e T4 (total e/ou livre) no soro[3,8,37,59].

1.2.2 Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito no Brasil

As primeiras experiências com os PTN tiveram início em diversos países, nos anos de 1960, e no Brasil, a primeira tentativa de implantação desses exames de TNN ocorreu em 1976, na Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) na cidade de São Paulo (SP), inicialmente para PKU e, em 1980, foi incluído o HC. A influência destas ações colaborou expressivamente para a aprovação da Lei Estadual nº 3914/83, a primeira no Brasil, tornando obrigatória no Estado de São Paulo, a realização do teste de TNN ou Teste do Pezinho (TP), que serviu de exemplo e motivação futura para a aprovação de

leis similares em outros estados, além de Lei Federal n.º 8069/90 de 13 de julho de 1990, na qual se formalizou a obrigatoriedade dos testes em todo o território nacional[64,76,77,85].

O TP foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº22, de 15 de janeiro de 1992, pela lei que determinou a obrigatoriedade de realização do mesmo em todos os recém-nascidos vivos e incluía a avaliação para a fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito[76,77]. Em setembro de 1999, com o intuito de agregar os vários PTN estaduais existentes e os profissionais comprometidos com estas questões, foi constituída a Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN)[77].

Até o ano de 2001, a TNN no país foi realizada por iniciativa de diversas instituições, com amplas diferenças entre os estados brasileiros, a despeito da existência de leis federais desde 1990 que tornavam obrigatória a realização dos exames[34,82]. Dados extraoficiais do Ministério da Saúde, indicam que, no ano de 2000, a triagem para HC era realizada em apenas um terço à metade dos RN brasileiros[42]. A Portaria do Ministério da Saúde nº 822, de junho de 2001, criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal em cada estado com os seguintes objetivos[99]: a) atingir meta de cobertura universal[76,77,99]; b) estabelecer o rastreamento neonatal de HC e PKU como modelo mínimo a ser adotado em todos os estados[99]; c) ampliar as doenças a serem investigadas de acordo com a realidade de cada estado[6,76,77,99] e, d) garantir a realização de todas as etapas, que incluem a coleta, o tratamento e o seguimento dos casos detectados [6,43,76,77,99]. A partir de então, foram criados os Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) de cada estado e do Distrito Federal com a função de serem

instâncias ordenadoras e orientadoras destinadas a garantir a viabilização e implantação do PNTN[43,76,77].

A implantação dos programas de triagem neonatal mostra diferenças entre os países, pois enquanto em alguns países da América Latina a cobertura destes programas está próxima a 100%, em outros o rastreamento neonatal enfrenta enormes dificuldades, inviabilizando a sua implantação[6,85]. De acordo com os indicadores do PNTN de 2009, existe diferença na cobertura desses programas entre os estados brasileiros, estando a cobertura nacional em torno de 81,61%, no Estado de São Paulo de 82,38% e, no Estado de Mato Grosso, atingiu 79,71% dos nascidos vivos[27], cifras essas abaixo da meta de cobertura universal pretendida pelo governo brasileiro[76,77].

Para a seleção das doenças a serem triadas pelo PNTN, o Ministério da Saúde levou em consideração o fato de não apresentarem manifestações clínicas precoces, permitirem a detecção precoce por meio de testes seguros e confiáveis, serem amenizáveis mediante tratamento, serem passíveis de administração em programas com logística definida de acompanhamento dos casos e terem uma relação custo-benefício economicamente viável e socialmente aceitável[76,77].

Em virtude da diversidade estrutural das redes assistenciais existentes nos estados, da cobertura variável da triagem neonatal que vinha sendo atingida no país e da diversidade das características populacionais[76,77], a implantação do PNTN foi organizado em três fases: Fase I – HC e PKU; Fase II – HC, PKU e

hemoglobinopatias; Fase III – HC, PKU, hemoglobinopatias e a triagem de fibrose cística[29,43,64,76,77].

No Brasil, a prevalência de HC segundo o Ministério da Saúde, foi de aproximadamente 1 caso para cada 2.500 nascidos vivos com variações entre as regiões[45].

A TNN para o HC é feita por meio da dosagem do TSH[19,27,45] por imunofluorimetria em amostra de sangue total recolhido[19,27] em papel de filtro[27,45] e com recomendações para que a amostra seja coletada entre o 3º e o 7º dias de vida[19,42,43,64]. Existe uma movimentação para se eleger o 3º dia de vida como sendo o “Dia da Triagem Neonatal”, semelhante à normatização já estabelecida na França[85]. Com o propósito de estabelecer uma data comemorativa e lembrar que o exame é um direito de todos os brasileiros, a Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal instituiu o dia 6 de junho como o "Dia Nacional do Teste do Pezinho"[100].

O ponto de corte do TSHneo pode ser baseado na distribuição de valores do TSH extraídos de uma população considerada normal[82]. De acordo com a Portaria nº 56 do Ministério da Saúde, de 20 de janeiro de 2010, quando o TSH for superior a 20,0 µUI/mL por radioimunoensaio ou superior a 15,0 µUI/mL por ensaios imunométricos, o exame de rastreamento deve ser considerado positivo[45].

Entretanto, muitos serviços que utilizam a metodologia imunofluorimétrica[82] tendem a utilizar valores de corte próximos a 10,0 µUI/mL, pois esta estratégia leva a um enorme aumento na identificação de pacientes

com esta enfermidade[45,82]. A preocupação com os resultados falso negativos é uma constante entre os serviços de TNN[27,34], o que levou alguns autores a utilizarem níveis de corte do TSHneo menores, tais como 4,5 µUI/mL[29] ou 5,2 µUI/mL[34], embora alguns programas estaduais de TNN tenham optado pela adoção de valores um pouco maiores, ou seja, de 10,0 a 15,0 µUI/mL, todos pelo método imunofluorimétrico[90].

A dosagem do TSH é considerada como o melhor teste para avaliação da função tireoidiana. Nos últimos anos, os avanços obtidos com as técnicas de imune ensaios para o diagnóstico das doenças tireoidianas alcançaram sensibilidade e especificidade muito elevadas[88].

1.2.3 Triagem Neonatal para Hipotireoidismo Congênito no Estado de Mato Grosso

O Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) foi credenciado como único SRTN do estado pela portaria SAS/MS nº 684 de 4/10/2002[43]. Segundo dados da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Mato Grosso, atualmente o Programa possui 307 postos de coleta em 141 municípios[101]. Stranieri e Takano[43] (2009) relataram que, em 2003, o serviço iniciou a fase I e obteve uma cobertura populacional referente ao teste de triagem de 65,3%. A prevalência de HC entre 2003 e 2004, foi de 1:9.448

nascidos vivos, utilizando a determinação do TSHneo como a estratégia de detecção da doença[43].

Segundo o relatório do SRTN-MT, entre os anos de 2005 e 2009, o serviço realizou uma média de 39.318 exames/ano de TNN, alcançando uma cobertura média de 79,5% dos nascidos vivos. Podemos destacar que a obrigatoriedade por lei da realização do teste do pezinho, pela rede pública de saúde desde 1992, a divulgação e treinamento de pessoal da área de saúde e o reconhecimento pelos profissionais médicos dos benefícios do exame foram os responsáveis pelas mudanças observadas nas taxas de cobertura do Programa no Estado de Mato Grosso na primeira década do ano 2000.

No Estado de Mato Grosso, para a detecção dos casos positivos, o SRTN adotou inicialmente o ponto de corte de 15,0 µUI/mL. No ano de 2003, a dosagem do TSHneo era feita pelo método enzimático-colorimétrico, utilizando os equipamentos Coda (Biorad®) e, a partir de 2004, mudou para o método imunofluorimétrico, utilizando-se o equipamento AutoDELFIA (Perkin Elmer®, Turku, Finland)[43]. Em janeiro de 2005, o ponto de corte para o TSHneo mudou para o valor de 9,0 µUI/mL e, a partir de novembro de 2009, passou a ser de 5,0 µUI/mL. Assim, as crianças com TSHneo igual ou abaixo de 5,0 µUI/mL têm seus exames liberados como normais. Já na presença de resultados entre 5,0 e 15,0 µUI/mL é rotina do SRTN-MT solicitar a coleta de uma segunda amostra. Entretanto, se os valores do TSHneo nesta segunda amostra persistirem alterados ou se o resultado na primeira amostra do TSHneo for igual ou superior a 15,0 µUI/mL, solicita-se que a criança compareça para consulta clínica e são

realizados os testes de função tireoidiana para a confirmação da doença em amostra de soro.

A doença é confirmada quando os níveis do TSH no soro estão acima de 10,000 μUI/mL, a exemplo de outros serviços[17,20,26,29,30,85] e T4 total e/ou livre normal ou baixo, para os valores de referência laboratorial.

Essas mudanças nos pontos de corte do TSHneo para a detecção dos casos de HC pelas quais passou o SRTN desde a implantação do Programa no Estado de Mato Grosso contribuíram para que a prevalência desta doença aumentasse.

As mudanças ocorridas nos critérios de seleção dos casos para a investigação de HC nos PTN em diferentes países têm despertado o interesse pela análise da eficiência destes de acordo com os níveis estabelecidos ao longo do tempo. Neste sentido, considerando que a busca da qualidade num PTN deverá apoiar-se no alcance da maior cobertura populacional possível e, nesta, na detecção do maior número de casos, para que isto ocorra no caso da detecção de HC, é necessária a utilização de pontos de corte do TSHneo suficientemente seguros para este diagnóstico. No entanto, a ausência de consenso na literatura quanto ao valor do TSHneo a ser adotado, torna essa tarefa mais difícil.

O uso de pontos de corte mais baixos acarretaria não somente numa diminuição de exames falso negativos, favorecendo o diagnóstico precoce de HC, mas também possibilitaria uma avaliação mais criteriosa da função tireoidiana em recém-nascidos, o que seria bem recebida pela maioria dos pais.

Contudo, isto também aumentaria o número de casos falso positivos, o que implicaria na elevação dos custos, com a convocação de um maior número de crianças para a coleta de uma segunda amostra e/ou necessidade de exames confirmatórios, além de despertar preocupação entre os familiares, gerando um estresse emocional desnecessário. Por outro lado, adotando-se pontos de corte mais altos, correr-se-ia o risco de diminuir a sensibilidade do método e perder a oportunidade de diagnosticar e tratar esta enfermidade tão devastadora para o desenvolvimento da criança, pois de fato existem evidências de que muitos casos de HC poderiam ter sido perdidos se fossem usados pontos de cortes mais altos.

Reforçando as colocações acima, existe um número significante de crianças com distúrbios de comportamento e distúrbios neurológicos que apresentam baixo rendimento escolar e que poderiam ser atribuídos a casos de HC não diagnosticados ao nascimento. Estas constatações nos indicam a necessidade de avaliar a eficiência de pontos de corte do TSH em detectar os casos de HC no Estado de Mato Grosso, sem elevar consideravelmente os custos e a ocorrência de falso positivos, permitindo uma revisão do PTN vigente.

Considerando-se as mudanças dos pontos de corte do TSHneo para a triagem de HC desde o início do PTN do Estado do Mato Grosso em 2003, elaborou-se este projeto com base na hipótese de que a análise periódica dos resultados obtidos a partir dos níveis de corte utilizados poderá ser um instrumento de avaliação da segurança deste em detectar os casos de HC de uma população definida.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a capacidade de detecção dos casos de hipotireoidismo congênito por diferentes níveis de corte do TSH neonatal e os efeitos destes sobre o sistema de triagem neonatal para essa doença, em nascidos vivos avaliados pelo Programa de Triagem Neonatal da rede pública do Estado de Mato Grosso, de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012.

2.2 Objetivos Específicos

Em recém-nascidos vivos, avaliados pelo PTN da rede pública do Estado de Mato Grosso, com o diagnóstico de hipotireoidismo congênito, de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012:

I. Determinar a prevalência de hipotireoidismo congênito no Estado de Mato Grosso e a cobertura do Programa de Triagem Neonatal no Estado;

II. Caracterizar clínica e laboratorialmente os recém-nascidos com hipotireoidismo congênito;

III. Comparar as características ao nascimento e os níveis do TSHneo entre os recém-nascidos com e sem o diagnóstico de hipotireoidismo congênito;

IV. Avaliar a acurácia de diferentes níveis de corte do TSH neonatal, na detecção de casos de hipotireoidismo congênito.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Desenvolveu-se um estudo de coorte, de corte transversal, com coleta retrospectiva de informações a partir do banco de dados do SRTN-MT das crianças rastreadas pelo PTN do Estado de Mato Grosso e dos prontuários de crianças com diagnóstico de HC avaliadas pelo SRTN-MT, nascidas no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012.

Esta pesquisa foi desenvolvida no Hospital Universitário Júlio Müller, categorizado como hospital de nível terciário do SUS e pertencente à rede pública do Estado de Mato Grosso, sendo destinado ao atendimento para a população em geral desde o ano de sua inauguração, em 1984. A partir de 2002 passou a contar com o único Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso. Todas as crianças avaliadas pelo Programa são registradas em um banco de dados do SRTN-MT. Aquelas crianças que têm o seu exame de triagem alterado, são acompanhadas no ambulatório do SRTN por médico pediatra e as avaliações clínicas e laboratoriais periódicas são registradas em prontuários.

No PTN do Estado de Mato Grosso a TNN é realizada em amostra de sangue seco colhido em papel de filtro (Schleicher & Schuell, 903)[43], que é coletada por punção do calcanhar das crianças, nos postos de saúde, hospitais e maternidades dos municípios que participam do Programa, por membro da equipe de enfermagem ou por técnicos devidamente treinados para esta finalidade. O PTN estadual recomenda que a coleta de sangue para o TP seja feita entre o 3º e 5º dia de vida. As amostras são encaminhadas ao laboratório do SRTN-MT por motoristas de ambulâncias ou por malotes enviados pelos postos de saúde dos municípios participantes. No laboratório, o material é

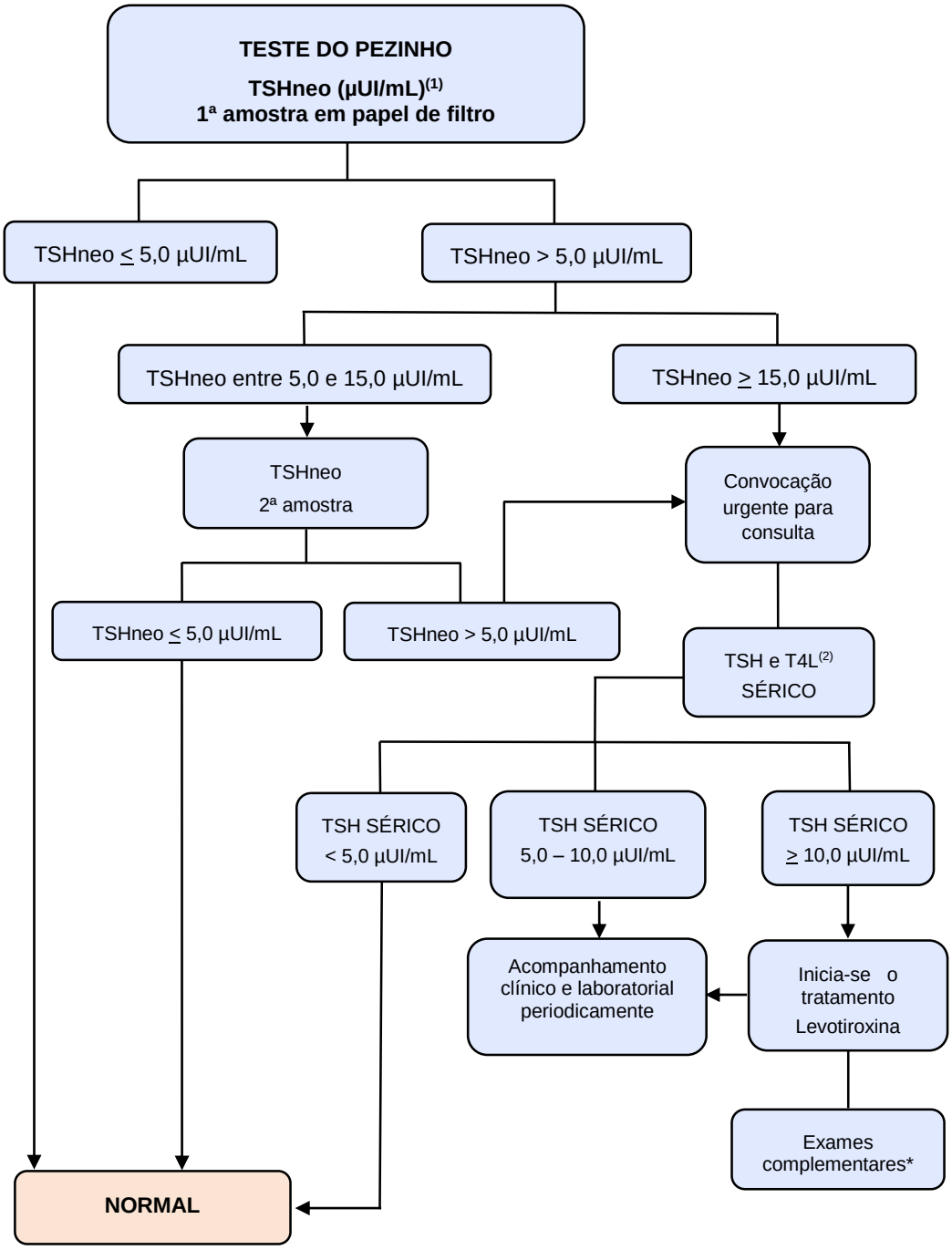
examinado quanto ao preenchimento dos dados do cartão, qualidade da amostra sanguínea e idade da criança no momento da coleta. Quando a amostra é considerada inadequada, solicita-se uma segunda coleta[102]. A triagem para HC é realizada pela dosagem do TSH em sangue total por meio de método imunofluorimétrico, utilizando-se o equipamento AutoDELFIA (Perkin Elmer®, Turku, Finland)[103]. Para a detecção dos casos positivos foi adotado o ponto de corte para TSHneo de 5,0 µUI/mL desde novembro de 2009.

As crianças com TSHneo menor ou igual a 5,0 µUI/mL, ou seja, normal, têm seus exames liberados. Aquelas com exames entre 5,0 e 15,0 µUI/mL, fazem uma segunda coleta em papel de filtro e, se os valores se mantiverem alterados, isto é, acima de 5,0 µUI/mL, ou se o resultado na primeira amostra do TSHneo for igual ou superior a 15,0 µUI/mL, solicita-se que a criança compareça à consulta médica, para exame clínico e avaliação da função tireoidiana, com dosagem do TSH e T4 total e/ou livre no soro, todos através do método de quimioluminescência. Este método é um imune ensaio, cujos resultados irão nortear a conduta (Figura 1). Quando o diagnóstico é confirmado, isto é, TSH no soro acima de 10,000 µUI/mL e valores de T4 total e/ou livre normais ou baixos, para os valores de referência laboratorial, institui-se o tratamento com levotiroxina sódica.

Após a confirmação diagnóstica de HC, prossegue-se com a realização de ultrassonografia (USG) de tireoide para esclarecimento etiológico e outros exames complementares, tais como: (1) Raio X de joelhos ou mãos e punhos para a avaliação da idade óssea; (2) Eletrocardiograma para o estudo do ritmo, da frequência cardíaca e, para o diagnóstico de possíveis cardiopatias; (3) Raio

X de tórax para avaliação de achados radiológicos que possam sugerir a presença de cardiopatia. A partir daí, a criança passa a ser acompanhada periodicamente no SRTN-MT por equipe multiprofissional.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal de Mato Grosso, em 13/10/2010 sob o Nº do protocolo de 940/CEP-HUJM/2010 e, pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 19/07/2011 sob o Nº 307/11.



(1) TSHneo = TSH em sangue total colhido em papel filtro; (2) T4L = T4 livre
*Ultrassonografia, Raio X de joelhos e/ou mãos e punhos, Eletrocardiograma, Raio X de tórax

Figura 1 – Protocolo dos procedimentos de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no SRTN-MT.

3.1 Casuística

Os RN incluídos foram selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão definidos de acordo com os grupos de análise:

- **Grupo I (controle)**: composto por RN que tiveram o resultado do teste de TNN normal, na proporção de 5 RN com TP normal para cada caso incluído no grupo II (estudo), e que preencheram os seguintes critérios de inclusão e de exclusão:

  Critérios de inclusão: 1. Resultados dos testes de TNN normais segundo os padrões do SRTN-MT e que entraram no Programa imediatamente antes de cada caso do grupo estudo; **2.** Nasceram no mesmo mês do caso; **3.** Tiveram a coleta de sangue para o TP realizada entre 2 e 6 dias de vida; **4.** A amostra não foi rejeitada pelo laboratório do SRTN-MT. A rejeição da amostra colhida em papel de filtro ocorre quando está diluída, não elui, o material é insuficiente, ou fica retida por mais de 30 dias no local de coleta; **5.** Peso de nascimento $\geq$ 2500 gramas.

  Critérios de exclusão: 1. Amostra colhida com 24 horas de vida; **2.** Amostra retida por mais de 30 dias no local de coleta; **3.** Dados incompletos do exame de TNN.

- **Grupo II (estudo)**: Composto por crianças que tiveram o diagnóstico confirmado de HC e que preencheram os critérios de inclusão e de exclusão:

  Critérios de inclusão: 1. RN com peso de nascimento $\geq$ 2500 gramas; **2.** Crianças que nasceram no Estado de Mato Grosso e tiveram coleta de sangue em papel de filtro encaminhado ao SRTN-MT; **3.** Resultados dos testes de TNN alterados, avaliados pelo PTN do Estado de Mato Grosso; **4.** Resultados do TSH no soro acima de 10,000 μUI/mL e T4 livre normal ou baixo.

  Critérios de exclusão: 1. Amostra colhida com 24 horas de vida; **2.** Exame alterado do TSHneo, que não foi avaliado pelo PTN do Estado de Mato Grosso; **3.** RN com co-morbidades e/ou medicações que pudessem interferir nos resultados laboratoriais;

Foram obtidos os seguintes dados:

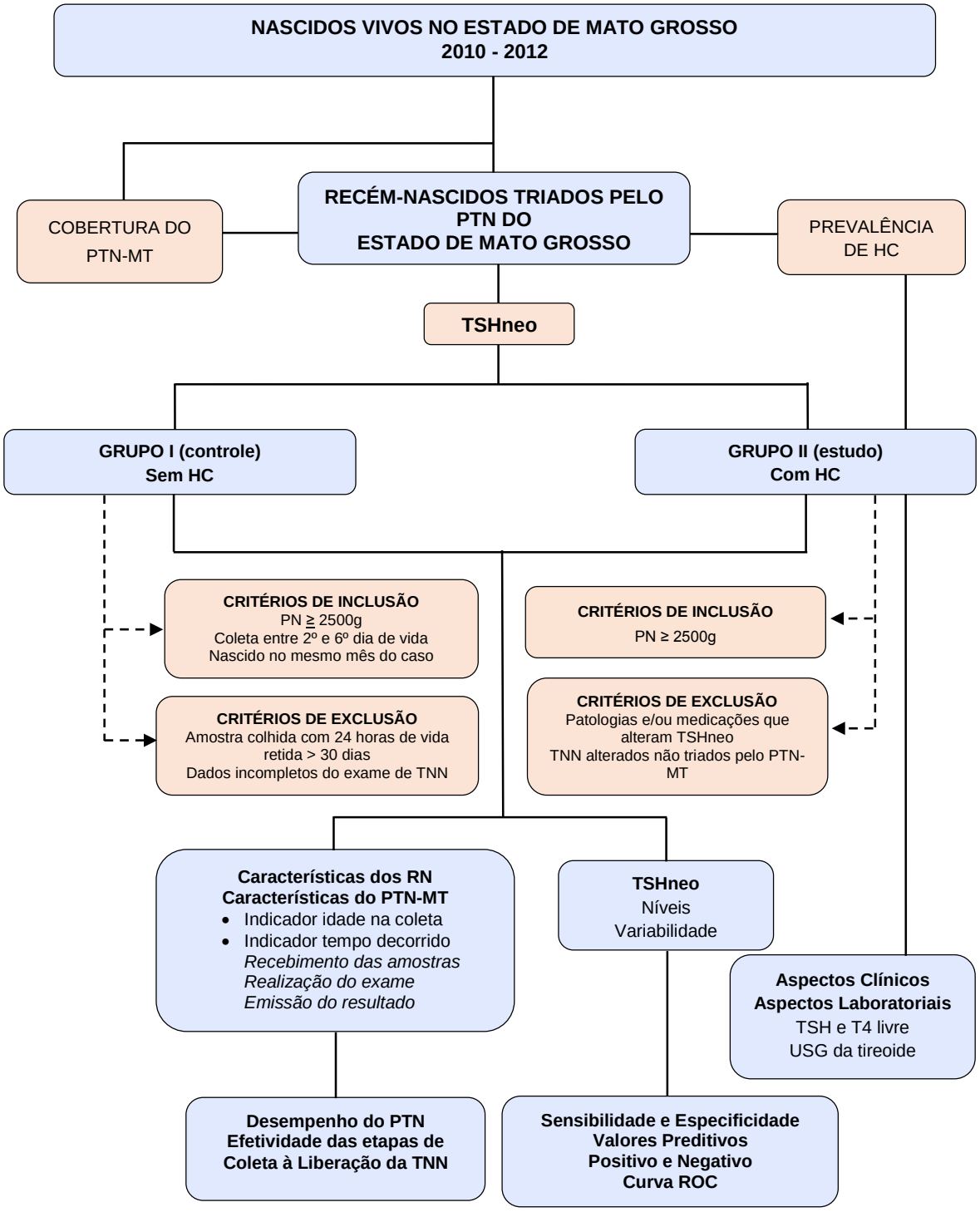
- **Dos RN incluídos:**

A. RN do grupo I, dados obtidos a partir das informações registradas no banco de dados do SRTN-MT: **1.** Sexo e cor* (branco e não branco); **2.** Peso de nascimento (PN) em gramas; **3.** Datas: de nascimento, da coleta do TP, do recebimento das amostras, da realização do exame e da emissão dos resultados; **4.** Nível do TSHneo na amostra de sangue colhida em papel de filtro.

*Para a identificação da criança, o profissional da área da saúde tinha a opção de assinalar na ficha do exame de TNN, com relação a raça/cor: branca, parda, negra ou outros. Só mais recentemente foi acrescentada também a opção da raça indígena. Para padronização e facilitar a comparação entre as crianças de várias raças, a amostra foi dividida em apenas duas categorias (branco e não branco). Assim, os RN identificados no estudo como não branco, com relação à sua raça/cor, referem-se às crianças negras, pardas, indígenas ou outros.

B. RN do grupo II, dados obtidos a partir das informações registradas no prontuário de cada paciente avaliado pelo SRTN-MT: **1.** Sexo e cor (branco e não branco); **2.** PN (em gramas); **3.** Datas: de nascimento, da coleta do TP, do recebimento das amostras, da realização do exame e da emissão dos resultados; **4.** Nível do TSHneo na primeira amostra de sangue colhida em papel de filtro e, na segunda, quando houve indicação; **5.** Níveis do TSH e T4 livre confirmatórios, em soro; **6.** Resultado da ultrassonografia de tireoide; **7.** Manifestações clínicas.

Todas as crianças do grupo II (estudo) foram atendidas no SRTN pelo mesmo pediatra, que registrou as informações nos prontuários.



Hipotireoidismo congênito (HC); Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH); Mato Grosso (MT); Peso de nascimento (PN); Programa de Triagem Neonatal (PTN); Recém-nascidos (RN); Triagem neonatal (TNN); Ultrassonografia (USG).

Figura 2 – Desenho do estudo.

- **Do PTN-MT:**

A. Para determinar a prevalência de HC no Estado do Mato Grosso no período de estudo, foram obtidos: **1.** Número de casos diagnosticados com HC pelo STRN-MT, por ano; **2.** Número de testes de TNN realizados no SRTN-MT, por ano.

B. Para determinar a cobertura do PTN-MT no período de estudo, foram obtidos: **1.** Número de nascidos vivos no Estado de Mato Grosso, por ano; **2.** Número de testes de TNN realizados no SRTN-MT, por ano.

Foram realizadas as seguintes análises:

- **Em relação ao PTN-MT:**

A. Determinou-se:

1. A prevalência de HC no Estado de Mato Grosso no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012;

2. A cobertura do Programa, no mesmo período.

B. Avaliou-se o desempenho do PTN-MT no alcance da efetividade das etapas de coleta à liberação do exame de TNN, nos dois grupos e por ano;

C. Calculou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva e razão de

verossimilhança negativa dos diferentes níveis de corte do TSHneo, para a detecção de HC.

- **Em relação aos RN avaliados:**

A. Foram feitas análises e comparações dos grupos entre si, quanto a:

1. Aspectos clínicos: PN, sexo e cor;
2. Níveis médios e variabilidade dos níveis do TSHneo nos dois grupos, no período.

B. Nos RN do grupo II:

1. Descreveram-se os sinais clínicos e achados da ultrassonografia de tireoide;
2. Comparou-se os níveis do TSHneo, TSH e T4 livre no soro entre si;

3.2 Métodos

3.2.1 Cálculo da Prevalência de Hipotireoidismo Congênito no Estado de Mato Grosso

A prevalência anual de HC foi calculada pela proporção de nascidos vivos que tiveram o diagnóstico confirmado por ano entre aqueles com TNN realizada no mesmo ano.

3.2.2 Cálculo da Cobertura do Programa de Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso

Foi calculado por meio da razão entre o número de testes de triagem realizados por ano, num período de três anos, e o número de nascidos vivos no período, multiplicado por 100. Foram utilizados dados do SRTN para a obtenção do número de exames realizados no período e dados da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Mato Grosso e Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Brasil, para a obtenção do número de nascidos vivos da população durante os anos de estudo.

3.2.3 Exames Laboratoriais

3.2.3.1 Determinação do Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH)

A dosagem do TSHneo em sangue total foi feita pelo método de Imunofluorimetria por tempo resolvido, expresso em µUI/mL, utilizando o aparelho AutoDELFIA (Perkin Elmer®, Turku, Finland)[103]. Para a padronização analítica do exame, são realizadas inter calibrações fornecidas pelo fabricante dos *kits* de dosagem do TSH neonatal, e são adotados os padrões menores ou iguais a 0,13 µUI/mL, para assegurar maior confiabilidade analítica aos resultados, de modo que o ponto de corte mínimo fique acima do último ponto da curva de calibração. Assim, o laboratório do SRTN-MT determina a coleta de uma segunda amostra de sangue para a dosagem do TSHneo, para aqueles resultados abaixo do menor valor do dia, que normalmente é menor ou igual a 0,13 µUI/mL. O valor máximo de referência para normalidade adotado pelo SRTN-MT é de até 5,0 µUI/mL. Quando o resultado é maior do que 5,0 µUI/mL, uma segunda medida do TSHneo, em sangue total, da mesma amostra de papel de filtro, é realizada em duplicata. O resultado liberado é a média desses dois valores.

No soro, a metodologia empregada para a análise do TSH foi a quimioluminescência, com valores expressos em μUI/mL e o intervalo de referência variando de acordo com a faixa etária (Quadro 1):

Quadro 1 – Valores de referência do TSH no soro.

Faixa etária	Ambos os sexos
1ª semana de vida	até 25,000 μUI/mL
2ª semana de vida a 11 meses	0,800 a 6,300 μUI/mL
1 a 5 anos	0,700 a 6,000 μUI/mL
6 a 10 anos	0,600 a 5,400 μUI/mL
11 a 15 anos	0,500 a 4,900 μUI/mL
Adultos	0,500 a 5,000 μUI/mL

Método: Quimioluminescência

Obs: 1) O limite inferior de detecção, com precisão, do TSH no sangue total (TSHneo) é de 0,14 μUI/mL, de acordo com o método utilizado pelo laboratório do SRTN-MT;

2) O maior valor do TSHneo detectado, com precisão, pela sensibilidade do método foi de 250,00 μUI/mL, durante o período de estudo. Valores acima desse limite são expressos como >250,00 μUI/mL e, para o propósito de análise dos dados, esses resultados foram considerados como 251,00 μUI/mL;

3) O limite inferior de detecção, com precisão, do TSH no soro é de 0,008 μUI/mL, de acordo com o método utilizado pelo laboratório de referência;

4) A sensibilidade do método para a detecção, com precisão, do maior valor do TSH no soro era de 100,000 μUI/mL nos anos de 2010 e 2011 e, mudou para 150,000 μUI/mL, no ano de 2012. Acima desses limites, os valores são expressos em >100,000 μUI/mL e >150,000 μUI/mL e, para o propósito de análise dos dados, esses resultados foram considerados como 101,000 e 151,000 μUI/mL, respectivamente. Para facilitar a comparação com os dados da literatura, apenas na discussão dos resultados, os valores do TSH no soro, no intervalo entre 10,000 μUI/mL a 101,000 e/ou 151,000 μUI/mL, foram expressos com apenas duas casas após a vírgula;

5) Durante o período de estudo, todos os exames confirmatórios foram realizados no mesmo laboratório;

6) Por questões de uniformização e equivalência, a unidade de medida para níveis do TSHneo referida como mUI/L foram transformadas em μUI/mL.

3.2.3.2 Determinação de Tiroxina Livre (T4 livre)

Foi utilizado o método de quimioluminescência, expresso como ng/dL para o T4 livre, com valores de referência variando de 0,70 a 1,80 ng/dL. Durante o período de estudo, todos os exames confirmatórios foram realizados no mesmo laboratório. A sensibilidade do método para a detecção de valores menores de T4 livre no soro era de 0,40 ng/dL nos anos de 2010 e 2011 e, mudou para 0,10 ng/dL,

no ano de 2012. Abaixo desses limites, os valores são expressos como <0,40 ng/dL e <0,10 ng/dL, respectivamente.

