



ARTIGO ORIGINAL

Detecting congenital hypothyroidism with newborn screening: the relevance of thyroid-stimulating hormone cutoff values[☆]



Stela Maris Silvestrin^{a,*}, Claudio Leone^b e Cléa Rodrigues Leone^c

^a Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Cuiabá, MT, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Saúde Materno-Infantil, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 16 de fevereiro de 2016; aceito em 4 de julho de 2016

KEYWORDS

Congenital hypothyroidism;
Newborn screening;
Neonatal screening;
Thyrotropin

Abstract

Objectives: To assess the prevalence of congenital hypothyroidism and the ability of various neonatal thyroid-stimulating hormone (TSHneo) cutoff values to detect this disease.

Methods: This cohort study was based on the retrospective collection of information available from the Reference Service for Newborn Screening database for all live births from January 1, 2010, to December 31, 2012, assessed using the Newborn Screening Program of a Brazilian state. The infants were divided into two groups: I–Control: infants with normal newborn screening tests and II–Study: infants with congenital hypothyroidism. Analysis included comparing the TSHneo levels from both groups. A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to assess the TSHneo cutoff values.

Results: Using a TSHneo cutoff value of 5.0 μ IU/mL, 50 out of 111,705 screened infants had diagnosis of congenital hypothyroidism (prevalence 1:2234 live births). The ROC curve showed that TSHneo value of 5.03 μ IU/mL had 100% sensitivity and the greatest associated specificity (93.7%). The area under the curve was 0.9898 ($p < 0.0001$).

Conclusions: The ROC curve confirmed that the TSHneo cutoff value of 5.0 μ IU/mL adopted by the Newborn Screening Program of a Brazilian state was the most appropriate for detecting congenital hypothyroidism and most likely explains the high prevalence that was found.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.07.006>

[☆] Como citar este artigo: Silvestrin SM, Leone C, Leone CR. Detecting congenital hypothyroidism with newborn screening: the relevance of thyroid-stimulating hormone cutoff values. J Pediatr (Rio J). 2017;93:274–80.

* Autor para correspondência.

E-mail: silvestrin.stelamaris@gmail.com (S.M. Silvestrin).

PALAVRAS-CHAVE

Hipotireoidismo congênito;
Triagem de recém-nascidos;
Triagem neonatal;
Tirotropina

Detecção de hipotireoidismo congênito pela triagem neonatal: a relevância dos valores de corte de hormônio estimulante da tireoide

Resumo

Objetivos: Avaliar a prevalência do hipotireoidismo congênito e a capacidade de vários valores de corte do hormônio estimulante da tireoide de neonatos (TSHneo) para detectar essa doença. **Métodos:** Este estudo de coorte teve como base a coleta retrospectiva de informações disponíveis no banco de dados do Serviço de Referência em Triagem Neonatal de todos os nascidos vivos de 1^o de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012, avaliados no Programa de Triagem Neonatal de um estado brasileiro. Os neonatos foram divididos em dois grupos: I – Controle: neonatos com testes de triagem neonatal normais e II – Estudo: neonatos com hipotireoidismo congênito. A análise incluiu a comparação entre os níveis de TSHneo dos dois grupos. Uma curva do poder discriminante do teste (ROC) foi criada para avaliar os diferentes valores de corte de TSHneo.

Resultados: Utilizando um valor de corte de TSHneo de 5,0 IU/mL, 50 dos 111.705 neonatos examinados foram diagnosticados com hipotireoidismo congênito (prevalência de 1:2.234 nascidos vivos). A curva ROC mostrou que o valor do TSHneo de 5,03 IU/mL possuía sensibilidade de 100% e a maior especificidade relacionada (93,7%). A área abaixo da curva foi 0,9898 ($p < 0,0001$).