Para a análise dos dados, os resultados de T4 livre, referidos como <0,40 ng/dL ao diagnóstico foram considerados como 0,39 ng/dL. Em nenhuma criança do estudo foi necessário a conversão do valor de T4 livre de <0,10 ng/dL, pois esse valor não foi observado.

3.2.3.3 Ultrassonografia de Tireoide

Todos os exames foram realizados pelo mesmo profissional, médico do serviço de imagem diagnóstica do HUJM, com especialização em radiologia e com experiência em ultrassonografia no campo da pediatria, utilizando o aparelho da marca Madison, modelo Sonoace 9900 e empregando sonda linear de 5 a 13 mHz.

3.2.3.4 Acompanhamento Clínico dos RN com Hipotireoidismo Congênito

Todos foram acompanhados pela pesquisadora, que tem formação em pediatria e especialização em neonatologia.

3.3 Análise Estatística

Para o cálculo da amostra, com base nos dados do Programa de Triagem Neonatal no Mato Grosso e considerando a prevalência da doença, para um valor de $\alpha = 0,05$ e um valor de $\beta = 0,20$ (Poder do Teste de 80%), pressupondo uma área sob a Curva ROC de 90%, com Intervalo de Confiança (IC) variando de 70 a 100%, determinou-se inicialmente a necessidade de 45 casos confirmados de HC. Após consultar o arquivo do SRTN-MT constatou-se que esse número foi atingido no período de 2010 a 2012, escolhido para a realização deste estudo e, após a aplicação dos critérios de exclusão, foram analisadas 44 crianças com diagnóstico confirmado de HC (grupo estudo).

Para a construção da Curva ROC, para compor o grupo de comparação, selecionou-se cinco RN do grupo controle para cada RN incluído no grupo estudo, totalizando 220 crianças no grupo controle. Ainda, apenas para esse cálculo, foram selecionadas as crianças que tiveram o resultado falso positivo no período de estudo (n=24) e cinco RN com TNN normal para cada RN que teve o resultado do TNN falso positivo (n=120), aplicando-se para esses últimos, os mesmos critérios de inclusão e exclusão adotados para o grupo controle.

Calculou-se, então, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança para diferentes níveis do TSHneo.

Os dados compilados foram armazenados em uma base de dados, utilizando-se o programa Microsoft® - Excel (versão 2007), posteriormente exportada para o pacote estatístico Stata (versão 12). Os dados categóricos do estudo foram inicialmente descritos pelas suas frequências absoluta e relativa. Os dados contínuos foram resumidos pela sua centralidade (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, valores mínimos e máximos).

As características dos RN foram comparadas entre os grupos por meio do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Quando a variável independente era ordinal e apresentava mais de duas categorias, a comparação foi feita pelo teste qui-quadrado para tendência linear, com ajuste posterior de Mantel-Haenzel. Para a comparação dos níveis do TSHneo em dois subgrupos de RN foram usados o teste *t* de Student, se a distribuição era normal ou, caso contrário, pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para análise da relação entre os níveis do TSHneo e TSH no soro, utilizou-se o teste de correlação de Spearman. Análise de variância (comparação múltipla de Bonferroni) foi utilizada para os indicadores de idade (coleta e liberação dos exames de TNN) e de tempo decorrido (coleta até a liberação dos exames de TNN) no decorrer dos três anos do estudo. Teste Z binomial foi utilizado para comparar múltiplas proporções. Para todas as análises o nível de significância adotado foi de $p<0,05$.

4 RESULTADOS

No período de 2010 a 2012 nasceram 151.245 crianças no Estado de Mato Grosso, das quais 111.705 (73,86%) foram submetidas aos exames de triagem neonatal pela rede pública do Estado de Mato Grosso, sendo 36.351 (74,29%) em 2010, 38.168 (74,46%) em 2011 e 37.186 (72,84%) em 2012. Durante esse período, embora a cobertura da triagem neonatal pelo Programa estadual tenha sido estável no primeiro biênio analisado, houve redução significativa ($p<0,001$) no ano de 2012 (Tabela 1).

Na população avaliada, 50 crianças tiveram o diagnóstico confirmado de HC, sendo que 13 nasceram em 2010, 17 em 2011 e 20 em 2012.

Considerando o total de nascidos vivos triados entre 2010 e 2012 (111.705 crianças) e o número de diagnósticos nesse mesmo período (50 pacientes), determinou-se a prevalência de 1:2.234 para o HC no Programa de Triagem Neonatal no Estado de Mato Grosso, nos três anos de estudo. Não houve variação da frequência da doença a cada ano subsequente ($p=0,287$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos recém-nascidos segundo desempenho do Programa de Triagem Neonatal e prevalência de hipotireoidismo congênito – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Características da triagem neonatal	**Ano**			**Total**
	2010	**2011**	**2012**	
Nascidos vivos (N)	48.929*	51.261**	51.055**	151.245**
Crianças triadas (n)	36.351***	38.168***	37.186***	111.705***
Cobertura da triagem				
(%)	74,29	74,46	72,84	73,86
OR (tendência linear)	1,0	1,01	0,93	-
Valor de p§		<0,001		-
Hipotireoidismo congênito				
Número de crianças	13	17	20	50
Prevalência da doença	1:2.796	1:2.245	1:1.859	1:2.234
OR (tendência linear)	1,0	1,25	1,50	-
Valor de p§§		0,287		-

*Fonte:http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvmt.def;
**Fonte:http://www.saude.mt.gov.br/aplicativo/dw/pesquisa/acessado em 14/05/2013 com dados sujeitos à alterações;
***Fonte: relatório interno dos serviços prestados pelo SRTN/MT
§Teste qui-quadrado de Mantel-Haenzel para tendência linear = 28,04;
§§Teste qui-quadrado de Mantel-Haenzel para tendência linear = 1,14

A tabela 2 mostra que, das 111.705 crianças submetidas ao rastreamento neonatal no período de três anos, houve necessidade de reconvocação de 21.985 (19,68%) para a realização de um segundo exame de triagem neonatal, sendo estatisticamente significativos os aumentos que ocorreram entre os anos (p<0,001). Diversas foram as razões que justificaram essa necessidade, tendo sido a coleta inadequada da amostra do exame de triagem neonatal a principal causa, embora, em 1.367 (1,22%) crianças, o motivo foi a presença de quaisquer alterações nos valores do TSHneo, sendo 203 (0,56%) em 2010, 409 (1,07%) em 2011 e 755 (2,03%) RN em 2012, equivalendo

a aumentos significativos (p<0,001). Essas reavaliações das concentrações do TSHneo determinaram uma taxa de reconvocação de 122,38 crianças para cada 10.000 exames realizados, ao final de período de estudo.

Dentre as 1.367 crianças reconvocadas por alterações do TSHneo, em 723 (52,89%) foi devido aos níveis do TSHneo estarem entre 5,0 e 15,0 µUI/mL, o que gerou uma taxa de reconvocação de 0,65%, ou seja, para cada 10.000 exames realizados, foi necessário reconvocar 65 crianças pela suspeita de HC levantada no primeiro exame de TNN. Essas crianças foram distribuídas em 191 (0,53%) em 2010, 248 (0,65%) em 2011 e 284 (0,76%) em 2012 e, esses aumentos, a cada ano, foram significantes.

Os valores do TSHneo iguais ou inferiores a 0,13 µUI/mL foram responsáveis pelo restante das crianças, que necessitaram da coleta de uma segunda amostra de sangue total, mas que não teve relevância para o estudo.

Tabela 2 – Distribuição dos recém-nascidos segundo convocação para a recoleta do exame de triagem neonatal, do Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Triagem neonatal		**Ano**			**Total**	**Valor de p§**
		2010	**2011**	**2012**		
Crianças triadas* (n)		36.351	38.168	37.186	111.705	
Reconvocação*						
Geral	(n)	6.201	7.343	8.441	21.985	
	(%)	17,06	19,24	22,70	19,68	
	OR	1,0	1,16	1,43	-	<0,001
Por TSHneo†	(n) (%)	203 (0,56)	409 (1,07)	755 (2,03)	1.367 (1,22)**	
	OR	1,0	1,93	3,69	-	<0,001
5,0 – 15,0	(n) (%)	191 (0,53)	248 (0,65)	284 (0,76)	723 (0,65)***	
	OR	1,0	1,24	1,46	-	<0,001
≤ 0,13	(n) (%)	12 (0,03)	161 (0,42)	471 (1,27)	644 (0,58)	-

§Teste qui-quadrado de Mantel-Haenzel para tendência linear
*Fonte: relatório interno dos serviços prestados pelo SRTN/MT; **122,38/10.000 exames de TNN; ***65/10.000 exames de TNN; †TSHneo expresso µUI/mL

Na tabela 3 estão distribuídos os dados do Programa Estadual de Triagem Neonatal com relação às idades de coleta e de liberação do exame de TNN, assim como o fluxo desse exame no SRTN-MT, entre as crianças do grupo I.

Durante o período de estudo, foram selecionadas 220 crianças com o exame de TNN normal e que foram alocadas no grupo I (controle). Destas, 55 nasceram em 2010, 75 em 2011 e 90 em 2012. Nos três anos do estudo, a média e o DP de idade à época da coleta da amostra do TP foram de 5,01 dias de vida (DP=1,02), sem diferença entre os anos de 2010 a 2012 (p=0,838) e a mediana manteve-se inalterada em 5 dias de vida. A média, o DP e a mediana para o

intervalo de tempo entre a coleta do sangue total em papel de filtro e a entrada da amostra no SRTN-MT foram de 9,05 dias (DP=8,38) e de 7 dias, respectivamente, não tendo sido verificadas diferenças entre os três anos do estudo (p=0,215).

O tempo decorrido para a realização do exame após a entrada no SRTN-MT foi, em média, de 3,33 dias (DP=1,90) com diferença significativa entre os anos de estudo (p<0,001). A mediana manteve-se estável em 2 a 4 dias, entre os anos de 2010 e 2012. O tempo despendido para a liberação do resultado do exame de TNN foi, em média, de 10,38 dias (DP=6,01) e uma diferença significante foi observada apenas entre os anos de 2011 e 2012 (p<0,001). A mediana de 8 dias foi a mesma nos dois extremos do estudo. Já a idade mediana à época da liberação do exame de TNN foi de 22 dias de vida e, a média, de 24,45 dias de vida (DP=10,84). As crianças nascidas no ano de 2011 foram as que obtiveram a maior média de idade na ocasião da liberação do exame de TNN, com 28,28 dias (DP=12,77) de vida e esta foi significativamente diferente daquelas dos anos de 2010 e 2012 (p<0,001).

Tabela 3 – Desempenho do Programa de Triagem Neonatal de acordo com o fluxo do exame de triagem neonatal no grupo I – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Indicadores do exame de triagem neonatal (dias)	Ano			Total (n=220)	Valor de p§
	2010 (n=55)	2011 (n=75)	2012 (n=90)		
Indicador idade da coleta					
Idade na coleta da amostra do exame de TNN*					
Média	4,95	5,05	5,01	5,01	0,838
(DP)	(1,16)	(0,97)	(0,98)	(1,02)	
Mediana	5,0	5,0	5,0	5,0	
Indicador tempo decorrido					
Tempo entre a coleta do exame e a entrada no SRTN**					
Média	7,71	10,28	8,86	9,05	0,215
(DP)	(4,66)	(10,79)	(7,76)	(8,38)	
Mediana	7,0	7,0	6,5	7,0	
Tempo entre a entrada no SRTN e realização do exame					
Média	1,73	3,16	4,46	3,33	<0,001
(DP)	(0,99)	(1,76)	(1,67)	(1,90)	
Mediana	2,0	3,0	4,0	3,0	
Tempo entre a entrada no SRTN e liberação do resultado					
Média	9,49	12,95	8,79	10,38	<0,001
(DP)	(5,97)	(6,51)	(4,84)	(6,01)	
Mediana	8,0	12,0	8,0	8,0	
Indicador idade da liberação					
Idade na liberação do exame					
Média	22,15	28,28	22,66	24,45	<0,001
(DP)	(7,61)	(12,77)	(9,98)	(10,84)	
Mediana	22,0	23,0	19,0	22,0	

*TNN = teste de triagem neonatal; **SRTN = Serviço de Referência em Triagem Neonatal; §Análise de variância (Anova) com comparação múltipla de Bonferroni

Na tabela 4 estão dispostos os dados do Programa Estadual de Triagem Neonatal com respeito à idade na coleta e na liberação dos exames de TNN,

bem como o fluxo do exame de triagem neonatal no SRTN-MT entre as crianças do grupo II.

Durante o período de estudo, 50 crianças tiveram o diagnóstico confirmado de HC, das quais 44 crianças atenderam aos critérios de inclusão e fizeram parte do grupo de estudo (grupo II). Foram excluídas seis crianças desse grupo: duas por terem o peso ao nascer inferior a 2500 gramas; uma com hidrocefalia isolada; outra por ter hidrocefalia associada a baixo peso ao nascer; uma quinta criança por malformações múltiplas e, a última, foi aquela que teve o diagnóstico tardio de HC, pois o TP foi feito apenas quando as manifestações clássicas da doença já se faziam presentes.

Das 44 crianças com HC que fizeram parte do estudo, 11 nasceram em 2010, 15 em 2011 e 18 em 2012. Verificou-se que a idade média para a realização do teste de TNN, de 2010 a 2012, foi de 13,11 dias (DP=17,44), com uma mediana de 9 dias de vida. Não houve diferença entre os anos (p=0,484). Um número significativo de crianças (n=31 crianças; 70,45%) colheu o exame de TNN entre 7 e 30 dias de vida (p<0,001), sendo observado uma redução posterior significante (p=0,011), no número de crianças que foram rastreadas após 30 dias.

O intervalo de tempo entre a coleta do sangue total em papel de filtro e a entrada da amostra no SRTN-MT teve como média, DP e mediana, 6,5 dias (DP=5,83) e 5 dias, respectivamente, não tendo havido diferenças entre os anos (p=0,759). A mediana para esse mesmo intervalo variou de 4,5 a 6 dias nos anos de estudo.

O tempo gasto para a realização do exame de TNN após sua entrada no SRTN-MT foi, em média, de 3,41 dias (DP=2,06), com uma mediana de 3 dias. Em 2010, essa média foi de 1,45 dias (DP=1,04) e que se mostrou significativamente diferente (p<0,001) com relação às médias obtidas em 2011 (média=3,60 dias; DP=1,92) e 2012 (média=4,44 dias; DP=1,85). Não houve diferença entre as médias dos anos de 2011 e 2012. A mediana de 4 dias foi o maior tempo gasto pelo laboratório do SRTN-MT em realizar o exame de TNN, enquanto o tempo de um dia para a realização do exame, como ocorreu em 2010, mostrou o melhor desempenho do serviço.

O tempo despendido para a liberação do resultado do exame de TNN pelo SRTN-MT no período observado foi, em média, de 8,91 dias (DP=3,48), com uma mediana de 8 dias. O ano de 2011 teve uma mediana de 12 dias e uma média de 10,60 dias (DP=3,64), que foi estatisticamente diferente apenas do ano de 2010 (média=7,45 dias; DP=3,27) (p<0,049), mas sem diferença com o ano de 2012. Também não houve diferença nesta média entre os anos de 2010 e 2012.

A mediana de idade das crianças do grupo II, no momento da liberação do exame do teste do pezinho foi de 24 dias de vida, com uma média de 28,55 dias (DP=19,78). As crianças nascidas no ano de 2012 foram as que exibiram a maior média de idade na ocasião da liberação do exame de TNN, com 31,61 dias (DP=27,24), seguido por 30,53 dias (DP=14,57) em 2011, ambos com aproximadamente 10 dias a mais do que o ano de 2010, com média de 20,82 dias (DP=5,84), contudo sem diferença entre os anos (p=0,330).

Tabela 4 – Desempenho do Programa de Triagem Neonatal de acordo com o fluxo do exame de triagem neonatal no grupo II – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Indicadores do exame de triagem neonatal (dias)	Ano			Total (n=44)	Valor de p§
	2010 (n=11)	2011 (n=15)	2012 (n=18)		
Indicador idade da coleta					
Idade na coleta da primeira amostra do exame de TNN*					
Média	8,00	13,20	16,17	13,11	0,484
(DP)	(3,32)	(12,47)	(24,66)	(17,44)	
Mediana	7,0	8,0	9,0	9,0	
Época de vida na coleta (dias)					
2 a 6	4	2	4	10	-
7 a 30	7	12	12	31	<0,001§§
Acima de 30	-	1	2	3	0,011§§
Indicador tempo decorrido					
Tempo entre a coleta do exame e a entrada no SRTN**					
Média	5,36	6,73	7,00	6,50	0,759
(DP)	(2,58)	(5,32)	(7,58)	(5,83)	
Mediana	5,0	6,0	4,5	5,0	
Tempo entre a entrada no SRTN e realização do exame					
Média	1,45	3,60	4,44	3,41	<0,001
(DP)	(1,04)	(1,92)	(1,85)	(2,06)	
Mediana	1,0	3,0	4,0	3,0	
Tempo entre a entrada no SRTN e liberação do resultado					
Média	7,45	10,60	8,39	8,91	0,049
(DP)	(3,27)	(3,64)	(3,05)	(3,48)	
Mediana	7,0	12,0	8,0	8,0	
Indicador idade da liberação					
Idade na liberação do exame					
Média	20,82	30,53	31,61	28,55	0,330
(DP)	(5,84)	(14,57)	(27,24)	(19,78)	
Mediana	21,0	27,0	22,0	24,0	

*TNN = teste de triagem neonatal; **SRTN = Serviço de Referência em Triagem Neonatal;; §Anova com comparação múltipla de Bonferroni; §§Teste Z binomial

Na tabela 5 são apresentados os dados dos dois grupos (estudo e controle) relativos ao fluxo dos exames de triagem neonatal e as idades em que ocorreram a coleta e a liberação desses exames.

Observamos que foi significativa ($p<0,001$) a diferença entre os dois grupos com relação à idade em que foi realizado o procedimento de coleta da amostra. As crianças do grupo controle obedeceram ao critério de coleta do exame entre o 2º e o 6º dias de vida, diferentemente das crianças do grupo II, nas quais a idade à época da coleta do exame foi uma decisão dos responsáveis pela criança. A média de idade e o DP na ocasião da liberação do exame de TNN pelo SRTN-MT foi de 24,45 dias de vida (DP=10,84) para o grupo I e de 28,55 dias (DP=19,78) para o grupo II. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as medianas nos dois grupos ($p=0,185$).

Também o intervalo de tempo gasto para a entrada do exame no SRTN após a coleta da amostra não foi diferente ($p=0,059$) entre os grupos.

Foi avaliado o andamento na realização e liberação do exame de TNN após dar entrada no SRTN-MT. A primeira avaliação foi direcionada ao desempenho do profissional do laboratório quanto ao tempo gasto para a realização do exame e, a segunda, serviu de base para avaliar o setor de digitação eletrônica dos resultados. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à mediana de tempo utilizado para a realização do exame de TNN ($p=0,894$), da mesma forma que para a liberação do resultado do TP ($p=0,409$).

Tabela 5 – Desempenho do Programa de Triagem Neonatal de acordo com o fluxo do exame de triagem neonatal no grupo I e II – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Indicadores do exame de TNN* (dias)	Grupo I (n=220)	Grupo II (n=44)	Valor de p§
Indicador idade da coleta			
Idade na coleta da primeira amostra do exame de TNN*			
Média (DP)	5,01 (1,02)	13,11 (17,44)	
Mediana	5,0	9,0	<0,001
Indicador tempo decorrido			
Tempo entre a coleta do exame e a entrada no SRTN**			
Média (DP)	9,05 (8,38)	6,50 (5,83)	
Mediana	7,0	5,0	0,059
Tempo entre a entrada no SRTN e realização do exame			
Média (DP)	3,33 (1,90)	3,41 (2,06)	
Mediana	3,0	3,0	0,894
Tempo entre a entrada no SRTN e liberação do exame			
Média (DP)	10,38 (6,01)	8,91 (3,48)	
Mediana	8,0	8,0	0,409
Indicador idade da liberação			
Idade na liberação do exame			
Média (DP)	24,45 (10,84)	28,55 (19,78)	
Mediana	22,0	24,0	0,185

*TNN = teste de triagem neonatal; **SRTN = Serviço de Referência em Triagem Neonatal;
§Teste de Mann-Whitney

Na comparação entre os grupos, apresentada na tabela 6, a diferença na distribuição de frequência quanto ao sexo das crianças foi estatisticamente significativa (p=0,049), com maior proporção do sexo masculino no grupo I (53,64%) e feminino no grupo II (61,36%). Houve igualmente uma diferença expressiva entre os grupos, quanto à cor das crianças (p<0,001), observando-se maior frequência da cor branca no grupo de estudo (61,36%) e não branca no grupo controle (77,27%). A média de peso de nascimento entre os dois grupos não diferiu estatisticamente (p=0,075).

Tabela 6 – Características demográficas e neonatais das crianças dos grupos I e II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Variáveis	**Grupos**		**Valor de p**
	Grupo I (n=220)	**Grupo II (n=44)**	
Sexo			
Masculino – n (%)	118 (53,64)	17 (38,64)	0,049§
Feminino – n (%)	102 (46,36)	27 (61,36)	
Proporção M/F	1:0,9	1:1,6	
Cor			
Branca – n (%)	50 (22,73)	27 (61,36)	<0,001§
Não Branca – n (%)	170 (77,27)	17 (38,64)	
Peso de nascimento (g)			
Mediana	3335,0	3182,5	
Média (DP)	3350,50 (403,834)	3231,55 (294,477)	0,075*
Mínimo – Máximo	2550-4700	2550-4300	

§Teste exato de Fisher; *Teste *t* Student

A tabela 7 exibe os achados clínicos observados nas crianças com HC por ocasião da primeira consulta no SRTN-MT.

Os sinais mais frequentes foram: pele moteada em 27 crianças (61,36%), que foi o sinal preponderante, seguido por icterícia prolongada observada em 19 crianças (43,18%) e, da mesma forma, a hérnia umbilical esteve presente em 19 (43,18%) e distensão abdominal em 17 pacientes (38,64%).

A presença de pele áspera, seca e fria foi registrada entre 15% a 20% das crianças com essa enfermidade, assim como ponte nasal deprimida e protrusão lingual, nessa mesma proporção. Não foram estabelecidos critérios para a medida da fontanela anterior e posterior, portanto o registro de medida da fontanela foi baseada na experiência do observador e, desse modo, 7 (15,90%) crianças apresentaram fontanela anterior ampla, bem como em 6 (13,64%) delas havia anotação de fontanela posterior alargada.

Embora seja um sinal característico, em muitas crianças com HC, a macroglossia foi observada em apenas 5 crianças (11,36%). O sopro cardíaco foi igualmente percebido em 5 crianças (11,36%) e, em apenas uma foi diagnosticada a presença de comunicação inter-atrial (CIA), sendo que as demais aguardam avaliação cardiológica.

Sintomas, como: constipação, edema periorbitário e palidez cutânea, bem como a ausência de sinais e sintomas à primeira consulta ocorreram em apenas 4 crianças (9,09%).

Os achados menos observados foram: dificuldade de alimentação, hipotonia e bradicardia em 2 crianças (4,55%), seguidos por letargia e suturas amplas, igualmente incomuns.

A queda do coto umbilical das crianças com HC deu-se, em média, com 9,7 dias (DP=3,7).

Tabela 7 – Sinais e sintomas presentes na primeira consulta nas 44 crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Sinais e sintomas listados no questionário	Frequência	%
Pele		
Moteada	27	61,36
Áspera	9	20,45
Fria e seca	7	15,90
Sistema Digestório		
Distensão abdominal	17	38,64
Constipação	4	9,09
Dificuldade de alimentação	2	4,55
Fácies		
Ponte nasal deprimida	8	18,18
Protrusão lingual	7	15,90
Macroglossia	5	11,36
Edema Palpebral	5	11,36
Edema Periorbitário	4	9,09
Sistema Nervoso		
Fontanela anterior ampla	7	15,90
Fontanela posterior ampla	6	13,64
Suturas amplas	3	6,82
Letargia	3	6,82
Hipotonia	2	4,55
Aparelho cardiocirculatório		
Sopro cardíaco	5	11,36
Bradicardia	2	4,55
Outros		
Icterícia acima de 10 dias	19	43,18
Hérnia Umbilical	19	43,18
Rouquidão	6	13,64
Palidez cutânea	5	11,36
Palidez de mucosa	4	9,09
Ausência de sintomas	4	9,09
Queda coto umbilical (média em dias e DP)		9,7 (DP=3,7)

Os valores do TSHneo das crianças do grupo I e II encontram-se na tabela 8. Valores do TSHneo expressos como >250,00 µUI/mL foram transformados em 251,00 µUI/mL. As medianas dos níveis do TSHneo nos grupos I e II diferiram estatisticamente (p<0,001).

Tabela 8 – Níveis do TSHneo do grupo I e do primeiro TSHneo do grupo II, segundo mediana, valores mínimo e máximo, entre as crianças atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Medidas	**TSHneo (µUI/mL)**		**Valor de p§**
	Grupo I (n=220)	**Grupo II (n=44)**	
Mediana	1,15	26,55	<0,001
Mínimo – Máximo	0,14 – 4,70	5,10 – 251,00	
Média (DP)	1,40 (1,02)	93,97 (98,15)	

§Teste de Mann-Whitney

As concentrações do primeiro TSHneo, do TSH e T4 livre no soro das crianças do grupo II são apresentadas na tabela 9. Em algumas crianças do grupo II houve necessidade de um segundo teste de TNN para reavaliação do TSHneo, em função de valores alterados, conforme o protocolo do SRTN-MT mostrado na figura 1.

Em apenas uma criança do grupo II os exames confirmatórios foram colhidos após o início do tratamento e, embora ainda se mostrasse alterado, não foi incluído no cálculo estatístico para o TSH e T4 livre no soro. Assim, em relação ao nível do TSH confirmatório (em soro), a média nos 43 casos de HC confirmados foi de 86,719 µUI/mL (DP=52,345) e mediana de 101,000 µUI/mL (10,070 - 151,000 µUI/mL). Os valores do TSH no soro expressos como

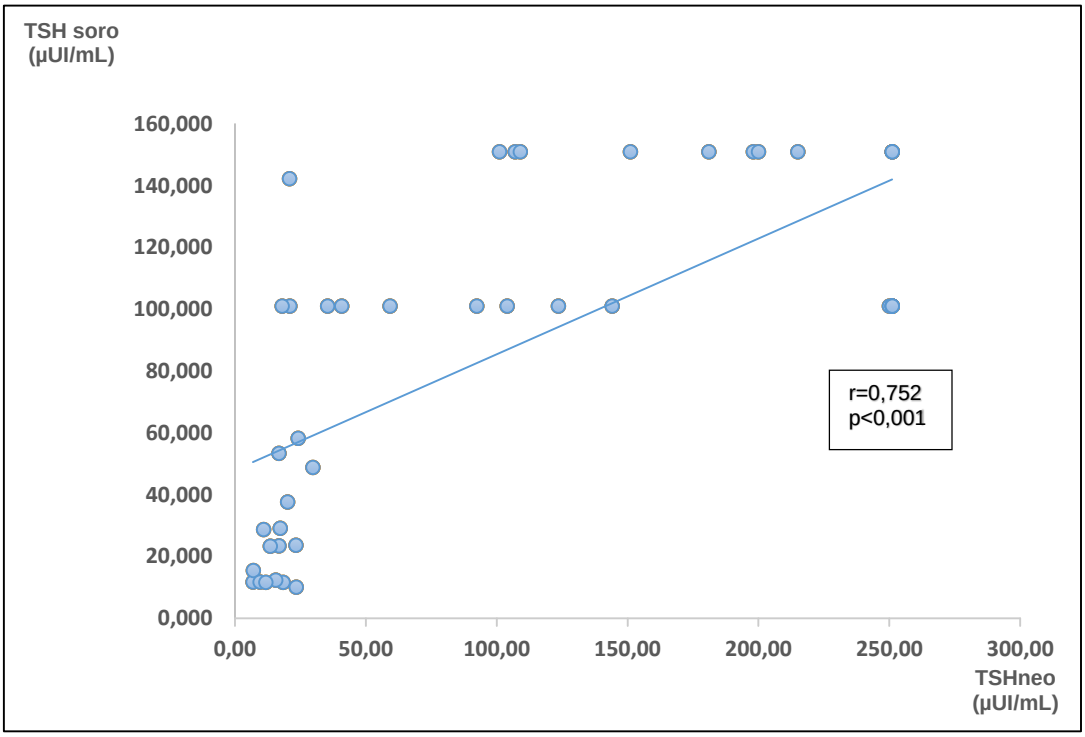
>100,000 μUI/mL e >150,000 μUI/mL foram transformados em 101,000 μUI/mL e 151,000 μUI/mL, respectivamente. Em relação à média do T4 livre no soro, nos casos confirmados, foi de 0,70 ng/dL (DP=0,39) e, a mediana, de 0,62 ng/dL (0,11 a 1,44 ng/dL). Valores de T4 livre no soro expressos como <0,40 ng/dL foram transformados em 0,39 ng/dL.

Tabela 9 – Distribuição dos valores do primeiro TSHneo, TSH no soro e T4 livre nas crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Medidas	Exame de triagem neonatal		Exames confirmatórios	
	TSHneo (μUI/mL)(1)	TSHneo (μUI/mL)(2)	TSH no soro (μUI/mL)(2)	T4 livre no soro (ng/dL)(2)
Média	93,97	91,46	86,719	0,70
Mediana	26,55	23,40	101,000	0,62
Desvio Padrão	98,15	97,87	52,345	0,39
Mínimo–Máximo	5,10 - 251,00	5,10 - 251,00	10,070 - 151,000	0,11-1,44

(1) n=44 crianças; (2) n=43 crianças;

A figura 3 corresponde à correlação entre o primeiro TSH neonatal ou o segundo TSHneo, no caso das crianças que tiveram recoleta, e o TSHsoro de 43 crianças que tiveram o diagnóstico confirmado de HC. A opção, em alguns casos pelo segundo TSHneo, deve-se ao fato deste exame ser o que mais se correlaciona com o exame confirmatório pela proximidade da coleta entre os dois exames. Faltaram dados sobre o exame confirmatório de uma criança, pois essa já havia iniciado o tratamento. O teste de Spearman mostrou uma forte correlação entre essas duas variáveis (r=0,752; p<0,001).



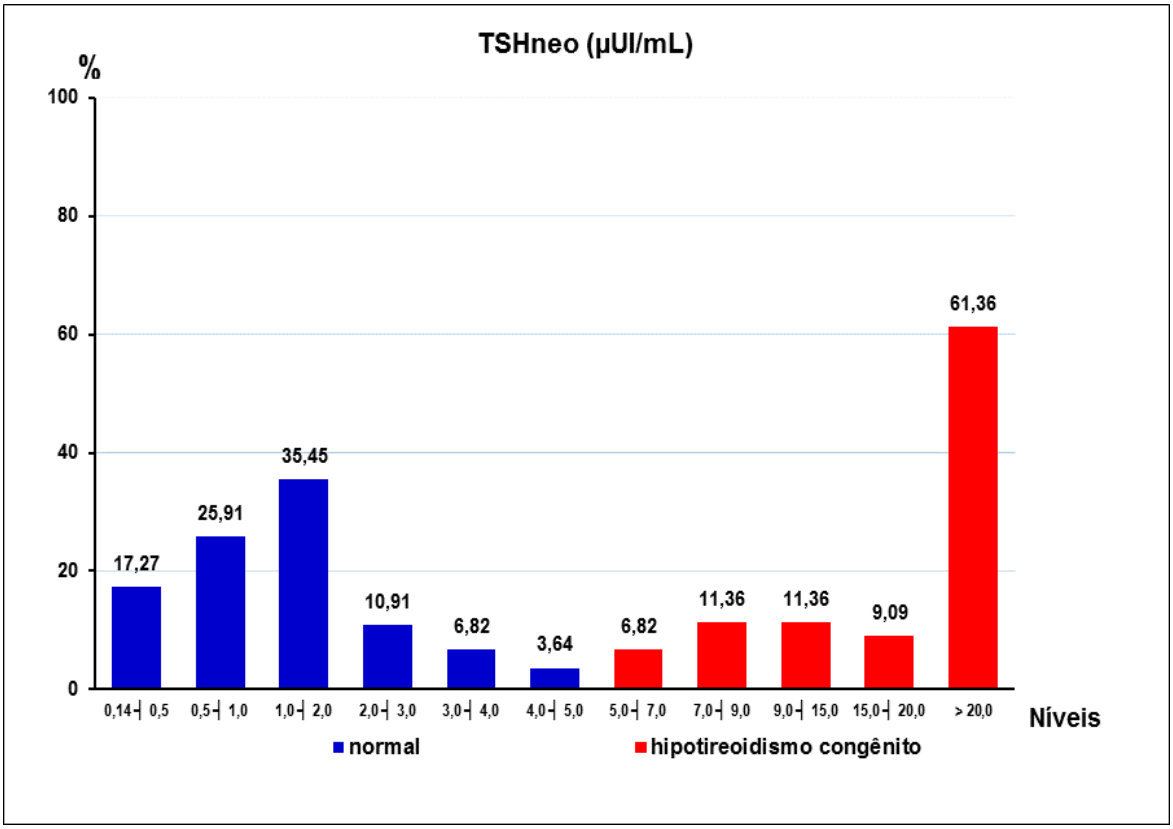
Teste de correlação de Spearman

Figura 3 – Diagrama de dispersão entre TSHneo e TSH no soro das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012

A figura 4 apresenta a distribuição dos valores do TSH neonatal das 264 crianças que foram avaliadas no estudo, sendo 220 do grupo I e 44 crianças do grupo II. Aproximadamente 80% das crianças com TNN normais, apresentaram valores do TSHneo abaixo de 2,0 µUI/mL e, em torno de 20%, entre 2,0 e 5,0 µUI/mL.

Os níveis do primeiro TSHneo entre as crianças com diagnóstico de HC, foram maiores do que 9,0 µUI/mL em 81,81% dos casos, estando a distribuição dessas crianças concentradas em sua grande maioria (61,36%) na faixa do TSHneo acima de 20,0 µUI/mL enquanto, em 11,36% delas, os valores do

TSHneo estavam entre 9,0 e 15,0 µUI/mL. Uma parcela ainda menor (6,82%) apresentou níveis do TSHneo entre 5,0 e 7,0 µUI/mL.

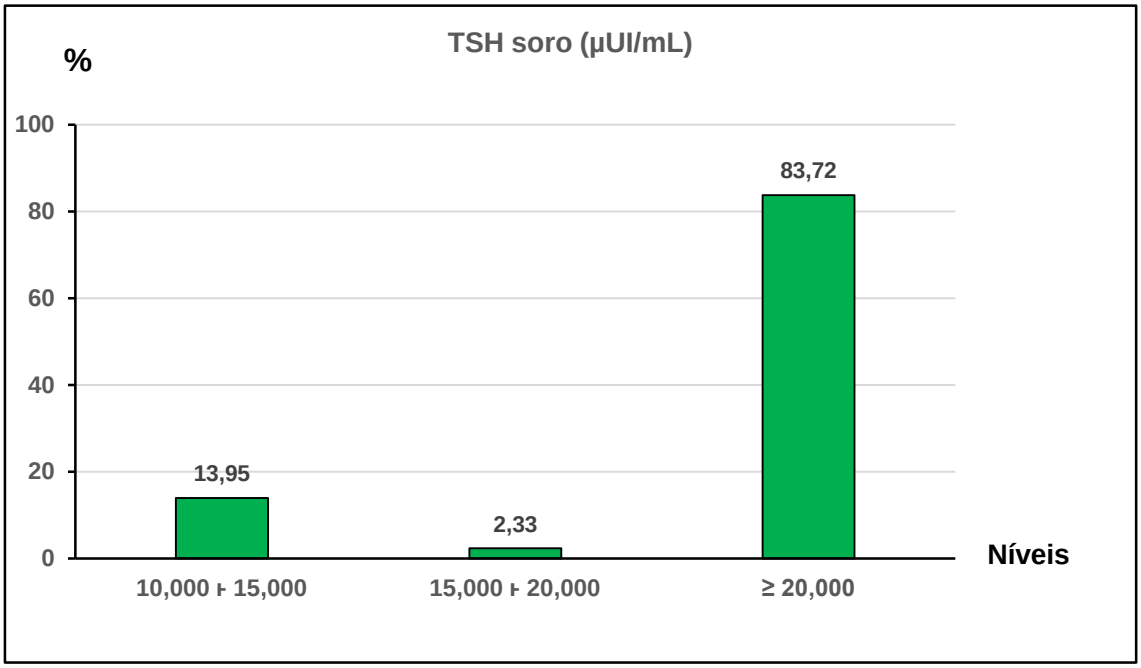


n=264 crianças

Figura 4 – Distribuição de frequência, em percentual, das crianças segundo os níveis do TSHneo no grupo I e do primeiro TSHneo no grupo II, do Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

A figura 5 mostra a distribuição dos valores do TSH no soro das crianças que tiveram o diagnóstico confirmado de HC. Para as análises das figuras 5 e 6, foram estudadas 43 crianças com HC, pois em uma criança, a avaliação laboratorial, que confirmou a doença, só foi possível uma semana após o início do tratamento.

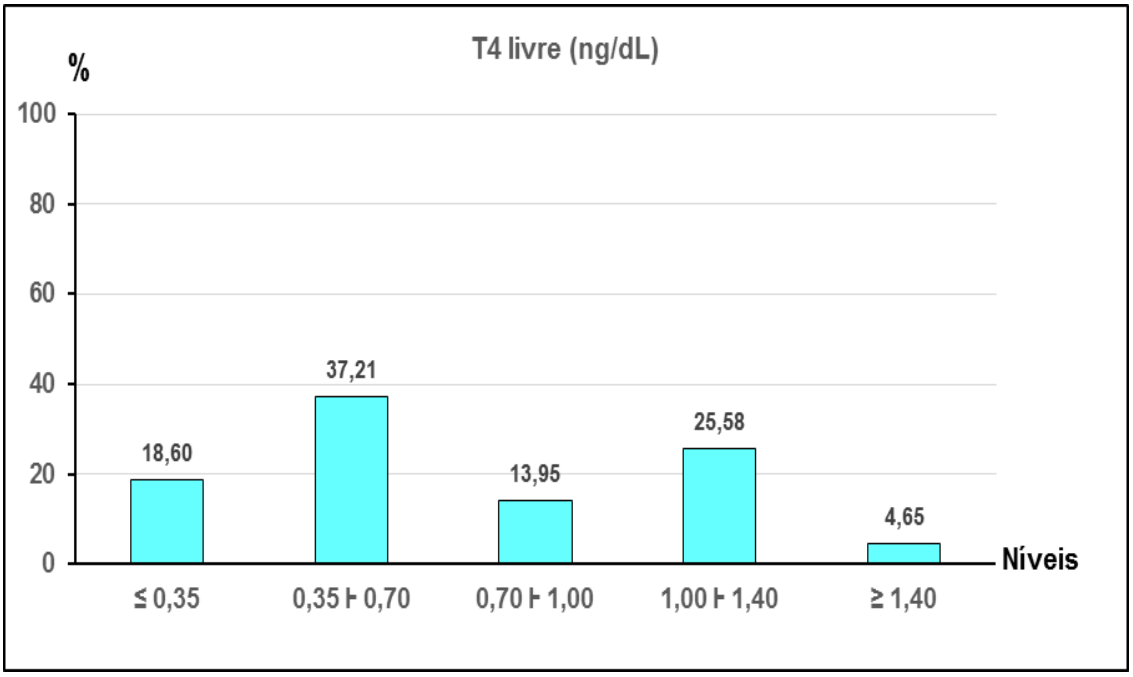
Em 83,72% dessas crianças, o TSH confirmatório estava acima de 20,000 µUI//mL, enquanto que, em praticamente 14% delas, os níveis do TSH confirmatório variaram de 10,000 e 15,000 µUI//mL, resultados esses relativamente baixos.



n=43 crianças; VR para TSH no soro variam conforme a idade (vide Quadro 1)

Figura 5 – Distribuição de frequência, em percentual, das crianças do grupo II, segundo os níveis do TSH no soro, do Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

A figura 6 representa a distribuição percentual dos valores de T4 livre no soro das crianças que tiveram o diagnóstico confirmado de HC (grupo II). Em 55,81% dessas crianças, as concentrações de T4 livre estavam abaixo do valor mínimo de referência do laboratório. No entanto, uma parcela de 44,18% dos exames estava dentro da faixa de normalidade. O maior valor de T4 livre no soro, na população estudada, estava em 1,44 ng/dL.



n=43 crianças; VR do T4 livre no soro = 0,7 a 1,80 ng/dL.

Figura 6 – Distribuição de frequência, em percentual, das crianças do grupo II, segundo os níveis de T4 livre, do Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Na tabela 10 estão os achados do ultrassom da glândula tireoide das crianças que tiveram o diagnóstico de HC confirmado. Embora a amostra que compôs o grupo II tenha sido de 44 crianças, uma criança faleceu antes da realização do exame de USG. Deste modo, para a análise dos achados de USG de tireoide e correlação com os níveis hormonais, tanto da triagem neonatal, como daqueles que confirmaram a doença, foram estudadas 43 crianças.

Nas situações onde a glândula não foi visualizada ou quando a mesma apresentou dimensões reduzidas, foi adotado o termo disgenesia tireoidiana. Essa condição esteve presente em 22 (51,17%) crianças sendo, portanto, a principal causa de HC entre aquelas afetadas.

Em 44,19% (n=19) das crianças, a tireoide estava localizada em sua posição habitual e tinha o aspecto considerado normal pelo observador. Em duas (4,65%), o USG revelou que a glândula estava eutópica, mas tinha dimensões aumentadas. Em nenhuma delas a presença de bócio foi registrada.

Tabela 10 – Resultados das USG das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Ano	Dimensão da tireoide pela ultrassonografia				n
	Normal	Disgenesia tireoidiana		Aumentada	
		Não Visualizada	Reduzida		
2010	7	4	-	-	11
2011	7	8	-	-	15
2012	5	9	1	2	17
		21	1		
Total (%)	19 (44,19)	22 (51,17)		2 (4,65)	43 (100)

Na tabela 11 estão os dados das crianças do grupo II com relação aos achados ultrassonográficos, comparando a disgenesia tireoidiana e a glândula tireoide normal, que foi descrita como de aparência e localização normais. Das 44 crianças que tiveram o diagnóstico da doença, 41 possuíam os atributos necessários para o cálculo estatístico da tabela 11, sendo que uma faleceu antes da realização do exame e duas outras não se encaixaram dentro do conceito de glândula normal. Não houve diferença estatística entre esses dois achados (p=0,639).

Tabela 11 – Comparação dos achados ultrassonográficos normal e disgenesia tireoidiana das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

	Dimensão da tireoide pela USG			
Medidas	**Normal**	**Disgenesia tireoidiana**	**Total**	**Valor de p§**
n	19	22	41	
%	46,34	53,65	100	
IC (95%)	30,66 – 62,58	37,42 – 69,34	-	0,639

§Teste exato de Fisher

A tabela 12 exibe a distribuição dos valores do primeiro TSHneo com os achados da USG da glândula tireoide em relação a suas dimensões. Para a análises desses dados foram estudadas 43 crianças com HC. A escolha da amostra seguiu os mesmos critérios alegados na tabela 9. Das oito crianças que apresentaram valores do TSHneo entre 5,10 e 10,0 µUI/mL, a glândula foi considerada normal em sete delas, ao passo que, das 30 crianças cujos valores do TSHneo eram iguais ou superiores a 15,0 µUI/mL, em um terço delas, nenhuma alteração ultrassonográfica foi encontrada. No entanto, observou-se que, aproximadamente 2/3 dessas crianças apresentaram disgenesia tireoidiana.

O aumento das dimensões da glândula foi detectado em uma menor proporção de crianças examinadas (dois casos) e esteve presente tão somente em crianças cujos níveis do TSHneo estavam acima de 10,0 µUI/mL.

Tabela 12 – Achados ultrassonográficos e valores do primeiro TSHneo das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Dimensão da tireoide pela ultrassonografia					
TSHneo (μUI/mL)	**Normal**	**Disgenesia tireoidiana**		**Aumentada**	**n**
		Não Visualizada	**Reduzida**		
5,10-10,00	7	1	-	-	8
10,00-15,00	1	3	-	1	5
≥15,00	11	17	1	1	30
		21	1		
Total (%)	19 (44,19)	22 (51,17)		2 (4,65)	43 (100,0)

Na tabela 13 encontram-se os achados ultrassonográficos específicos de acordo com os níveis do primeiro TSHneo, nas crianças afetadas por HC. Para a análises desses dados foram estudadas 41 crianças com HC, a exemplo da amostra analisada na tabela 11.

Das 19 crianças que apresentaram USG de tireoide normal, sete apresentaram valores do TSHneo entre 5,0 e 10,0 µUI/mL e, em quase 2/3 dessas crianças, o teste de TNN apresentou valores do TSHneo maiores ou iguais a 15,0 µUI/mL. Das 22 em que a USG mostrou disgenesia tireoidana, na grande maioria (n=18; 81,81%), os valores do TSHneo estavam maiores ou iguais a 15,0 µUI/mL.

Houve uma forte associação entre os níveis do TSHneo e as dimensões da glândula nas crianças com HC. A chance das crianças com disgenesia tireoidiana terem valores de THSneo acima de 15,0 µUI/mL foi de 11,45 maior em relação àquelas com TSHneo entre 5,10 e 10,0 µUI/mL (p=0,043).

Tabela 13 – Achados ultrassonográficos específicos de acordo com os níveis do primeiro TSHneo das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

TSHneo (µUI/mL)	Dimensão da tireoide pela ultrassonografia		n	OR (IC95%)	Valor de p§
	Normal	Disgenesia tireoidiana			
5,10-10,00	7	1	8	1	
10,00-15,00	1	3	4	21 (0,84-618,60)	0,043
≥15,00	11	18	29	11,45 (1,41-273,00)	
Total	19	22	41		

§Teste de qui-quadrado de Mantel-Haenzel para tendência linear

A tabela 14 exibe a distribuição dos valores do TSH no soro com os achados da USG da glândula tireoide em relação a suas dimensões. Embora a amostra que compôs o grupo II tenha sido de 44 crianças, uma faleceu antes da realização do exame de USG e, numa segunda, faltaram dados do exame confirmatório. Deste modo, para os achados de USG de tireoide e correlação com os níveis hormonais confirmatórios, a amostra analisada foi de 42 crianças.

As dimensões da glândula foram consideradas normais em todas as crianças (n=6) nas quais os valores do TSH no soro estavam entre 10,000 e 15,000 µUI/mL. Em 36 crianças com HC, com concentrações do TSH sérico eram maiores ou iguais a 15,000 µUI/mL, 21 (50,0%) apresentavam disgenesia tireoidiana, enquanto em 13 a glândula foi considerada normal. Os dados mostram que os níveis mais elevados do TSH no soro associaram-se à presença de disgenesia tireoidiana (p=0,007).

Tabela 14 – Achados ultrassonográficos *e* valores do TSH no soro das crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

TSH no soro (µUI/mL)	Dimensão da tireoide pela ultrassonografia				n	Valor de p§
	Normal	Disgenesia tireoidiana		Aumentada		
		Não visualizada	Reduzida			
10,000-15,000	6	-	-	-	6	0,007
≥15,000	13	20	1	2	36	
Total (%)	19 (45,24)	21 (50,0)		2 (4,76)	42 (100,0)	

§Teste exato de Fisher

A tabela 15 exibe a distribuição dos valores de T4 livre no soro e os achados da USG da glândula tireoide com relação a suas dimensões. O grupo II foi constituído por 44 crianças, mas para a análise da tabela abaixo, foi necessário a exclusão de duas delas, uma em função do falecimento antes da realização da USG de tireoide e a outra por falta de dados do exame hormonal confirmatório. Deste modo, para a avaliação da correlação entre os achados de USG de tireoide e os níveis hormonais confirmatórios, foram examinados os dados de 42 crianças.

Verificou-se que, das 22 crianças que apresentaram valores de T4 livre abaixo de 0,7 ng/dL, as dimensões da glândula foram consideradas normais em seis delas, a disgenesia ocorreu em 15 e, em apenas um recém-nascido, as dimensões estavam aumentadas. Os dados mostram que os níveis de T4 livre inferiores a 0,7 ng/dL estavam associados à presença de disgenesia tireoidiana (p=0,013).

Em 20 crianças as concentrações de T4 livre eram iguais ou maiores do que 0,7 ng/dL, não tendo sido observada alteração na glândula em 13 crianças, enquanto em 6 detectou-se disgenesia tireoidiana e aumento em apenas uma.

Tabela 15 – Achados ultrassonográficos e valores do T4 livre nas crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

T4 livre (ng/dL)	Dimensão da tireoide pela ultrassonografia				n	Valor de p[§]
	Normal	Disgenesia tireoidiana		Aumentada		
		Não Visualizada	Reduzida			
< 0,70	6	15	-	1	22	0,013
≥ 0,70	13	5	1	1	20	
		20	1			
Total (%)	19 (45,24)	21 (50,0)		2 (4,76)	42 (100,0)	

[§]Teste exato de Fisher

A figura 7 apresenta a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*) relativa aos níveis do TSHneo das crianças sem diagnóstico de hipotireoidismo congênito, que perfizeram o número de 364 crianças e, os níveis do primeiro TSHneo das 44 crianças com diagnóstico confirmado de HC atendidas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal, de Mato Grosso, no período de 2010 a 2012, totalizando 408 crianças.

Com base nos dados do Programa utilizados para a construção da curva ROC, a frequência da doença na amostra estudada foi de 10,8%, calculada por meio da razão entre o número de crianças que tiveram o diagnóstico confirmado

de HC, pelo número total de crianças selecionadas para a construção da curva ROC, multiplicado por 100. A área sob a Curva ROC foi de 98,98% (IC95% = 97,5 a 99,7) e p<0,0001.

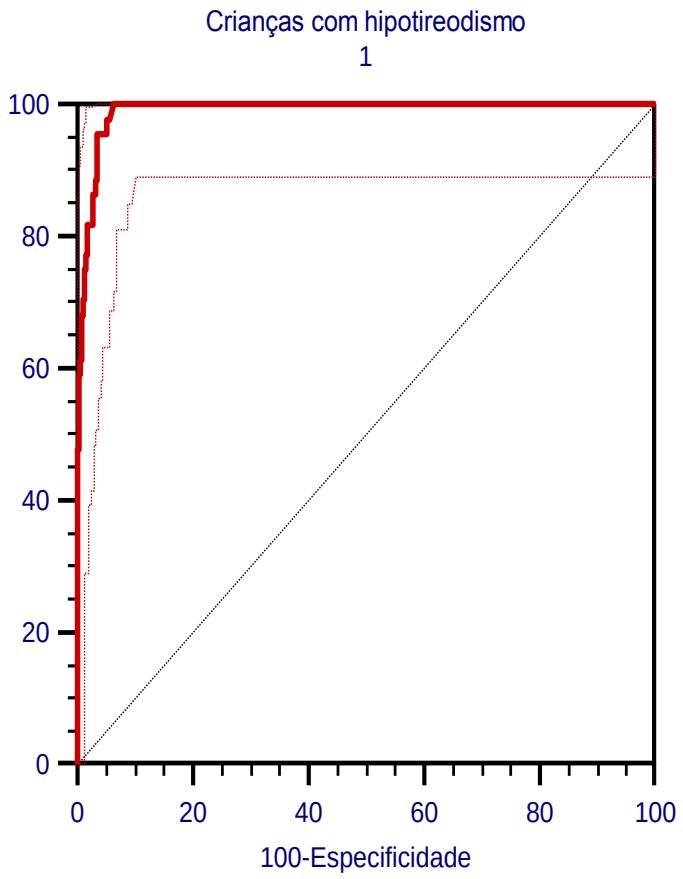


Figura 7 – Curva ROC. Níveis do TSHneo das crianças sem diagnóstico de hipotireoidismo congênito e com diagnóstico confirmado, do Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Área sob a curva ROC (ASR)		*0,989885*
Erro Padrão[a]		*0,00365*
Intervalo de Confiança[b] de 95%		*0,974645 a 0,997163*
Estatística Z		*134,177*
P = Nível de Significância (Área=0.5)		*<0,0001*
Índex J de Youden		*0,9368*
Critério associado[c] *- [Sensibilidade (100) e Especificidade (93,68)]*		***>5,03***
Critério Ótimo[d,e] *- [Sensibilidade (95,45) e Especificidade (96,43)]*		***>6,33***
Tamanho da amostra		*408*
Classificação da Variável	*Com Hipotireoidismo Congênito (1)*	*44*
	Sem Hipotireoidismo Congênito (0)	*364*
Frequência da doença (%)		*10,8%*

[a]Hanley & McNeil, 1982; [b]Binomial exact; [c]Maior especificidade para uma sensibilidade de 100%; [d]Maiores sensibilidade e especificidade associadas e acima de 95%; [e]Levando em consideração a prevalência da doença e os custos estimados: Custo do Falso Positivo: 1; Custo do Falso Negativo: 1; Custo do Verdadeiro Positivo: 0; Custo do Verdadeiro Negativo: 0

O quadro 2 apresenta a sensibilidade e especificidade com seus respectivos IC (95%) para diferentes níveis do TSHneo.

O nível do TSHneo de 5,03 µUI/mL foi identificado como aquele com a sensibilidade de 100% (IC95% = 92,0 a 100) e especificidade de 93,68% (IC95% = 90,7 a 96,0), indicando o ponto de corte do TSH capaz de identificar o maior número possível de casos de doença.

Já o ponto de corte de 6,33 µUI/mL foi indicado como critério ótimo pelo teste estatístico, por apresentar a maior sensibilidade associada a maior especificidade possível e, ambas, acima de 95%.

Quadro 2 – Sensibilidade, Especificidade e Intervalo de Confiança (IC) dos níveis do TSHneo entre os valores de 4,7 e 6,53 µUI/mL calculados pela curva ROC, das 408 crianças atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Valores e coordenadas da Curva ROC				
Níveis do TSHneo (µUI/mL)	**Sensibilidade**	**IC (95%)**	**Especificidade**	**IC (95%)**
>4,7	100,00	92,0 - 100,0	93,41	90,3 - 95,7
>5,03	**100,00**	**92,0 - 100,0**	**93,68**	**90,7 - 96,0**
>5,1	97,73	88,0 - 99,9	94,23	91,3 - 96,4
>5,34	97,73	88,0 - 99,9	94,51	91,6 - 96,6
>5,36	97,73	88,0 - 99,9	94,78	92,0 - 96,8
>5,78	95,45	84,5 - 99,4	94,78	92,0 - 96,8
>5,92	95,45	84,5 - 99,4	95,05	92,3 - 97,0
>6,07	95,45	84,5 - 99,4	95,33	92,6 - 97,3
>6,13	95,45	84,5 - 99,4	95,60	93,0 - 97,5
>6,25	95,45	84,5 - 99,4	95,88	93,3 - 97,7
>6,3	95,45	84,5 - 99,4	96,15	93,6 - 97,9
>6,33	**95,45**	**84,5 - 99,4**	**96,45**	**94,0 - 98,1**
>6,53	93,18	81,3 - 98,6	96,43	94,0 - 98,1

Para maiores detalhes consulte Anexo A, Tabela 11A.

O quadro 3 apresenta os valores preditivos positivo e negativo, com seus respectivos IC (95%) determinados pelo curva ROC, para diferentes níveis do TSHneo.

A concentração do TSHneo de 5,03 µUI/mL, mostrou um VPP baixo de 65,7% (IC95% = 53,0 a 76,9), indicando que acima deste ponto há crianças falso

positivas, contudo com um VPN de 100% (IC95% = 90,7 a 96,0), valores abaixo deste nível identificou corretamente as crianças sadias.

O ponto de corte de 6,33 µUI/mL, que foi indicado como critério ótimo, indicou um VPP de 76,4% (IC95% = 63,0 a 86,8) e VPN de 99,4% (IC95% = 98,0 a 99,9).

Quadro 3 – Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Intervalo de Confiança (IC) dos níveis do TSHneo entre os valores de 4,7 e 6,53 µUI/mL calculados pela curva ROC, das 408 crianças atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Valores e coordenadas da Curva ROC				
Níveis do TSHneo (µUI/mL)	**Valor Preditivo Positivo**	**IC (95%)**	**Valor Preditivo Negativo**	**IC (95%)**
>4,7	64,7	52,1 - 76,0	100,0	98,9 - 100,0
>5,03	**65,7**	**53,0 - 76,9**	**100,0**	**98,9 - 100,0**
>5,1	67,2	54,3 - 78,4	99,7	98,4 - 100,0
>5,34	68,3	55,3 - 79,4	99,7	98,4 - 100,0
>5,36	69,4	56,3 - 80,4	99,7	98,4 - 100,0
>5,78	68,9	55,7 - 80,1	99,4	97,9 - 99,9
>5,92	70,0	56,8 - 81,2	99,4	97,9 - 99,9
>6,07	71,2	57,8 - 82,3	99,4	97,9 - 99,9
>6,13	72,4	59,0 - 83,4	99,4	98,0 - 99,9
>6,25	73,7	60,2 - 84,5	99,4	98,0 - 99,9
>6,3	75,0	61,5 - 85,7	99,4	98,0 - 99,9
>6,33	**76,4**	**63,0 - 86,8**	**99,4**	**98,0 - 99,9**
>6,53	75,9	62,2 - 86,6	99,2	97,5 - 99,8

Para maiores detalhes consulte Anexo A, Tabela 11A.

O quadro 4 apresenta a razão de verossimilhança positiva e a razão de verossimilhança negativa com seus respectivos IC (95%) determinados pelo curva ROC, para diferentes níveis do TSHneo.

As concentrações do TSHneo de 5,03 µUI/mL obtiveram uma sensibilidade de 100% e mostraram uma razão de verossimilhança positiva de 15,83 (IC95% = 10,7 a 23,5), isto é, esse resultado indica que a possibilidade desse exame vir de uma criança com HC é 15,83 vezes maior comparada a uma criança sadia ter o mesmo resultado. Pela razão de verossimilhança negativa, a possibilidade do resultado do TSHneo menor do que 5,03 µUI/mL vir de uma criança doente é praticamente nula (RV negativo = 0,00).

O ponto de corte do TSHneo acima de 6,33 µUI/mL, mostrou uma razão de verossimilhança positiva de 26,73 (IC95% = 15,6 a 45,8), mas aumenta a probabilidade de resultados falso negativos. A possibilidade do TSHneo menor do que 6,33 µUI/mL vir de uma criança doente é extremamente baixa, pois a razão de verossimilhança negativa é de 0,047 (IC95% = 0,01 a 0,2).

Quadro 4 – Razão de Verossimilhança Positiva, Razão de Verossimilhança Negativa e Intervalo de Confiança (IC) dos níveis do TSHneo entre os valores de 4,7 e 6,53 µUI/mL calculados pela curva ROC, das 408 crianças atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Valores e coordenadas da Curva ROC				
Níveis do TSHneo (µUI/mL)	**Razão de Verossimilhança Positivo**	**IC (95%)**	**Razão de Verossimilhança Negativo**	**IC (95%)**
>4,7	**15,17**	**10,3 - 22,3**	**0,00**	
>5,03	**15,83**	**10,7 - 23,5**	**0,00**	
>5,1	**16,94**	**11,2 - 25,7**	**0,024**	**0,003 - 0,2**
>5,34	**17,79**	**11,6 - 27,3**	**0,024**	**0,003 - 0,2**
>5,36	**18,72**	**12,1 - 29,1**	**0,024**	**0,003 - 0,2**
>5,78	**18,29**	**11,7 - 28,5**	**0,048**	**0,01 - 0,2**
>5,92	**19,30**	**12,2 - 30,4**	**0,048**	**0,01 - 0,2**
>6,07	**20,44**	**12,8 - 32,7**	**0,048**	**0,01 - 0,2**
>6,13	**21,72**	**13,4 - 35,2**	**0,048**	**0,01 - 0,2**
>6,25	**23,16**	**14,1 - 38,2**	**0,047**	**0,01 - 0,2**
>6,3	**24,82**	**14,8 - 41,6**	**0,047**	**0,01 - 0,2**
>6,33	**26,73**	**15,6 - 45,8**	**0,047**	**0,01 - 0,2**
>6,53	**26,09**	**15,2 - 44,8**	**0,071**	**0,02 - 0,2**

Para maiores detalhes consulte Anexo A, Tabela 11A.

A tabela 16 mostra a distribuição das 44 crianças do grupo II e a prevalência estimada, segundo diferentes pontos de corte do TSHneo, considerando o total de nascidos vivos triados entre 2010 e 2012 (111.705 crianças). Observa-se que, o ponto de corte do TSHneo de 10,0 µUI/mL foi capaz de identificar 81,82% dos casos de HC, deixando de rastrear 8 (18,18%) crianças com a doença. Pontos de corte maiores na TNN, como 15,0 e 20,0 µUI/mL,

deixariam sem o diagnóstico de HC 29,55% (n=13) e 38,64% (n=17), respectivamente, das crianças rastreadas pelo Programa. Houve diferença estatisticamente significativa na prevalência do HC à medida que aumentou se o ponto de corte do TSHneo (p<0,001).

Tabela 16 – Distribuição em percentual, segundo diferentes pontos de corte do TSHneo e prevalência estimada, das 44 crianças do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

TSHneo (µUI/mL)	Hipotireoidismo congênito					Prevalência estimada*	Valor de p§
	Com diagnóstico		Sem diagnóstico		Total		
	n	(%)	n	(%)			
> 5,00	44	100	0	-	44	1:2.539	-
> 10,00	36	81,82	8	18,18		1:3.103	<0,001
> 15,00	31	70,45	13	29,55		1:3.603	<0,001
> 20,00	27	61,36	17	38,64		1:4.137	<0,001

*Baseada no número de exames de TNN realizados no período de três anos = 111.705 exames
§Teste Z binomial

5 DISCUSSÃO

O Programa de Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso, baseado em evidências recomendando a reavaliação periódica dos níveis de corte do TSH neonatal usados no rastreamento do HC, tem passado por mudanças nestes valores desde a sua implantação em 2003. Atualmente o nível de corte do TSHneo é de 5,0 µUI/mL e, com base nos resultados obtidos pelo Programa, realizou-se uma avaliação da segurança deste nível em detectar os casos de HC, na população estudada.

Constituem componentes importantes nesta análise: os aspectos relacionados ao método seguido e os relativos aos resultados obtidos.

5.1 Discussão da Metodologia

O tipo de estudo selecionado para esta pesquisa foi o de coorte, por ter-se considerado que o HC é uma doença que tem início intraútero, com exposição fetal a baixas concentrações de hormônio tireoidiano, e que evolui após o nascimento, podendo ser detectada precocemente por meio da TNN. Portanto, trata-se de um processo evolutivo, desde a causa até a expressão pós-natal da doença.

A população avaliada englobou nascidos vivos do Estado de Mato Grosso, mas apenas aqueles que foram triados pelo PTN estadual, propiciando a oportunidade de uma reavaliação do desempenho do Programa em relação aos dados obtidos entre os anos de 2003 e 2004 e publicado por Stranieri e

Takano[43], em 2009. O direcionamento do estudo para a detecção do HC e, posteriormente, para as crianças que tiveram o diagnóstico confirmado da doença, foi atribuído ao ineditismo do tema no Estado.

Atendendo ao rigor necessário para a execução de um estudo científico, houve uma preocupação pertinente à procedência das informações e à disponibilização dos dados a serem estudados. Era fundamental que essa fonte fornecesse dados fidedignos e confiáveis que, dessa forma, reforçassem a validade dos resultados. A realização desse estudo foi possível, considerando que o SRTN-MT possui um banco de dados muito bem estruturado e organizado, além do fato de que a pesquisadora, como membro da equipe multidisciplinar, desde maio de 2009 e, com experiência para o reconhecimento dos sinais e sintomas habituais de HC, atua na rotina de atendimento às crianças com essa doença. Isso facilitou o fluxo logístico interno, que garantiu o bom andamento na condução do trabalho e permitiu seguir à risca o que foi programado no delineamento do estudo, para que as metas pré-estabelecidas nos objetivos fossem alcançadas.

Todas as etapas que envolveram a coleta de informações a partir do banco de dados do SRTN-MT, bem como a obtenção de dados a partir dos prontuários das crianças com HC, atendidas pelo PTN, foram feitas pela própria pesquisadora. Isso possibilitou a adoção de padronizações no preenchimento dos prontuários e dos dados do exame físico, contribuindo para a maior confiabilidade dos resultados e minimizando ao máximo, o viés do observador. Esse foi um dos fatores que pesou na decisão de iniciar a coleta dos dados a partir do ano de 2010, pois antes deste período, havia uma maior rotatividade na

equipe médica do ambulatório do SRTN-MT. O outro fator foi a mudança no valor do ponto de corte do TSH neonatal, de 9,0 µUI/mL para 5,0 µUI/mL, em novembro de 2009. Essa estratégia motivou o início da coleta dos dados no ano seguinte, de tal foma que todas as crianças do estudo fossem avaliadas sob o mesmo nível de TSHneo e, com isso, foi possível análises estatísticas mais consistente para os resultados laboratoriais, entre os anos do estudo.

Para o cálculo da amostra do grupo de estudo, tomou-se como base a estimativa da prevalência da doença no PTN-MT, considerando os erros amostrais e o número de crianças que satisfizeram aos critérios pré-definidos para o diagnóstico de HC, que seriam necessárias para atender ao rigor estatístico na construção da curva ROC. Ao final do período de estudo, o tamanho da amostra estimada foi atingido e foi representativa da população avaliada, fornecendo resultados precisos, confiáveis e com nível de significância adequado. Contudo, devemos considerar que houve um viés de seleção da amostra, pois uma parcela de crianças não foi incluída no estudo por não ter sido triada pelo PTN-MT e, sim, pela rede privada de saúde, além das que não realizaram a coleta do teste de triagem neonatal. De acordo com os dados obtidos neste estudo, deve ter correspondido a aproximadamente 26%. Por esse motivo a prevalência de HC verificada foi citada como a correspondente às crianças triadas pelo PTN-MT, no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012.

A alocação da amostra em dois grupos permitiu-nos, principalmente, a comparação dos níveis do TSHneo entre os grupos e, por meio da construção da curva ROC, foi possível analisar a sensibilidade e especificidade de diferentes

níveis de corte do TSH no exame de TNN e identificar o ponto que daria ao Programa a possibilidade de detectar o maior número possível de crianças com HC.

Para os critérios de seleção dessa amostra, a idéia original era incluir apenas as crianças nascidas de termo e, assim, excluir aquelas nascidas prematuramente. A interpretação dos testes de função tireoidiana em crianças prematuras é difícil devido a inúmeros fatores, como: a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, os efeitos das doenças agregadas e o uso de drogas ou consumo de iodo, que pudessem afetar essa função. Sabe-se que o prematuro e as crianças de baixo peso apresentam algumas disfunções tireoidianas mínimas e transitórias, como hipotiroxinemia, bem como, que níveis normais do TSH entre o 3º e 6º dias de vida não descartam a presença de disfunção tireoidiana, uma vez que pode ocorrer uma elevação tardia do TSH, e que estes poderiam interferir na estimativa da prevalência da doença. Além disto, a idade gestacional informada pela mãe, poderia estar sujeita a imprecisões e ser um dado de pouca confiabilidade, o que fez com que se optasse pela medida do peso de nascimento como critério de seleção, de tal modo que excluiu-se as crianças de baixo peso ao nascimento (peso <2500g).