Conclusões: A curva ROC confirmou que o valor de corte de TSHneo de 5,0 IU/mL adotado pelo Programa de Triagem Neonatal de um estado brasileiro foi o mais adequado na detecção do hipotireoidismo congênito e provavelmente explica a alta prevalência constatada.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O hipotireoidismo congênito (HC) é um distúrbio endócrino pediátrico comum^{1,2} que pode causar retardo mental.^{3,4} A importância do diagnóstico e tratamento precoces para evitar dano cerebral irreparável^{4,5} e atraso no crescimento^{3,6} justificou o estabelecimento de programas de triagem neonatal (PTOs) para detecção de HC.^{4,7} Esses PTOs mostraram-se ter um bom custo-benefício para toda a sociedade.^{8,9}

A medição da concentração do hormônio estimulante da tireoide (TSH) é considerada a melhor estratégia de teste de triagem na detecção do HC primário,⁴ pois ele mostra alta sensibilidade^{4,10} e precisão.¹¹ Contudo, a detecção do HC depende diretamente do valor de corte de TSH (TSHneo),^{4,12} que varia entre os diferentes PTOs^{13,14} e pode ter uma influência sobre a taxa de reconvocação.¹³ De acordo com a comprovação disponível, muitos casos de HC não seriam detectados caso o valor de corte de TSHneo fosse aumentado.^{9,15} Por outro lado, a redução do valor de corte exige uma avaliação criteriosa prévia da qualidade do trabalho laboratorial¹⁵ e dos custos do programa de triagem.^{4,9} Os critérios usados na escolha do valor de corte de TSHneo para detectar HC devem ser adaptados à definição da doença-alvo.⁴

Alguns programas em todo o mundo diminuíram o valor de corte dos testes de triagem^{5,7} para aumentar a sensibilidade do ensaio.¹⁶ De acordo com isso, os valores de corte próximos de 10,0 μ IU/mL^{2,8} ou abaixo de 5,0 μ IU/mL^{3,17} ou 4,5 μ IU/mL¹⁸ são usados em vários PTOs em todo o mundo para melhorar a detecção de crianças em risco.

A prevalência do HC no Brasil é aproximadamente um caso por 2.500 nascidos vivos; foi observada uma variação regional e, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil de 2010, um valor do TSH acima de 15,0 μ IU/mL por ensaio imunométrico deve ser considerado positivo.¹⁹

Como a eficiência de qualquer PTO depende de sua capacidade de abranger a maior população possível e detectar o maior número de casos, é necessária a obtenção confiável dos valores do TSH para maximizar a detecção dos casos de HC. Contudo, a falta de concordância sobre os valores de corte de TSH na literatura torna essa tarefa difícil. Desde novembro de 2009, o valor do TSHneo de 5,0 μ IU/mL é o ponto de corte adotado pelo PTO no Mato Grosso (MT), Brasil. Consequentemente, este estudo visou a avaliar a capacidade de detecção do HC de vários valores de corte de TSHneo e seus efeitos sobre o programa de triagem atual.

Métodos**Modelo e população do estudo**

Estudo transversal incorporado a um estudo de coorte com base nas informações retrospectivas coletadas do banco de dados do Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) no MT de todos os nascidos vivos, 2010-2012, que foram avaliados pelo PTO-MT. Os dados também foram coletados dos prontuários clínicos de todos os indivíduos com todas as formas de HC.

Os neonatos incluídos no estudo foram divididos em dois grupos: Grupo I – grupo de controle (n = 220), neonatos com

triagem neonatal normal (TNN) e Grupo II – grupo de estudo (n = 44), neonatos com HC confirmado, ou seja, TSH sérico superior a 10,0 $\mu\text{IU/mL}$ e níveis de tiroxina livre normais ou baixos (T4), de acordo com os valores de referência laboratoriais. Para cada criança incluída no grupo de estudo, havia cinco neonatos com TNNs normais incluídos no grupo de controle.

As crianças no Grupo I foram aceitas no programa imediatamente antes do caso e corresponderam ao Grupo II, eles nasceram no mesmo mês e, ao nascer, pesavam ≥ 2.500 gramas. Foram coletadas amostras na TNN desses neonatos quando eles tinham dois a seis anos. Possíveis participantes foram excluídos do Grupo I quando a amostra na TNN continuou no local de coleta por mais de 30 dias ou os dados do teste estavam incompletos.

Os neonatos com HC confirmado e peso ao nascer ≥ 2.500 gramas foram incluídos no Grupo II independentemente da data de coleta da triagem neonatal. A idade na época da coleta da TNN não foi pareada entre os dois grupos. Foram excluídos os neonatos cujas amostras da TNN foram coletadas 24 horas após o nascimento ou que apresentaram comorbidades e/ou uso de medicações que provavelmente interferiram nos resultados laboratoriais.