Quanto aos outros critérios adotados para a composição do grupo controle, a seleção de crianças nascidas no mesmo mês do caso e que entraram no Programa imediatamente antes deste, respeitando os demais critérios de inclusão, direcionaram as amostras do teste do pezinho, para a dosagem do TSHneo e a leitura dos resultados no mesmo mês e, muitas vezes, no mesmo dia do caso. Adotando esse critério, a intenção era de minimizarmos ao máximo

as diferenças laboratoriais quanto aos procedimentos na realização do exame e na leitura dos resultados, ou mesmo problemas com os *kits* do equipamento. Ainda neste grupo, o critério de incluir apenas as crianças que tiveram a amostra do exame de TNN coletada entre o 2º e 6º dia de vida teve o objetivo de evitar interpretações equivocadas pelo aumento fisiológico do TSH que pode ocorrer nas primeiras 24 horas e, também porque, a dosagem do TSHneo, de acordo com a padronização da técnica de ensaio, pode fornecer resultados mais precisos, na avaliação do controle de qualidade adotado pelo equipamento AutoDELFIA. Ainda, procurando aumentar a precisão dos resultados do TSHneo, as amostras que ficaram retidas no local de origem por mais de 30 dias foram rejeitadas, tendo em vista a possibilidade de inativação com o tempo.

Com relação à exclusão das crianças com co-morbidades, no grupo de estudo, uma delas apresentava malformações múltiplas e, pela gravidade do caso, foi necessário o uso prolongado de nutrição parenteral. Como não se obteve acesso à formulação da nutrição parenteral e, consequentemente, se esta continha suplementação de iodo ou não, não se poderia excluir a possibilidade de efeitos da oferta de iodo sobre os hormônios avaliados. Além do mais, a presença de anomalias congênitas maiores também pode levar a um aumento da chance de óbito, como foi o caso. Outras duas crianças, com hidrocefalia grave, foram excluídas do estudo, pelo extenso comprometimento das estruturas intracranianas.

Uma das limitações do estudo foi a definição da raça, uma vez que só mais recentemente a raça indígena estava entre as opções de identificação da criança. Para facilitar os cálculos estatísticos e considerando as limitações

pertinentes à definição entre tantas opções de cor/raça, optamos por limitar essa variável a apenas duas categorias: branco e não branco, o que não nos permitiu verificar se a prevalência de HC na população indígena seria diferente da correspondente à população geral.

Com relação à cobertura da triagem neonatal no Estado de Mato Grosso, essa se referiu apenas às crianças que foram triadas pela rede pública do estado, pois as crianças que realizam o exame de TNN, pelo sistema de saúde privado ou conveniado, não são reportadas à Secretaria Estadual de Saúde de MT e, uma proporção menor ainda, formada por aquelas que, por diversos motivos, não realizaram o exame de TNN, também não foram incluídas.

Quanto à determinação da prevalência da doença, matematicamente é aconselhável o cálculo de valores em proporção, para se compreender o quanto é rara ou comum a doença em questão. Assim, atendendo a esse objetivo, a prevalência do HC na amostra estudada foi de 4,48 para 10.000 nascimentos nos três anos do estudo, isto é, 50 com diagnóstico de HC confirmado entre 111.705 exames de TNN realizados no mesmo período. Entretanto, durante toda a elaboração do texto, a frequência da doença foi mencionada como uma razão, isto é, o número de exames de TNN necessário para a ocorrência de um RN com a doença, o que resultou numa prevalência de 1 criança com HC para cada 2.234 exames realizados. Essa estratégia facilitou a comparação com outros PTN nacionais e com a literatura estrangeira, que utilizam essa mesma forma de expressar a prevalência da doença e, no mais, toda a análise estatística foi feita tomando como base essa forma de mencionar a frequência do HC.

A introdução de novos testes diagnósticos desencadeou uma maior complexidade na interpretação clínica e nas decisões a serem tomadas. Desde 2004, a metodologia empregada pelo PTN do Estado de Mato Grosso para o rastreamento de HC tem consistido na dosagem do TSH em sangue total, recolhidas em papel de filtro, e analisado pelo método de imunofluorimetria, utilizando o equipamento AutoDELFIA. O surgimento dos ensaios imunométricos para a dosagem do TSH, mais sensíveis e rápidos, tornou possível indicar uma faixa mais extensa de resultados em relação aos radioimunoensaios tradicionais[88] e, atualmente, têm substituído esses últimos e o ELISA em vários países, inclusive na maioria dos PTN brasileiros, pelo fato de serem basicamente automatizados e muito sensíveis[104]. A maior uniformização dos ensaios pelos diversos programas foi fundamental para que, as comparações entre os diversos programas, relativas aos pontos de corte do TSHneo, fossem mais adequadas. Contudo, a sensibilidade de método não permitiu a leitura precisa de valores do TSHneo maiores do que 250,0 µUI/mL e, isso, dificultou as comparações entre os resultados deste estudo e o de outros que detectaram concentrações bem mais elevadas desse teste.

O ensaio adotado para a análise do TSH no soro foi o de quimioluminescência[104], que é considerado um método imunométrico de terceira geração (TSH ultrassensível) apresentando limites baixíssimos de detecção do TSH (0,01 a 0,02 µUI/mL)[88]. É a técnica utilizada pelo laboratório de apoio e também é considerado o melhor teste isolado para avaliação da função tireoidiana[104]. Essa vantagem da técnica reforça a confiabilidade dos resultados aqui obtidos. Porém, com relação à sensibilidade do método, este mostrou

imprecisão para a detecção de valores acima de 100,00 a 150,00 µUI/mL, colaborando para que as comparações com os estudos que relataram valores superiores a esses níveis fossem mais difíceis.

5.2 Discussão dos Resultados

Considerando o delineamento desta pesquisa, é importante que se inicie a análise dos resultados pelos aspectos relativos à prevalência de HC.

5.2.1 Prevalência de Hipotireoidismo Congênito

As determinações da prevalência de HC são fundamentais para o planejamento adequado dos programas de saúde destinados à detecção precoce dessa enfermidade. De acordo com a pesquisa epidemiológica publicada pela Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal, em 2003, a prevalência de HC entre as crianças brasileiras, no ano de 2002, foi de 1:3.808 nascidos vivos[89]. Num período de dez anos, os dados atuais indicam que, no Estado de Mato Grosso, essas cifras mudaram em favor do aumento da detecção da doença, tendo sido 1:1.859 nascidos vivos, em 2012.

Nesse sentido, Stranieri e Takano[43] (2009) relataram uma prevalência de HC no Estado de Mato Grosso, entre os anos de 2003 e 2004, quando

vigorava o ponto de corte do TSHneo de 15,0 µUI/mL, de 1:9.448 nascidos vivos e, ao final do presente estudo, sob o TSHneo de 5,0 µUI/mL, a prevalência foi de 1 criança com HC para cada 2.234 exames realizados, isto é, quatro vezes maior do que aquela encontrada anteriormente.

Diferenças na frequência foram observadas entre métodos de ensaios distintos e, até entre os estados brasileiros que utilizam o mesmo método laboratorial para detecção de HC[92], o que reforça a existência de outros fatores contribuindo para o aumento dessa cifra, entre os quais estão os fatores genéticos, ambientais e socioculturais[105] ou, ainda, fatores desconhecidos[106].

A esse respeito, estudos americanos mostram que as mudanças demográficas ocorridas na composição da população, o aumento em 20% na taxa de prematuridade ocorrida nos últimos 20 anos nos EUA, os fatores ambientais relacionados à ingestão de iodo[25,38], a coleta precoce de sangue para o exame de TNN[25] e a mudança no ponto de corte do TSHneo podem justificar esse aumento da prevalência de HC[22]. Mengreli *et al.*[106] (2010) encontraram uma diferença na prevalência de HC de 1:1.749 *versus* 1:3.384, usando os mesmos reagentes, mas considerando pontos de corte do TSHneo distintos[106].

É possível que os diferentes ensaios utilizados na medida dos níveis do TSHneo justifiquem as mudanças na taxa de prevalência da doença, entre os dois momentos de avaliação do PTN no Estado de Mato Grosso.

Nesse estudo, não foi possível avaliar a diversidade étnica na composição da população como um dos fatores determinantes das oscilações encontradas na frequência da doença, a exemplo dos estudos americanos. Foi

possivel constatar apenas que as crianças de raça indígena foram responsáveis por 12% dos nascidos vivos que tiveram o diagnóstico confirmado de HC no período e que, mesmo que todos eles fossem excluídos, a prevalência total ainda continuaria elevada (1:2.539). Considerando-se que as crianças de baixo peso e, indiretamente as nascidas prematuras, foram excluídas do atual estudo, foi possível afastar a possibilidade da associação de prematuridade com o aumento da frequência da doença. Por outro lado, deve-se considerar que o solo brasileiro é pobre em iodo e, como suplementação, o Ministério da Sáude preconiza a adição de iodo no sal desde a década de 50[67].

A hipótese de que a mudança no ponto de corte do TSHneo possa ser a maior responsável pelo aumento da prevalência da doença no Estado de Mato Grosso é reforçada pelo fato de terem sido excluídas as crianças com coleta precoce.

5.2.2 Programa de Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso

No Brasil, os dados dos PTN estaduais não mostram uma cobertura uniforme, podendo esta ser de menos de 60% em alguns estados do nordeste até englobar a totalidade dos nascidos vivos em estados, como os do sul e do sudeste[54]. Com uma cobertura populacional de 73,86%, durante o período de estudo, o PTN do Estado de Mato Grosso esteve acima da cifra de 32,2% encontrada no Estado da Paraíba[14] e obteve uma melhor atuação do que os Estados de Pernambuco e do Piaui que, em 2007, obtiveram a cifra de 51% e

64%, respectivamente[54]. Revelou-se semelhante à encontrada em Sergipe, que teve uma cobertura de 76,28% em 2005[34] e ao Estado do Tocantins, com aumento nas taxas de cobertura de 32,3% para 76,6%, após a implantação do PTN[46]. Contudo, a atual cobertura do PTN mato-grossense ficou abaixo da encontrada em alguns municípios do Estado de Minas Gerais, onde aproximadamente 99% das crianças nascidas vivas foram triadas entre os anos de 2000 e 2006[30].

Em 2003, a cobertura populacional referente à triagem neonatal no Estado de Mato Grosso foi de 65,3%, quando o Programa ainda estava na fase de implantação[43] e, entre os anos de 2005 e 2009, de acordo com o relatório interno do mesmo serviço, a cobertura alcançou a média de 79,5% dos nascidos vivos. Entre os programas estaduais que se encontram na fase II, espera-se uma cobertura de 70% a 99% dos nascidos vivos[105] e, o PTN de Mato Grosso, inserido nessa projeção, apresentou ao final do período de estudo, uma cobertura populacional em torno de 74%. É possível que o sistema de saúde privado ou conveniado, seja responsável, em parte, pela triagem daquela parcela de quase 26% de crianças mato-grossenses e que, por estes dados não serem computados, torna difícil a obtenção dos indicadores estaduais reais da triagem neonatal.

Apesar de se ter verificado um aumento na cobertura em torno de 13%, em relação ao ano de 2003, esta ainda mantém-se aquém dos planos do governo federal de rastrear 100% dos nascidos vivos, uma meta difícil de atingir, mesmo entre os países desenvolvidos. Tendo em vista a extensão territorial do Estado de Mato Grosso, vários fatores colaboram para as oscilações nas taxas

de cobertura, limitando **o** acesso das crianças, mais carentes, aos serviços públicos de saúde. Alguns entraves políticos ou burocráticos colaboram para que o exame de TNN não seja realizado, tais como: a precariedade das estradas aliada à distância das moradias, muitas vezes em zona rural, aos escassos postos de coleta; as barreiras socioeconômicas, culturais e educacionais, como o desconhecimento por parte da família da obrigatoriedade e da importância do exame de rastreamento neonatal e, finalmente, a falta de funcionários efetivos e/ou treinados na coleta do exame. No entando, mesmo que decorrentes de outros fatores além dos anteriormente citados, situações de cobertura inadequada do PTN ainda ocorrem em outras regiões do país[107].

À medida que os programas de triagem neonatal passaram a discutir a melhor estratégia e os níveis de corte do TSHneo para a detecção de HC, surgiu um outro fator importante, que é a taxa de reconvocação, que se torna um dos indicadores de desempenho do PTN. As taxas de recoleta sofrem interferências em seus valores, quando os pontos de corte do TSHneo são levados em consideração. Um PTN eficiente deve ter, como uma de suas metas, uma baixa porcentagem de reconvocações e de resultados falso positivos.

O aumento da taxa de reconvocação, para confirmação diagnóstica, à medida que se diminuiu o ponto de corte do TSHneo, foi muito bem demonstrado por Mengreli *et al.*[106] (2010), que obtiveram taxas de reconvocação de 0,05%, 0,12% e 1,2% associadas aos pontos de corte do TSHneo por RIA de 30,0, 20,0 e 10,0 µUI/mL, respectivamente. Também Simsek *et al.*[31] (2005) mostraram que, a taxa de reconvocação, entre as crianças de uma região específica da Turquia, com o ponto de corte do TSHneo igual ou superior a 20,0 µUI/mL, por RIA, foi

de 1,6%, considerada alta em relação aos países europeus. Najafi *et al.*[26] (2011) desenvolveram um estudo, visando a redução das taxas de recoleta no Irã e encontraram uma taxa de 3,6% para a reconvocação, quando os valores do TSHneo estavam acima de 5,0 µUI/mL, pelo método de ELISA, inferior à de 6,79% de crianças reconvocadas no estudo de Shamshiri *et al.*[108] (2012) em Teerã, utilizando valores de THSneo igual ou maiores de 5,0 µUI/mL.

No nordeste do Brasil, Ramalho *et al.*[34] (2008) observaram uma taxa de reconvocação de 0,52%, em concentrações do TSHneo, por imunofluorimetria, acima de 5,2 µUI/mL e, segundo França e Domingos[82] (2008), estas cifras são superiores à da média nacional, de 0,25%. Note-se que Botler *et al.*[109] (2011) observaram que, a taxa de reconvocação por exames de TNN alterados no geral, em um dos SRTN do Estado do Rio de Janeiro, subiu de 0,28% para 1,29%, durante o ano de 2005 a 2007, sendo esse aumento justificado pela redução no ponto de corte do TSHneo, que ocorreu ao longo do tempo. Já em 2012, esses mesmo autores publicaram dados referindo que, a maior taxa de reconvocação para o HC foi atingida em 2006, sendo de 58 crianças para cada 10.000 exames realizados[109].

O presente estudo, mostrou que a taxa de recoleta, decorrente de valores do TSHneo entre 5,0 e 15,0 µUI/mL, foi de 0,65% (65 crianças para cada 10.000 exames de TNN) e, do mesmo modo, foi maior do que as indicadas pelo PNTN.

No Estado de Mato Grosso, Stranieri e Takano[43] (2009), observaram uma taxa de reconvocação geral de 1,4% e 2,1%, nos anos de 2003 e 2004,

respectivamente, sendo a amostra inadequada a principal causa para a recoleta. Embora a causa mais frequente continue sendo a mesma, nesta análise notou-se que houve um aumento deste índice, sendo atualmente de 19,68%, no geral. Algumas razões para essas disparidades podem ser enumeradas, tais como: os dados em relação à recoleta são cumulativos e as crianças que não atenderam ao chamado inicial são mantidas nas estatísticas do SRTN como pendentes, somadas àquelas reconvocadas no ano corrente, aumentando, assim, o *pool* de crianças que necessitam de busca ativa, a cada ano. A diferença entre as fases em que se encontrava o PTN entre as duas avaliações, com a inclusão de outras doenças, como o rastreamento de hemoglobinopatias no estudo atual, podem ter contribuído para esse aumento; também as mudanças ocorridas no ponto de corte para o TSHneo e para a PKU, desde a sua implantação e, por fim, a mudança na rotina de rastreamento das crianças prematuras para o HC, que implicam hoje na coleta de uma segunda amostra.

Além dos transtornos psicossocias e econômicos que a convocação para a confirmação diagnóstica traz para os familiares, a recoleta gera um ônus para os PTN. Muitos RN não comparecem a essa reconvocação, havendo grandes chances dos casos concretos de HC ficarem sem diagnóstico. Isso demanda estratégias eficazes de busca dos casos suspeitos.

Como o objetivo fundamental dos PTN para o HC é o de detectar precocemente a doença, para que a abordagem diagnóstica seja feita em tempo hábil e impeça os atrasos no início do tratamento das crianças afetadas, é essencial que os limites de tempo de cada etapa do processo de triagem sejam pré-estabelecidos pelos programas. De acordo com isto, o PTN do Estado de

Mato Grosso recomenda que a coleta de sangue para a TNN seja feita preferencialmente entre o 3º e 5º dia de vida, quando os níveis do TSH já se estabilizaram, após o pico de elevação fisiológica pós-natal.

A média verificada de 13,11 dias (± 17,44 dias) na coleta do exame de TNN, ainda está longe de ser ideal entre as crianças com a doença, por encontrar-se acima da recomendada pelo Ministério da Saúde[76,77], que é de 2 a 7 dias de vida e, também, acima das atualmente encontradas em cidade dos Estados do Sudeste, como Uberaba/Minas Gerais (7 dias)[54] e Riberão Preto/São Paulo (8 dias)[85] e do Estado do Sergipe, com média de 10 ± 9 dias[34]. A média encontrada no presente estudo foi semelhante aquela observada nos Estados de Tocantins (13,3 dias)[46] e foi menor do que a da rede pública do município de Campina Grande/Paraíba, cuja média foi de 18,2 ± 12,2 dias[14].

Constatou-se, ainda, que apenas 10 crianças (22,73%) com HC haviam colhido o exame de TNN durante a primeira semana, ao contrário do verificado em Ribeirão Preto/SP no ano de 2002, que registrou a ocorrência desta coleta durante a primeira semana, em 50 a 60% das crianças do PTN, que ainda elevou-se para 70%, em 2005[85]. Em 2009, os indicadores do PNTN, mostraram que a coleta na primeira semana ocorreu em apenas 56,94% de todos os RN brasileiros. Para a maioria dos RN (70,45%) do grupo de estudo, a coleta da amostra para o TNN foi realizada entre 7 e 30 dias de vida, o que configura uma situação indesejável pelas indicações do Programa, embora seja superior à verificada por Stranieri e Takano[43] (2009), que em 2003 e 2004 relataram cifras do mesmo SRTN, de 62,9% e 66,3%, respectivamente. Dessa forma, a

consequência para aqueles RN, nos quais a coleta é tardia, é o atraso em todas as etapas subsequentes.

No grupo controle, a idade média da coleta de 5,01 dias (DP=1,02) do exame de TNN apenas demonstrou a aplicação de um dos critérios de inclusão nesse grupo I, o de coleta do teste do pezinho realizada entre o 2º e o 6º dia de vida. Em Mato Grosso, não existem ainda normas que determinem a alta da maternidade após 48 horas de vida, momento oportuno para a coleta do TP e, dessa forma, assegurar que um grande número de crianças seja incluído no PTN. Com a inexistência dessa prática, a coleta desse exame no Estado ainda continua sendo feita tardiamente.

Quanto ao envio da amostra do exame de TNN ao laboratório, Magalhães *et al.*[85] (2009) notaram que, o número de dias gastos para o transporte da amostra até o SRTN foi de 5 a 6 dias, entre os anos de 1997 a 2004. Em 2003 e 2004, o tempo para o envio da amostra no PTN mato-grossense foi em média de 12,9 e 14,1 dias, respectivamente[43] e, em 2009, de acordo com os indicadores do PNTN, essa média foi de 10 dias para o mesmo Programa estadual. Já Botler *et al.*[109] (2011), avaliando PTN no Estado do Rio de Janeiro nos anos de 2005 a 2007, notaram que, o tempo de transporte da amostra até o SRTN teve uma mediana entre 6 e 8 dias, respectivamente. Neste estudo, não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo gasto nesse transporte. Recomenda-se que a amostra seja enviada o mais rápido possível ao laboratório do SRTN, para que não ocorram erros de resultados por inativação e, de acordo com o Ministério da Saúde[76,77], esse prazo não deveria ultrapassar 5 dias úteis. Em Mato Grosso, é uma prática frequente a retenção por alguns

dias das amostras no local da coleta, antes do envio ao SRTN. Isso se deve à grande distância dos municípios do interior do estado até a capital, onde se localiza o SRTN e as más condições das estradas a serem precorridas. A manutenção dessa situação contribui para que o atraso no processamento dos exames de TNN no estado continue a ocorrer.

Já o tempo gasto pelo laboratório do SRTN para a realização do exame do TSHneo foi semelhante nos dois grupos, em torno de 3,5 dias, estando dentro do prazo indicado pelo Ministério da Saúde[76,77] de, no máximo, 7 dias após o recebimento da amostra.

Em 2009, os indicadores do PNTN mostraram que, em Mato Grosso, o número de dias gastos para a liberação do resultado do exame foi de 8 dias. No estudo realizado por Magalhães *et al.*[85] (2009), na cidade de Ribeirão Preto/SP, foi próximo de 2 a 3 dias, durante os anos de 2005 a 2007. Segundo Botler *et al.*[109] (2011), 75% das amostras alteradas levaram 26 dias para a conclusão e, para os testes normais, esse intervalo foi possivelmente maior, porque os resultados só são liberados em bloco e após todos estarem concluídos. O Programa mato-grossense mostrou-se consistente e eficiente na realização do exame, entretanto o seu desempenho foi comprometido pela etapa seguinte. Não é aceitável uma mediana de tempo para a liberação do exame de oito dias, nos dois grupos, mesmo que esta tenha sido melhor do que as observadas anteriormente por Stranieri e Takano[43] (2009), de 16 e 46 dias de vida, para os anos de 2003 e 2004, respectivamente.

A média de idade de liberação do exame nas crianças dos dois grupos foi inadequadamente alta, sendo no grupo I de 24,45 dias (± 10,84) e, naquelas com HC, de 28,55 dias de vida (± 19,78), sujeitando aquelas com a doença a um início tardio do tratamento, o que pode comprometer o prognóstico dessas crianças, em termos neurológicos. Apesar da melhora observada no presente estudo em relação à avaliação feita do mesmo Programa nos anos de 2003 e 2004, quando a idade média na liberação desse exame foi de 55,3 e 77,9 dias de vida, respectivamente[43], esses resultados apontaram para uma somatória de atrasos nas etapas de triagem, que vão desde a coleta tardia, retenção das amostras colhidas até o número limitado de pessoal envolvido na digitação do grande volume de exames. É possível que todos esses entraves possam estar contribuindo para o alargamento desse tempo e gerando os atrasos observados nos dois períodos de estudo.

É necessária, portanto, uma reestruturação do PTN mato-grossense para que haja uma capacitação periódica dos profissionais da área de saúde, visando o aperfeiçoamento da equipe de agentes de saúde e o esclarecimento sobre a importância de todas as etapas envolvidas na TNN, desde a coleta adequada do TP e o envio da amostra ao SRTN, uma vez que a rotatividade desse pessoal é uma realidade entre os programas estaduais. É importante, também, que as orientações aos pais sejam feitas ainda na maternidade, instruindo-os sobre a obrigatoriedade da realização do TP durante a primeira semana de vida.

5.2.3 Recém-Nascidos com Hipotireoidismo Congênito

5.2.3.1 Aspectos Clínicos

Com relação à razão de prevalência relativa ao sexo das crianças com HC, essa parece variar de acordo com a raça e a etnia. O predomínio dessa enfermidade em crianças do sexo feminino tem sido bem documentado e indicam uma prevalência de 2:1 entre o sexo F/M.

Estudos desenvolvidos com dados do registro nacional de crianças italianas com HC detectou uma proporção de 1,7[52]. Entretanto, quando a disgenesia tireoidiana se fez presente, principalmente a ectopia da glândula[38], essa proporção aumentou para 2,0, sendo o dobro daquela encontrada quando a tireoide foi considerada normal[52]. Já Parks *et al.*[110] (2010), avaliando o impacto do HC em estatísticas norte-americanas, encontraram uma proporção bem menor (1:1) do que o esperado, sugerindo a possibilidade da presença de quadros mais leves, como HC ou hipertireotropinemia transitórios[110], embora considere-se que pesquisas futuras serão necessárias para testar essa hipótese[56].

No Brasil, Palhares *et al.*[54] (2012) obtiveram uma proporção de F/M de 2,2 na cidade de Uberaba. Os dados do presente estudo mostraram que houve uma maior proporção do sexo masculino entre as crianças com exame de TNN normal, mas a preponderância do sexo feminino entre as crianças com HC foi

estatisticamente significativa (p=0,049), sendo de um pouco mais de 1,6 vezes em relação ao sexo masculino, o que, além de ser concordante com a literatura, mostra muita semelhança com os achados obtidos por Olivieri *et al.*[52] (2009), entre as crianças italianas. É possível que, a ocorrência de 44,19% de tireoide normal entre as crianças com HC e, consequentemente, a presença de casos mais leves da doença, justifiquem a proporção encontrada no presente estudo, uma vez que esses achados, segundo Olivieri *et al.*[52] (2009), são mais frequentes em crianças do sexo masculino e, desta forma, estreitaria a diferença encontrada entre os sexos.

A frequência de HC é mais elevada em crianças brancas do que entre aquelas de outras raças[111]. Isto foi observado em nossa casuística, na qual houve uma diferença expressiva entre os grupos, preponderando a cor branca no grupo II (p<0,001). Esse resultado está em conformidade com a literatura, que reforça a baixa frequência da doença entre os afrodescendentes, alocadas neste estudo entre as crianças não brancas. Segundo Stoppa-Vaucher *et al*.[112] (2011), a interferência das variações étnicas sobre a prevalência de HC pode refletir diferenças na susceptibilidade genética. É importante que se destaque a presença de HC entre as crianças indígenas, pois nestes a consanguinidade é um fato recorrente. Contudo, novos estudos serão necessários para esclarecimento dessa relação entre os povos indígenas.

Pode haver uma associação entre o peso de nascimento, a idade gestacional e o HC. Em 2002, Kurinczuk *et al.*[63] observaram que, as crianças com HC apresentaram chances reais de ter o peso ao nascer igual ou maior do que 4500 gramas ou de serem prematuros ou pós-termo. Entre os RN aqui

incluídos, havia um pequeno grupo de crianças com peso de nascimento acima de 4500g, contudo a média de peso de nascimento entre os dois grupos não diferiu estatisticamente (p=0,075). A média e a mediana de peso ao nascer, para as crianças com HC relatados por Jones *et al.*[32] (2006) foram, ao mesmo tempo, de 3330g e 3360g, portanto muito semelhantes às encontradas no atual estudo. É possível que a ausência de diferenças do peso de nascimento entre os grupos analisados indique que estes apenas estão refletindo a distribuição do peso de nascimento na população geral à qual os RN estudados pertencem.

Em função da possibilidade de imprecisões de datas fornecidas pelas mães, que pudessem comprometer a confiabilidade da idade gestacional ou, ainda, a falha de registro deste dado no cartão da gestante ou do RN e, até mesmo, nos prontuários das crianças com HC aqui incluídas, a idade gestacional não foi avaliada nesta pesquisa.

Na certeza da detecção dos casos de HC pelos PTN, houve um relaxamento, por parte dos profissionais médicos, em formular o diagnóstico baseando-se apenas nas manifestações clínicas da doença. Apesar da eficácia dos PTN, os resultados falso negativos podem ocorrer e, com a falta de especificidade dos sinais e sintomas do HC, o diagnóstico clínico deve ser sempre cogitado quando há a presença dos sintomas clássicos.

De acordo com os dados do estudo, em 9,09% das crianças avaliadas, nenhum sinal ou sintoma de HC foi observado à primeira consulta, a exemplo de Pezzuti *et al.*[30] (2009), que registraram a ausência de sintomas em 7,09%. Um número maior de crianças assintomáticas (27,0%) foi encontrado por Hulse *et*

al.[59] (1980) por ocasião do estudo piloto, realizado no Reino Unido para avaliar a implantação do PTN para o HC. Dado o fato de que os sintomas da síndrome aparecem mais tardiamente, verificou-se aqui que apenas uma parcela pequena de crianças era assintomática no momento da confirmação diagnóstica, levantando a indícios de que a primeira consulta ocorreu tardiamente, quando já era possível a percepção de algum sintoma da doença.

Pezzuti *et al.*[30] (2009), com o objetivo de avaliar o perfil clínico dos RN com HC, em Minas Gerais, mostraram que o diagnóstico de HC, com base no exame físico, foi possível em 55,3% das crianças avaliadas. Os sinais mais comumente observados por esses autores foram: hérnia umbilical (51,0%), fontanela anterior ampla (50,3%) e fontanela posterior aberta (47,2%)[30].

Neste estudo não foram estabelecidos critérios prévios para a medida da fontanela, mas os dados mostram que esses achados foram de menor expressão. O registro de medida da fontanela, baseado na experiência do observador, revelou que, em 15,90% das crianças, a fontanela anterior era ampla e, em 13,64% delas, havia anotação de fontanela posterior alargada.

Nesta avaliação, os sinais mais frequentemente encontrados foram: pele moteada (61,36%), icterícia prolongada (43,18%), hérnia umbilical (43,18%) e distensão abdominal (38,64%). Pesquisa realizada no México, em 2004, sobre a epidemiologia do HC, mostrou achados semelhantes com relação à presença de hérnia umbilical e icterícia, que estavam presentes em 43,7% e 41,5% das crianças avaliadas, respectivamente[113]. Já Palhares *et al.*[54] (2012), em Minas

Gerais, observaram a presença de icterícia prolongada em 50% das crianças com HC.

Em 2006, Benevides *et al.*[18] publicaram dados sobre o perfil epidemiológico de portadores de HC no Estado do Pará e a hérnia umbilical foi um dos principais sinais observados (59,5%), seguida pela presença de macroglossia (42,7%) e, em nenhuma delas foi encontrado bócio, concordando com os relatos de raridade desse achado dentre as crianças com HC.

Dentre as crianças com HC, observou-se macroglossia e protrusão lingual em 11,36% e 15,90%, respectivamente. Também não foi detectada a presença de bócio entre elas, apesar do aumento da glândula tireoide ter sido mencionado entre os achados ultrassonográficos em duas crianças. No entanto, em função da diminuta estrutura do pescoço dessas crianças, esse sinal pode ter passado despercebido.

As manifestações clínicas menos observadas nesta análise foram: dificuldade de alimentação, hipotonia e bradicardia (4,55%), seguidos por letargia e suturas amplas, igualmente incomuns. Segundo Pezzuti *et al.*[30] (2009), sinais, como hipotonia e sucção débil estão relacionados com a gravidade do HC[30]. Alm *et al.*[39] (1984), avaliando a prevalência dos sintomas de HC no momento do diagnóstico, entre as crianças com baixas concentrações de T4, verificaram que a presença de icterícia prolongada (59%), dificuldade de alimentação (35%), hérnia umbilical (32%), macroglossia (25%) e pele moteada (18%) foram estatisticamente significativas comparadas às das crianças com T4 normal.

As frequências relativas de pele moteada e distensão abdominal encontradas no estudo, diferem daquelas observadas na literatura pertinente. Embora a associação de cardiopatia e HC seja um fato real, a hipótese da ocorrência de pele moteada ser atribuída a possíveis malformações cardíacas, não foram cogitadas uma vez que, com a instituição do tratamento, houve desaparecimento deste sinal. Considerando que, o Estado de Mato Grosso possui um clima quente durante praticamente todo o decorrer do ano, foi afastada a possibilidade desse sinal estar associado a baixas temperaturas ambientais. De acordo com os resultados do estudo, sinais, como: pele moteada, icterícia prolongada, hérnia umbilical e distensão abdominal devem levantar a suspeita do pediatra para a presença de HC, independentemente do resultado do TP.

5.2.3.2 Aspectos Laboratoriais

A expressão valor “normal”, “referência” e/ou “discriminatório” são comumente utilizados para definir o intervalo com o qual um determinado nível do TSH deva ser comparado[95].

A definição de valores normais para um determinado exame propõe uma interpretação que parece ser muito simplista, pois significa dizer que tudo que foge à normalidade deva ser corrigido. Portanto, a definição de valor normal do TSH não é um evento comum. Esta expressão foi sendo gradualmente substituída pela introdução de termos como valores de referência, uma vez que

estas especificações foram utilizadas para definir uma grande população de indivíduos aparentemente livre de distúrbios tireoidianos[95].

Algumas condições ambientais e fisiológicas sob as quais as coletas de amostras para a determinação do TSH são obtidas podem interferir nas concentrações desse hormônio, tais como: a técnica e a idade da criança na época da coleta do exame, a preparação e estocagem da amostra[34,95], a diversidade étnica, as taxas de iodo adicionado à alimentação[34] e os métodos de ensaios analíticos[34,95] e estatísticos utilizados para o cálculo destes intervalos de referência[95].

Já o termo discriminatório, foi criado para determinar o ponto de corte que deve ser utilizado como referência para as decisões médicas, que requer não só um conhecimento da doença sob averiguação, mas também a sua prevalência, a sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos e as consequências para a população avaliada[95].

As concentrações médias do TSH vão se reduzindo nos primeiros dias de vida até a sua estabilização e podem sofrer influências sazonais[34], sendo que a diminuição da temperatura ambiental estimula a produção do TSH via TRH[75].