De acordo com as orientações do PTO, recomenda-se que a coleta de amostras de sangue seja feita por punção do calcanhar quando o neonato está com três a cinco dias; uma gota de sangue é coletada em papel-filtro (Schleicher & Schuell, 903) e enviada para o laboratório no SRTN do MT para medição da concentração de TSH na mancha de sangue.

O valor de corte de TSHneo foi estabelecido em 5,0 $\mu\text{IU/mL}$. Os valores iguais ou inferiores a 5,0 $\mu\text{IU/mL}$ foram considerados normais, os valores entre 5,0 e 15,0 $\mu\text{IU/mL}$ foram reavaliados por meio de uma nova amostra de coleta e os pacientes com valores superiores a 15,0 $\mu\text{IU/mL}$ foram encaminhados para confirmação do diagnóstico. Aqueles com concentrações de TSHneo acima de 5,0 $\mu\text{IU/mL}$ na nova amostragem também foram encaminhados para o SRTN para avaliação adicional.

A prevalência do HC foi calculada como a proporção de nascidos vivos com um diagnóstico confirmado por ano com relação ao número de nascidos vivos submetidos a uma TNN no mesmo ano. O número de testes feitos durante o período do estudo foi obtido do SRTN e o número de nascidos vivos no período correspondente foi obtido da Secretaria da Saúde do Estado do Mato Grosso e o do Departamento do Sistema Único de Saúde (DATASUS), Brasil.

Não houve exigências para o consentimento livre informado, pois não houve mudança no procedimento médico, nenhuma amostra de sangue adicional foi obtida e os participantes não foram identificados e pelo fato de que este foi um estudo de revisão de prontuários e a autorização dessa consulta aos prontuários médicos foi fornecida pelo diretor clínico do hospital. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa Humana de nossa instituição Hospital Universitário Júlio Müller, Universidade Federal do Mato Grosso, em 13 de outubro de 2010 sob o n° 940/CEP-HUJM/2010, pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), pelo diretor clínico do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, em 19 de julho de 2011 sob o n° 307/11.

Métodos bioquímicos

A concentração de TSH na mancha de sangue foi medida com um ensaio imunofluorométrico de tempo resolvido com AutoDELFLIA® (Perkin Elmer®, Turku, Finlândia). Para casos com valores acima do valor de corte estabelecido de 5,0 $\mu\text{IU/mL}$, foi feito um segundo ensaio e os resultados relatados correspondem à média de ambas as medições. De acordo com a sensibilidade do método, a maior concentração detectável foi 250,00 $\mu\text{IU/mL}$; valores mais elevados foram relatados em $>250,00 \mu\text{IU/mL}$ e, para análise, considerados 251,00 $\mu\text{IU/mL}$.

Para garantir a uniformidade e equivalência dos resultados, as miliunidades internacionais por mililitro ($\mu\text{IU/L}$) foram expressas como microunidades internacionais por litro ($\mu\text{IU/mL}$). Foi usado um ensaio quimioluminescente (ADVIA Centaur® XP Immunoassay System, Siemens, Alemanha) para medição das concentrações séricas de TSH ($\mu\text{IU/mL}$) e os resultados foram interpretados de acordo com os valores de referência por idade, ou seja, até 25.000 $\mu\text{IU/mL}$ na primeira semana de vida e de 0,800 a 6.000 $\mu\text{IU/mL}$ da segunda semana até 11 meses de vida. A concentração sérica de T4 livre (ng/dL) foi medida com o método de quimioluminescência (ADVIA Centaur® XP Immunoassay System, Siemens, Alemanha), e o valor de referência variou de 0,70 a 1,80 ng/dL, para adultos e crianças, de acordo com os valores de referência fornecidos pelo laboratório de apoio.

Análise estatística

Com base nos dados de prevalência da doença fornecidos pelo PTO-MT, $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,20$ (potência de 80%); se considerarmos uma área na curva ROC de 90% e um intervalo de confiança (IC) de 70 a 100%, o tamanho da amostra foi inicialmente calculado em 45 casos confirmados de HC. Esse número foi atingido no período escolhido para o estudo e, após a aplicação dos critérios de exclusão, 44 crianças foram analisadas com diagnóstico confirmado de HC (grupo de estudo). Foram incluídos 220 neonatos com TNN normal no grupo de controle.