Já os padrões do TSHneo definidos pelos PTN são construídos com base na variação da idade da coleta, normalmente na primeira semana e com poucos dias para a execução do ensaio, embora muitos programa brasileiros efetuem a coleta do TP e o ensaio fora desses prazos[34].

No estudo de Calaciura *et al.*[114] (2002) a média do TSHneo, entre as crianças italianas com função tireoidiana normal, foi de 1,40 µUI/mL (DP=0,8). No Sergipe, as concentrações médias nas crianças triadas entre 2 e 6 dias de vida foram de 1,33 µUI/mL (DP=1,08)[34]. Esses valores são semelhantes aos encontrados neste estudo, em que a média do TSHneo entre as crianças do grupo I e que realizaram a coleta do TP na primeira semana, foi de 1,40 µUI/mL (DP=1,02).

É possível que as variações sazonais não tenham influenciado as concentrações do TSHneo, uma vez que, em Mato Grosso, a temperatura é constantemente elevada e, ainda, que foi descartada a inativação do exame, decorrente da estocagem da amostra no local de coleta, pois o tempo superior a 30 dias de armazenamento foi um dos critérios utilizados para a exclusão das crianças desse grupo.

Dentre as crianças do grupo controle, 61,36% delas apresentaram valores do TSHneo distribuídos entre 0,5 e 2,0 µUI/mL, sendo relevante salientar que essa mesma proporção correspondeu, entre as crianças com HC, a níveis acima de 20,0 µUI/mL. As medianas dos níveis do TSHneo foram estatisticamente diferentes ($p<0,001$) entre os grupos.

No Reuno Unido, Korada *et al.*[80] (2010) verificaram que, em 94,13% das crianças triadas, com idade gestacional acima de 35 semanas, no ano de 2005 a 2007, os valores do TSHneo estavam abaixo de 2,0 µUI/mL, sendo este um pouco acima do valor aqui encontrado, onde 78,63% das crianças apresentaram valores do TSHneo entre 0,14 e 2,0 µUI/mL. Deve-se considerar, no entanto, que

uma parcela de crianças com TSHneo inferior a 0,14 µUI/mL não fez parte dessa pesquisa.

Em crianças com HC, Ramalho *et al.*[34] (2008) verificaram que, 62,5% delas apresentavam níveis do TSHneo superiores a 19,70 µUI/mL, portanto muito semelhante ao encontrado neste estudo. Esses autores também constataram entre essas crianças, que o valor médio do TSHneo foi de 110,39 µUI/mL (DP=137,32), da mesma forma que Hunter *et al.*[12] (1998), que observaram uma média de 117,0 µUI/mL, no segundo TP, entre as crianças com elevação tardia do TSH. No presente trabalho, o valor médio do TSHneo foi de 93,97 µUI/mL (DP=98,15) entre as crianças do grupo de estudo, nas quais o critério de coleta precoce não foi aplicado, estando em conformidade com a literatura pesquisada.

É importante destacar que o desvio padrão foi amplo, o que constata a presença de crianças com HC com valores do TSHneo próximos ao ponto de corte. Essa observação foi igualmente constatada por Barone *et al.*[29] (2013) que, embora registrassem uma média do TSHneo mais baixa (29,22 µUI/mL) entre as crianças com HC confirmado, a variação obtida foi de 4,5 a 569,82 µUI/mL. Esse mesmo comportamento foi verificado por Palhares *et al.*[54] (2012), cuja média do primeiro TSHneo, entre as crianças com HC, foi de 34,0 µUI/mL (10,8 a 164,7 µUI/mL) e similares ao presente trabalho, cujos valores mínimo e máximo foram, 5,10 µUI/mL e superior a 250,0 µUI/mL, respectivamente, sendo esse último o máximo valor detectado com precisão, pela sensibilidade do método utilizado.

A constatação de médias do TSHneo mais baixas foram também verificadas por Chen *et al.*[96] (2011), entre as crianças com HC subclínico (25,93 ± 23,42 µUI/mL) e por Rabbiosi *et al.*[115] (2013), tanto entre as crianças com HC transitório (14,5 µUI/mL; variando de 10,0 a 85,0 µUI/mL), quanto nas com HC permanente (15,0 µUI/mL; variando de 5,2 a 135,0 µUI/mL). Assim, o encontro do TSH elevado não descarta o caráter transitório da doença, pois Silva *et al.*[16] (2005) observaram que, entre as crianças com HC transitório, a variação do TSHneo foi de 12,3 µUI/mL a superior a 200,0 µUI/mL, da mesma forma que os exames de TNN pouco alterados podem ocorrer no HC permanente.

No estudo em questão, em 6,82% das crianças com HC, os níveis do TSHneo estavam entre 5,0 e 7,0 µUI/mL. Esses resultados reforçam a importância de estar alerta para a possibilidade de crianças com HC, na maioria das vezes assintomáticas, terem valores tão baixos e que, não teriam sido detectadas por muitos programas de triagem neonatal que tenham adotado pontos de corte do TSHneo acima desses níveis. Em 11,36% das crianças com HC os valores do TSHneo estavam entre 9,0 e 15,0 µUI/mL, ponto recomendado pela maioria dos programas para a detecção do HC.

Com relação ao TSH no soro, Hunter *et al.*[12] (1998) observaram uma média de 102,8 µUI/mL, entre as crianças com HC que apresentaram elevação tardia do TSH. Utilizando o método de quimioluminescência, Pezzuti *et al.*[30] (2009) encontraram uma mediana, entre as crianças com HC, de 120,0 µUI/mL, sendo 1.122,0 µUI/mL o maior valor sérico encontrado. A média do TSH no soro obtida por Palhares *et al.*[54] (2012) entre as crianças com HC foi de 91,8 µUI/mL

(11,5 a 500,0 µUI/mL), de forma semelhante a Barone *et al.*[29] (2013), que foi de 99,20 µUI/mL (10,00 a 2.179,54 µUI/mL).

No presente estudo, a mediana do TSH confirmatório foi de 101,00 µUI/mL, a média de 86,72 µUI/mL (DP=52,34), variando entre 10,07 µUI/mL a superior a 150,00 µUI/mL. Apesar do mesmo método utilizado, somente foi possível a detecção de valores até 100,00 µUI/mL ou 150,00 µUI/mL e, embora os dados se mostrem em concordância com a literatura, a imprecisão dos valores acima dos mencionados revelou-se como uma limitação na comparação com outros estudos.

Entre as crianças com HC subclínico avaliadas por Chen *et al*.[96] (2011), a média do TSH no soro foi de 31,91 µUI/mL (DP=27,23) e, segundo esses autores, valores entre 5,60 e 20,00 µUI/mL, levantam suspeita para o HC subclínico. No atual estudo, em 16% das crianças com HC, o TSH confirmatório estava entre 10,00 e 20,00 µUI/mL, podendo também ser um indício da presença de HC subclínico. É possível que, na amostra aqui avaliada, a presença de HC subclínico esteja certa, mas a média do TSH encontrada no estudo como um todo, indica a presença de um possível predomínio de formas graves e/ou clássicas de HC.

De acordo com Korzeniewski *et al.*[116] (2012), em crianças com TSH sérico acima de 20,0 µUI/mL a possibilidade de HC permanente é real e valores iguais ou acima de 100,0 µUI/mL podem ser classificados como HC grave. Já entre as crianças com HC transitório, a média do TSH no soro encontrada por Rabbiosi *et al.*[115] (2013) foi de 42,5 µUI/mL (10,8 a 418,0 µUI/mL), um pouco

abaixo da observado por Silva *et al.*[16] (2005), que foi de 141,43 µUI/mL (10,4 a 583,4 µUI/mL), mas ambas acima de 20,0 µUI/mL. Essas médias, descritas entre as crianças com HC transitório, permitiu a constatação de que níveis iniciais do TSH sérico não são suficientes para prever a possível transitoriedade da doença[16]. Porém, a exclusão de crianças de baixo peso no presente estudo, indiretamente também os prematuros, eliminou boa parte do HC transitório, pois essa forma de apresentação da doença é frequente entre esses RN.

Independentemente do que foi obtido, será necessária uma reavaliação diagnóstica após os três anos de idade, para que seja possível verificar quantas das crianças incluídas no estudo e com tireoide normal ao USG, permanecerão com disfunção tireoidiana e entrarão nas estatísticas de HC permanente ou transitório.

Quanto ao T4 livre no soro, Calaciura *et al.*[114] (2002) observaram uma média de T4 livre de 1,17 ng/dL (DP=0,19) entre crianças normais. Silva *et al.*[16] (2005) notaram que, entre as crianças com HC transitório, os níveis de T4 livre confirmatório tinham uma média de 0,46 ng/dL (DP=0,22) e mediana 0,52 ng/dL. Barone *et al.*[29] (2013), avaliando um PTN no Estado do Rio de Janeiro, registraram níveis médios de T4 livre em torno de 1,03 ng/dL (0,01 a 2,05 ng/dL) entre as crianças com HC, enquanto para Palhares *et al.*[54] (2012) foi de 0,71 ng/dL, com variação de 0,01 a 1,35 ng/dL. Pezzuti *et al.*[30] (2009), avaliando crianças com HC, encontraram valores de T4 livre no soro abaixo da referência em 64,3% delas, com uma mediana de 0,62 ng/dL e concluíram que, existe uma relação direta entre a frequência dos sintomas da doença e a redução dos valores de T4 livre. No presente estudo, essas concentrações foram de 0,70

ng/dL (DP=0,39) e, a mediana, de 0,62 ng/dL. Esses dados obtidos foram semelhantes aos encontrados na literatura.

Com relação à definição de gravidade do HC, entre as crianças do grupo II, 44,18% e 55,81% delas apresentaram valores de T4 livre normal e abaixo dos níveis de referência do laboratório, respectivamente, denotando que a maior parcela das crianças com HC do estudo apresentavam a forma clássica da doença, ou seja, TSH elevado e T4 baixo e que a forma subclínica foi menos frequente.

Os valores de TSHneo e TSH no soro obtiveram uma forte correlação entre si ($r=0,752$; $p<0,001$), contudo pelo fato dessas duas variáveis não apresentarem aqui uma distribuição normal, este resultado deve ser interpretado com cautela.

Note-se que, independentemente da categorização diagnóstica do HC, se clássico, subclínico, transitório ou permanente, é imperioso o início do tratamento para a disfunção tireoidiana, com posterior reavaliação diagnóstica, salvo em casos sabidamente de agenesia tireoidiana, pois os benefícios da reposição hormonal para o crescimento e desenvolvimento são enormes.

5.2.3.3 Aspectos Ultrassonográficos

É aconselhável que seja feita uma investigação quanto à etiologia do HC, antes do início da reposição hormonal e sem que isso implique em atrasos no tratamento[117]. Entre os métodos disponíveis, estão os exames de USG e de cintilografia de tireoide. Por ser isenta de risco, não haver necessidade de preparo para a sua execução e, dessa forma permitir a sua realização em qualquer momento, a USG tem sido o exame eleito por muitos PTN e a sua acurácia, tem melhorado com a introdução do Doppler colorido[44].

A USG é um método que tem alta sensibilidade e especificidade para determinar a ausência ou presença de glândula de formato normal, em sua localização habitual[89]. Contudo, um operador experiente é fundamental, dado às peculiaridades da região cervical da criança, pois a presença de outras estruturas nessa topografia poderia ser confundida com a glândula tireoide[44].

Essa experiência requerida com relação ao observador, foi fundamental para a análise da etiologia. Durante os três anos de estudo, verificou-se que 51,16% das crianças com HC apresentavam disgenesia tireoidiana à USG, não sendo possível ainda, determinar quantas delas, de fato, têm ectopia ou agenesia da glândula, pois as crianças ainda não foram submetidas ao exame de cintilografia. A proporção de crianças com HC por disgenesia tireoidiana está abaixo da normalmente mencionada na literatura (75 a 80%), contudo isto pode ser justificado pelo fato de que, alguns trabalhos têm mostrado que a adoção de

pontos de corte do TSHneo menores, acaba por revelar os casos de tireoide com aspecto normal, como foi o caso do atual estudo.

Nesse sentido, várias investigações exemplificam essa relação. Palhares *et al.*[54] (2012) registraram que, em 40% das crianças com HC, a glândula tireoide apresentava-se com volume normal à ultrassonografia, adotando ponto de corte de 10,0 µUI/mL, pelo método de ELISA. Já na região da Calábria, na Itália, a mudança do ponto de corte do TSHneo de 20,0 µUI/mL para 7,0 µUI/mL revelou um aumento dos casos de HC com glândula tireoide *in situ* (54,5%), isto é, a glândula de aparência normal e de localização eutópica à ultrassonografia contra os 45,5% de glândulas disgenéticas[7]. Corbetta *et al.*[20] (2009) verificaram um aumento de defeitos funcionais, de 44% para 68%, associados a glândula *in situ*, quando o ponto de corte do TSHneo diminuiu de 20,0 µUI/mL para 10,0 µUI/mL. O estudo de Deladoëy *et al.*[40] (2011) detectaram um adicional de 49 casos de HC quando o ponto de corte mudou, de 15,0 µUI/mL para 5,0 µUI/mL, sendo que a tireoide *in situ* foi o achado mais comumente encontrado pela cintilografia, em 51% dos casos contra os 20%, em vigência do TSHneo de 30,0 µUI/mL. A maioria desses casos adicionais detectados por Deladoëy *et al.*[40] (2011), com pontos de corte do TSHneo menores, foram de distúrbios predominantemente funcionais, em que a glândula tireoide era de localização normal.

Embora a presença de tireoide com volume aumentado estivesse presente no atual estudo numa parcela muito pequena de crianças e associada a TSHneo acima de 10,0 µUI/mL, em nenhuma delas foi mencionada a presença de bócio. Olivieri *et al.*[57] (2013) analisaram USG de crianças com HC e

encontraram que a hiperplasia de tireoide esteve presente em 9,2% dos casos, sendo que, em 1,23% e 7,96% deles, os valores do TSHneo estavam abaixo e acima de 10,0 µUI/mL, respectivamente.

Neste estudo, com ponto de corte do TSHneo de 5,0 µUI/mL, a ultrassonografia não mostrou qualquer alteração da glândula, em 44,19% das vezes e, ainda, não houve diferença estatística entre os achados ecográficos de USG da glândula tireoide considerada normal e aquelas definidas como disgenéticas (p=0,639).

De acordo com o estudo de Chen *et al*.[96] (2011), em torno de 70% das crianças com HC subclínico têm achados de USG de tireoide normal. Olivieri *et al.*[57] (2013) atentaram para a presença de tireoide normal entre os níveis do TSHneo inferior a 15,0 µUI/mL e constataram que, entre as crianças com TSHneo inferiores a 10,0 µUI/mL, esse achado esteve presente em 56,2% das vezes e, em 69,4%, quando os valores estavam entre 10,0 e 15,0 µUI/mL. Já entre os RN com TSHneo superior a 15,0 µUI/mL, a disgenesia tireoidana se fez presente em 70% das vezes contra 21,6%, quando nenhuma alteração foi encontrada na glândula[57].

Este estudo mostrou que, quando foram confrontados os valores do TSHneo com os achados ecográficos da USG de tireoide, houve um predomínio de disgenesia tireoidiana entre aquelas crianças com níveis do TSHneo iguais ou maiores a 15,0 µUI/mL (p=0,043). As chances da ocorrência de disgenesia tireoidiana foram de 11,45 em níveis mais elevados do TSHneo comparadas aos seus valores menores.

Chiesa *et al.*[118] (2013) observaram que, 100% das crianças com agenesia tireoidiana e em torno de 70% daquelas com ectopia da glândula apresentaram valores do TSHneo superiores a 40,0 µUI/mL. Esses autores registraram um aumento significativo de HC com glândula eutópica, que foi, em parte, relacionado ao fato da adoção de pontos de corte menores para a TNN[118].

No trabalho de Hanukoglu *et al.*[117] (2001) observou-se que, em crianças com agenesia tireoidiana, a média do TSH no exame confirmatório foi maior (122,0 µUI/mL, variando de 63,0 a 401,0 µUI/mL) do que o das crianças com outras formas de disgenesia ou disormonogênese. Álvarez *et al.*[119] (2010) detectaram que, de acordo com a etiologia do HC, as médias do TSH confirmatório foram de 120,0 µUI/mL (DP=82,0) para agenesia tireoidiana, 70,0 µUI/mL (DP=29,0) no caso de glândula sublingual e 43,0 µUI/mL (DP=33,0) para as crianças com glândula eutópica. Já as médias de T4 livre no soro eram mais baixas nas crianças com agenesia tireoidiana (0,22 ± 0,05 ng/dL), em relação às ectópicas (0,78 ± 0,40 ng/dL) e eutópicas (0,98 ± 0,59 ng/dL)[119].

Gaudino *et al.*[120] (2005) perceberam que, entre as crianças com tireoide normal, os valores do TSH no soro, de 47,0 ± 27,0 µUI/mL, foram estatisticamente diferentes dos casos onde a glândula estava aumentada ou hipoplásica, e os níveis bem mais elevados ($p<0,0002$). Essa diferença também ocorreu em relação ao T4 livre, sendo os níveis de 1,27 ± 0,25 ng/dL associados à glândula de aspecto normal. Esses achados levaram os autores a concluir que crianças com tireoide normal, têm formas menos graves de HC[120].

No estudo em questão, houve também um predomínio, praticamente absoluto e estatisticamente significativo, de achados normais de USG de tireoide, quando os níveis do TSHneo e TSH no soro estavam entre 5,10 e 10,0 µUI/mL e entre 10,00 e 15,00 µUI/mL, respectivamente, e o T4 livre estava dentro dos valores de referência de normalidade pelo laboratório (0,7 a 1,80 ng/dL). Ainda, constatou-se que os achados laboratoriais inversos, isto é, valores elevados de TSHneo e TSH no soro e baixos de T4 no soro, estavam, por sua vez, associados à tireoide disgenética. Assim, a exemplo do trabalho de Gaudino *et al.*[120] (2005), pode ser verdadeira a hipótese de que a existência de formas mais brandas de HC é possível entre as crianças avaliadas no estudo.

5.2.4 Níveis de Corte do TSH Neonatal e Detecção de Hipotireoidismo Congênito

O desenvolvimento de políticas que visam melhorar o desempenho dos PTN deverá ser aperfeiçoado, tomando como base as evidências científicas que demonstram métodos de triagem com melhores resultados em detectar os casos suspeitos de HC e que sejam, ao mesmo tempo, condizentes com as condições de saúde pública local. Por isso, a definição de níveis seguros do TSHneo em selecionar crianças com risco de desenvolver atraso neuropsicomotor deve ser muito criteriosa, levando em consideração a possibilidade mínima de erro de diagnóstico e visando o tratamento precoce da doença, pois, em caso contrário,

poderiam causar sequelas irreparáveis para as crianças não identificadas com a doença.

Existem dois componentes que devem ser levados em consideração para a validade de um teste: a sensibilidade e a especificidade[93]. A sensibilidade é determinada pela proporção de casos com a doença que são corretamente identificados pelo teste e é afetada pelo número de casos falso negativos. A especificidade é a medida daqueles sem a doença que foram corretamente identificados sendo afetada pelos falso positivos[93]. O principal objetivo de um PTN eficiente é o adotar pontos de corte que forneçam resultados com alta sensibilidade (capaz de identificar o maior número possível de casos), enquanto mantém especificidade (um baixo número de resultados falso negativos)[121]. Os exames de TNN são extremamente eficazes para rastrear o HC, dado a sua elevada sensibilidade[122].

Por outro lado, a definição de um nível desejável de sensibilidade e especificidade para um determinado teste nem sempre é muito fácil, devido à forma como esses dois indicadores podem variar. Nesse sentido, uma diminuição do ponto de corte aumentaria a sensibilidade do teste, mas essa estratégia se acompanharia, como inconveniente, de um aumento nos casos falso positivos[121]. Assim, para o propósito desse estudo, foi tomado como ponto de corte, o nível do TSHneo atualmente estabelecido pelo PTN-MT, que é de 5,0 µUI/mL. Esse nível do TSHneo seguiu a tendência de diminuição do valor para a detecção do HC e, embora ainda sem consenso entre os PTN, essa redução vem sendo sugerida por diversos programas, de modo a aumentar a sensibilidade do teste, sem perder a especificidade.

Em Sergipe, entre os anos de 2005 e 2006, Ramalho *et al.*[34] (2008) adotaram o ponto de corte do TSHneo de 5,2 µUI/mL, por imunofluorimetria, que corresponde aproximadamente à média dos valores mais quatro desvios padrão das concentrações e que correspondeu a 0,52% das crianças triadas. Com esse nível do TSH, esses autores puderam identificar 8 casos de HC e 19 casos suspeitos, dentre os quais 11 tiveram o TSH no soro acima de 10,0 µUI/mL[34]. Barone *et al.*[29] (2013), avaliando o impacto causado com o ponto de corte do TSHneo de 4,5 µUI/mL, pelo método de imunofluorimetria, em uma das unidades de TNN no Estado do Rio de Janeiro, observaram que, um número significativo de crianças com HC apresentaram TSHneo entre 4,5 e 5,4 µUI/mL, contudo nesta mesma faixa de TSHneo, estavam 49,3% das crianças que não tiveram a doença confirmada[29].

Neste estudo, para avaliação do ponto de corte adotado pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso, construiu-se a curva ROC correspondente aos dados de período analisado. Nesta, a frequência da doença na amostra estudada foi de 10,8%. A área obtida sob a curva ROC foi de 98,98% com IC95% variando de 97,5% a 99,7%. Estes resultados indicam um elevado poder discriminatório do Programa com base no ponto de corte adotado.

Já o nível do TSHneo de 6,33 µUI/mL indicou uma sensibilidade de 95,45% (IC95% = 84,5 a 99,4) e uma especificidade de 96,45% (IC95% = 94,0 a 98,1), correspondentes às maiores sensibilidade e especificidade associadas, sendo esse ponto de corte definido como critério ótimo pelo teste estatístico. Exames com altas sensibilidades e especificidades, como os da triagem neonatal, têm valor indiscutível para as políticas de saúde pública, mas a

despeito do equilíbrio entre essas duas medidas, para um teste de triagem, o critério ótimo não se aplica, pois à medida que aumentou o ponto de corte do TSHneo, houve diminuição da sensibilidade, isto é, aumentou as chances de resultados falso negativos. Portanto, a adoção desse ponto de corte não seria aconselhado num programa de triagem de doença, pois deixaria de diagnosticar uma parcela, embora pequena, de crianças com HC. Considerando que essa é uma doença com potencial para causar sequelas neurológicas graves quando não tratada, deve-se procurar não perder nenhum caso de HC, mesmo que isso acarrete um aumento dos casos falso positivos.

No presente estudo, o ponto de corte de 5,03 µUI/mL correspondeu a uma sensibilidade de 100% (IC95% = 92,0 a 100) e à maior especificidade associada (93,68%; IC95% = 90,7 a 96,0). Considerando o resultado equivalente para essas duas medidas, o índice de Youden de 0,9368 indicou que a escolha desse ponto de corte do TSHneo tem grande probabilidade de estar correto, pois esse ponto apresentou a menor proporção de erros de classificação.

A utilização do pontos de corte maiores foram registrados por meio de pesquisas como as de Mendes *et al.*[46] (2013) que, ao adotar um TSHneo de 20,0 µUI/mL por imunofluorimetria, detectaram 55 casos de HC no Estado do Tocantins, num período de 16 anos (1995 a 2011), bem abaixo dos 50 casos de HC detectado em três anos do atual estudo. Essa capacidade de detecção de casos de HC pode denotar o poder de diagnóstico de pontos de corte do TSHneo mais baixos, bem como refletir a organização e estruturação do PTN local.

De acordo com isto, Botler *et al.*[105] (2012), analisando diferentes pontos de corte do TSHneo para a detecção de HC em um dos SRTN no Estado do Rio de Janeiro, encontraram 42 casos de HC no ano de 2005, utilizando o valor igual ou maior a 20,0 µUI/mL e 165 casos da doença em 2007, quando o ponto de corte foi reduzido para valores iguais ou superiores a 10,0 µUI/mL. Mais uma vez, dados constatando o aumento da capacidade de detecção da doença com valores mais baixos do TSHneo.

Mengreli *et al*.[106] (2010) levantaram a questão de que um PTN, para ser satisfatório, deveria ter como objetivo não só a identificação de casos mais graves que definitivamente levam ao retardo mental, mas também os casos mais leves, que potencialmente afetam as funções cognitivas e o crescimento. Com o ponto de corte do TSHneo de 5,0 µUI/mL foi possível detectar casos que não poderiam ser identificados com níveis maiores.

Considerando os valores de sensibilidade e de especificidade para os resultados de TNN em Mato Grosso, no estudo em questão, o ponto de corte do TSHneo de 10,2 µUI/mL mostrou uma sensibilidade razoável de 81,82% (IC95% = 67,3 a 91,8) e uma especificidade de 98,08% (IC95% = 96,1 a 99,2), mas deixaria sem a investigação diagnóstica de HC, aproximadamente 18% das crianças rastreadas para essa doença. Tu *et al.*[123] (2011) observaram que, para níveis do TSHneo de 10,0 µUI/mL, pelo método DELFIA, a sensibilidade mostrou-se um pouco melhor (98,93%) do que a vista aqui, mas a especificidade de 99,48% foi semelhante nos dois estudos.

Embora os níveis do TSHneo maiores do que 15,5 µUI/mL tenham mostrado uma especificidade bem acima de 95%, há uma perda importante na sensibilidade (68,18%; IC95%= 52,4 a 81,4) do exame, que deixaria de diagnosticar corretamente em torno de 30% das crianças com HC, com níveis acima desses valores. As crianças sadias seriam, portanto, corretamente identificadas pelo TSHneo abaixo de 10,2 µUI/mL e de 15,5 µUI/mL em aproximadamente 98% dos casos. Assim, à medida que se aumenta o ponto de corte do TSHneo, a especificidade também aumenta, não sendo esse um critério que possa ser levado em consideração para a tomada de decisão quanto à triagem do HC, pelo fato de que as altas taxas de especificidade só indicam que a grande maioria das crianças verdadeiramente sadias estão abaixo desse ponto de corte.

O valor do TSHneo de 30,8 µUI/mL foi o ponto que indicou a maior especificidade (100%; IC95% = 99,0 a 100), significando que acima desse ponto, as chances de encontrarmos crianças sadias foram nulas. Por outro lado, com uma sensibilidade tão baixa (47,73%; IC95% = 32,5 a 63,3), esse ponto não seria aconselhado para um programa de excelência em triagem neonatal de HC, pois deixaria sem diagnóstico mais de 50% das crianças em que a possibilidade da presença da doença é real. Entretanto, esse nível do TSHneo mostrou um valor preditivo positivo de 100%, indicando que, acima desse valor houve fortes evidências para se aconselhar o início do tratamento, antes mesmo do resultado do exame confirmatório, pois em todas as crianças cujo TSHneo estivesse acima desse valor, a doença seria confirmada.

Quanto maior for a razão de verossimilhança positiva, melhor será o teste em identificar corretamente a pessoa doente. Há uma relação diretamente proporcional entre os pontos de corte do TSHneo e a razão de verossimilhança positiva. Dessa forma, valores como 10,2 µUI/mL e 15,5 µUI/mL demonstraram uma RV positiva igual a 42,55 (IC95% = 20,2 a 89,8) e 62,05 (IC95% = 22,9 a 167,9), respectivamente. De acordo com isto, com uma razão de verossimilhança positiva de 215,09 (IC95% = 29,9 a 1546,5), o nível do TSHneo de 20,2 µUI/mL também atendeu a esse requisito. Contudo, considera-se, por outro lado que, quanto menor for a razão de verossimilhança negativa, melhor será o teste, pois existem grandes chances do exame ser de uma criança sadia. Portanto, os níveis do TSHneo abaixo de 5,03 µUI/mL atenderam plenamente a esse critério (RV negativa = 0,00).

Barone *et al.*[29] (2013) observaram que, não houve faixa do TSHneo exclusiva dos casos não confirmados de HC e que, nas crianças com HC, em que os valores do TSHneo estão em faixas mais baixas, 24,4% das vezes, os níveis do TSHneo estavam entre 4,5 e 5,4 µUI/mL. Contudo, esses últimos estavam, em sua grande maioria, associados a níveis do TSH no soro abaixo de 10,0 µUI/mL. Neste mesmo trabalho, os autores verificaram que, em torno de 4,5% dos casos com TSHneo entre 4,5 e 4,9 µUI/mL, apresentavam TSH no soro igual ou maior do que 9,5 µUI/mL[29]. Estes dados levantam questionamentos sobre a força da correlação entre os valores do TSH no soro e os do TSHneo, sabendo-se ser ela positiva, mas não perfeita. Esses dois estudos brasileiros, o presente estudo e o de Barone *et al.*[29] (2013), reforçam a necessidade dos PTN

promoverem debates visando a redução dos níveis de corte do TSHneo para a detecção do HC.

Certamente, as decisões relativas aos pontos de corte na TNN deveriam ser feitas com base nas informações acumuladas ao longo do tempo, tomando como base os resultados laboratoriais e os efeitos sobre o crescimento e o desenvolvimento de um grande número de crianças.

A preocupação com os resultados falso negativos é uma constante entre os serviços de triagem neonatal[34,82]. Para o PTN do Estado de Minas Gerais, a concentração do TSH inferior a 10,0 µUI/mL, em sangue total pelo método de ELISA, é considerada normal[23]. No Rio Grande do Sul e no Estado do Tocantins, o ponto de corte do TSHneo adotado para o rastreamento neonatal de HC, é de 20,0 µUI/mL[46,90] e, no Estado de Santa Catarina[27] e na cidade de Ribeirão Preto (SP)[85], as crianças cujos testes de TNN mostram valores do TSH acima de 10,0 µUI/mL, todos pelo método de imunofluorimetria, são encaminhadas para dosagens hormonais confirmatórias[27,90].

Durante o período de estudo, usando o ponto de corte de 5,0 µUI/mL para o TSHneo, foram diagnosticados 50 casos de HC, dos quais 44 foram incluídos, sendo que o número de crianças com HC aumentou em 25% (9 de 36 crianças com HC) à medida em que o ponto de corte do TSHneo foi de 20,0 µUI/mL para 10,0 µUI/mL, muito semelhante às cifras de 28% (56 de 200) encontradas por Mengreli *et al.*[106] (2010), quando esses autores utilizaram igualmente os mesmos dois pontos de corte do TSHneo.

No presente estudo, a prevalência estimada de HC, no período de três anos, foi de 1:3.603 com o ponto de corte do TSHneo de 15,0 µUI/mL e 1:3.103 com TSHneo de 10,0 µUI/mL, sendo que essa diminuição no ponto de corte detectou 8 casos adicionais. Chiesa *et al.*[118] (2013) estudando a prevalência de HC na Argentina, num período de 13 anos, detectaram um adicional de 22 casos com a mudança do ponto de corte de 15,0 µUI/mL para 10,0 µUI/mL, utilizando o mesmo método de imunofluorimetria do presente estudo. A diferença no número de crianças detectadas com a doença, utilizando a mesma estratégia de rastreamento neonatal, deve-se à extensão do período de tempo avaliado.

O aumento da frequência da doença quando se diminuiu o ponto de corte do TSHneo foi observado por vários outros autores. Na Itália, a prevalência de HC praticamente dobrou na região de Lombardia, quando o ponto de corte do TSHneo foi mudado de 20,0 µUI/mL para 12,0 µUI/mL e, posteriormente para 10,0 µUI/mL, pelo ensaio imunofluorimetria com equipamento AutoDELFIA[20]. No estudo, os valores do TSHneo de 10,0 µUI/mL e 20,0 µUI/mL confirmam uma frequência compatível com as mencionadas na literatura mais convencionais, de 1:3.103 e 1:4.137 nascidos vivos.

Shamshiri *et al.*[108] (2012) demonstraram que, aumentando o ponto de corte do TSHneo, a taxa de recoleta diminui, bem como a carga emocional e o estresse das famílias, mas que os anos de vida sem incapacidade aumentam, bem como, os gastos com a educação e os cuidados com a saúde. Deste modo, muitos PTN têm optado por pontos de corte menores, a fim de diminuir o número de casos falso negativos.

É necessária uma avaliação criteriosa dos PTN, antes de cogitar mudanças nos níveis do TSHneo para a detecção de HC, pois deve-se ponderar os custos financeiros adicionais e as implicações emocionais que essa estratégia causaria aos pais. Os benefícios com a adoção de pontos de cortes menores, seriam indiscutivelmente enormes, principalmente para aquelas crianças com HC por agenesia tireoidiana, cujo prognóstico neurológico seria alarmante, se não forem tratadas precocemente.