Além dos neonatos incluídos no Grupo 1 e Grupo II, para criar a curva ROC, os neonatos com resultados falso-positivos também foram incluídos (n = 24), bem como cinco neonatos com TNN normal para cada resultado falso-positivo (n = 120).

A sensibilidade, especificidade, o valor preditivo positivo e negativo e o índice de probabilidade correspondente a vários valores de TSHneo foram então calculados com o Microsoft® Excel (Microsoft®, versão 2007, EUA) e o software Stata® (StataCorp. 2011. *Stata Statistical Software*: versão 12, EUA). Dados contínuos são apresentados como medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão [DP], mínimo e máximo). Para analisar a relação entre as concentrações de TSH e TSHneo séricos, foi usado o teste de correlação de Spearman. O teste binomial Z foi usado para comparar proporções múltiplas. Para comparar o TSHneo entre os grupos, foi usado o teste de Mann-Whitney não paramétrico. O nível de significância foi estabelecido como $p < 0,05$.

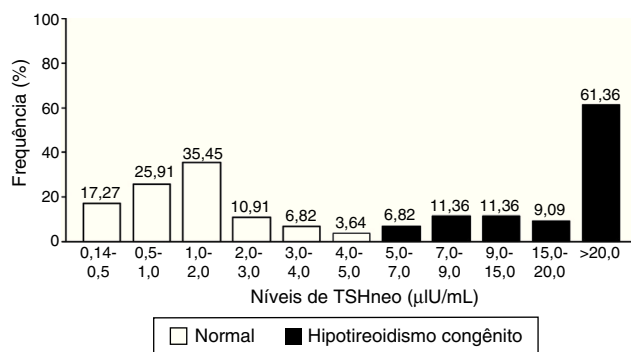


Figura 1 Distribuição do percentual de frequência de acordo com os níveis de TSH neonatal no Grupo I (n = 220) e o primeiro teste de TSH neonatal no Grupo II (n = 44) para neonatos avaliados com o Programa de Triagem Neonatal, Estado do Mato Grosso, 2010 a 2012.

Resultados

Nasceram 151.245 neonatos no MT no período do estudo e 111.705 (73,9%) foram submetidos à TNN; 50 foram diagnosticados com HC e 44 deles foram incluídos no presente estudo. A prevalência do HC foi calculada em 1:2.234.

Entre os neonatos com HC, o valor médio de TSHneo foi de 93,97 µIU/mL (DP = 98,15; mínimo de 5,10 e máximo de > 250,00 µIU/mL). O valor sérico mediano de TSH foi, por sua vez, de 101,00 µIU/mL, com uma média de 86,72 µIU/mL (DP = 52,34), e variou de 10,07 a > 150,00 µIU/mL. A média (DP) e mediana do valor de T4 livre sérico foram 0,70 ng/dL (DP = 0,39) e 0,62 ng/dL, respectivamente, variaram de 0,11 a 1,44 ng/dL.

A **figura 1** mostra a distribuição dos valores de TSHneo nos Grupos I e II. Os resultados mostram que os valores de TSHneo de 78,63% dos neonatos com TNN normal variou de 0,14 a 2,0 µIU/mL, ao passo que os valores dos 21,37% restantes variou de 2,0 a 5,0 µIU/mL. Entre os neonatos com HC, os valores de TSHneo iniciais foram maiores do que 9,0 µIU/mL em 81,81% dos casos; a grande maioria dos neonatos apresentou valores acima de 20,0 µIU/mL. A proporção de casos falso-positivo detectada com valor de corte de TSHneo de 5,0 µIU/mL correspondeu a uma proporção de 0,02%.

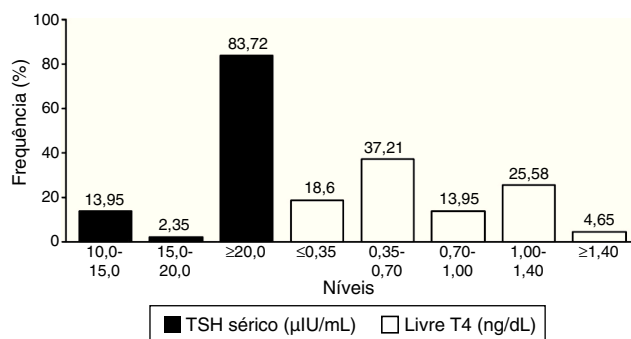
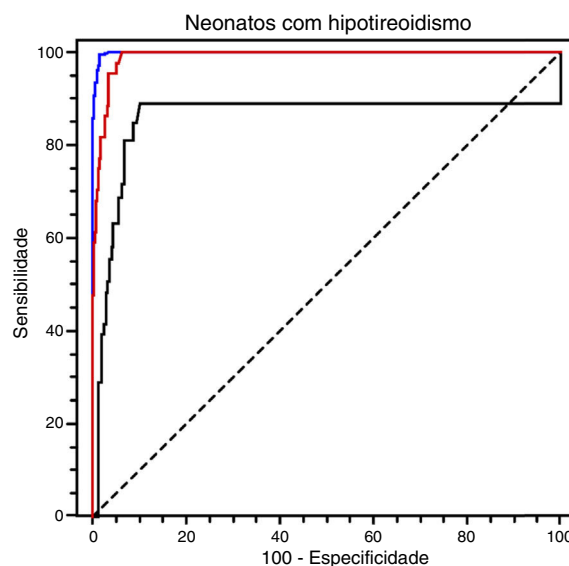


Figura 2 Distribuição do percentual de frequência de acordo com os níveis de TSH sérico e T4 livre dos neonatos (n = 43) no Grupo II avaliados com o Programa de Triagem Neonatal, Estado do Mato Grosso, 2010 a 2012.



Área na curva ROC (ACR)	0,989885
Erro padrão ^a	0,00365
Intervalo de confiança de 95% ^b	0,974645 to 0,997163
Estatística Z	134,177
P = nível de significância (area=0.5)	<0,0001
Índice J de Youden	0,9368
Critério associado ^c	>5,03
[Sensitividades (100) e especificidade (93.68)]	
Critérios ótimo ^{d,e}	>6,33
[Sensitivity (95.45) and Specificity (96.43)]	
Tamanho da amostra	408
Classificação variável	
Com hipotireoidismo congênito (1)	44
Sem hipotireoidismo congênito (0)	364
Frequência da doença, %	10,8

Figura 3 Curva ROC dos níveis de TSHneo de neonatos sem e com diagnóstico confirmado de hipotireoidismo congênito, Programa de Triagem Neonatal, Estado do Mato Grosso, 2010 a 2012.

^a Hanley & McNeil²⁰, 1982.

^b Binomial exact = Binomial exato

^c Greater specificity for a sensitivity of 100% = Maior especificidade para sensibilidade de 100%

^d Higher sensitivity and specificity associated and above 95% = Maior sensibilidade e especificidade associadas e acima de 95%

^e Taking into account disease prevalence and estimated costs: cost False Positive: 1; cost False Negative: 1; cost True Positive: 0; cost True Negative: 0 = Considerando a prevalência da doença e os custos estimados: custo Falso-positivo: 1; custo Falso-negativo: 1; custo Verdadeiro-positivo: 0; custo Verdadeiro-negativo: 0.

O valor médio de TSHneo dos neonatos com TNN normal foi de 1,40 µIU/mL (DP = 1,2; variou de 0,14 a 4,70 µIU/mL). Os valores medianos de TSHneo diferiram significativamente entre os grupos I (1,15 µIU/mL) e II (26,55 µIU/mL) (p < 0,001).

A **figura 2** mostra os resultados dos testes confirmatórios (TSH sérico e T4 livre).

Tabela 1 Percentual de distribuição de acordo com o valor de corte de TSH neonatal e a prevalência estimada de HC dos 44 neonatos no Grupo II, Programa de Triagem Neonatal, Estado do Mato Grosso, 2010-2012

TSHneo ($\mu\text{IU/mL}$)	Hipotireoidismo congênito (CH)				Prevalência estimada ^b	valor de p ^c	
	Com diagnóstico		Sem diagnóstico				Total ^a
	n	%	n	%			
> 5,0	44	100	0	-	44	1:2.539	-
> 10,0	36	81,82	8	18,18		1:3.103	< 0,001
> 15,0	31	70,45	13	29,55		1:3.603	< 0,001
> 20,0	27	61,36	17	38,64		1:4.137	< 0,001

^a Número de casos de HC detectados durante o período do estudo.