5.3 Considerações Finais

Os resultados desta pesquisa trouxeram subsídios para uma discussão sobre a redução do ponto de corte do TSHneo, na triagem neonatal para a detecção do HC, no Estado de Mato Grosso. Os resultados mostraram que:

1. A prevalência de HC no PTN-MT nos 3 anos de estudo foi de 1:2.234 nascidos vivos e, apesar de ter sugerido uma tendência linear crescente, não houve diferença estatística entre os anos (p=0,287). A mudança no ponto de corte pode ter sido o fator que mais contribuiu para esse aumento;

2. O PTN-MT teve uma cobertura de aproximadamene 74% nos municípios do estado em 111.705 crianças triadas no período. A mudança de 15,0 µUI/mL para 5,0 µUI/mL, no nível do TSHneo e o incremento da cobertura do Programa em aproximadamente 13% contribuiram para que a prevalência de HC praticamente quadruplicasse em 7 anos (1:9.448);

3. A taxa de reconvocação geral de 19,68%, embora possa indicar possíveis deficiências na atuação do PTN estadual e necessidade de elaborar estratégias para melhorar esse indicador, podem ter sido uma consequência das mudanças ocorridas na rotina do rastreamento das doenças, além dos casos pendentes a cada ano;

4. A qualidade da amostra inadequada foi o principal motivo para a reconvocação de uma segunda coleta o que, consequentemente, gera custos e atrasos desnecessários para se realizar o diagnóstico de HC e iniciar o tratamento;

5. A média de idade na coleta da TNN foi de 13,11 dias de vida (DP=17,44) entre as crianças com HC, embora tenha sido significativa ($p<0,001$) a quantidade de crianças (70,45%) deste grupo nas quais a coleta deu-se entre 7 e 30 dias de vida;

6. A idade média de liberação do teste do pezinho foi de 24,45 dias (± 10,84) no grupo I e de 28,55 dias (± 19,78) de vida, no grupo II. A coleta tardia, retenção das amostras colhidas e número limitado de pessoal envolvido na digitação do grande volume de exames podem ser apontados como possíveis causas desses resultados insatisfatórios;

7. O predomínio da doença em crianças do sexo feminino (M/F de 1:1,6) e a baixa frequência da doença entre as crianças não brancas (38,64%), entre as quais estão incluídas os afrodescendentes, estão de acordo com a literatura pertinente;

8. O estudo detectou a presença de HC na população autóctone do Estado de Mato Grosso, sendo representativo o número de crianças indígenas (12%) entre todas as que tiveram o diagnóstico confirmado da doença. Novos estudos serão necessários para uma análise nesse grupo racial;

9. Os quatro sinais mais frequentemente encontrados foram: pele moteada (61,36%), hérnia umbilical (43,18%), icterícia prolongada (43,18%) e distensão abdominal (38,64%). Em 9,09% das crianças com HC, nenhum sinal ou sintoma sugestivo da doença, à primeira consulta, foi encontrado;

10. O bócio tireoidiano não foi observado, concordando com os relatos de raridade deste sintoma no quadro de HC presentes na literatura;

11. A mediana do TSHneo foi maior no grupo de crianças com HC (26,55 µUI/mL) em relação às sem a doença (1,15 µUI/mL), com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$);

12. Observou-se correlação positiva entre os níveis do TSHneo e TSH no soro, ($r=0,752$; $p<0,001$) nas crianças com HC;

13. Aproximadamente 62% das crianças do grupo I apresentaram valores do TSHneo entre 0,5 e 2,0 µUI/mL, enquanto a mesma proporção de crianças do grupo II tiveram valores do TSHneo acima de 20,0 µUI/mL;

14. As crianças com diagnóstico confirmado de HC apresentaram, no soro, valores do TSH acima de 20,00 µUI/mL em 83,72% dos casos e T4 livre abaixo de 0,7 ng/dL em 55,81%;

15. A disgenesia tireoidiana esteve presente em 51,17% das crianças com diagnóstico confirmado de HC e foi associada a valores do TSHneo e TSH no soro mais altos e a T4 livre mais baixos;

16. A área sob a curva ROC de 98,98% (IC95% = 97,5 a 99,7) mostrou uma excelente capacidade discriminatória em classificar corretamente a criança com e sem a doença, com base nos pontos de corte adotados;

17. O valor do TSHneo de 30,8 µUI/mL foi o ponto que obteve igualmente uma especificidade e um valor preditivo positivo de 100%, indicando que acima desse ponto, as chances de encontrarmos crianças sadias foram nulas. Isto reforça a indicação de se iniciar o tratamento, quando os níveis do TSHneo estiverem acima deste valor, antes mesmo do resultado do exame confirmatório;

18. Os níveis do TSHneo abaixo de 5,03 µUI/mL apresentaram razão de verossimilhança negativa de 0,00 e, dessa forma, constatam a grande chance de exame com esses valores serem de uma criança sadia;

19. O nível do TSHneo correspondente aos maiores valores possíveis de sensibilidade e especificidade associados, ambos acima de 95% indicados pela curva ROC foi o de 6,33 µUI/mL;

20. O ponto de corte do TSHneo identificado pela curva ROC e correspondente à sensibilidade de 100% e especificidade de 93,68%, a maior para uma sensibilidade de 100%, foi de 5,03 µUI/mL. Assim, o ponto de corte do TSHneo de 5,0 µUI/mL adotado pelo PTN-MT desde o ano de 2009, demonstrou que atende plenamente aos objetivos de um PTN, que é a detecção do maior número possível de casos com a doença.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que, em crianças com HC triados pelo PTN-MT:

Em relação ao desempenho do Programa:

- O baixo ponto de corte adotado pelo Programa possivelmente contribuiu para a elevada prevalência de HC detectada, de 1:2.234 nascidos vivos, e a detecção de uma elevada proporção de casos de menor gravidade;

- A cobertura geral de aproximadamente 74% entre os anos de 2010 e 2012 indicou uma melhora no desempenho do PTN estadual em relação à avaliação feita 7 anos antes (65,3%), embora ainda esteja aquém do objetivo de qualquer PTN, que é o rastreamento de 100% dos nascidos vivos;

- O Programa ainda realiza coleta tardia nas crianças e tem uma média de idade na liberação do exame de TNN acima de 21 dias, necessitando revisão dessas etapas;

Em relação aos recém-nascidos com HC:

- O diagnóstico clínico deve ser sempre cogitado quando houver a presença de pele moteada, tendo em vista a frequência deste sinal entre as crianças com HC;

- A adoção do baixo ponto de corte pelo Programa pode justificar a proporção de crianças com HC por disgenesia tireoidiana (51,17%), abaixo da normalmente mencionada na literatura;

- A presença de valores baixos do TSH neonatal e do TSH no soro associado à níveis de T4 livre confirmatório próximos dos limites de normalidade, caracterizaram a presença de tireoide normal à ultrassonografia;

- Entre as crianças com HC, houve predomínio do sexo feminino e da raça branca;

Em relação aos pontos de corte do TSHneo:

- Os valores do TSHneo correspondentes aos pontos de corte adotados refletem um equilíbrio entre a sensibilidade e especificidade verificadas no método;

- O estudo mostrou que não teriam sido detectados aproximadamente 20% dos casos, se fossem usados pontos de corte do TSHneo maiores do que 10,0 µUI/mL;

- O valor preditivo positivo de 100%, com níveis do TSHneo acima de 30,8 µUI/mL, indicaram que é segura a recomendação do início do tratamento antes do resultado confirmatório;

- Os resultados sugerem que o valor de corte do TSHneo de 5,03 µUI/mL seja o mais indicado, pois é capaz de detectar todos os casos de HC e o maior número possível de casos sem a doença.

7 REFERÊNCIAS

1. Setian N. Hipotireoidismo congênito. In: Setian N. coord. Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. São Paulo: Sarvier; 1989. p219-28.

2. Yang RL, Zhu ZW, Zhou XL, Zhao ZY. Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism. J Zhejiang Univ Sci B. 2005;6(12):1206-09.

3. Grüters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. Horm Res 2007;68(suppl 5):107-11.

4. Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J Pediatr (Rio J). 2007;87(5 suppl):S209-16.

5. Becerra F. C. Hipotiroidismo congênito y fenilcetonuria em El niño. Rev Chil Pediatr. 2008;79(Supl 1):96-102.

6. Menezes Filho HC, Bedin MR, Manna TD. Hipo e Hipertireoidismo. In: Damiani, D. coord. Endocrinologia na Prática Pediátrica. São Paulo: Manole; 2008. p155-87.

7. Baserga M, Pullano MN. Congenital hypothyroidism in Calabria: epidemiological and clinical aspects. Ann Ist Super Sanita. 2009;45(4):443-6.

8. Maciel RMB. Interpretação laboratorial nas doenças da tireóide. In: Setian N. coord. Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. São Paulo: Sarvier; 1989. p253-68.

9. Pharoah POD, Madden MP. Audit of screening for congenital hypothyroidism. Arch Dis Child. 1992;67(9):1073-6.

10. American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn Screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics. 1993;91(6):1203-9.

11. Verkerk PH, Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP. Congenital hypothyroidism screening and the cutoff for thyrotropin measurement: recommendations from the Netherlands. Am J Public Health. 1993 Jun;83(6):868-71.

12. Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyabira RS, Rien L, Skeels MR, LaFranchi SH. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. J Pediatr. 1998;132(1):70-4.

13. Chiovato L, Bargagna S. Congenital hypothyroidism: treat children but don't forget their parents. Eur J Endocrinol. 1999;141(2):101-4.

14. Ramos AJS, Rocha AM, Costa ADM, Benício AVL, Ramos ALC, Silva CRA, Carvalho CR, Melo CLA. Avaliação do programa de rastreamento de doenças congênitas em Campina Grande, PB, Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47(3):280-4.

15. Maciel LMZ. Hipotireoidismo Congênito. Projeto Diretrizes. AMB e CFM, setembro 2005 [citado 12 setembro 2005]. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/18-Hipotiroid.pdf.

16. Silva LO, Dias VMA, Silva IN, Chagas AJ. Hipotireoidismo congênito transitório: perfil das crianças identificadas no programa estadual de triagem neonatal de Minas Gerais, Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005 Agosto;49(4):521-8.

17. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2006;117(6):2290-303.

18. Benevides AM, Lima CHV, Rocha CA, Corrêa ARR, El Husny AS, Fernandes-Caldato MC. Perfil epidemiológico de portadores de hipotireoidismo congênito. Rev Para Med. 2006;20(3):23-6.

19. Dantas M, Miguel D, Pereira M, Toralles MB, Alves C. A importância da triagem neonatal no hipotireoidismo congênito: análise secundária de dados. Gaz Méd Bahia. 2007;77(suplemento1):S82-7.

20. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, Beck-Peccoz P, Chiumello G, Persani L. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(5):739-45.

21. Segura AS, Jiménez JQ, Escobar GM. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11(Supl 16):S173-204.

22. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. J Inherit Metab Dis. 2010;33(Suppl 2):S225-33.

23. Silva SAB, Chagas AJ, Goulart EMA, Silva GAB, Marçal LV, Gomes MNA, Alves VMD. Screening for congenital hypothyroidism in extreme premature and/or very low birth weight newborns: the importance of a specific protocol. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23(1-2):45-52.

24. LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism: delayed detection after birth and monitoring treatment in the first year of life. J Pediatr. 2011;158(4):525-7.

25. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2011;96(10):2959-67.

26. Najafi M, Farsi MM, Sabahi M. Primary blood TSH/back up TSH measurements: An improved approach for neonatal thyroid screening. J Clin Lab Anal. 2011;25(1):61-3.

27. Nascimento ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(8):528-33.

28. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(Suppl 1):8-12.

29. Barone B, Lopes CLS, Tyszler LS, Amaral VB, Zarur RHC, Paiva VN, Leite DB, Meirelles RMR. Avaliação do valor de corte do TSH em amostras de filtro na triagem neonatal para diagnóstico de hipotireoidismo congênito no Programa “Primeiros Passos” – IEDE/RJ. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(1):57-61.

30. Pezzuti IL, Lima PP, Dias VMA. Congenital hypothyroidism: the clinical profile of affected newborns identified by the Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais. J Pediatr (Rio J). 2009;85(1):72-9.

31. Simsek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. Int J Clin Pract. 2005;59(3):336-41.

32. Jones JH, Mackenzie J, Croft GA, Beaton S, Young D, Donaldson MDC. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979-2003. Arch Dis Child. 2006;91(8):680-5.

33. Lenz AM, Root AW. Congenital hypothyroidism: a forgotten clinical diagnosis? Perspective. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008;21(7):623-4.

34. Ramalho ARO, Ramalho RJR, Oliveira CRP, Santos EG, Oliveira MCP, Aguiar-Oliveira MH. Programa de Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito no nordeste do Brasil: critérios diagnósticos e resultados. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(4):617-27.

35. Grüters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2002;16(2):369-82.

36. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20(5):559-78.

37. Barnes ND. Screening for congenital hypothyroidism: the first decade. Arch Dis Child. 1985;60(6):587-92.

38. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(17):1-22.

39. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. Br Med J. 1984;289(3):1171-5.

40. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(8):2422-9.

41. Shanholtz, HJ. Congenital Hypothyroidism. J Pediatr Nurs 2013;28(2):200-2.

42. Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. Ciência e Saúde Coletiva. 2002;7(1):129-37.

43. Stranieri I, Takano OA. Avaliação do Serviço de Referência em Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Mato Grosso, Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(4):446-52.

44. Beltrão CB, Juliano AG, Chammas MC, Watanabe T, Sapienza MT, Marui S. Etiology of congenital hypothyroidism using thyroglobulin and ultrasound combination. Endocr J. 2010;57(7):587-93.

45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 56, de 29 de janeiro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Hipotireoidismo Congênito. [citado 23 Março 2010] Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0056_29_01_2010.html.

46. Mendes LC, Santos TT, Bringel FA. Evolução do Programa de Triagem Neonatal no Estado do Tocantins. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(2):112-9.

47. Araújo MCK, Silva MHBN, Diniz EMA, Vaz FAC. A tireoide no feto e no recém-nascido: peculiaridades funcionais e principais doenças tireoidianas. Pediatria (São Paulo). 2003;25(1/2):51-60.

48. Simpser T, Rapaport R. Update on some aspects of neonatal thyroid disease. J Clin Res Ped Endocrinol. 2010;2(3):95-9.

49. Kempers MJE, Lanting CI, van Heijst AFJ, van Trotsengburg ASP, Wiedijk BM, de Vijlder JJM, Vulsma T. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(9):3370-6.

50. LaFranchi SH. Increasing incidence of congenital hypothyroidism: some answers, more questions. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(8):2395-7.

51. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, Burroni M, Cacciari E, Calaciura F, Cássio A, Chiovato L, Costa P, Leonardi D, Martucci M, Moschini L, Pagliardini S, Parlato G, Pignero A, Pinchera A, Sala D, Sava L, Stoppioni V, Tancredi F, Valentini F, Vigneri R, Sorcini M. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). Eur J Endocrinol. 2005;153(6):765-73.

52. Olivieri A. and the study group for congenital hypothyroidism. The Italian National Register of infants with congenital hypothyroidism: twenty years of surveillance and study of congenital hypothyroidism. Ital J Pediatr. 2009;35(2):1-5.

53. Shapira SK, Lloyd-Puryear MA, Boyle C. Future research directions to identify causes of the increasing incidence rate of congenital hypothyroidism in the United States. Pediatrics. 2010;125(Suppl 2):S64-8.

54. Palhares HMC, Silva LC, Sato LM, Lara BHJ, Miranzi SSC, Silva AP, Borges MF. Incidence of congenital hypothyroidism in the city of Uberaba/Minas Gerais and etiological evaluation of the affected subjects. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(5):305-12.

55. Grüters A, Biebermann H, Krude H. Neonatal thyroid disorders. Horm Res. 2003;59(suppl 1):24-9.

56. Olney RS, Grosse SD, Vogt RF Jr. Prevalence of congenital hypothyroidism -- current trends and future directions: workshop summary. Pediatrics. 2010;125(Suppl 2):S31-6.

57. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E, and The Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):1403-8.

58. Ehrlich RM. Thyroxine dose for congenital hypothyroidism. [editorial]. Clin Pediatr (Phila). 1995;34(10):521-2.

59. Hulse JA, Grant DB, Clayton BE, Lilly P, Jackson D, Spracklan A, Edwards RWH, Nurse D. Population screening for congenital hypothyroidism. Br Med J. 1980;280(6215):675-8.

60. Jacobsen BB, Brandt NJ. Congenital hypothyroidism in Denmark. Arch Dis Child. 1981;56(2):134-6.

61. Mikelsaar RV, Viikmaa M. Neonatal thyroid-stimulating hormone screening as an indirect method for the assessment of iodine deficiency in Estonia. Horm Res. 1999;52(6):284-6.

62. Price DA, Ehrlich RM, Walfish PG. Congenital hypothyroidism. Clinical and laboratory characteristics in infants detected by neonatal screening. Arch Dis Child. 1981;56(11):845-51.

63. Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. J Paediatr Child Health. 2002;38(2):187-91.

64. Leão LL, Aguiar MJB. Newborn screening: what pediatricians should know. J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Suppl):580-90.

65. American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics. 1987;80(5):745-9.

66. Grant DB, Smith I. Survey of neonatal screening for primary hypothyroidism in England, Wales, and Northern Ireland 1982-4. Br Med J. 1988;14(296):1355-8.

67. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico e operacional do Pró-Iodo: Programa Nacional para a Prevenção e Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

68. Foo A, Leslie H, Carson DJ. Confirming congenital hypothyroidism identified from neonatal screening. Ulster Med J. 2002;71(1):38-41.

69. Knobel M, Medeiros Neto GA. Embriologia da glândula tireóide. In: Setian N. coord. Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. São Paulo: Sarvier; 1989. p213-5.

70. Raymond J, LaFranchi SH. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010;17(1):1-7.

71. Medeiros Neto, GA. Fisiologia da glândula tireóide no período fetal, na infância e adolescência. In: Setian, N. coord. Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. São Paulo: Sarvier; 1989. p216-219

72. Carreón-Rodriguez A, Pérez-Martinez L. Clinical implications of thyroid hormones effects on nervous system development. Pediatr Endocrinol Rev. 2012;9(3):644-9.

73. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21(2):253-64.

74. Bakker B, Kempers MJE, De Vijlder JJM, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, Vulsma T. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(4):529-37.

75. Veiga CMR, Monteiro CBA, Fonseca AA, Carvajal S, Guimarães MM. Variação sazonal nos níveis do TSH em testes de rastreamento para hipotireoidismo congênito. J. Pediatr (Rio J). 1998;74(5):383-8.

76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2002.

77. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. 2ª edição. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2004.

78. De Jesús VR, Mei JV, Bell CJ, Hannon WH. Improving and assuring newborn screening laboratory quality worldwide: 30-year experience at the Centers for Disease Control and Prevention. Semin Perinatol. 2009;34(2):125-33.

79. Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154(7):714-8.

80. Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, Cheethan T. Difficulties in selecting an appropriate neonatal TSH screening threshold. Arch Dis Child. 2010;95(3):169-73.

81. Desai MP. Congenital hypothyroidism: screening dilemma. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(Suppl 2):S153-5.

82. França SN, Domingos MT. Editorial: Triagem neonatal do hipotireoidismo congênito: novas conquistas... novos desafios... Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(4):579-80.

83. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, Item CB, Pollak A, Herkner KR. The National Austrian Newborn Screening Program – eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. Wien Klin Wochenschr. 2010;122(21-22):607-13.

84. Alexander D, van Dyck PC. A vision of the future of newborn screening. Pediatrics. 2006;117(5):S350-4.

85. Magalhães PKR, Turcato MF, Angulo IL, Maciel LMZ. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. Cad. Saude Publica. 2009;25(2):445-54.

86. Cornejo V, Raimann E, Cabello JF, Valiente A, Becerra C, Opazo M, Colombo M. Past, present and future of newborn screening in Chile. J Inherit Metab Dis. 2010;33(suppl 3):S301-6.

87. Golbahar J, Al-Khayyat H, Hassan B, Agab W, Hassan E, Darwish A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: a retrospective hospital based study from Bahrain. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23(1-2):39-44

88. Lopes HJJ. Função tireoidiana. Principais testes laboratoriais e aplicações diagnósticas. Gold Analisa Diagnóstica Ltda. Belo Horizonte (MG), 2002. p1-29.

89. Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal. Dados estatísticos 2002/2003. [citado 20 setembro 2013]. Disponível em: http://www.sbtn.org.br/pg_triag_dadosestatisticos.htm.

90. Kreisner E, Vargas P, Stein A, Gross JL, Moreira MD, Golgbeck AS. A strategy to avoid missed cases in a Brazilian neonatal TSH screening program for congenital hypothyroidim. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009;22(5):443-8.

91. World Health Organization. World Health Statistics. Indicator compendium. WHO; 2011. p1-232.

92. Hertzberg V, Mei J, Therrell BL. Effect of laboratory practices on the incidence rate of congenital hypothyroidism. Pediatrics 2010;125(Suppl 2):S48-53.

93. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. J Clin Endocrin Metab. 1999;84(12):4332-4.

94. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, Polak M, Butler G; on behalf of ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol Metab. 2014;99(2):363-84.

95. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, Weetman AP, Wiersinga WM. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? Eur J Endocrinol. 2006;154(5):633-7.

96. Chen XX, Qin YF, Zhou XL, Yang RL, Shi YH, Mao HQ, Qu YP, Wang X, Zhao ZY. Diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism detected by neonatal screening. World J Pediatric. 2011;7(4):350-4.

97. Sanghvi U, Diwakar KK. Universal newborn screening for congenital hypothyroidism. Indian Pediatr. 2008;45(4):331-2.

98. Grant GA, Carson DJ, Reid MMcC, Hutchinson JM. Congenital hypothyroidism missed on screening. Arch Dis Child. 1986;61(2):189-90.

99. Brasil. Ministério da Sáude. Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. [citado 22 fevereiro 2013]. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm.

100. Brasil. Lei Federal n.11.605, de 5 de dezembro de 2007. Institui o Dia Nacional do Teste do Pezinho a ser comemorado no dia 6 de junho de cada ano. Diário Oficial da União (DOU), Brasília (DF). 2007 6 dez. [citado 22 fevereiro 2013]. Disponível em: http://www6.senado.gov.br/legislacao/ListaTextoIntegral.action?id=235521&norma=256481

101. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [citado 15 fevereiro 2013] Disponível em: http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=mt.

102. Mato Grosso (Estado). Serviço de Referência em Triagem Neonatal. Hospital Universitário Júlio Müller. Manual de procedimentos para postos de coleta do teste do pezinho. Cuiabá: SRTN/MT; 2012.

103. PerkinElmer Life and Analytical Sciences WO. AutoDELFIA Neonatal hTSH – Time-resolved fluoroimmunoassay. Instructions for use. [B032-312]. 2006. Turku, Finland.

104. Carvalho GA. Doenças da tireoide - avaliação do hormônio tireoestimulante (TSH). Rev Assoc Med Bras 2006; 52(4): 198-9.

105. Botler J, Camacho LAB, Cruz MM. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. Cad Saude Publica. 2012;28(9):1623-31.

106. Mengreli C, Kanaka-gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou L, Giannoulia-Karantana A, Chrousos GP, Dacou-Voutetakis C. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(9):4283-90.

107. Martinho LP. Dificuldades de triagem na região norte. In: Medeiros -Neto G, Knobel M, editors. Hipotireoidismo congênito no Brasil: desafios à busca de soluções. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2008. p. 87-8.

108. Shamshiri AR, Yarahmadi S, Forouzanfar MH, Haghdoost AA, Hamzehloo G, Naieni KH. Evaluation of current Guthrie TSH cut-off point in Iran congenital hypothyroidism screening program: a cost-effectiveness analysis. Arch Iran Med. 2012;15(3):136-41.

109. Botler J, Camacho LAB, Cruz MM. Análise de desempenho do Programa de Triagem Neonatal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil, de 2005 a 2007. Cad Saude Publica. 2011;27(12):2419-28.

110. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, Sullivan KM. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. Pediatrics. 2010;125(Suppl 2):S54-63.

111. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, Therrell BL, Wallace J, Pass KA. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. Pediatrics. 2010;125(Suppl 2):S37-47.

112. Stoppa-Vaucher S, Van Vliet G, Deladoëy J. Variation by ethnicity in the prevalence of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. Thyroid. 2011;21(1):13-8.

113. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. Salud Publica Mex 2004;46(2):141-8.

114. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Trischitta V, Tassi V, Sava L, Vigneri R. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2002 ;87(7):3209-14.

115. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, Corbetta C, Chiumello G, Weber G. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):1395-402.

116. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young W, Birbeck GL, Todem D, Romero R, Chaiworapongsa T, Paneth N. Performance metrics after changes in screening protocol for congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2012;130(5):e1252-e60.

117. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):186-91.

118. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno Mde L, 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.

119. Álvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Lñiguez 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;74(2):114-20.

120. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;62(4):444-8.

121. Diaz R. Sensitivity versus specificity: neonatal screening for congenital hypothyriodism. Nat Rev Endocrinol. 2010;6(10):534.

122. Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Magalhães PKR, Nascimento ML, Nesi-França S, Vieira SE. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(3):184-92.

123. Tu WJ, Cai J, Shi XD. Newborn screening for inborn errors of metabolism in Beijing, China: 22 years of experience. J Med Screen. 2011;18(4):213-4.

ANEXOS

ANEXO A – RECÉM-NASCIDOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS.

Tabela 1A – Características demográficas e neonatais das 6 crianças com diagnóstico de hipotireoidismo congênito excluídas do estudo, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Variáveis	**Ano**					
	2010		**2011**		**2012**	
Identificação	1	2	3	4	5	6
Peso ao nascer (g)	2915	2110	2045	3300	3190	2450
Cor/Raça	Branca	Branca	Branca	Não branca	Branca	Branca
Sexo	F*	M**	F	F	M	F
Motivo da exclusão	Hidrocefalia	BP***	Hidrocefalia Convulsão BP	TNN**** tardia	Malformações múltiplas	BP
Idade na coleta da TNN (dias)	6	10	27	-	16	2

*F = feminino; **M = masculino; ***BP = baixo peso ao nascer; ****TNN = triagem neonatal

Tabela 2A – Distribuição dos valores do primeiro TSHneo, TSH no soro e T4 livre nas 6 crianças com diagnóstico de hipotireoidismo congênito excluídas do estudo, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Ano	Identificação	Variáveis			
		TSHneo (µUI/mL)	**TSH soro (µUI/mL)**	**T4 livre (ng/dL)**	**Ultrassonografia de tireoide**
2010	1	17,80	18,093	1,45	Normal
	2	26,70	30.110	0,84	Dimensões reduzidas
2011	3	20,40	32,479	0,99	Não visualizada
	4	-	116,100	0,68	Não visualizada
2012	5	6,37	14,801	1,24	Não realizou USG*
	6	62,30	>150,000	0,79	Não visualizada

*USG = ultrassonografia

Tabela 3A – Características demográficas e neonatais das crianças falso positivas e seus controles, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Variáveis	**Crianças**	
	Falso positivas (n=24)	**Controles (n=120)**
Sexo		
Masculino – n (%)	17 (70,83)	58 (48,34)
Proporção M/F	2,42:1	1:2,79
Cor		
Branca – n (%)	6 (25,0)	14 (11,67)
Idade na coleta do exame de triagem neonatal		
Mediana	8,0	5,0
Média (DP)	12,71 (14,56)	4,89 (1,08)
Mínimo-Máximo	4 – 76	2 – 6
Peso de nascimento (g)		
Mediana	3407,0	3350,00
Média (DP)	3358,21 (450,61)	3326,03 (395,17)
Mínimo-Máximo	2700 – 4425	2550 – 4750

Tabela 4A – Níveis do TSHneo e TSH no soro das crianças falso positivas e níveis do TSHneo das crianças controles, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Medidas	**Valores laboratoriais**	
	TSHneo (µUI/mL)	**TSHsoro (µUI/mL)**
Crianças falso positivas (n=24)		
Média	10,05	3,54
Desvio padrão	6,31	1,28
Mediana	7,62	3,65
Crianças controles (n=120)		
Média	1,27	-
Desvio padrão	0,80	-
Mediana	1,07	-

Tabela 5A – Características demográficas, neonatais e exame de triagem neonatal das 4 crianças do grupo II com ausência de sintomas à primeira consulta, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Variáveis	Características clínicas e laboratoriais			
Características do RN				
Peso de nascimento (g)	3070	2955	2964	2850
Cor/raça	Não branca	Não branca	Não branca	Não branca
Sexo	Masculino	Feminino	Feminino	Masculino
Idade (dias)				
Idade da coleta	9	4	8	3
Idade na consulta	134	110	51	30
Achados laboratoriais				
TSHneo (µUI/mL)	6,53	8,60	8,22	15,50
Recoleta TSHneo (µUI/mL)	92,30	6,84	16,8	-
TSH soro (µUI/mL)	>100,000	11,709	23,414	12,361
T4 Livre (ng/dL)	0,68	1,06	1,03	1,44
Dimensões da tireoide pela ultrassonografia	Não visualizada	Normal	Normal	Normal

Tabela 6A – Características demográficas, neonatais e exame de triagem neonatal das 5 crianças indígenas do grupo II, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Variáveis	Características clínicas e laboratoriais				
Características do RN					
Peso de nascimento (g)	3300	3330	3400	2850	3465
Sexo	Masculino	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino
Consangüinidade	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Idade (dias)					
Idade da coleta	3	18	21	3	12
Idade na consulta	29	49	46	30	35
Achados laboratoriais					
TSHneo (µUI/mL)	29,70	>250,00	104,00	15,50	151,00
TSH soro (µUI/mL)	48,829	>100,000	>100,000	12,361	>150,00
T4 Livre (ng/dL)	1,16	0,46	1,07	1,44	0,66
Dimensões da tireóide pela ultrassonografia	Não visualizada	Não visualizada	Normal	Normal	Não visualizada

Tabela 7A – Níveis do TSHneo, TSH e T4 livre no soro e achados ultrassonográficos de tireoide em 10 pacientes com hipotireoidismo congênito com recoleta, atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso – 2010 a 2012.

Ano	Primeiro TSHneo	Recoleta TSHneo	TSH soro (μUI/mL)	T4 livre (ng/dL)	Ultrassonografia de tireoide
2010	6,53	92,30	>100,00	0,68	Não visualizada
	7,01	250,00	>100,00	0,62	Normal
	8,60	6,84	11,709	1,06	Normal
2011	5,10	9,53	11,753	1,31	Normal
	5,78	11,70	11,572	1,61	Normal
	8,22	16,80	23,414	1,03	Normal
2012	13,80	10,90	28,686	1,00	Não visualizada
	7,66	17,20	29,100	1,21	Normal
	10,70	24,10	58,243	0,94	Dimensão aumentada
	7,31	109,00	>150,000	0,75	Normal

Tabela 8A – Características laboratoriais das 11 crianças com diagnóstico de hipotireoidismo congênito e atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso, nascidas no ano de 2010.

Ano 2010				
Identificação	**Primeiro TSHneo (µUI/mL)**	**TSH soro (µUI/mL)**	**T4 livre (ng/dL)**	**Ultrassonografia de tireoide**
1	123,50	>100,000	<0,40	Não visualizada
2	202,00	17,313*	1,81*	Não visualizada
3	6,53	>100,000	0,68	Não visualizada
4	20,90	>100,000	0,52	Normal
5	7,01	>100,000	0,62	Normal
6	18,00	>100,000	0,40	Normal
7	18,30	11,619	1,30	Normal
8	40,70	>100,000	0,41	Normal
9	144,00	>100,000	<0,40	Não visualizada
10	16,80	53,313	0,60	Normal
11	8,60	11,709	1,06	Normal

*****A primeira coleta de sangue para o exame confirmatório foi desprezada e uma nova amostra de sangue foi feita 7 dias após o início do tratamento com Levotiroxina Sódica

Tabela 9A – Características laboratoriais das 15 crianças com diagnóstico de hipotireoidismo congênito e atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso, nascidas no ano de 2011.

Ano 2011				
Identificação	**Primeiro TSHneo (µUI/mL)**	**TSH soro (µUI/mL)**	**T4 livre (ng/dL)**	**Ultrassonografia de tireóide**
1	12,40	15,463	1,28	Não visualizada
2	29,70	48,829	1,16	Não visualizada
3	>250,00	>100,000	0,46	Não visualizada
4	5,10	11,753	1,31	Normal
5	10,80	>100,000	0,45	Normal
6	>250,00	>100,000	<0,40	Não visualizada
7	104,00	>100,000	1,07	Normal
8	>250,00	>100,000	<0,40	Não visualizada
9	8,22	23,414	1,03	Normal
10	15,50	12,361	1,44	Normal
11	35,40	>100,000	0,52	Não visualizada
12	5,78	11,572	1,16	Normal
13	23,30	23,641	0,99	Normal
14	>250,00	>100,000	<0,40	Não visualizada
15	>250,00	>100,000	<0,40	Não visualizada

Tabela 10A – Características laboratoriais das 18 crianças com diagnóstico de hipotireoidismo congênito e atendidas pelo Programa de Triagem Neonatal – Estado de Mato Grosso, nascidas no ano de 2012.

Ano 2012				
Identificação	**Primeiro TSHneo (µUI/mL)**	**TSH soro (µUI/mL)**	**T4 livre (ng/dL)**	**Ultrassonografia de tireoide**
1	181,00	>150,000	0,21	Não visualizada
2	>250,00	>150,000	0,11	Não visualizada
3	13,80	28,686	1,00	Não visualizada
4	7,66	29,100	1,21	Normal
5	>250,00	>150,000	0,11	Não realizou*
6	>250,00	>150,000	0,26	Dimensão reduzida
7	198,00	>150,000	0,25	Não visualizada
8	23,40	10,070	1,43	Normal
9	200,00	>150,000	0,31	Não visualizada
10	10,70	58,243	0,94	Dimensão aumentada
11	20,10	37,565	0,95	Normal
12	107,00	>150,000	0,72	Não visualizada
13	151,00	>150,000	0,66	Não visualizada
14	101,00	>150,000	0,31	Dimensão aumentada
15	20,80	142,248	0,76	Normal
16	13,50	23,350	1,08	Não visualizada
17	215,00	>150,000	0,28	Não visualizada
18	7,31	>150,000	0,75	Normal

*Faleceu antes da realização da ultrassonografia de tireóide

Tabela 11A – Valores do TSHneo e coordenadas da curva ROC.