^b Com base no número de TNNs feitas durante três anos = 111.705 testes.

^c Teste de z binomial.

A curva ROC criada com os valores de TSHneo dos Grupos I e II é mostrada na figura 3.²⁰ Um valor de TSHneo de $5,03 \mu\text{IU/mL}$ mostrou a maior especificidade (96,68%; IC de 95% = 90,7 a 96,0) para uma sensibilidade de 100% (IC de 95% = 92,0 a 100,0). Um valor de corte de $6,33 \mu\text{IU/mL}$ mostrou a melhor combinação de sensibilidade (95,45%; IC de 95% = 84,5 a 99,4) e especificidade (96,45%; IC de 95% = 94,0 a 98,1) figura 3.

A tabela 1 descreve a prevalência do HC de acordo com diferentes valores de corte de TSHneo. A prevalência descrita de forma consistente com o valor de corte de TSHneo aumentou ($p < 0,001$).

Discussão

O presente estudo avaliou a capacidade de vários valores de corte de TSHneo detectarem casos de HC e avaliou os efeitos desses níveis sobre a triagem neonatal do HC em uma população avaliada com o PTO-MT. Os resultados mostraram que a prevalência do HC aumentou com o passar do tempo conforme o valor de corte de TSHneo adotado caiu. O valor de corte de TSHneo de $5,0 \mu\text{IU/mL}$ se mostrou mais efetivo na detecção do HC na população investigada.

Foram detectados 50 casos de HC durante o período do estudo. A prevalência correspondente (1:2.234) foi quatro vezes maior do que a prevalência constatada por Stranieri & Takano²¹ no mesmo PTO em 2003-2004, que foi de 1:9.448 nascidos vivos com o valor de corte de TSHneo de $15,0 \mu\text{IU/mL}$ por meio do ensaio enzimático-colorimétrico. A diferença na prevalência do HC entre os serviços de triagem neonatal que usaram diferentes métodos laboratoriais de detecção consta na literatura.²² Com um método laboratorial semelhante, Mengreli et al.⁸ constataram um aumento na prevalência do HC permanente (1:1.749 em comparação com 1:3.384) quando usados diferentes valores de corte de TSHneo.

Estudos conduzidos nos Estados Unidos mostraram que mudanças no valor de corte de TSHneo¹³ podem resultar em um aumento na prevalência do HC. Portanto, os dados relatados aqui indicam veementemente que a mudança no valor de corte de TSHneo provavelmente é o principal fator que causou o aumento na prevalência do HC no PTO em MT.

A média da concentração de TSHneo em neonatos brasileiros do Estado de Sergipe entre dois e seis dias

de vida foi de $1,33 \pm 1,08 \mu\text{IU/mL}$,²³ ou seja, semelhante à concentração de TSHneo no presente estudo ($1,40 \pm 1,02 \mu\text{IU/mL}$). Apesar da alta temperatura média no estado de MT, as variações sazonais e os efeitos associados ao armazenamento das amostras no local de coleta parecem não ter influenciado os valores de TSH no presente estudo, pois as amostras armazenadas por mais de 30 dias não foram incluídas na análise.

O valor de TSHneo foi superior a $20,0 \mu\text{IU/mL}$ em 61,36% dos neonatos com HC no presente estudo, com uma média de $93,97 \pm 98,15 \mu\text{IU/mL}$.

Esses achados estão de acordo com os relatos de Ramalho et al.,²³ que constataram valores acima de $19,70 \mu\text{IU/mL}$ em 62,5% dos neonatos com HC.

A eficiência de qualquer PTO depende da escolha dos valores de corte, que devem ter alta sensibilidade ao mesmo tempo em que mantêm a especificidade. Aumentar o valor de corte aumenta sua sensibilidade, porém também haverá um aumento nos resultados falso-positivos.²⁴

No presente estudo, o valor de corte de TSHneo de $5,0 \mu\text{IU/mL}$ detectou 50 casos de HC, dos quais muitos não teriam sido detectados com os altos valores de corte de TSH. A melhor capacidade de detectar casos de HC pode indicar o poder diagnóstico de menores níveis de corte de TSH e refletir a estruturação do PTO local. Botler et al.²⁵ analisaram os valores de corte de TSH na detecção do HC e contataram 42 casos com um valor de corte de $\geq 20,0 \mu\text{IU/mL}$ em 2005, porém 165 casos foram constatados em 2007, quando o valor de corte foi reduzido para $\geq 10,0 \mu\text{IU/mL}$. Korada et al.⁶ constataram 120 neonatos com um valor de corte de TSHneo de $6,0 \mu\text{IU/mL}$, ao contrário do estudo de Ramalho et al.,²³ no qual foram detectados oito casos de HC com valor de corte de $5,2 \mu\text{IU/mL}$.

No presente estudo, o valor de corte de TSHneo de $10,2 \mu\text{IU/mL}$, com sensibilidade de 81,82% (IC de 95%: 67,3 a 91,8) e especificidade de 98,08% (IC de 95%: 96,1 a 99,2), não teria conseguido detectar aproximadamente 18% dos neonatos examinados que necessitaram investigação diagnóstica adicional. No estudo de Tu et al.,²⁶ a sensibilidade do ponto de corte de TSHneo de $10,0 \mu\text{IU/mL}$, com o método DELFIA (sistema de imunoenensaio para programas de rastreio e diagnósticos de rotina), foi melhor (98,93%) do que a sensibilidade constatada no presente estudo; a especificidade (99,48%) foi semelhante em ambos os estudos. Aqui, com um valor de corte de TSH de $15,5 \mu\text{IU/mL}$, quase 30,0% dos

casos de HC não seriam diagnosticados devido à baixa sensibilidade do texto (68,18%; IC de 95%: 52,4 a 81,4). Contudo, os neonatos saudáveis com valores abaixo de 10,2 μ IU/mL ou 15,5 μ IU/mL seriam corretamente identificados em 98,0% dos casos.

As chances de encontrar neonatos saudáveis com valores de TSHneo de 30,8 μ IU/mL foram zero devido à alta especificidade (100%; IC de 95%: 99,0 a 100) e à sensibilidade muito baixa (47,73%, IC de 95%: 32,5 a 63,3) desse valor de corte, que não teria conseguido detectar mais de 50% dos neonatos com risco real da doença.

Não obstante essa lacuna, devido a seu valor preditivo positivo de 100%, os valores de TSHneo acima de 30,8 μ IU/mL indicaram de forma confiável a necessidade de tratamento antes da divulgação dos resultados dos testes confirmatórios, pois a doença foi confirmada em todos os neonatos que apresentaram valores acima desse nível. Segundo Léger et al.,⁴ quando os valores de TSHneo estão acima de $\geq 40,0$, recomenda-se iniciar tratamento após a coleta de uma boa amostra venosa, sem esperar o resultado dos testes confirmatórios.

No presente estudo, os valores de corte de TSHneo de 15,0 e 20,0 μ IU/mL não teriam conseguido detectar 30% e 40%, respectivamente, dos neonatos examinados que necessitaram confirmação da doença. Barone et al.¹⁸ constaram que, em 24,4% dos neonatos com HC e valores de TSHneo na extremidade inferior da abrangência, seus valores variaram entre 4,5 e 5,4 μ IU/mL. No presente estudo, 6,82% dos neonatos com HC mostraram valores de TSHneo de 5,0 a 7,0 μ IU/mL.

Essa análise teve como base um valor de corte de TSH de 5,0 μ IU/mL, cuja precisão é mostrada pela curva ROC (área abaixo da curva = 98,98% e um $p < 0,0001$). Além disso, esse valor de corte mostrou sensibilidade de 100% e especificidade associada de 93,68%. Considerando o resultado equivalente dessas duas medidas, o índice de Youden de 0,9368 indicou que a escolha do valor de corte de TSHneo provavelmente está correto, pois ele foi associado à melhor proporção de classificação errada.

Uma das limitações do estudo é a não inclusão das crianças submetidas a triagem por meio do sistema de saúde privado e contratado e até mesmo uma pequena proporção que não fez o exame. Contudo, devemos enfatizar que foram incluídos todos os nascidos vivos no sistema público de saúde submetido à TNN. A outra limitação está relacionada ao fato de que alguns neonatos ainda não foram reavaliados para identificar uma forma transitória de HC, pois eles ainda têm menos de três anos.