Valores do TSHneo	Sensib// (1)	IC 95%	Espec// (2)	IC 95%	RV (3) Positivo	IC 95%	RV Negativo	IC 95%	VPP (4)	IC 95%	VPN (5)	IC 95%	Custos
0,14	100,00	92,0 – 100,0	0,00	0,0 - 1,0	1,00	1,0 - 1,0			10,8	7,9 - 14,2			0,892
>0,14	100,00	92,0 – 100,0	1,10	0,3 - 2,8	1,01	1,0 - 1,0	0,00		10,9	8,0 - 14,3	100,0	39,8 - 100,0	0,882
>0,16	100,00	92,0 – 100,0	1,37	0,4 - 3,2	1,01	1,0 - 1,0	0,00		10,9	8,0 - 14,4	100,0	47,8 - 100,0	0,880
>0,17	100,00	92,0 - 100,0	1,92	0,8 - 3,9	1,02	1,0 - 1,0	0,00		11,0	8,1 - 14,4	100,0	59,0 - 100,0	0,875
>0,18	100,00	92,0 - 100,0	2,20	1,0 - 4,3	1,02	1,0 - 1,0	0,00		11,0	8,1 - 14,5	100,0	63,1 - 100,0	0,873
>0,19	100,00	92,0 - 100,0	3,02	1,5 - 5,3	1,03	1,0 - 1,1	0,00		11,1	8,2 - 14,6	100,0	71,5 - 100,0	0,865
>0,2	100,00	92,0 - 100,0	3,57	1,9 - 6,0	1,04	1,0 - 1,1	0,00		11,1	8,2 - 14,7	100,0	75,3 - 100,0	0,860
>0,22	100,00	92,0 - 100,0	3,85	2,1 - 6,4	1,04	1,0 - 1,1	0,00		11,2	8,2 - 14,7	100,0	76,8 - 100,0	0,858
>0,23	100,00	92,0 - 100,0	4,67	2,7 - 7,4	1,05	1,0 - 1,1	0,00		11,3	8,3 - 14,8	100,0	80,5 - 100,0	0,850
>0,24	100,00	92,0 - 100,0	4,95	3,0 - 7,7	1,05	1,0 - 1,1	0,00		11,3	8,3 - 14,8	100,0	81,5 - 100,0	0,848
>0,27	100,00	92,0 - 100,0	5,49	3,4 - 8,4	1,06	1,0 - 1,1	0,00		11,3	8,4 - 14,9	100,0	83,2 - 100,0	0,843
>0,29	100,00	92,0 - 100,0	6,32	4,0 - 9,3	1,07	1,0 - 1,1	0,00		11,4	8,4 - 15,0	100,0	84,6 - 100,0	0,836
>0,32	100,00	92,0 - 100,0	6,59	4,3 - 9,7	1,07	1,0 - 1,1	0,00		11,5	8,5 - 15,1	100,0	85,8 - 100,0	0,833
>0,33	100,00	92,0 - 100,0	7,69	5,2 - 10,9	1,08	1,1 - 1,1	0,00		11,6	8,5 - 15,2	100,0	87,7 - 100,0	0,824
>0,35	100,00	92,0 - 100,0	8,52	5,9 - 11,9	1,09	1,1 - 1,1	0,00		11,7	8,6 - 15,3	100,0	88,8 - 100,0	0,816
>0,36	100,00	92,0 - 100,0	10,71	7,7 - 14,4	1,12	1,1 - 1,2	0,00		11,9	8,8 - 15,7	100,0	91,0 - 100,0	0,797
>0,37	100,00	92,0 - 100,0	10,99	8,0 - 14,7	1,12	1,1 - 1,2	0,00		12,0	8,8 - 15,7	100,0	91,2 - 100,0	0,794
>0,38	100,00	92,0 - 100,0	11,81	8,7 - 15,6	1,13	1,1 - 1,2	0,00		12,1	8,9 - 15,8	100,0	91,8 - 100,0	0,787
>0,39	100,00	92,0 - 100,0	12,09	8,9 - 15,9	1,14	1,1 - 1,2	0,00		12,1	8,9 - 15,9	100,0	92,0 - 100,0	0,784
>0,4	100,00	92,0 - 100,0	12,36	9,2 - 16,2	1,14	1,1 - 1,2	0,00		12,1	8,9 - 15,9	100,0	92,1 - 100,0	0,782
>0,41	100,00	92,0 - 100,0	12,91	9,6 - 16,8	1,15	1,1 - 1,2	0,00		12,2	9,0 - 16,0	100,0	92,5 - 100,0	0,777
>0,42	100,00	92,0 - 100,0	13,19	9,9 - 17,1	1,15	1,1 - 1,2	0,00		12,2	9,0 - 16,1	100,0	92,6 - 100,0	0,775
>0,43	100,00	92,0 - 100,0	13,46	10,1 - 17,4	1,16	1,1 - 1,2	0,00		12,3	9,0 - 16,1	100,0	92,6 - 100,0	0,772
>0,44	100,00	92,0 - 100,0	13,74	10,4 - 17,7	1,16	1,1 - 1,2	0,00		12,3	9,1 - 16,1	100,0	92,9 - 100,0	0,770
>0,45	100,00	92,0 - 100,0	14,29	10,9 - 18,3	1,17	1,1 - 1,2	0,00		12,4	9,1 - 16,2	100,0	93,2 - 100,0	0,765
>0,46	100,00	92,0 - 100,0	14,56	11,1 - 18,6	1,17	1,1 - 1,2	0,00		12,4	9,2 - 16,3	100,0	93,3 - 100,0	0,762
>0,48	100,00	92,0 - 100,0	14,84	11,3 - 18,9	1,17	1,1 - 1,2	0,00		12,4	9,2 - 16,3	100,0	93,4 - 100,0	0,760
>0,49	100,00	92,0 - 100,0	15,11	11,6 - 19,2	1,18	1,1 - 1,2	0,00		12,5	9,2 - 16,4	100,0	93,5 - 100,0	0,757

continua

Tabela 11A – Valores do TSHneo e coordenadas da curva ROC.

continuação

Valores do TSHneo	Sensib/ (1)	IC 95%	Espec/ (2)	IC 95%	RV (3) Positivo	IC 95%	RV Negativo	IC 95%	VPP (4)	IC 95%	VPN (5)	IC 95%	Custos
>0,5	100,00	92,0 - 100,0	15,38	11,8 - 19,5	1,18	1,1 - 1,2	0,00		12,5	9,2 - 16,4	100,0	93,6 - 100,0	0,755
>0,51	100,00	92,0 - 100,0	15,66	12,1 - 19,8	1,19	1,1 - 1,2	0,00		12,5	9,3 - 16,5	100,0	93,7 - 100,0	0,752
>0,52	100,00	92,0 - 100,0	15,93	12,3 - 20,1	1,19	1,1 - 1,2	0,00		12,6	9,3 - 16,5	100,0	93,8 - 100,0	0,750
>0,53	100,00	92,0 - 100,0	16,21	12,6 - 20,4	1,19	1,1 - 1,2	0,00		12,6	9,3 - 16,6	100,0	93,9 - 100,0	0,748
>0,54	100,00	92,0 - 100,0	16,48	12,8 - 20,7	1,20	1,1 - 1,3	0,00		12,6	9,3 - 16,6	100,0	94,0 - 100,0	0,745
>0,55	100,00	92,0 - 100,0	17,31	13,6 - 21,6	1,21	1,2 - 1,3	0,00		12,8	9,4 - 16,7	100,0	94,3 - 100,0	0,738
>0,57	100,00	92,0 - 100,0	18,13	14,3 - 22,5	1,22	1,2 - 1,3	0,00		12,9	9,5 - 16,9	100,0	94,5 - 100,0	0,730
>0,58	100,00	92,0 - 100,0	18,41	14,6 - 22,8	1,23	1,2 - 1,3	0,00		12,9	9,5 - 16,9	100,0	94,6 - 100,0	0,728
>0,59	100,00	92,0 - 100,0	18,96	15,1 - 23,4	1,23	1,2 - 1,3	0,00		13,0	9,6 - 17,0	100,0	94,7 - 100,0	0,723
>0,6	100,00	92,0 - 100,0	19,51	15,6 - 24,0	1,24	1,2 - 1,3	0,00		13,1	9,6 - 17,1	100,0	94,9 - 100,0	0,718
>0,61	100,00	92,0 - 100,0	20,05	16,1 - 24,5	1,25	1,2 - 1,3	0,00		13,1	9,7 - 17,2	100,0	95,1 - 100,0	0,713
>0,62	100,00	92,0 - 100,0	21,43	17,3 - 26,0	1,27	1,2 - 1,3	0,00		13,3	9,9 - 17,5	100,0	95,4 - 100,0	0,701
>0,63	100,00	92,0 - 100,0	22,25	18,1 - 26,9	1,29	1,2 - 1,4	0,00		13,5	9,9 - 17,6	100,0	95,5 - 100,0	0,694
>0,65	100,00	92,0 - 100,0	22,80	18,6 - 27,5	1,30	1,2 - 1,4	0,00		13,5	10,0 - 17,7	100,0	95,7 - 100,0	0,689
>0,66	100,00	92,0 - 100,0	23,35	19,1 - 28,0	1,30	1,2 - 1,4	0,00		13,6	10,1 - 17,9	100,0	95,8 - 100,0	0,684
>0,67	100,00	92,0 - 100,0	24,45	20,1 - 29,2	1,32	1,2 - 1,4	0,00		13,8	10,2 - 18,1	100,0	95,9 - 100,0	0,674
>0,68	100,00	92,0 - 100,0	25,00	20,6 - 29,8	1,33	1,3 - 1,4	0,00		13,9	10,3 - 18,2	100,0	96,0 - 100,0	0,669
>0,69	100,00	92,0 - 100,0	25,55	21,1 - 30,4	1,34	1,3 - 1,4	0,00		14,0	10,3 - 18,3	100,0	96,1 - 100,0	0,664
>0,7	100,00	92,0 - 100,0	25,82	21,4 - 30,6	1,35	1,3 - 1,4	0,00		14,0	10,4 - 18,4	100,0	96,2 - 100,0	0,662
>0,72	100,00	92,0 - 100,0	26,37	21,9 - 31,2	1,36	1,3 - 1,4	0,00		14,1	10,4 - 18,5	100,0	96,2 - 100,0	0,657
>0,73	100,00	92,0 - 100,0	26,65	22,2 - 31,5	1,36	1,3 - 1,5	0,00		14,1	10,5 - 18,5	100,0	96,3 - 100,0	0,654
>0,76	100,00	92,0 - 100,0	27,20	22,7 - 32,1	1,37	1,3 - 1,5	0,00		14,2	10,5 - 18,6	100,0	96,3 - 100,0	0,650
>0,77	100,00	92,0 - 100,0	28,30	23,7 - 33,2	1,39	1,3 - 1,5	0,00		14,4	10,7 - 18,9	100,0	96,5 - 100,0	0,640
>0,78	100,00	92,0 - 100,0	28,57	24,0 - 33,5	1,40	1,3 - 1,5	0,00		14,5	10,7 - 18,9	100,0	96,5 - 100,0	0,637
>0,79	100,00	92,0 - 100,0	28,85	24,2 - 33,8	1,41	1,3 - 1,5	0,00		14,5	10,8 - 19,0	100,0	96,5 - 100,0	0,635
>0,8	100,00	92,0 - 100,0	29,67	25,0 - 34,7	1,42	1,3 - 1,5	0,00		14,7	10,9 - 19,2	100,0	96,6 - 100,0	0,627
>0,81	100,00	92,0 - 100,0	30,22	25,5 - 35,2	1,43	1,3 - 1,5	0,00		14,8	10,9 - 19,3	100,0	96,7 - 100,0	0,623
>0,82	100,00	92,0 - 100,0	30,77	26,1 - 35,8	1,44	1,3 - 1,5	0,00		14,9	11,0 - 19,4	100,0	96,8 - 100,0	0,618
>0,83	100,00	92,0 - 100,0	31,04	26,3 - 36,1	1,45	1,4 - 1,6	0,00		14,9	11,1 - 19,5	100,0	96,8 - 100,0	0,615

continua

Tabela 11A – Valores do TSHneo e coordenadas da curva ROC

continuação

Valores do TSHneo	Sensib// (1)	IC 95%	Espec// (2)	IC 95%	RV (3) Positivo	IC 95%	RV Negativo	IC 95%	VPP (4)	IC 95%	VPN (5)	IC 95%	Custos
>0,85	100,00	92,0 - 100,0	31,59	26,8 - 36,6	1,46	1,4 - 1,6	0,00		15,0	11,1 - 19,6	100,0	96,8 - 100,0	0,610
>0,87	100,00	92,0 - 100,0	31,87	27,1 - 36,9	1,47	1,4 - 1,6	0,00		15,1	11,2 - 19,7	100,0	96,9 - 100,0	0,608
>0,88	100,00	92,0 - 100,0	33,24	28,4 - 38,3	1,50	1,4 - 1,6	0,00		15,3	11,4 - 20,0	100,0	97,0 - 100,0	0,596
>0,9	100,00	92,0 - 100,0	33,79	28,9 - 38,9	1,51	1,4 - 1,6	0,00		15,4	11,4 - 20,2	100,0	97,0 - 100,0	0,591
>0,91	100,00	92,0 - 100,0	34,62	29,7 - 39,7	1,53	1,4 - 1,6	0,00		15,6	11,6 - 20,4	100,0	97,1 - 100,0	0,583
>0,92	100,00	92,0 - 100,0	34,89	30,0 - 40,0	1,54	1,4 - 1,7	0,00		15,7	11,6 - 20,4	100,0	97,1 - 100,0	0,581
>0,93	100,00	92,0 - 100,0	35,71	30,8 - 40,9	1,56	1,4 - 1,7	0,00		15,8	11,7 - 20,7	100,0	97,2 - 100,0	0,574
>0,94	100,00	92,0 - 100,0	36,81	31,8 - 42,0	1,58	1,5 - 1,7	0,00		16,1	11,9 - 21,0	100,0	97,3 - 100,0	0,564
>0,95	100,00	92,0 - 100,0	38,46	33,4 - 43,7	1,62	1,5 - 1,8	0,00		16,4	12,2 - 21,4	100,0	97,4 - 100,0	0,549
>0,98	100,00	92,0 - 100,0	39,29	34,2 - 44,5	1,65	1,5 - 1,8	0,00		16,6	12,3 - 21,6	100,0	97,5 - 100,0	0,542
>0,99	100,00	92,0 - 100,0	40,38	35,3 - 45,6	1,68	1,5 - 1,8	0,00		16,9	12,5 - 22,0	100,0	97,5 - 100,0	0,532
>1,0	100,00	92,0 - 100,0	40,66	35,6 - 45,9	1,69	1,5 - 1,8	0,00		16,9	12,6 - 22,0	100,0	97,5 - 100,0	0,529
>1,01	100,00	92,0 - 100,0	41,21	36,1 - 46,5	1,70	1,6 - 1,9	0,00		17,1	12,7 - 22,2	100,0	97,6 - 100,0	0,525
>1,02	100,00	92,0 - 100,0	41,76	36,6 - 47,0	1,72	1,6 - 1,9	0,00		17,2	12,8 - 22,4	100,0	97,6 - 100,0	0,520
>1,03	100,00	92,0 - 100,0	42,31	37,2 - 47,6	1,73	1,6 - 1,9	0,00		17,3	12,9 - 22,6	100,0	97,6 - 100,0	0,515
>1,04	100,00	92,0 - 100,0	42,86	37,7 - 48,1	1,75	1,6 - 1,9	0,00		17,5	13,0 - 22,7	100,0	97,7 - 100,0	0,510
>1,05	100,00	92,0 - 100,0	43,68	38,5 - 48,9	1,78	1,6 - 1,9	0,00		17,7	13,1 - 23,0	100,0	97,7 - 100,0	0,502
>1,06	100,00	92,0 - 100,0	44,51	39,3 - 49,8	1,80	1,6 - 2,0	0,00		17,9	13,3 - 23,3	100,0	97,7 - 100,0	0,495
>1,07	100,00	92,0 - 100,0	45,60	40,4 - 50,9	1,84	1,7 - 2,0	0,00		18,2	13,5 - 23,6	100,0	97,8 - 100,0	0,485
>1,08	100,00	92,0 - 100,0	45,88	40,7 - 51,2	1,85	1,7 - 2,0	0,00		18,3	13,6 - 23,7	100,0	97,8 - 100,0	0,483
>1,09	100,00	92,0 - 100,0	46,15	40,9 - 51,4	1,86	1,7 - 2,0	0,00		18,3	13,6 - 23,8	100,0	97,8 - 100,0	0,480
>1,11	100,00	92,0 - 100,0	46,98	41,8 - 52,2	1,89	1,7 - 2,1	0,00		18,6	13,8 - 24,1	100,0	97,9 - 100,0	0,473
>1,14	100,00	92,0 - 100,0	47,25	42,0 - 52,5	1,90	1,7 - 2,1	0,00		18,6	13,9 - 24,2	100,0	97,9 - 100,0	0,471
>1,15	100,00	92,0 - 100,0	48,08	42,8 - 53,3	1,93	1,7 - 2,1	0,00		18,9	14,1 - 24,5	100,0	97,9 - 100,0	0,463
>1,16	100,00	92,0 - 100,0	49,18	43,9 - 54,4	1,97	1,8 - 2,2	0,00		19,2	14,3 - 24,9	100,0	98,0 - 100,0	0,453
>1,18	100,00	92,0 - 100,0	49,45	44,2 - 54,7	1,98	1,8 - 2,2	0,00		19,3	14,4 - 25,0	100,0	98,0 - 100,0	0,451
>1,19	100,00	92,0 - 100,0	49,73	44,5 - 55,0	1,99	1,8 - 2,2	0,00		19,4	14,4 - 25,1	100,0	98,0 - 100,0	0,449
>1,2	100,00	92,0 - 100,0	50,00	44,7 - 55,3	2,00	1,8 - 2,2	0,00		19,5	14,5 - 25,2	100,0	98,0 - 100,0	0,446
>1,21	100,00	92,0 - 100,0	50,27	45,0 - 55,5	2,01	1,8 - 2,2	0,00		19,6	14,6 - 25,3	100,0	98,0 - 100,0	0,444

continua

Tabela 11A – Valores do TSHneo e coordenadas da curva ROC.

continuação

Valores do TSHneo	Sensib// (1)	IC 95%	Espec// (2)	IC 95%	RV (3) Positivo	IC 95%	RV Negativo	IC 95%	VPP (4)	IC 95%	VPN (5)	IC 95%	Custos
>1,22	100,00	92,0 - 100,0	50,55	45,3 - 55,8	2,02	1,8 - 2,2	0,00		19,6	14,7 - 25,5	100,0	98,0 - 100,0	0,441
>1,24	100,00	92,0 - 100,0	51,92	46,7 - 57,2	2,08	1,9 - 2,3	0,00		20,1	15,0 - 26,0	100,0	98,1 - 100,0	0,429
>1,25	100,00	92,0 - 100,0	52,20	46,9 - 57,4	2,09	1,9 - 2,3	0,00		20,2	15,1 - 26,1	100,0	98,1 - 100,0	0,426
>1,26	100,00	92,0 - 100,0	53,02	47,8 - 58,2	2,13	1,9 - 2,4	0,00		20,5	15,3 - 26,5	100,0	98,1 - 100,0	0,419
>1,28	100,00	92,0 - 100,0	53,30	48,0 - 58,5	2,14	1,9 - 2,4	0,00		20,6	15,4 - 26,6	100,0	98,1 - 100,0	0,417
>1,29	100,00	92,0 - 100,0	53,57	48,3 - 58,8	2,15	1,9 - 2,4	0,00		20,7	15,4 - 26,7	100,0	98,1 - 100,0	0,414
>1,3	100,00	92,0 - 100,0	54,12	48,8 - 59,3	2,18	1,9 - 2,4	0,00		20,9	15,6 - 27,0	100,0	98,1 - 100,0	0,409
>1,31	100,00	92,0 - 100,0	54,40	49,1 - 59,6	2,19	2,0 - 2,5	0,00		21,0	15,7 - 27,1	100,0	98,1 - 100,0	0,407
>1,33	100,00	92,0 - 100,0	54,95	49,7 - 60,1	2,22	2,0 - 2,5	0,00		21,2	15,8 - 27,4	100,0	98,2 - 100,0	0,402
>1,35	100,00	92,0 - 100,0	55,22	49,9 - 60,4	2,23	2,0 - 2,5	0,00		21,3	15,9 - 27,5	100,0	98,2 - 100,0	0,400
>1,36	100,00	92,0 - 100,0	55,77	50,5 - 60,9	2,26	2,0 - 2,5	0,00		21,5	16,0 - 27,7	100,0	98,2 - 100,0	0,395
>1,37	100,00	92,0 - 100,0	56,04	50,8 - 61,2	2,27	2,0 - 2,6	0,00		21,6	16,1 - 27,9	100,0	98,2 - 100,0	0,392
>1,38	100,00	92,0 - 100,0	57,42	52,2 - 62,6	2,35	2,1 - 2,6	0,00		22,1	16,5 - 28,5	100,0	98,2 - 100,0	0,380
>1,39	100,00	92,0 - 100,0	57,97	52,7 - 63,1	2,38	2,1 - 2,7	0,00		22,3	16,7 - 28,8	100,0	98,3 - 100,0	0,375
>1,4	100,00	92,0 - 100,0	59,07	53,8 - 64,2	2,44	2,2 - 2,8	0,00		22,8	17,1 - 29,4	100,0	98,3 - 100,0	0,365
>1,41	100,00	92,0 - 100,0	59,34	54,1 - 64,4	2,46	2,2 - 2,8	0,00		22,9	17,2 - 29,5	100,0	98,3 - 100,0	0,363
>1,42	100,00	92,0 - 100,0	59,62	54,4 - 64,7	2,48	2,2 - 2,8	0,00		23,0	17,3 - 29,7	100,0	98,3 - 100,0	0,360
>1,43	100,00	92,0 - 100,0	59,89	54,7 - 65,0	2,49	2,2 - 2,8	0,00		23,2	17,4 - 29,8	100,0	98,3 - 100,0	0,358
>1,44	100,00	92,0 - 100,0	60,71	55,5 - 65,8	2,55	2,2 - 2,9	0,00		23,5	17,6 - 30,3	100,0	98,3 - 100,0	0,350
>1,45	100,00	92,0 - 100,0	60,99	55,8 - 66,0	2,56	2,3 - 2,9	0,00		23,7	17,7 - 30,4	100,0	98,4 - 100,0	0,348
>1,46	100,00	92,0 - 100,0	61,54	56,3 - 66,6	2,60	2,3 - 3,0	0,00		23,9	17,9 - 30,8	100,0	98,4 - 100,0	0,343
>1,48	100,00	92,0 - 100,0	62,09	56,9 - 67,1	2,64	2,3 - 3,0	0,00		24,2	18,1 - 31,1	100,0	98,4 - 100,0	0,338
>1,49	100,00	92,0 - 100,0	62,64	57,4 - 67,6	2,68	2,3 - 3,1	0,00		24,4	18,4 - 31,4	100,0	98,4 - 100,0	0,333
>1,5	100,00	92,0 - 100,0	62,91	57,7 - 67,9	2,70	2,4 - 3,1	0,00		24,6	18,5 - 31,6	100,0	98,4 - 100,0	0,331
>1,51	100,00	92,0 - 100,0	64,01	58,8 - 68,9	2,78	2,4 - 3,2	0,00		25,1	18,9 - 32,2	100,0	98,4 - 100,0	0,321
>1,52	100,00	92,0 - 100,0	64,84	59,7 - 69,7	2,84	2,5 - 3,3	0,00		25,6	19,2 - 32,8	100,0	98,4 - 100,0	0,314
>1,53	100,00	92,0 - 100,0	65,11	60,0 - 70,0	2,87	2,5 - 3,3	0,00		25,7	19,4 - 33,0	100,0	98,5 - 100,0	0,311
>1,55	100,00	92,0 - 100,0	65,66	60,5 - 70,5	2,91	2,5 - 3,4	0,00		26,0	19,6 - 33,3	100,0	98,5 - 100,0	0,306
>1,57	100,00	92,0 - 100,0	66,21	61,1 - 71,1	2,96	2,6 - 3,4	0,00		26,3	19,8 - 33,7	100,0	98,5 - 100,0	0,301
>1,58	100,00	92,0 - 100,0	66,76	61,7 - 71,6	3,01	2,6 - 3,5	0,00		26,7	20,1 - 34,1	100,0	98,5 - 100,0	0,297

continua

Tabela 11A – Valores do TSHneo e coordenadas da curva ROC.

continuação

Valores do TSHneo	Sensib// (1)	IC 95%	Espec// (2)	IC 95%	RV (3) Positivo	IC 95%	RV Negativo	IC 95%	VPP (4)	IC 95%	VPN (5)	IC 95%	Custos
>1,59	100,00	92,0 - 100,0	67,31	62,2 - 72,1	3,06	2,6 - 3,5	0,00		27,0	20,3 - 34,5	100,0	98,5 - 100,0	0,292
>1,6	100,00	92,0 - 100,0	67,58	62,5 - 72,4	3,08	2,7 - 3,6	0,00		27,2	20,5 - 34,7	100,0	98,5 - 100,0	0,289
>1,63	100,00	92,0 - 100,0	68,41	63,4 - 73,2	3,17	2,7 - 3,7	0,00		27,7	20,9 - 35,3	100,0	98,5 - 100,0	0,282
>1,65	100,00	92,0 - 100,0	68,96	63,9 - 73,7	3,22	2,8 - 3,8	0,00		28,0	21,2 - 35,7	100,0	98,5 - 100,0	0,277
>1,67	100,00	92,0 - 100,0	69,23	64,2 - 73,9	3,25	2,8 - 3,8	0,00		28,2	21,3 - 36,0	100,0	98,5 - 100,0	0,275
>1,69	100,00	92,0 - 100,0	69,51	64,5 - 74,2	3,28	2,8 - 3,8	0,00		28,4	21,4 - 36,2	100,0	98,6 - 100,0	0,272
>1,71	100,00	92,0 - 100,0	69,78	64,8 - 74,5	3,31	2,8 - 3,9	0,00		28,6	21,6 - 36,4	100,0	98,6 - 100,0	0,270
>1,75	100,00	92,0 - 100,0	70,05	65,1 - 74,7	3,34	2,9 - 3,9	0,00		28,8	21,7 - 36,6	100,0	98,6 - 100,0	0,267
>1,77	100,00	92,0 - 100,0	70,60	65,6 - 75,2	3,40	2,9 - 4,0	0,00		29,1	22,0 - 37,1	100,0	98,6 - 100,0	0,262
>1,78	100,00	92,0 - 100,0	71,15	66,2 - 75,8	3,47	3,0 - 4,1	0,00		29,5	22,3 - 37,6	100,0	98,6 - 100,0	0,257
>1,8	100,00	92,0 - 100,0	71,43	66,5 - 76,0	3,50	3,0 - 4,1	0,00		29,7	22,5 - 37,8	100,0	98,6 - 100,0	0,255
>1,82	100,00	92,0 - 100,0	71,70	66,8 - 76,3	3,53	3,0 - 4,2	0,00		29,9	22,7 - 38,0	100,0	98,6 - 100,0	0,252
>1,84	100,00	92,0 - 100,0	71,98	67,1 - 76,5	3,57	3,0 - 4,2	0,00		30,1	22,8 - 38,3	100,0	98,6 - 100,0	0,250
>1,87	100,00	92,0 - 100,0	72,53	67,6 - 77,1	3,64	3,1 - 4,3	0,00		30,6	23,2 - 38,8	100,0	98,6 - 100,0	0,245
>1,89	100,00	92,0 - 100,0	72,80	67,9 - 77,3	3,68	3,1 - 4,3	0,00		30,8	23,3 - 39,0	100,0	98,6 - 100,0	0,243
>1,9	100,00	92,0 - 100,0	73,08	68,2 - 77,6	3,71	3,1 - 4,4	0,00		31,0	23,5 - 39,3	100,0	98,6 - 100,0	0,240
>1,92	100,00	92,0 - 100,0	73,63	68,8 - 78,1	3,79	3,2 - 4,5	0,00		31,4	23,8 - 39,8	100,0	98,6 - 100,0	0,235
>1,94	100,00	92,0 - 100,0	73,90	69,1 - 78,3	3,83	3,2 - 4,6	0,00		31,7	24,0 - 40,1	100,0	98,6 - 100,0	0,233
>1,95	100,00	92,0 - 100,0	74,18	69,4 - 78,6	3,87	3,3 - 4,6	0,00		31,9	24,2 - 40,4	100,0	98,6 - 100,0	0,230
>1,96	100,00	92,0 - 100,0	74,45	69,6 - 78,9	3,91	3,3 - 4,7	0,00		32,1	24,4 - 40,7	100,0	98,6 - 100,0	0,228
>1,97	100,00	92,0 - 100,0	74,73	69,9 - 79,1	3,96	3,3 - 4,7	0,00		32,4	24,6 - 40,9	100,0	98,7 - 100,0	0,225
>2,03	100,00	92,0 - 100,0	75,82	71,1 - 80,1	4,14	3,4 - 5,0	0,00		33,3	25,4 - 42,1	100,0	98,7 - 100,0	0,216
>2,05	100,00	92,0 - 100,0	76,10	71,4 - 80,4	4,18	3,5 - 5,0	0,00		33,6	25,6 - 42,4	100,0	98,7 - 100,0	0,213
>2,07	100,00	92,0 - 100,0	76,65	72,0 - 80,9	4,28	3,6 - 5,2	0,00		34,1	26,0 - 43,0	100,0	98,7 - 100,0	0,208
>2,09	100,00	92,0 - 100,0	76,92	72,2 - 81,2	4,33	3,6 - 5,2	0,00		34,4	26,2 - 43,3	100,0	98,7 - 100,0	0,206
>2,11	100,00	92,0 - 100,0	77,20	72,5 - 81,4	4,39	3,6 - 5,3	0,00		34,6	26,4 - 43,6	100,0	98,7 - 100,0	0,203
>2,16	100,00	92,0 - 100,0	77,47	72,8 - 81,7	4,44	3,7 - 5,4	0,00		34,9	26,6 - 44,0	100,0	98,7 - 100,0	0,201
>2,19	100,00	92,0 - 100,0	77,75	73,1 - 81,9	4,49	3,7 - 5,4	0,00		35,2	26,9 - 44,2	100,0	98,7 - 100,0	0,199
>2,2	100,00	92,0 - 100,0	78,02	73,4 - 82,2	4,55	3,7 - 5,5	0,00		35,5	27,1 - 44,6	100,0	98,7 - 100,0	0,196
>2,23	100,00	92,0 - 100,0	78,30	73,7 - 82,4	4,61	3,8 - 5,6	0,00		35,8	27,3 - 44,9	100,0	98,7 - 100,0	0,194

continua

Tabela 11A – Valores do TSHneo e coordenadas da curva ROC.

continuação

Valores do TSHneo	Sensib// (1)	IC 95%	Espec// (2)	IC 95%	RV (3) Positivo	IC 95%	RV Negativo	IC 95%	VPP (4)	IC 95%	VPN (5)	IC 95%	Custos
>2,27	100,00	92,0 - 100,0	79,40	74,9 - 83,4	4,85	4,0 - 5,9	0,00		37,0	28,3 - 46,3	100,0	98,7 - 100,0	0,184
>2,28	100,00	92,0 - 100,0	79,67	75,2 - 83,7	4,92	4,0 - 6,0	0,00		37,3	28,6 - 46,7	100,0	98,7 - 100,0	0,181
>2,29	100,00	92,0 - 100,0	80,22	75,8 - 84,2	5,06	4,1 - 6,2	0,00		37,9	29,0 - 47,5	100,0	98,7 - 100,0	0,176
>2,34	100,00	92,0 - 100,0	80,49	76,0 - 84,4	5,13	4,2 - 6,3	0,00		38,3	29,3 - 47,8	100,0	98,7 - 100,0	0,174
>2,37	100,00	92,0 - 100,0	81,32	76,9 - 85,2	5,35	4,3 - 6,6	0,00		39,3	30,2 - 49,0	100,0	98,8 - 100,0	0,167
>2,4	100,00	92,0 - 100,0	81,59	77,2 - 85,4	5,43	4,4 - 6,7	0,00		39,6	30,5 - 49,4	100,0	98,8 - 100,0	0,164
>2,41	100,00	92,0 - 100,0	81,87	77,5 - 85,7	5,52	4,4 - 6,9	0,00		40,0	30,8 - 49,8	100,0	98,8 - 100,0	0,162
>2,42	100,00	92,0 - 100,0	82,14	77,8 - 85,9	5,60	4,5 - 7,0	0,00		40,4	31,1 - 50,2	100,0	98,8 - 100,0	0,159
>2,44	100,00	92,0 - 100,0	82,42	78,1 - 86,2	5,69	4,6 - 7,1	0,00		40,7	31,4 - 50,6	100,0	98,8 - 100,0	0,157
>2,47	100,00	92,0 - 100,0	82,69	78,4 - 86,4	5,78	4,6 - 7,2	0,00		41,1	31,7 - 51,0	100,0	98,8 - 100,0	0,154
>2,49	100,00	92,0 - 100,0	82,97	78,7 - 86,7	5,87	4,7 - 7,4	0,00		41,5	32,0 - 51,5	100,0	98,8 - 100,0	0,152
>2,52	100,00	92,0 - 100,0	83,24	79,0 - 86,9	5,97	4,7 - 7,5	0,00		41,9	32,3 - 52,0	100,0	98,8 - 100,0	0,150
>2,58	100,00	92,0 - 100,0	83,52	79,3 - 87,2	6,07	4,8 - 7,6	0,00		42,3	32,6 - 52,4	100,0	98,8 - 100,0	0,147
>2,68	100,00	92,0 - 100,0	83,79	79,6 - 87,4	6,17	4,9 - 7,8	0,00		42,7	33,0 - 52,9	100,0	98,8 - 100,0	0,145
>2,72	100,00	92,0 - 100,0	84,07	79,9 - 87,7	6,28	5,0 - 7,9	0,00		43,1	33,4 - 53,3	100,0	98,8 - 100,0	0,142
>2,78	100,00	92,0 - 100,0	84,34	80,2 - 87,9	6,39	5,0 - 8,1	0,00		43,6	33,7 - 53,8	100,0	98,8 - 100,0	0,140
>2,81	100,00	92,0 - 100,0	84,62	80,5 - 88,2	6,50	5,1 - 8,3	0,00		44,0	34,1 - 54,3	100,0	98,8 - 100,0	0,137
>2,89	100,00	92,0 - 100,0	84,89	80,8 - 88,4	6,62	5,2 - 8,4	0,00		44,4	34,5 - 54,8	100,0	98,8 - 100,0	0,135
>2,92	100,00	92,0 - 100,0	85,16	81,1 - 88,7	6,74	5,3 - 8,6	0,00		44,9	34,8 - 55,3	100,0	98,8 - 100,0	0,132
>2,96	100,00	92,0 - 100,0	85,44	81,4 - 88,9	6,87	5,4 - 8,8	0,00		45,4	35,2 - 55,8	100,0	98,8 - 100,0	0,130
>3,04	100,00	92,0 - 100,0	85,71	81,7 - 89,1	7,00	5,4 - 9,0	0,00		45,8	35,6 - 56,3	100,0	98,8 - 100,0	0,127
>3,08	100,00	92,0 - 100,0	86,54	82,6 - 89,9	7,43	5,7 - 9,6	0,00		47,3	36,8 - 58,0	100,0	98,8 - 100,0	0,120
>3,1	100,00	92,0 - 100,0	86,81	82,9 - 90,1	7,58	5,8 - 9,9	0,00		47,8	37,2 - 58,6	100,0	98,8 - 100,0	0,118
>3,12	100,00	92,0 - 100,0	87,09	83,2 - 90,4	7,74	5,9 - 10,1	0,00		48,4	37,7 - 59,1	100,0	98,8 - 100,0	0,115
>3,14	100,00	92,0 - 100,0	87,36	83,5 - 90,6	7,91	6,0 - 10,4	0,00		48,9	38,1 - 59,7	100,0	98,8 - 100,0	0,113
>3,17	100,00	92,0 - 100,0	87,64	83,8 - 90,8	8,09	6,2 - 10,6	0,00		49,4	38,7 - 60,2	100,0	98,9 - 100,0	0,110
>3,22	100,00	92,0 - 100,0	87,91	84,1 - 91,1	8,27	6,3 - 10,9	0,00		50,0	39,1 - 60,9	100,0	98,9 - 100,0	0,108
>3,24	100,00	92,0 - 100,0	88,19	84,4 - 91,3	8,47	6,4 - 11,2	0,00		50,6	39,6 - 61,5	100,0	98,9 - 100,0	0,105
>3,38	100,00	92,0 - 100,0	88,46	84,7 - 91,6	8,67	6,5 - 11,5	0,00		51,2	40,1 - 62,1	100,0	98,9 - 100,0	0,103

continua

Tabela 11A – Valores do TSHneo e coordenadas da curva ROC.

continuação

Valores do TSHneo	Sensib// (1)	IC 95%	Espec// (2)	IC 95%	RV (3) Positivo	IC 95%	RV Negativo	IC 95%	VPP (4)	IC 95%	VPN (5)	IC 95%	Custos
>3,46	100,00	92,0 - 100,0	88,74	85,0 - 91,8	8,88	6,7 - 11,8	0,00		51,8	40,7 - 62,7	100,0	98,9 - 100,0	0,100
>3,47	100,00	92,0 - 100,0	89,01	85,3 - 92,0	9,10	6,8 - 12,2	0,00		52,4	41,2 - 63,4	100,0	98,9 - 100,0	0,0980
>3,5	100,00	92,0 - 100,0	89,29	85,6 - 92,3	9,33	6,9 - 12,6	0,00		53,0	41,7 - 64,1	100,0	98,9 - 100,0	0,0956
>3,53	100,00	92,0 - 100,0	89,56	86,0 - 92,5	9,58	7,1 - 12,9	0,00		53,7	42,2 - 64,8	100,0	98,9 - 100,0	0,0931
>3,57	100,00	92,0 - 100,0	89,84	86,3 - 92,7	9,84	7,2 - 13,4	0,00		54,3	42,8 - 65,5	100,0	98,9 - 100,0	0,0907
>3,64	100,00	92,0 - 100,0	90,11	86,6 - 93,0	10,11	7,4 - 13,8	0,00		55,0	43,4 - 66,2	100,0	98,9 - 100,0	0,0882
>3,74	100,00	92,0 - 100,0	90,66	87,2 - 93,4	10,71	7,8 - 14,7	0,00		56,4	44,7 - 67,6	100,0	98,9 - 100,0	0,0833
>3,95	100,00	92,0 - 100,0	90,93	87,5 - 93,7	11,03	8,0 - 15,3	0,00		57,1	45,4 - 68,4	100,0	98,9 - 100,0	0,0809
>4,01	100,00	92,0 - 100,0	91,21	87,8 - 93,9	11,37	8,2 - 15,8	0,00		57,9	46,0 - 69,1	100,0	98,9 - 100,0	0,0784
>4,11	100,00	92,0 - 100,0	91,48	88,1 - 94,1	11,74	8,4 - 16,4	0,00		58,7	46,7 - 69,9	100,0	98,9 - 100,0	0,0760
>4,14	100,00	92,0 - 100,0	91,76	88,4 - 94,4	12,13	8,6 - 17,1	0,00		59,5	47,4 - 70,7	100,0	98,9 - 100,0	0,0735
>4,2	100,00	92,0 - 100,0	92,03	88,8 - 94,6	12,55	8,9 - 17,8	0,00		60,3	48,1 - 71,5	100,0	98,9 - 100,0	0,0711
>4,28	100,00	92,0 - 100,0	92,31	89,1 - 94,8	13,00	9,1 - 18,6	0,00		61,1	48,8 - 72,5	100,0	98,9 - 100,0	0,0686
>4,34	100,00	92,0 - 100,0	92,58	89,4 - 95,1	13,48	9,4 - 19,4	0,00		62,0	49,6 - 73,3	100,0	98,9 - 100,0	0,0662
>4,4	100,00	92,0 - 100,0	92,86	89,7 - 95,3	14,00	9,7 - 20,3	0,00		62,9	50,4 - 74,2	100,0	98,9 - 100,0	0,0637
>4,64	100,00	92,0 - 100,0	93,13	90,0 - 95,5	14,56	10,0 - 21,3	0,00		63,8	51,2 - 75,1	100,0	98,9 - 100,0	0,0613
>4,7	100,00	92,0 - 100,0	93,41	90,3 - 95,7	15,17	10,3 - 22,3	0,00		64,7	52,1 - 76,0	100,0	98,9 - 100,0	0,0588
>5,03	100,00	92,0 - 100,0	93,68	90,7 - 96,0	15,83	10,7 - 23,5	0,00		65,7	53,0 - 76,9	100,0	98,9 - 100,0	0,0564
>5,1	97,73	88,0 - 99,9	94,23	91,3 - 96,4	16,94	11,2 - 25,7	0,024	0,003 - 0,2	67,2	54,3 - 78,4	99,7	98,4 - 100,0	0,0539
>5,34	97,73	88,0 - 99,9	94,51	91,6 - 96,6	17,79	11,6 - 27,3	0,024	0,003 - 0,2	68,3	55,3 - 79,4	99,7	98,4 - 100,0	0,0515
>5,36	97,73	88,0 - 99,9	94,78	92,0 - 96,8	18,72	12,1 - 29,1	0,024	0,003 - 0,2	69,4	56,3 - 80,4	99,7	98,4 - 100,0	0,0490
>5,78	95,45	84,5 - 99,4	94,78	92,0 - 96,8	18,29	11,7 - 28,5	0,048	0,01 - 0,2	68,9	55,7 - 80,1	99,4	97,9 - 99,9	0,0515
>5,92	95,45	84,5 - 99,4	95,05	92,3 - 97,0	19,30	12,2 - 30,4	0,048	0,01 - 0,2	70,0	56,8 - 81,2	99,4	97,9 - 99,9	0,0490
>6,07	95,45	84,5 - 99,4	95,33	92,6 - 97,3	20,44	12,8 - 32,7	0,048	0,01 - 0,2	71,2	57,8 - 82,3	99,4	97,9 - 99,9	0,0466
>6,13	95,45	84,5 - 99,4	95,60	93,0 - 97,5	21,72	13,4 - 35,2	0,048	0,01 - 0,2	72,4	59,0 - 83,4	99,4	98,0 - 99,9	0,0441
>6,25	95,45	84,5 - 99,4	95,88	93,3 - 97,7	23,16	14,1 - 38,2	0,047	0,01 - 0,2	73,7	60,2 - 84,5	99,4	98,0 - 99,9	0,0417
>6,3	95,45	84,5 - 99,4	96,15	93,6 - 97,9	24,82	14,8 - 41,6	0,047	0,01 - 0,2	75,0	61,5 - 85,7	99,4	98,0 - 99,9	0,0392
>6,33	95,45	84,5 - 99,4	96,43	94,0 - 98,1	26,73	15,6 - 45,8	0,047	0,01 - 0,2	76,4	63,0 - 86,8	99,4	98,0 - 99,9	0,0368
>6,53	93,18	81,3 - 98,6	96,43	94,0 - 98,1	26,09	15,2 - 44,8	0,071	0,02 - 0,2	75,9	62,2 - 86,6	99,2	97,5 - 99,8	0,0392

continua

Tabela 11A – Valores do TSHneo e coordenadas da curva ROC.

continuação

Valores do TSHneo	Sensib// (1)	IC 95%	Espec// (2)	IC 95%	RV (3) Positivo	IC 95%	RV Negativo	IC 95%	VPP (4)	IC 95%	VPN (5)	IC 95%	Custos
>6,07	95,45	84,5 - 99,4	95,33	92,6 - 97,3	20,44	12,8 - 32,7	0,048	0,01 - 0,2	71,2	57,8 - 82,3	99,4	97,9 - 99,9	0,0466
>6,13	95,45	84,5 - 99,4	95,60	93,0 - 97,5	21,72	13,4 - 35,2	0,048	0,01 - 0,2	72,4	59,0 - 83,4	99,4	98,0 - 99,9	0,0441
>6,25	95,45	84,5 - 99,4	95,88	93,3 - 97,7	23,16	14,1 - 38,2	0,047	0,01 - 0,2	73,7	60,2 - 84,5	99,4	98,0 - 99,9	0,0417
>6,3	95,45	84,5 - 99,4	96,15	93,6 - 97,9	24,82	14,8 - 41,6	0,047	0,01 - 0,2	75,0	61,5 - 85,7	99,4	98,0 - 99,9	0,0392
>6,33	95,45	84,5 - 99,4	96,43	94,0 - 98,1	26,73	15,6 - 45,8	0,047	0,01 - 0,2	76,4	63,0 - 86,8	99,4	98,0 - 99,9	0,0368
>6,53	93,18	81,3 - 98,6	96,43	94,0 - 98,1	26,09	15,2 - 44,8	0,071	0,02 - 0,2	75,9	62,2 - 86,6	99,2	97,5 - 99,8	0,0392
>7,01	90,91	78,3 - 97,5	96,43	94,0 - 98,1	25,45	14,8 - 43,8	0,094	0,04 - 0,2	75,5	61,6 - 86,3	98,9	97,1 - 99,7	0,0417
>7,31	88,64	75,4 - 96,2	96,43	94,0 - 98,1	24,82	14,4 - 42,8	0,12	0,05 - 0,3	75,0	60,9 - 86,1	98,6	96,8 - 99,5	0,0441
>7,38	88,64	75,4 - 96,2	96,70	94,3 - 98,3	26,89	15,3 - 47,4	0,12	0,05 - 0,3	76,5	62,3 - 87,3	98,6	96,8 - 99,5	0,0417
>7,66	86,36	72,6 - 94,8	96,70	94,3 - 98,3	26,20	14,8 - 46,3	0,14	0,07 - 0,3	76,0	61,7 - 87,0	98,3	96,4 - 99,4	0,0441
>7,86	86,36	72,6 - 94,8	96,98	94,7 - 98,5	28,58	15,8 - 51,7	0,14	0,07 - 0,3	77,6	63,4 - 88,2	98,3	96,4 - 99,4	0,0417
>8,11	86,36	72,6 - 94,8	97,25	95,0 - 98,7	31,44	16,9 - 58,6	0,14	0,07 - 0,3	79,2	65,0 - 89,5	98,3	96,4 - 99,4	0,0392
>8,22	84,09	69,9 - 93,4	97,25	95,0 - 98,7	30,61	16,4 - 57,2	0,16	0,08 - 0,3	78,7	64,3 - 89,3	98,1	96,0 - 99,2	0,0417
>8,6	81,82	67,3 - 91,8	97,25	95,0 - 98,7	29,78	15,9 - 55,7	0,19	0,10 - 0,3	78,3	63,6 - 89,1	97,8	95,7 - 99,0	0,0441
>9,33	81,82	67,3 - 91,8	97,53	95,4 - 98,9	33,09	17,1 - 64,0	0,19	0,10 - 0,3	80,0	65,4 - 90,4	97,8	95,7 - 99,0	0,0417
>9,91	81,82	67,3 - 91,8	97,80	95,7 - 99,0	37,23	18,5 - 74,9	0,19	0,10 - 0,3	81,8	67,3 - 91,8	97,8	95,7 - 99,0	0,0392
>10,2	81,82	67,3 - 91,8	98,08	96,1 - 99,2	42,55	20,2 - 89,8	0,19	0,10 - 0,3	83,7	69,3 - 93,2	97,8	95,7 - 99,1	0,0368
>10,7	79,55	64,7 - 90,2	98,08	96,1 - 99,2	41,36	19,6 - 87,5	0,21	0,1 - 0,4	83,3	68,6 - 93,0	97,5	95,4 - 98,9	0,0392
>10,8	77,27	62,2 - 88,5	98,08	96,1 - 99,2	40,18	19,0 - 85,1	0,23	0,1 - 0,4	82,9	67,9 - 92,8	97,3	95,0 - 98,7	0,0417
>11,1	77,27	62,2 - 88,5	98,35	96,4 - 99,4	46,88	20,9 - 105,3	0,23	0,1 - 0,4	85,0	70,2 - 94,3	97,3	95,1 - 98,7	0,0392
>12,4	75,00	59,7 - 86,8	98,35	96,4 - 99,4	45,50	20,2 - 102,5	0,25	0,2 - 0,4	84,6	69,5 - 94,1	97,0	94,7 - 98,5	0,0417
>12,9	75,00	59,7 - 86,8	98,63	96,8 - 99,6	54,60	22,5 - 132,6	0,25	0,2 - 0,4	86,8	71,7 - 95,7	97,0	94,7 - 98,5	0,0392
>13,5	72,73	57,2 - 85,0	98,63	96,8 - 99,6	52,95	21,8 - 128,8	0,28	0,2 - 0,4	86,5	71,0 - 95,6	96,8	94,4 - 98,3	0,0417
>13,8	70,45	54,8 - 83,2	98,63	96,8 - 99,6	51,29	21,0 - 125,1	0,30	0,2 - 0,5	86,1	70,2 - 95,4	96,5	94,1 - 98,1	0,0441
>14,8	70,45	54,8 - 83,2	98,90	97,2 - 99,7	64,11	23,7 - 173,1	0,30	0,2 - 0,5	88,6	73,0 - 96,9	96,5	94,1 - 98,1	0,0417
>15,5	68,18	52,4 - 81,4	98,90	97,2 - 99,7	62,05	22,9 - 167,9	0,32	0,2 - 0,5	88,2	72,2 - 96,8	96,3	93,8 - 97,9	0,0441
>16,4	68,18	52,4 - 81,4	99,18	97,6 - 99,8	82,73	26,3 - 259,9	0,32	0,2 - 0,5	90,9	75,3 - 98,1	96,3	93,8 - 97,9	0,0417
>16,8	65,91	50,1 - 79,5	99,18	97,6 - 99,8	79,97	25,4 - 251,8	0,34	0,2 - 0,5	90,6	74,6 - 98,1	96,0	93,5 - 97,8	0,0441
>18	63,64	47,8 - 77,6	99,18	97,6 - 99,8	77,21	24,5 - 243,6	0,37	0,2 - 0,5	90,3	73,9 - 98,0	95,8	93,2 - 97,6	0,0466

continua

Tabela 11A – Valores do TSHneo e coordenadas da curva ROC.

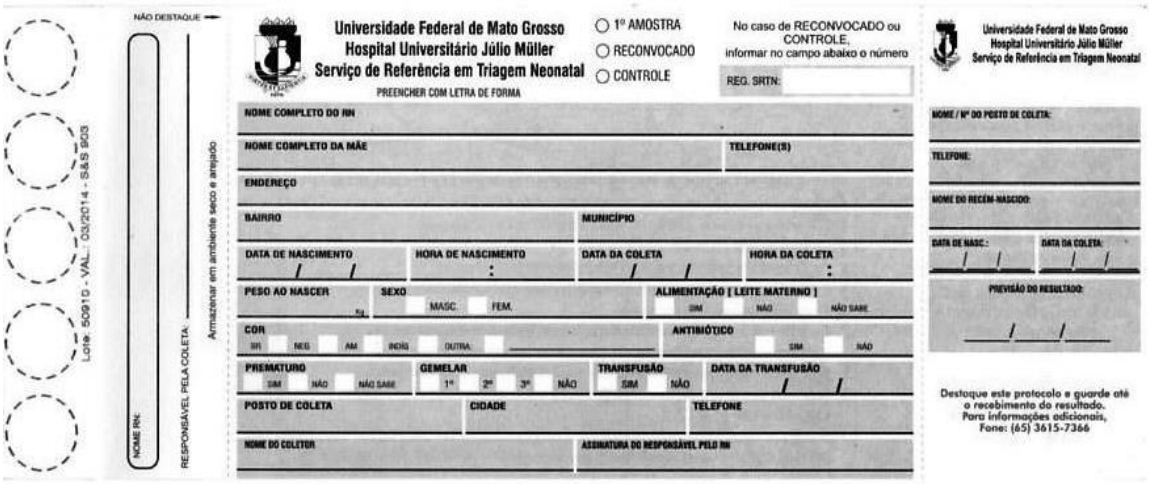
conclusão

Valores do TSHneo	Sensib// [1]	IC 95%	Espec// [2]	IC 95%	RV [3] Positivo	IC 95%	RV Negativo	IC 95%	VPP [4]	IC 95%	VPN [5]	IC 95%	Custos
>18,3	61,36	45,5 - 75,6	99,18	97,6 - 99,8	74,45	23,5 - 235,4	0,39	0,3 - 0,6	90,0	73,1 - 98,0	95,5	92,9 - 97,4	0,0490
>19,3	61,36	45,5 - 75,6	99,45	98,0 - 99,9	111,68	27,5 - 453,7	0,39	0,3 - 0,6	93,1	76,8 - 99,2	95,5	92,9 - 97,4	0,0466
>20,1	59,09	43,2 - 73,7	99,45	98,0 - 99,9	107,55	26,4 - 437,8	0,41	0,3 - 0,6	92,9	76,1 - 99,2	95,3	92,6 - 97,2	0,0490
>20,2	59,09	43,2 - 73,7	99,73	98,5 - 100,0	215,09	29,9 - 1546,5	0,41	0,3 - 0,6	96,3	81,0 - 99,9	95,3	92,6 - 97,2	0,0466
>20,8	56,82	41,0 - 71,7	99,73	98,5 - 100,0	206,82	28,7 - 1489,2	0,43	0,3 - 0,6	96,2	80,4 - 99,9	95,0	92,3 - 97,0	0,0490
>20,9	54,55	38,8 - 69,6	99,73	98,5 - 100,0	198,55	27,5 - 1432,0	0,46	0,3 - 0,6	96,0	79,1 - 99,9	94,8	92,1 - 96,8	0,0515
>23,3	52,27	36,7 - 67,5	99,73	98,5 - 100,0	190,27	26,3 - 1374,7	0,48	0,4 - 0,7	95,8	78,3 - 99,9	94,5	91,8 - 96,6	0,0539
>23,4	50,00	34,6 - 65,4	99,73	98,5 - 100,0	182,00	25,1 - 1317,5	0,50	0,4 - 0,7	95,7	77,4 - 99,9	94,3	91,5 - 96,4	0,0564
>29,7	47,73	32,5 - 63,3	99,73	98,5 - 100,0	173,73	23,9 - 1260,3	0,52	0,4 - 0,7	95,5	77,2 - 99,9	94,0	91,2 - 96,2	0,0588
>30,8	47,73	32,5 - 63,3	100,00	99,0 - 100,0			0,52	0,4 - 0,7	100,0	83,9 - 100,0	94,1	91,2 - 96,2	0,0564
>35,4	45,45	30,4 - 61,2	100,00	99,0 - 100,0			0,55	0,4 - 0,7	100,0	83,2 - 100,0	93,8	90,9 - 96,0	0,0588
>40,7	43,18	28,3 - 59,0	100,00	99,0 - 100,0			0,57	0,4 - 0,7	100,0	82,4 - 100,0	93,6	90,7 - 95,8	0,0613
>101	40,91	26,3 - 56,8	100,00	99,0 - 100,0			0,59	0,5 - 0,8	100,0	81,5 - 100,0	93,3	90,4 - 95,6	0,0637
>104	38,64	24,4 - 54,5	100,00	99,0 - 100,0			0,61	0,5 - 0,8	100,0	80,5 - 100,0	93,1	90,1 - 95,4	0,0662
>107	36,36	22,4 - 52,2	100,00	99,0 - 100,0			0,64	0,5 - 0,8	100,0	79,4 - 100,0	92,9	89,8 - 95,2	0,0686
>123,5	34,09	20,5 - 49,9	100,00	99,0 - 100,0			0,66	0,5 - 0,8	100,0	78,2 - 100,0	92,6	89,6 - 95,0	0,0711
>144	31,82	18,6 - 47,6	100,00	99,0 - 100,0			0,68	0,6 - 0,8	100,0	76,8 - 100,0	92,4	89,3 - 94,8	0,0735
>151	29,55	16,8 - 45,2	100,00	99,0 - 100,0			0,70	0,6 - 0,9	100,0	75,3 - 100,0	92,2	89,0 - 94,6	0,0760
>181	27,27	15,0 - 42,8	100,00	99,0 - 100,0			0,73	0,6 - 0,9	100,0	73,5 - 100,0	91,9	88,8 - 94,4	0,0784
>198	25,00	13,2 - 40,3	100,00	99,0 - 100,0			0,75	0,6 - 0,9	100,0	71,5 - 100,0	91,7	88,5 - 94,2	0,0809
>200	22,73	11,5 - 37,8	100,00	99,0 - 100,0			0,77	0,7 - 0,9	100,0	69,2 - 100,0	91,5	88,3 - 94,0	0,0833
>202	20,45	9,8 - 35,3	100,00	99,0 - 100,0			0,80	0,7 - 0,9	100,0	66,4 - 100,0	91,2	88,0 - 93,8	0,0858
>215	18,18	8,2 - 32,7	100,00	99,0 - 100,0			0,82	0,7 - 0,9	100,0	63,1 - 100,0	91,0	87,8 - 93,6	0,0882
>251	0,00	0,0 - 8,0	100,00	99,0 - 100,0			1,00	1,0 - 1,0			89,2	85,8 - 92,1	0,108

[1]Sensib// = sensibilidade; [2]Espec// = especificidade; [3]RV = razão de verossimilhança; [4]VPP = valor preditivo positivo; [5]VPN = valor preditivo negativo

ANEXO B – FORMULÁRIOS

Figura 1B – Ficha de coleta para o teste do pezinho.


NÃO DESTAQUE
Lote: 50910 - VAL.: 03/2014 - S&S 903
NOME RN:
RESPONSÁVEL PELA COLETA:
Armazenar em ambiente seco e arejado

Universidade Federal de Mato Grosso
Hospital Universitário Júlio Müller
Serviço de Referência em Triagem Neonatal
PREENCHER COM LETRA DE FORMA

○ 1º AMOSTRA
○ RECONVOCADO
○ CONTROLE

No caso de RECONVOCADO ou CONTROLE, informar no campo abaixo o número
REG. SRTN:

NOME COMPLETO DO RN
NOME COMPLETO DA MÃE | TELEFONE(S)
ENDEREÇO
BAIRRO | MUNICÍPIO
DATA DE NASCIMENTO / / | HORA DE NASCIMENTO : | DATA DA COLETA / / | HORA DA COLETA :
PESO AO NASCER Kg | SEXO MASC. FEM. | ALIMENTAÇÃO [LEITE MATERNO] SIM NÃO NÃO SABE
COR BR NEG AM INDIG OUTRA: | ANTIBIÓTICO SIM NÃO
PREMATURO SIM NÃO NÃO SABE | GEMELAR 1º 2º 3º NÃO | TRANSFUSÃO SIM NÃO | DATA DA TRANSFUSÃO / /
POSTO DE COLETA | CIDADE | TELEFONE
NOME DO COLETOR | ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELO RN

Universidade Federal de Mato Grosso
Hospital Universitário Júlio Müller
Serviço de Referência em Triagem Neonatal

NOME / Nº DO POSTO DE COLETA:
TELEFONE:
NOME DO RECÉM-NASCIDO:
DATA DE NASC.: / / | DATA DA COLETA: / /
PREVISÃO DO RESULTADO: / /

Destaque este protocolo e guarde até o recebimento do resultado.
Para informações adicionais,
Fone: (65) 3615-7366

Fonte: Manual de procedimentos para postos de coleta do teste do pezinho/HUJM/SRTN, 2013.

Quadro 1B – Ficha de coleta dos dados das crianças do grupo I.

FICHA DE COLETA DE DADOS
CONTROLE

Dados referentes ao TESTE DO PEZINHO do paciente CASO

1. Nome do CASO _____
2. Registro_____
3. Número da etiqueta_____

Dados referentes à IDENTIFICAÇÃO do RN-CONTROLE

4. Número do CONTROLE _____
5. Nome _____
6. Cidade _____
7. DN ____ /____ /_____
8. Cor ____ (branco=1 ; não branco=2)
9. Sexo ____ (masculino=1 ; feminino=2)
10. Peso de Nascimento _____ gramas

Dados referentes ao TESTE DO PEZINHO do RN-CONTROLE

11. Número da etiqueta_____
12. Data da Coleta ____ /____ /_____
13. Idade da Coleta _____ dias (*cálculo pelo BD=banco de dados*)
14. Data da Entrada do Exame ____ /____ /_____
15. Data do Resultado do Exame ____ /____ /_____
16. Data da Liberação do Exame ____ /____ /_____
17. Idade na Época da Liberação de Resultado do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
18. Tempo entre a Coleta e a Entrada do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
19. Tempo entre a Coleta e o Resultado do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
20. Tempo entre a Coleta e a Liberação do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
21. Tempo entre a Entrada e o Resultado do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
22. Tempo entre a Entrada e a Liberação do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
23. Tempo entre o Resultado e a Liberação do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
24. Resultado do TSH Neonatal _____ µUI/mL

Quadro 2B – Ficha de coleta dos dados das crianças do grupo II.

FICHA DE COLETA DE DADOS

1. Condição do paciente: CASO (1)

Dados referentes à IDENTIFICAÇÃO do paciente

2. Nome_____
3. Registro_____
4. Cidade _____
5. DN _____ /_____ /_____
6. Cor ____ (branco=1 ; não branco=2)
7. Sexo ____ (masculino=1 ; feminino=2)
8. Peso de Nascimento _____ gramas
9. Peso no dia da Consulta _____ gramas

Dados referentes ao TESTE DO PEZINHO

10. Etiqueta do teste do pezinho _____
11. Data da Coleta _____ /_____ /_____
12. Idade da Coleta _____ dias (*cálculo pelo BD=banco de dados*)
13. Data da Entrada do Exame _____ /_____ /_____
14. Data do Resultado do Exame _____ /_____ /_____
15. Data da Emissão do Resultado do Exame _____ /_____ /_____
16. Data da Reconvocação para a REColeta do Exame _____ /_____ /_____ (se houver)
17. Data da 1ª Consulta _____ /_____ /_____
18. Tempo entre a Coleta e a Entrada do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
19. Tempo entre a Coleta e o Resultado do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
20. Tempo entre a Entrada e o Resultado do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
21. Tempo entre o Resultado e a Emissão do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
22. Tempo entre a Coleta e a 1ª Consulta _____ dias (*cálculo pelo BD*)
23. Tempo entre a Resultado e a 1ª Consulta _____ dias (*cálculo pelo BD*)
24. Tempo entre a REColeta e a Entrada do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*) *(se houver)
25. Tempo entre a REColeta e o Resultado do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*) *(se houver)
26. Tempo entre a Entrada e o Resultado da REColeta _____ dias (*cálculo pelo BD*) *(se houver)
27. Tempo entre o Resultado e a Emissão da REColeta _____ dias (*cálculo pelo BD*) *(se houver)
28. Tempo entre a REColeta e a 1ª Consulta _____ dias (*cálculo pelo BD*) *(se houver)
29. Idade na Época da Emissão de Resultado do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
30. Idade na Época da Reconvocação para a Recoleta do Exame _____ dias (*cálculo pelo BD*)
31. 1º Resultado do TSH Neonatal _____ UI/mL
32. 2º Resultado do TSH Neonatal _____ UI/mL (*se houve reconvocação*)

Dados referentes aos VALORES LABORATORIAIS

33. Data quando cadastrou exame confirmatório de HC _____ /_____ /_____
34. Data quando liberou o exame confirmatório de HC _____ /_____ /_____
35. Tempo entre a coleta TP e liberação do exame confirmatório _____ dias (*cálculo pelo BD*)
36. Idade na Época da confirmação laboratorial de HC _____ dias (*cálculo pelo BD*)
37. TSH *CONFIRMATÓRIO* no soro _____ µUI/mL
38. T4 livre *CONFIRMATÓRIO* no soro _____ ng/dL
39. T4 Total *CONFIRMATÓRIO* no soro _____ µg/dL
40. USG de Tireóide ____ (normal=0 ; alterada=1)(Data _____ /_____ /_____)
41. SE alterada, qual? ____ (não visualizada=1 ; dimensões reduzidas=2 ; dimensões aumentadas=3)
42. Tem alteração da ecotextura? ____ (sim=1 ; não=2)
43. Data em que realizou a USG _____ /_____ /_____
44. Idade na época em que realizou a USG _____ (*cálculo pelo BD*)

continua

Quadro 2B – Ficha de coleta dos dados das crianças do grupo II.

conclusão

Dados referentes ao EXAME CLÍNICO

45. Queda do Coto Umbilical _____ dias de vida
46. Icterícia Neonatal _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
    Quanto tempo durou a Icterícia? _____ (inferior 10 dias=1 ; entre 10 e 15 dias=2 ; superior 15 dias=3)
47. Pele Seca _____ Áspera _____ Moteada _____ Fria _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
48. Letargia _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
49. Edema Periorbitário _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
50. Edema Palpebral _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
51. Rouquidão _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
52. Constipação _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
53. Palidez Cutânea _____ Palidez de Mucosa _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
54. Dificuldade de Alimentação _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
55. Ponte Nasal Deprimida _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
56. Língua Protrusa _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
57. Macroglossia _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
58. Cabelo Grosso/Áspero _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
59. Hipotonia _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
60. Hiporreflexia _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
61. Bradicardia _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
62. Bócio _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
63. Massa Lingual _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
64. Fontanela Anterior Ampla _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
65. Fontanela Posterior Ampla _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
66. Suturas Amplas _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
67. Distensão Abdominal _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
68. Hérnia Umbilical _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
69. Hérnia Inguinal _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)
70. Sopro Cardíaco _____ (sim=1 ; não=2 ; ignorado=9)

Figura 2B – Protocolo de aprovação do projeto de pesquisa do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal de Mato Grosso.

Ministério da Educação
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller
Registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em 25/08/97

TERMO DE APROVAÇÃO ÉTICA
DE PROJETO DE PESQUISA

REFERÊNCIA: Projeto de protocolo Nº 940/CEP- HUJM/2010

"COM PENDÊNCIAS" ☐

APROVADO "ad referendum" ☐

APROVAÇÃO FINAL ☒

NÃO APROVADO ☐

O projeto de pesquisa intitulado: **"Avaliação dos níveis de corte de TSH na triagem neonatal para a detecção e diagnóstico de hipotireoidismo congênito no Estado de Mato Grosso,"** encaminhada pelo (a) pesquisador (a) **Stela Maris Silvestrin** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM, em reunião realizada dia 13/10/2010 que concluiu pela aprovação final, tendo em vista que atende a Resolução CNS 196/96 do Ministério da Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos.

Cuiabá, 13 de Outubro de 2010.

Profa. Dra. Shirley Ferreira Pereira
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM

Hospital Universitário Júlio Müller
Avenida Fernando Corrêa da Costa,Nº 2367 Bairro Boa Esperança - Cuiabá –MT, Brasil
CCBS I – 1º Piso – Universidade Federal de Mato Grosso
Fone: 65-3615-8254. e-mail: cephujm@cpd.ufmt.br
http://www.ufmt.br/cep_hujm

Figura 3B – Protocolo de aprovação do projeto de pesquisa da Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

1005

MEDICINA

USP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **19.07.11** tomou ciência do Projeto nº **307/11** intitulado "**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE CORTE DE TSH NA TRIAGEM NEONATAL PARA A DETECÇÃO E DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREODISMO CONGÊNITO NO ESTADO DE MATO GROSSO**", vinculado à pós-graduação do Departamento de Pediatria, que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller, onde o projeto será executado.

Pesquisador(a) Responsável: Cléa Rodrigues Leone
Pesquisador(a) Executante : Stela Maris Silvestrin

CEP-FMUSP, 19 de julho de 2011.

Prof. Dr.Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
cep.fmusp@hcnet.usp.br - 3061-8004