Os resultados obtidos sugerem que, na população de neonatos examinados para HC com o PTO-MT, o baixo valor de corte de TSHneo adotado pode ter contribuído para a alta prevalência da doença constatada. Este estudo mostra que o limite atual de TSHneo no PTO-MT em termos de custo-benefício é o ponto de corte mais adequado para detectar HC e conseguiu detectar todos os casos de HC, inclusive aquelas formas mais leves da doença. Porém, por outro lado, esse protocolo aumentou a ocorrência de testes falso-positivos associada ao aumento dos efeitos psicológicos sobre a ansiedade dos pais. Essa proporção de falso-positivo pode ser uma limitação ao valor de corte de TSHneo de 5,0 μ IU/mL, porém, correspondendo a essa pequena proporção (0,02%), não contribuiu para o aumento

dos custos do programa. A possibilidade de detectar o maior número possível de casos da doença justificou a adoção desse valor de corte.

Infelizmente, independentemente de os casos leves adicionais de HC detectados dessa forma associados a uma redução no desempenho cognitivo serem conhecidos e, portanto, necessitar de avaliação e garantia de aumento significativo nos custos de reconvocação, ele é controverso no presente estudo. Segundo Léger et al.,⁴ o objetivo de uma triagem neonatal deve ser detectar todas as formas de HC primário, principalmente os mais graves. Além disso, são necessários estudos adicionais para avaliar o custo-benefício de adotar valores de corte mais baixos de TSHneo para o programa estadual.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Baserga M, Pullano MN. Congenital hypothyroidism in Calabria: epidemiological and clinical aspects. *Ann Ist Super Sanita.* 2009;45:443–6.
2. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2014;164:1296–302.
3. Büyükgöbeç A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5 Suppl. 1:8–12.
4. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:363–84.
5. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E, et al. 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;98:1403–8.
6. Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child.* 2010;95:169–73.
7. 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;80:185–92.
8. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4283–90.
9. Shamshiri AR, Yarahmadi S, Forouzanfar MH, Haghdoost AA, Hamzehloo G, Holakouie Naieni K. Evaluation of current guthrie TSH cut-off point in Iran congenital hypothyroidism screening program: a cost-effectiveness analysis. *Arch Iran Med.* 2012;15:136–41.
10. Pollitt RJ, Wales JK. Newborn screening for congenital hypothyroidism: improved assay performance has created an evidence gap. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:S201–3.
11. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:17.

12. LaFranchi SH. Increasing incidence of congenital hypothyroidism: some answers, more questions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2395–7.
13. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:S225–33.
14. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2959–67.
15. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:739–45.
16. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C. Screening for congenital hypothyroidism: comparison of borderline screening cut-off points and the effect on the number of children treated with levothyroxine. *Eur Thyroid J.* 2013;2:180–6.
17. 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;96:2422–9.
18. Barone B, Lopes CL, Tyszler LS, do Amaral VB, Zarur RH, Paiva VN, et al. Evaluation of TSH cutoff value in blood-spot samples in neonatal screening for the diagnosis of congenital hypothyroidism in the Programa Primeiros Passos – IEDE/RJ. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57:57–61.
19. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 56. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Hipotireoidismo Congênito; 2010. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0056_29_01_2010.html [cited 23.03.10].
20. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143:29–36.
21. Stranieri I, Takano OA. Evaluation of the Neonatal Screening Program for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in the State of Mato Grosso, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53:446–52.
22. Hertzberg V, Mei J, Therrell BL. Effect of laboratory practices on the incidence rate of congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2010;125:548–53.
23. Ramalho AR, Ramalho RJ, Oliveira CR, Santos EG, Oliveira MC, Aguiar-Oliveira MH. Neonatal screening program for congenital hypothyroidism in northeast of Brazil: criteria, diagnosis and results. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:617–27.
24. Diaz R. Screening: sensitivity versus specificity: neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:534.
25. Botler J, Camacho LA, Cruz MM. Phenylketonuria, congenital hypothyroidism and haemoglobinopathies: public health issues for a Brazilian newborn screening program. *Cad Saúde Pública.* 2012;28:1623–31.
26. Tu WJ, Cai J, Shi XD. Newborn screening for inborn errors of metabolism in Beijing, China: 22 years of experience. *J Med Screen.* 2011;18:213–4.